

## **S2k-Leitlinie zur fachärztlichen Diagnostik und Therapie von Asthma 2023**

herausgegeben von der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.

Marek Lommatzsch <sup>1</sup>, Carl-Peter Criege <sup>2</sup>, Carmen De Jong <sup>3</sup>, Monika Gappa <sup>4</sup>, Christian Geßner <sup>5</sup>, Michael Gerstlauer <sup>6</sup>, Nina Hämäläinen <sup>7</sup>, Peter Haidl <sup>8</sup>, Eckard Hamelmann <sup>9</sup>, Fritz Horak <sup>10</sup>, Marco Idzko <sup>11</sup>, Atanas Ignatov <sup>12</sup>, Andreas Rembert Koczulla <sup>13, 33</sup>, Stephanie Korn <sup>14</sup>, Michael Köhler <sup>15</sup>, Christiane Lex <sup>16</sup>, Jochen Meister <sup>17</sup>, Katrin Milger-Kneidinger <sup>18</sup>, Dennis Nowak <sup>19</sup>, Monika Nothacker <sup>20</sup>, Oliver Pfaar <sup>21</sup>, Wolfgang Pohl <sup>22</sup>, Alexandra M. Preisser <sup>23</sup>, Klaus F. Rabe <sup>24</sup>, Josef Riedler <sup>25</sup>, Olaf Schmidt <sup>26</sup>, Jens Schreiber <sup>27</sup>, Antje Schuster <sup>28</sup>, Maren Schuhmann <sup>29</sup>, Thomas Spindler <sup>30</sup>, Christian Taube <sup>31</sup>, Johann Christian Virchow <sup>1</sup>, Christian Vogelberg <sup>32</sup>, Claus Franz Vogelmeier <sup>33</sup>, Felix Wantke <sup>34</sup>, Wolfram Windisch <sup>35</sup>, Heinrich Worth <sup>36</sup>, Angela Zacharasiewicz <sup>37</sup>, Roland Buhl <sup>38</sup>.

Weitere beteiligte Wissenschaftliche Fachgesellschaften und Organisationen sind:

Deutsche Atemwegsliga e.V.

Deutsche Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e.V.

Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie e.V.

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V.

Deutsche Gesellschaft für Rehabilitationswissenschaften e.V.

Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin e.V.

Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie e.V.

Bundesverband der Pneumologen, Schlaf- und Beatmungsmediziner

Österreichische Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde

Österreichische Gesellschaft für Pneumologie

Deutsche Patientenliga Atemwegserkrankungen e.V.

Verabschiedet von den Vorständen der beteiligten Fachgesellschaften und Organisationen am  
06.03.2023.

- <sup>1</sup> Zentrum für Innere Medizin, Abt. für Pneumologie, Universitätsmedizin Rostock
- <sup>2</sup> Praxis für Innere Medizin und Pneumologie, Northeim
- <sup>3</sup> Kinderklinik, Inselspital Bern
- <sup>4</sup> Klinik für Kinder und Jugendliche, Evangelisches Krankenhaus Düsseldorf
- <sup>5</sup> Pneumologische Praxis, Leipzig
- <sup>6</sup> Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Augsburg
- <sup>7</sup> Institut für Lungenforschung, Berlin
- <sup>8</sup> Pneumologie, Fachkrankenhaus Kloster Grafschaft, Schmallebenberg
- <sup>9</sup> Kinder- und Jugendmedizin, Evangelisches Klinikum Bethel, Bielefeld
- <sup>10</sup> Allergiezentrum Wien West, Wien
- <sup>11</sup> Abteilung für Pulmologie, Universitätsklinik für Innere Medizin II, Medizinische Universität Wien
- <sup>12</sup> Universitätsklinik für Frauenheilkunde, Geburtshilfe und Reproduktionsmedizin, Universitätsklinikum Magdeburg
- <sup>13</sup> Schön-Klinik Berchtesgadener Land, Berchtesgaden
- <sup>14</sup> Pneumologie und Beatmungsmedizin, Thoraxklinik, Universitätsklinikum Heidelberg
- <sup>15</sup> Deutsche Patientenliga Atemwegserkrankungen, Gau-Bickelheim
- <sup>16</sup> Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsmedizin Göttingen
- <sup>17</sup> Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Helios Klinikum Aue
- <sup>18</sup> Medizinische Klinik und Poliklinik V, LMU München
- <sup>19</sup> Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin, LMU München
- <sup>20</sup> Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.
- <sup>21</sup> HNO-Heilkunde, Kopf- & Hals-Chirurgie, Phoniatrie & Pädaudiologie, Universitätsklinikum Marburg
- <sup>22</sup> Gesundheitszentrum Althietzing, Wien
- <sup>23</sup> Institut für Arbeitsmedizin und Maritime Medizin, Universitätsklinikum Eppendorf, Hamburg
- <sup>24</sup> Pneumologie, Lungenclinic Großhansdorf, UKSH Kiel
- <sup>25</sup> Abteilung für Kinder- und Jugendmedizin, Kardinal Schwarzenberg Klinikum Schwarzach
- <sup>26</sup> Pneumologische Gemeinschaftspraxis Koblenz
- <sup>27</sup> Universitätsklinik für Pneumologie, Universitätsklinikum Magdeburg
- <sup>28</sup> Klinik für Allgemeine Pädiatrie, Neonatologie und Kinderkardiologie, Universitätsklinikum Düsseldorf
- <sup>29</sup> Lungenfacharztpraxis Konstanz
- <sup>30</sup> Medizin Campus Bodensee, Friedrichshafen
- <sup>31</sup> Klinik für Pneumologie, Ruhrlandklinik, Universitätsmedizin Essen
- <sup>32</sup> Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Dresden
- <sup>33</sup> Klinik für Innere Medizin Schwerpunkt Pneumologie, Universitätsklinikum Marburg
- <sup>34</sup> Floridsdorfer Allergiezentrum, Wien
- <sup>35</sup> Lungenklinik Köln-Merheim, Lehrstuhl für Pneumologie, Universität Witten/Herdecke
- <sup>36</sup> Pneumologische & Kardiologische Gemeinschaftspraxis, Fürth
- <sup>37</sup> Abteilung für Kinder und Jugendheilkunde, Klinikum Ottakring, Wien
- <sup>38</sup> III. Medizinische Klinik und Poliklinik, Universitätsmedizin Mainz

**Korrespondierender Autor:**

Prof. Dr. Marek Lommatzsch

Abteilung für Pneumologie und Internistische Intensivmedizin

Zentrum für Innere Medizin

Universität Rostock

Ernst-Heydemann-Str. 6, 18057 Rostock

Tel: +49 (0) 381 / 494 – 7461

E-mail: marek.lommatzsch@med.uni-rostock.de

## Kapitelübersicht

Einleitung

Wesentliche Neuerungen

### 1 Definition, Pathophysiologie und Erkrankungsformen

- 1.1 Definition von Asthma
- 1.2 Epidemiologie, Erkrankungsverläufe und Mortalität
- 1.3 Charakterisierung und Pathophysiologie der Erkrankung
- 1.4 Faktoren, die die Entwicklung und den Schweregrad eines Asthma beeinflussen
  - 1.4.1 Endogene Faktoren
  - 1.4.2 Exogene Faktoren
- 1.5 Asthmaformen
  - 1.5.1 Allergisches (extrinsisches) versus nicht allergisches (intrinsisches) Asthma
  - 1.5.2 Asthmaformen mit unterschiedlich starker Typ-2-Marker-Expression
  - 1.5.3 Asthmaformen mit unterschiedlich starker Eosinophilie
  - 1.5.4 Cough-variant-Asthma („Husten als Asthma-Äquivalent“)
  - 1.5.5 Sonstige Asthmaformen
- 1.6 Schweres Asthma

### 2 Diagnostik

- 2.1 Anamnese
  - 2.1.1 Kinder und Jugendliche
  - 2.1.2 Erwachsene
- 2.2 Klinische Untersuchungsbefunde
- 2.3 Apparative Diagnostik
  - 2.3.1 Lungenfunktionsprüfung
  - 2.3.2 Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid
  - 2.3.3 Arterielle Blutgasanalyse
  - 2.3.4 Expiratorischer Spitzenfluss (Peak expiratory flow, PEF)
  - 2.3.5 Röntgendiagnostik
- 2.4 Biomarker
  - 2.4.1 Atemkondensat
  - 2.4.2 Spontanes oder induziertes Sputum
  - 2.4.3 Stickstoffmonoxid in der Ausatemluft (FeNO)
  - 2.4.4 Differentialblutbild
- 2.5 Mikrobiologische Sputumdiagnostik
- 2.6 Allergologische Stufendiagnostik
- 2.7 Algorithmen zur Diagnose eines Asthma
  - 2.7.1 Kinder und Jugendliche
  - 2.7.2 Erwachsene
- 2.8. Differentialdiagnosen und Differentialdiagnostik
  - 2.8.1 Kinder und Jugendliche
  - 2.8.2 Erwachsene
- 2.9 Rolle der Endoskopie in der Diagnose und Differentialdiagnose des Asthma
  - 2.9.1 Kinder und Jugendliche
  - 2.9.2 Erwachsene

### 3 Asthma-Prävention und Allergen-Immuntherapie

- 3.1 Allgemeine Maßnahmen zur Asthma-Prävention

- 3.2 Allergenimmuntherapie (AIT)
- 3.2.1 Asthma-Prävention durch AIT
- 3.2.2 Behandlung eines bestehenden Asthma mit AIT

#### **4 Medikamentöse Therapie**

- 4.1. Generelle Konzepte und Grundsätze der medikamentösen Therapie
  - 4.1.1 Generelle Konzepte
  - 4.1.2 Grundsätze der medikamentösen Therapie
- 4.2 Inhalationssysteme: Verordnung, Technik, Training
- 4.3 Medikamentöse Therapie bei erwachsenen Patienten mit Asthma
  - 4.3.1 Anstrengungsinduziertes Asthma
  - 4.3.2 Therapiestufe 1
  - 4.3.3 Therapiestufe 2
  - 4.3.4 Therapiestufe 3
  - 4.3.5 Therapiestufe 4
  - 4.3.6 Therapiestufe 5
- 4.4 Besonderheiten bei Kindern und Jugendlichen
- 4.5 Schweres Asthma
  - 4.5.1 Biologika
  - 4.5.2 Nebenniereninsuffizienz unter Steroidreduktion
  - 4.5.3 Thermoplastie
  - 4.5.4 Therapie von schwerem und schwierigem Asthma im Kindes- und Jugendalter

#### **5 Nichtmedikamentöse Maßnahmen**

- 5.1 Patientenschulung
- 5.2 Tabakentwöhnung
- 5.3 Atemphysiotherapie (inklusive Therapie dysfunktioneller Atmung)
- 5.4 Rehabilitation
- 5.5 Körperliches Training
- 5.6 Komplementärmedizinische Therapieansätze

#### **6 Akuttherapie**

- 6.1 Definitionen
- 6.2 Initiale Therapie-Maßnahmen
- 6.3 Therapiemaßnahmen während des Transportes zum Krankenhaus und im Krankenhaus bei unzureichendem Ansprechen auf die Initialtherapie
- 6.4 Nicht empfohlene Maßnahmen zur Behandlung des Asthmaanfalls
- 6.5 Erhöhtes Mortalitätsrisiko im Asthmaanfall
- 6.6 Indikation zur intensivmedizinischen Überwachung oder Behandlung
- 6.7 Kriterien zur Entlassung aus stationärer Behandlung
- 6.8 Nachsorge
- 6.9 Therapie des Asthmaanfalls beim Kind und Jugendlichen
- 6.10 Beatmung und High-Flow-Therapie
  - 6.10.1 Invasive Beatmung
  - 6.10.2 Nicht-invasive Beatmung (NIV)
  - 6.10.3 High-Flow-Therapie (HFT)

#### **7 Arbeit und Asthma**

- 7.1 Berufswahl bei Jugendlichen mit Asthma
- 7.2 Berufs-assoziierte Erkrankungen

## **8 Asthma in der Schwangerschaft**

- 8.1 Beratung
- 8.2 Kontrolluntersuchungen
- 8.3 Pharmakotherapie
- 8.4 Allergen-Immuntherapie
- 8.5 Schutzimpfungen
- 8.6 Behandlung von Atemwegsinfekten
- 8.7 Behandlung des Asthmaanfalls
- 8.8 Management während der Geburt
- 8.9 Geburtseinleitung bei Asthma
- 8.10 Stillzeit

## **9 Komorbiditäten**

- 9.1 Reflux
- 9.2 Adipositas
- 9.3 Obstruktives Schlafapnoe-Hypopnoesyndrom (OSAHS)
- 9.4 Endokrinologische Störungen
- 9.5 COPD
- 9.6 Allergische Rhinitis und chronische Rhinosinusitis
- 9.7 Nahrungsmittelallergie
- 9.8 Atopische Dermatitis
- 9.9 Asthma und Psyche
  - 9.9.1 Bedeutung psychosozialer Belastungsfaktoren
  - 9.9.2 Asthma und psychische Entwicklung
  - 9.9.3 Asthma und psychische Komorbidität
  - 9.9.4 Konsequenzen für die Praxis

## **10 Digitale Unterstützungssysteme in der Diagnostik und Therapie von Asthma**

- 10.1 Definition Telemedizin
- 10.2 Evidenz bei Asthma
- 10.3 Beschreibung der digitalen Unterstützungssysteme
- 10.4 Ausblick

## Einleitung

Asthma als große Volkserkrankung wird sowohl pneumologisch-fachärztlich als auch nicht-fachärztlich versorgt. Die Evidenzlage zur Diagnostik und Therapie von Asthma und die allgemeinen Grundsätze zum Management der Erkrankung sind in der S3-Leitlinie der NVL Asthma (letzte Aktualisierung 2020) hinterlegt: bezüglich der Evidenztabellen und Evidenzgrade wird daher auf diese Leitlinie verwiesen [1]. Die vorliegende fachärztliche S2k-Asthma-Leitlinie ist spezifisch für pneumologisch tätige Fachärztinnen und Fachärzte entwickelt worden, die für ihre Tätigkeit ein tieferes Verständnis der Pathophysiologie, ein deutlich breiteres Portfolio an diagnostischen Möglichkeiten und einen schärferen Blick auf die große Bandbreite der therapeutischen Optionen von Asthma, insbesondere auch von schwerem Asthma, benötigen. Des Weiteren geht diese Leitlinie auch auf bestimmte fachärztliche Herausforderungen ausführlich ein, wie z. B. die verschiedenen Facetten der Akuttherapie von Asthma, das Management von Asthma in der Schwangerschaft, berufsassozierte Asthma-Erkrankungen und das Management von typischen Komorbiditäten (inklusive auch potentieller psychischer Begleit-Erkrankungen).

## Wesentliche Neuerungen

Im Vergleich zur Leitlinie aus dem Jahre 2017 [2] ergeben sich zudem folgende wesentliche Änderungen:

- Darlegung der neuen Daten zur Pathophysiologie der Erkrankung (Kap. 1.3) und zu den verschiedenen Asthmaformen (Kap. 1.5), insbesondere ausführliche Darlegung der zunehmenden Bedeutung der Einteilung der Erkrankung anhand der Typ-2-Marker-Expression und anhand des Alters bei Erkrankungsbeginn (Early-onset versus Adult-onset Asthma)(neue Abb. 1).
- Neue Definition von schwerem Asthma (Kapitel 1.6 und neue Abb. 2).
- Neue Evidenz zur Bedeutung der Typ-2-Biomarker bei Asthma: Bluteosinophile (Kap. 2.4.3) und FeNO (Kap. 2.4.4). FeNO wird erstmals als unverzichtbarer Bestandteil der fachärztlichen Asthma-Diagnostik bezeichnet (Kap. 2.4.4).
- Komplett überarbeitete Diagnostik-Algorithmen für Kinder und Jugendliche (Kap. 2.7.1 und neue Abb. 3) sowie für Erwachsene (siehe Kap. 2.7.2 und neue Abb. 4), mit neuer Rolle der Typ-2-Marker für die Diagnosestellung eines Asthma. Es wird betont, dass Asthma eine klinische Diagnose bleibt, welche nur in Zusammenschau verschiedener Diagnostikbausteine gestellt werden kann (neuer Kasten 2).
- Neue Empfehlungen zur Allergenimmuntherapie (AIT) bei Asthma, sowohl zur Prävention der Entstehung eines Asthma (Kap.3.2.1) als auch zur Therapie eines bestehenden allergischen Asthma (Kap. 3.2.2).
- Neues Konzept der medikamentösen Asthma-Therapie: weg von der *Symptom-Bekämpfung* mit kurzwirksamen und nebenwirkungsreichen Medikamenten, hin zur *Symptom-Prävention* mit nachhaltigen und nebenwirkungsarmen Medikamenten (siehe Kap. 4.1). Erstmalige Formulierung des langfristigen Ziels der Asthma-Therapie: das Erreichen und der Erhalt einer Asthma-Remission (Remissions-Kriterien sind im Kasten 4 aufgeführt).

- Aktualisierte Stufentherapie bei Kindern und Jugendlichen (Kap. 4.4 und Abb. 6) und bei Erwachsenen (Kap. 4.3 und Abb. 5). Die Rolle von Theophyllin und Montelukast wird deutlich kritischer als in der früheren Leitlinie gesehen.
- Komplett überarbeitetes Kapitel zu schwerem und schwierigem Asthma (Kap. 4.5), inklusive ausführlicher Darstellung der Biologika-Therapie (neuer Algorithmus in Abb. 7). Neu ist das klare Primat einer Biologika-Therapie bei schwerem Asthma: eine Langzeittherapie mit oralen Steroiden darf nur noch in begründeten Ausnahmefällen und bei Versagen der Biologika-Therapien erfolgen.
- Neues Kapitel zur Diagnostik und Therapie einer tertiären Nebenniereninsuffizienz nach reduzierter oder beendeter langjähriger Steroidtherapie bei Asthma (Kap. 4.5.2).
- Überarbeitetes Kapitel zu nichtmedikamentösen Maßnahmen bei Asthma (Kap. 5), inklusive neuer Empfehlungen zur Patientenschulung, Atemphysiotherapie und Rehabilitation bei Asthma.
- Aktualisierte Darstellung der Evidenz zur Akuttherapie von Asthma, inklusive neuer Empfehlungen zur Beatmung und Sauerstoff-High-Flow-Therapie (Kap. 6).
- Neues Kapitel zur Berufswahl bei Jugendlichen mit Asthma (Kap. 7.1).
- Ausführlichere und aktualisierte Empfehlungen zum Asthma-Management während der Schwangerschaft (Kap. 8).
- Erweiterte Darstellung der Evidenz zum Management von Komorbiditäten, insbesondere auch zur chronischen Rhinosinusitis (mit und ohne Nasenpolypen)(Kap. 9). Die zentrale Rolle der Therapie von Komorbiditäten beim Asthma-Management wird klarer als früher betont.
- Komplett überarbeitetes Kapitel zum Wechselspiel von Asthma und Psyche (Kap. 9.9), mit spezifischen Erläuterungen zur psychischen Entwicklung bei Kindern und Jugendlichen mit Asthma (Kap. 9.9.2) und zu psychischen Komorbiditäten bei Asthma (Kap. 9.9.3). Konsequenzen für die Praxis werden erstmals stichpunktartig dargelegt (Kap. 9.9.4).
- Neues Kapitel zu digitalen Unterstützungssystemen in der Diagnostik und Therapie von Asthma, inklusive Darlegung der aktuellen Evidenz (Kap. 10.2) und eines Ausblicks in die Zukunft (Kap. 10.4).

## **1 Definition, Pathophysiologie und Erkrankungsformen**

### **1.1 Definition von Asthma**

Asthma ist eine heterogene, multifaktorielle, chronisch-entzündliche Erkrankung der Atemwege, die meist durch eine bronchiale Hyperreagibilität und/oder eine variable Atemwegsobstruktion charakterisiert ist und sich klinisch durch respiratorische Symptome (Luftnot, Brustenge, Giemen, Husten) wechselnder Intensität und Häufigkeit äußern kann.

### **1.2 Epidemiologie, Erkrankungsverläufe und Mortalität**

Die Prävalenzdaten bezüglich der durch einen Arzt gestellten Diagnose Asthma sind weltweit sehr unterschiedlich, die Zahlen schwanken zwischen 1,8% in Vietnam und 32,8% in Australien [3]. In Deutschland wurde im Jahre 2013 die Lebenszeit-Prävalenz mit 8,4% beziffert [4]. Die Prävalenz von Asthma hatte im 20. Jahrhundert in vielen Ländern zugenommen (insbesondere bei Kindern und Jugendlichen), in den letzten Jahren scheint die Asthmaprävalenz in westlichen Ländern leicht rückläufig

zu sein [5-8]. Die Prävalenz von Asthma ist in den hochentwickelten westlichen Ländern höher als in sogenannten Entwicklungs- und Schwellenländern, in den letzten Jahren nähern sich die Prävalenzraten jedoch einander an [6]. Es liegen wenig Daten zur Prävalenz von Asthma vor, welches erstmals im Erwachsenenalter auftritt (Adult-onset Asthma: Beschwerdebeginn ab dem 18. Lebensjahr), es werden Prävalenzen zwischen 2,4% - 6,8% (mit erheblichen ethnischen Unterschieden) postuliert [9]. Aussagekräftige Studien zur Asthmaprävalenz im hohen Lebensalter fehlen.

Asthma kann in allen Lebensaltern erstmals auftreten, und muss nicht lebenslang persistieren. Es gibt transiente Asthmaformen, bei denen die Beschwerden auf die Kindheit und Jugend begrenzt sind (**Abb. 1**): mehr als die Hälfte der Menschen, bei denen im Kindesalter ein Asthma diagnostiziert wurde, haben im Erwachsenenalter keine Asthma-typischen Symptome mehr [10], möglicherweise aber eine persistierende, klinisch inapparente Atemwegspathologie [11, 12]. Asthma, welches im Kindes- oder Jugendalter erstmals auftritt, kann bis in das Erwachsenenalter persistieren (Early-onset, persistent Asthma) (**Abb. 1**), und ist fast immer mit dem Vorliegen von Allergien gegenüber typischen Aeroallergenen bzw. einer allergischen Rhinokonjunktivitis assoziiert [11]. Asthma kann jedoch auch erstmals im Erwachsenenalter auftreten (Adult-onset Asthma) (**Abb. 1**): diese Asthmaformen sind seltener mit Allergien assoziiert, jedoch häufiger mit einer chronischen Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP) und anderen Komorbiditäten wie GERD oder Diabetes [13]. Im Vergleich zum Early-onset Asthma neigt Adult-onset Asthma häufiger zu schweren Verlaufsformen und zu häufigeren Exazerbationen [13]. Unklar ist, ob es sich beim Adult-onset Asthma immer um eine Asthma-Erstmanifestation handelt, oder bei einigen Patienten auch um ein Rezidiv einer (nicht erinnerten oder nicht perzeptierten) chronischen Atemwegserkrankung aus der Kindheit und Jugend [11]. Zudem gibt es Patienten, die über ein (oft prädominant allergisches) Asthma in der Kindheit berichten, und dann nach einer subjektiven Beschwerdefreiheit oder Beschwerdearmut über mehrere Jahre oder Jahrzehnte ein (oft prädominant intrinsisches) Asthma entwickeln: ob es sich hier um eine zufällige Koinzidenz zweier Erkrankungen (transiente Asthmaform in der Kindheit und Adult-onset Asthma) oder um einen pathophysiologischen Zusammenhang handelt (im Sinne eines Asthma-Rezidivs), ist aktuell unklar (**Abb. 1**). Bei unbehandeltem und persistierendem Asthma, insbesondere bei fehlender oder unzureichender adäquater antiinflammatorischer Therapie, ist mit zunehmender Krankheitsdauer zu beobachten, dass eine fixierte Atemwegsobstruktion mit anhaltenden, nicht mehr oder wenig reversiblen Beschwerden und einem akzelerierten Abfall der Lungenfunktion auftritt [14]. Bei einer adäquaten Therapie ist die Lebenserwartung der Patienten mit Asthma vergleichbar derjenigen gesunder Menschen, die Nebenwirkungen einer adäquaten Therapie (vor allem der Therapie mit inhalativen Glucocorticoiden) sind im Verhältnis dazu sehr gering [15]. Die Asthma-Mortalität hat weltweit zwischen 1990 und 2019 um mehr als 50% abgenommen [8], in Deutschland zwischen 1998 und 2020 sogar um mehr als 70% [16]. An einem Status asthmaticus starben im Jahr 2020 in Deutschland noch 31 Patienten [16]. Die Abnahme der Mortalität betrifft alle Altersgruppen einschließlich der kindlichen Asthmatodesfälle. Diese Entwicklung wird im Wesentlichen der Therapie mit inhalativen Glucocorticoiden (ICS) zugeschrieben [17].



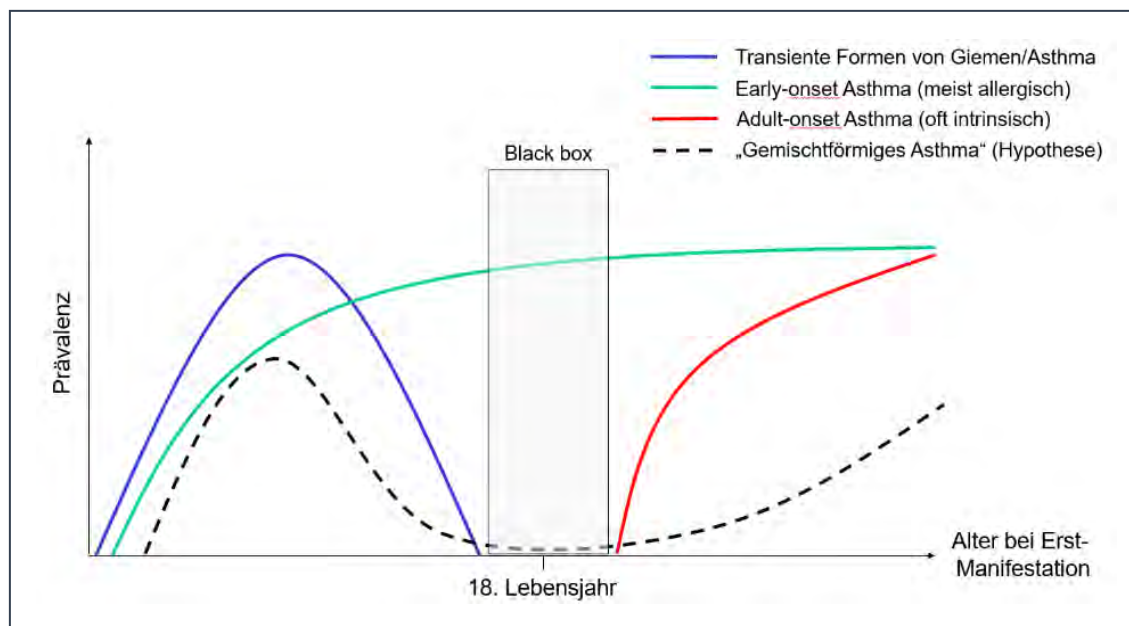


Abb. 1: Asthmaformen je nach Alter bei Erstmanifestation.

Neben transienten Formen von Giemen/Asthma in der Kindheit und Jugend werden 2 wesentliche Formen eines persistierenden Asthma unterschieden: Early-onset Asthma (Beschwerdebeginn im Kindes- oder Jugendalter, fast immer assoziiert mit Allergien bzw. allergischen Komorbiditäten) und Adult-onset Asthma (Beschwerdebeginn ab dem 18. Lebensjahr, seltener mit Allergien assoziiert). Bei einigen Patienten tritt sequentiell ein (oft allergisches) Asthma in der Kindheit und ein (oft intrinsisches) Asthma im Erwachsenenalter auf („gemischtförmiges Asthma“): ob hier ein pathogenetischer Zusammenhang besteht, ist aktuell hypothetisch. Generell gibt es aktuell wenig Daten über die pathophysiologischen Zusammenhänge oder Übergänge zwischen den Atemwegserkrankungen des Kindes- und Jugendalters und des Erwachsenenalters: dies ist als „Black box“ gekennzeichnet. Adaptiert nach [11].

### 1.3. Charakterisierung und Pathophysiologie der Erkrankung

Asthma ist charakterisiert durch:

- eine chronische Entzündung der Atemwege (*Entzündungsmarker*), in Verbindung mit strukturellen Umbauprozessen (*Pathologie*), welche zu
- einer reversiblen Bronchialobstruktion unterschiedlicher Ausprägung und/oder einer bronchialen Hyperreagibilität (BHR) führt (*Lungenfunktionsprüfung*),
- und sich klinisch durch das Auftreten respiratorischer Symptome wie Luftnot, Brustenge, Giemen oder Husten, welche in Intensität und Häufigkeit variieren, manifestiert (*Symptome*).

Dies gilt unabhängig vom Asthmaschweregrad. Die unbehandelte Erkrankung führt zu rezidivierenden Episoden von Atemnot, typischen Atemnebenengeräuschen sowie Engegefühl in der Brust und/oder Husten, besonders nachts und in den frühen Morgenstunden. Derartige Asthmasymptome sind meist entweder spontan oder nach adäquater Behandlung reversibel. Vermehrte Sputumproduktion als Zeichen der Hypersekretion kann ebenfalls ein Asthmasymptom sein. Als Asthmaexazerbationen werden Phasen einer progredienten Zunahme der Asthmasymptome und/oder Abnahme der Lungenfunktion bezeichnet, welche über das für den Patienten übliche Maß an Variabilität hinausgehen und welche einer Änderung bzw. Intensivierung der Therapie über mehrere Tage bedürfen. Der Begriff Exazerbation entspricht dem Begriff „akutes Asthma“ und schließt den Begriff „Asthmaanfall“ ein. Die Beschwerden im Rahmen von Exazerbationen können nur gering ausgeprägt oder auch schwergradig sein und ohne

adäquate Behandlung bis zum Tode führen. Gehäufte Exazerbationen sind nicht automatisch mit einem schweren Asthma gleichzusetzen, da sie auch Ausdruck einer fehlenden oder unzureichenden Basistherapie, einer mangelnden Adhärenz oder persistierender Asthmatrigger sein können.

Die Limitierung des Atemflusses wird wesentlich durch vier Mechanismen vermittelt:

- neuromuskulär-vermittelte Bronchokonstriktion
- Ödem der Atemwegswände
- Verdickung der Atemwegswände durch entzündliche Infiltrate und Atemwegsumbau („Remodeling“)
- Verlegung der Atemwege durch ein hochvisköses Sekret.

Asthma ist eine heterogene Erkrankung, sowohl bezüglich der Pathologie und klinischen Phänotypen als auch bezüglich des therapeutischen Ansprechens [14]. Das breite pathophysiologische Spektrum, welches zu den klinischen Symptomen eines Asthma führen kann, beinhaltet folgende Mechanismen [18-20]:

- epitheliale und subepitheliale Veränderungen
- immunologische (chronisch-entzündliche) Veränderungen
- neuromuskuläre Veränderungen
- vaskuläre Veränderungen.

Durch Freisetzung von Zytokinen, Chemokinen und Wachstumsfaktoren sind diese zellulären Systeme miteinander vernetzt und beeinflussen sich gegenseitig. Patienten mit Asthma können in einem oder mehreren der oben genannten Systeme schwerpunktmäßig Veränderungen aufweisen und können sich daher voneinander klinisch, diagnostisch und therapeutisch unterscheiden. Trotz dieser Unterschiede haben die verschiedenen Asthmaformen das Merkmal der Atemwegshyperreagibilität meist gemeinsam. Neuromuskuläre Hyperreagibilität und geometrische Veränderungen infolge der verdickten Atemwegswand werden als wichtigste Effektor-Mechanismen der Atemwegshyperreagibilität diskutiert [20]. Die zur Messung der Atemwegsreagibilität eingesetzten Substanzen (wie Methacholin, Histamin oder Kaltluft) detektieren verschiedene Aspekte der zellulären Veränderungen in den Atemwegen und können daher in Einzelfällen diskrepante Befunde ergeben. In der klinischen Manifestation ist die Hyperreagibilität jedoch relativ uniform und weitgehend unabhängig vom Asthmasubtyp.

#### **1.4 Faktoren, die die Entwicklung und den Schweregrad eines Asthma beeinflussen**

Einflussfaktoren, welche die Entwicklung von Asthma oder den Schweregrad von Asthma oder beides beeinflussen, können in endogene und exogene Faktoren unterschieden werden [20].

##### **1.4.1 Endogene Faktoren**

- Genetische Prädisposition

Asthma hat eine starke erbliche Komponente. Diese ist jedoch sehr komplex und nicht auf einige wenige Gene zu reduzieren und nicht für alle Formen von Asthma homogen. Die multiplen genetischen Einflüsse auf die Entwicklung von Asthma, den Asthmaphänotyp und das Ansprechen auf Medikamente sind weiterhin Gegenstand der Forschung [21].

- Körpergewicht

Adipositas ist ein Risikofaktor für die Entwicklung, für einen ungünstigen Verlauf, einen erhöhten

Schweregrad und ein mangelndes therapeutisches Ansprechen der Erkrankung. Hierbei scheinen sowohl mechanische Faktoren als auch Mediatoren wie Adipokine eine Rolle zu spielen [22]. Adipöse Patienten mit Asthma zeigen einen akzelerierten Abfall der FEV<sub>1</sub> [23] und eine geringere Ansprechrate auf Glucocorticosteroide [24]. Bei Adipositas kann es auch zu falsch-positiven Ergebnissen der Hyperreagibilitätsmessung und somit zu Asthmafehldiagnosen kommen [25].

- Geschlecht

Das Geschlecht hat einen Einfluss auf die Entwicklung der Erkrankung, dieser Einfluss ist jedoch komplex und scheint sich im Laufe des Lebens zu wandeln. So ist im Kindesalter die Asthmaprävalenz beim männlichen Geschlecht höher, dies verändert sich ab dem Pubertätsalter bis zum Erwachsenenalter zu Lasten des weiblichen Geschlechts [10].

- Psychische Faktoren

Diese werden an anderer Stelle ausführlich beschrieben (siehe Kapitel Asthma und Psyche).

#### 1.4.2 Exogene Faktoren

- Allergene

Außen- und Innenraumallergene können Auslöser von Asthmaexazerbationen bei allergischem Asthma sein, die Rolle der Allergene bei der Asthmaentstehung ist jedoch bislang unklar. Einerseits wird postuliert, dass Allergene Asthma direkt auslösen können, andererseits wird angenommen, dass eine vorbestehende Atemwegspathologie („airway remodeling“) durch Allergene und eine allergische Entzündung (besonders im Zusammenspiel mit frühkindlichen Atemwegsinfekten) lediglich aggraviert wird [20, 26, 27]. Der Zeitpunkt und das Ausmaß der Allergenexposition könnten einen Einfluss darauf haben, ob ein Allergen schädigend oder protektiv wirkt [28, 29]. Frühe allergische Sensibilisierung und Allergenexposition sind Risikofaktoren für die Entwicklung eines persistierenden Asthma [30]. Die genauen Ursachen, warum bestimmte Antigene oft zu Allergenen werden und andere Antigene nicht, sind bislang noch wenig verstanden [31].

- Infektionen und Umweltbedingungen

Es ist bis heute ungeklärt, ob Infektionen (z. B. Virusinfektionen) ein Asthma auslösen oder einer Asthmaentstehung entgegenwirken, die diesbezügliche Datenlage ist widersprüchlich [32-34], zudem könnten bei frühem Krankheitsbeginn (Early-onset asthma) auch begleitende Allergien eine Rolle spielen [35]. Wiewohl Luftverschmutzungen ein Asthma aggravieren können, ist deren Bedeutung für die Entstehung von Asthma noch nicht geklärt [36]. Im Gegensatz dazu gilt als gesichert, dass ein Aufwachsen auf einem traditionellen Bauernhof vor der Entwicklung eines Asthma schützt [37]. Als Ursachen dafür werden Tierkontakte, das Trinken von unpasteurisierter Milch und die Exposition gegenüber Endotoxinen oder anderen Pathogen-assoziierten Molekülen diskutiert, die Diversität an Mikroorganismen (und nicht deren Quantität oder Pathogenität) scheint hierbei eine wichtige Rolle zu spielen („Biodiversitäts-Hypothese“) [37].

- Berufliche Expositionen

Diese werden an anderer Stelle ausführlich beschrieben (siehe Kapitel 7, Asthma und Arbeit).

- Vitamin D

Aktuell gibt es keine Evidenz dafür, dass eine Supplementierung von Vitamin D während der Schwangerschaft das spätere Auftreten von Asthma beim geborenen Kind reduziert [38]. Es wird ein Zusammenhang zwischen Asthmaschweregrad und Vitamin D-Mangel postuliert, klinische Studien konnten jedoch nicht nachweisen, dass Vitamin-D-Gaben die Asthmakontrolle verbessert [39]. Es gibt allerdings Hinweise darauf, dass eine Vitamin-D-Supplementierung die Asthma-Exazerbationsrate etwas senken kann [40].

– Tabakrauch

Zigarettenrauchen vermindert die Wahrscheinlichkeit einer Asthmakontrolle und führt zu vermehrten Exazerbationen und zu einem verminderten Ansprechen auf inhalative oder systemische Glucocorticoide bei Patienten mit Asthma [41]. Auch die passive Exposition mit Zigarettenrauch hat einen negativen Einfluss auf die Lungenfunktion, insbesondere in der frühen Kindheit und durch die Mutter während der Schwangerschaft (dieser Effekt beruht nicht auf einer Förderung von Allergien) [42]. Akute Tabakrauchexposition senkt die FeNO-Werte bei Patienten mit Asthma [43]. Die Bedeutung einer chronischen Tabakrauchexposition für die Asthma-typische Atemwegsentszündung und die Typ-2-Marker-Expression (wie Eosinophile oder FeNO) ist weniger klar, da bei Patienten mit schwerem Asthma und erheblicher Rauchanamnese (> 10 Packungsjahre) eine starke Typ-2-Marker-Expression nicht selten ist [44, 45]. Zusätzlich scheint Tabakrauchexposition autoimmune entzündliche Reaktionen in den Atemwegen zu induzieren [45].

– Ernährung und Medikamente

Zur Bedeutung der Ernährung, des Stillens und der Einnahme von Medikamenten für die Asthma-Entstehung wird auf die Leitlinie Allergieprävention [46](AWMF-Reg.-Nummer 061-016) verwiesen.

## 1.5 Asthmaformen

Die Kriterien für die Diagnose eines Asthma schließen jegliche Kombination von Atembeschwerden, variabler Atemwegsobstruktion, Atemwegsüberempfindlichkeit und entzündlichen Schleimhautveränderungen ein. Des Weiteren findet sich auch ein variables Ansprechen auf medikamentöse Therapien. Dies führt naturgemäß zu einem heterogenen Krankheitsbild mit vielen verschiedenen Phänotypen [34]. Im Gegensatz zu „Endotypen“ (Gruppen mit einem definierten Pathomechanismus) werden „Phänotypen“ als Ausprägungen der Erkrankung bezeichnet, welche sich durch klinische (wie z. B. das Vorhandensein einer Allergie) und/oder laborchemische (wie z. B. die Vermehrung von Bluteosinophilen) Merkmale voneinander abgrenzen lassen. Die Unterteilung in Phänotypen ist aus klinischer Sicht allerdings nur sinnvoll, wenn diese Phänotypen sich im Krankheitsverlauf unterscheiden oder sich Konsequenzen für die Therapie ergeben [34]. Folgende, sich teilweise überschneidende Phänotypen werden gegenwärtig diskutiert.

### 1.5.1 Allergisches (extrinsisches) versus nicht allergisches (intrinsisches) Asthma

Eine atopische Diathese, d. h. die Bereitschaft zur Produktion von IgE-Antikörpern gegen häufige Aeroallergene der Umwelt, ist der stärkste bislang identifizierte prädisponierende Faktor zur Asthmaentwicklung. Im Falle eines Nachweises von Sensibilisierungen gegen typische Allergene (z. B. im Pricktest oder durch Messung von spezifischem IgE im Serum) bei gleichzeitigem Allergenbezug der Asthmabeschwerden wird daher der Begriff allergisches bzw. extrinsisches Asthma verwandt. Eine

erhöhte Gesamt-IgE-Konzentration im Serum ist (im Gegensatz zu erhöhten spezifischen IgE-Konzentrationen im Serum) wahrscheinlich ein eigenständiger Indikator, welcher nicht zwingend auf das Vorhandensein von Allergien hinweist [47] und unter anderem durch eine polyklonale IgE-Vermehrung infolge von Superantigen-Stimulationen bedingt sein kann [48]. Allergien sind insbesondere im Kindes- und Jugendalter von pathogenetischer Relevanz (und finden sich hier bei der Mehrheit der Patienten), im höheren Erwachsenenalter können jedoch auch Allergien eine Rolle spielen, z. B. bei beruflich bedingtem Asthma. Beim allergischen Asthma können saisonale und perenniale Verlaufsformen unterschieden werden. Typische klinische Beispiele für saisonal akzentuiertes Asthma sind Allergien gegen Baum- oder Gräserpollen sowie Schimmelpilzsporen (z. B. *Alternaria*). Das saisonale Asthma ist häufig mit einer allergischen Rhinitis bzw. Rhinokonjunktivitis assoziiert [49]. Die Patienten können außerhalb der saisonalen Allergenexposition völlig asymptomatisch sein und eine normale Lungenfunktion aufweisen. Andererseits kann sich ein saisonales Asthma auch als zeitlich limitierte Akzentuierung der Beschwerden präsentieren. Der Schweregrad eines saisonalen Asthma variiert von Patient zu Patient und von Allergensaison zu Allergensaison, als Konsequenz der wechselnden Allergenkonzentration in der Atemluft. Vorangegangene Exazerbationen nach Allergenkontakt prädisponieren jedoch zu gehäuften Exazerbationen in späteren Jahren [50]. Häufige Ursachen eines perennialen allergischen Asthma sind die Hausstaubmilbenallergie und Tierhaarallergie. Kinder mit einer Sensibilisierung gegen Hausstaubmilben oder Tierepithelien zeigen ein erhöhtes Risiko, später Asthma zu entwickeln [30].

Bei 30–50% der Erwachsenen mit Asthma sind weder anamnestisch noch mittels Hauttest oder Bestimmung von spezifischem IgE im Serum Allergien gegen Umweltallergene nachweisbar. Diese Form des Asthma, die man als nicht allergisches oder intrinsisches Asthma bezeichnet (letzterer Begriff erscheint sinnvoller, da der fehlende Nachweis einer allergischen Sensibilisierung eine Allergie nicht ausschließt [51]), wird häufig durch Infektionen der Atemwege getriggert. Es finden sich immunpathologische Ähnlichkeiten zwischen extrinsischem und intrinsischem Asthma, wie die Vermehrung von Eosinophilen und die vermehrte NO-Produktion [44].

Mischformen sind möglich, insbesondere kann auch bei einem initial allergischen Asthma im Verlauf die intrinsische Komponente klinisch in den Vordergrund treten (Abb. 1). Zudem kann trotz Nachweis einer spezifischen allergischen Sensibilisierung (im Hauttest oder in der Serologie) ein primär intrinsisches Asthma ohne Bezug zu dieser Sensibilisierung vorliegen [52]. Die Unterscheidung in allergisches und intrinsisches Asthma ist von therapeutischer Bedeutung, da sich bei allergischen Asthmaformen spezifische Therapieoptionen ergeben können, wie die Allergen-spezifische Immuntherapie (AIT) [53], die Allergen-karenz oder die Behandlung mit Biologika, die für Patienten mit Allergienachweis zugelassen sind [54].

### **1.5.2 Asthmaformen mit unterschiedlich starker Typ-2-Marker-Expression**

Die Erkenntnis, dass bestimmte Zytokine, insbesondere IL-5 und IL-13, nicht nur von Allergen-spezifischen T-Helfer-Zellen (Th2-Zellen) des adaptiven Immunsystems, sondern auch von Allergen-unspezifischen „innate lymphoid cells“ (ILC2-Zellen) des angeborenen Immunsystems freigesetzt werden können, und zu ähnlichen Entzündungsmustern führen, resultierte in dem Konzept, beide Phänotypen der asthmatischen Entzündung unter dem Oberbegriff „Typ-2“-Asthma zusammenzufassen, und die

damit assoziierten Entzündungs-Marker (insbesondere Bluteosinophile und exhalierendes Stickstoffmonoxid, NO) als „Typ-2-Biomarker“ zu bezeichnen [18, 19]. Einerseits spricht eine Typ-2-Entzündung therapeutisch meist gut auf ICS und OCS an, andererseits beeinflussen ICS und OCS die Marker der Typ-2-Entzündung erheblich [55], so dass deren Bestimmung ggf. wiederholt werden sollte, idealerweise in einer stabilen Erkrankungsphase vor Beginn oder unter niedrigstmöglicher Glucocorticoid-Dosis. Die seitens der GINA [56] für Patienten mit Asthma unter bestehender ICS-Therapie vorgeschlagenen Grenzwerte auf eine Typ-2-Entzündung (siehe Kasten 1) stellen arbiträre Grenzen dar (es sind individuelle Verläufe und Erfahrungen aus der Praxis zu berücksichtigen) und sind nicht identisch mit den Biomarker-Zulassungs-Kriterien für einzelne Biologika. Das englische Register für schweres Asthma (UKSAR) schlägt je nach Bluteosinophilen-Konzentration und FeNO die Einteilung in ein „Type-2-High“-Asthma (FeNO  $\geq$  25 ppb und  $\geq$  150 Eosinophile/ $\mu$ l Blut) und ein „Type-2-Low“-Asthma vor (FeNO  $<$  25 ppb und  $<$  150 Eosinophile/ $\mu$ l Blut) [57]. Beide Biomarker sind jedoch starken individuellen Schwankungen ausgesetzt. Die Anzahl der Bluteosinophilen wird z. B. durch den Zeitpunkt des letzten Allergenkontakts und durch die Jahreszeit [58], die FeNO-Werte werden z. B. durch Infektionen oder Schadstoffexpositionen stark beeinflusst. Zudem werden beide Biomarker durch ICS-Therapien und durch eventuelle OCS-Therapien erheblich beeinflusst [55]. Daher wird seitens der GINA [56] eine mindestens dreimalige Messung der Biomarker zur genauen Eingrenzung des Phänotyps empfohlen. Es ist umstritten, ob ein „Type-2-Low“-Phänotyp überhaupt bei einem klassischen Asthma existiert [59]. Bei Nachweis niedriger Typ-2-Marker sollte geprüft werden, ob 1) möglicherweise eine andere Diagnose vorliegt, welche ein Asthma imitiert, 2) ob eine chronische Infektion das Entzündungsgeschehen überlagert und 3) ob die Typ-2-Marker durch eine hochdosierte Glucocorticoid-Therapie iatrogen supprimiert sind [59].

**Kasten 1.** Hinweise auf Vorliegen einer Typ-2-Entzündung gemäß GINA [56]

Eosinophile Granulozyten im Blut  $\geq$  150/ $\mu$ l

und / oder

Stickstoffmonoxid im Exhalat (FeNO)  $\geq$  20 ppb

und / oder

Eosinophile Granulozyten im Sputum  $\geq$  2%

und / oder

Klinische Hinweise auf eine allergische Pathogenese (positive Anamnese in Zusammenhang mit Nachweisen einer entsprechenden Sensibilisierung gegen typische Aeroallergene).

**1.5.3 Asthmaformen mit unterschiedlich starker Eosinophilie**

Asthma kann anhand der Menge an nachgewiesenen Eosinophilen in ein „eosinophiles“ und „nicht-eosinophiles“ Asthma eingeteilt werden: diese Unterscheidung erfolgt anhand von Sputumuntersuchungen und/oder Messungen des Differentialblutbildes [34]. Bei Sputumuntersuchungen kann bei geringem Nachweis von Eosinophilen ( $<$  3%) weiter in neutrophile oder pauci-granulozytäre (kein Nachweis einer Granulozytenvermehrung) Subtypen unterschieden werden. Anhand von

Sputumuntersuchungen wurde postuliert, dass bis zu 50% aller Patienten mit mildem bis moderatem Asthma ein „nicht-eosinophiles“ Asthma hätten [60], Blutuntersuchungen widersprechen dem jedoch [61]. Auch ist die Menge an Eosinophilen im Sputum im Zeitverlauf oft nicht stabil [62], zudem wird der prozentuale Anteil der Eosinophilen im Sputum durch eine ICS-Therapie gesenkt und kann durch Neutrophilenvermehrungen im Rahmen von Infektionen überlagert sein [59]. Im klinischen Alltag ist insbesondere die Untersuchung der Bluteosinophilen mittels Differentialblutbild (Angabe in Zellen/ $\mu$ l) von Bedeutung, wenngleich eine erhebliche Überlappung zwischen den Bluteosinophilen-Konzentrationen von gesunden Erwachsenen ohne Asthma (Median: 110 Eosinophilen/ $\mu$ l Blut [63]) und Patienten mit der Diagnose Asthma (Median: 200 Eosinophilen/ $\mu$ l Blut [64]) besteht. Ab welchem Grenzwert der Bluteosinophilen-Konzentration von einer „Blut-Eosinophilie“ gesprochen werden kann, ist noch nicht abschließend geklärt. Würde man einen Grenzwert von 150 Eosinophilen/ $\mu$ l postulieren, wäre die Mehrheit der Patienten mit Asthma „eosinophil“, würde man einen Grenzwert von 300 Eosinophilen/ $\mu$ l postulieren, wäre die Mehrheit „nicht-eosinophil“. Unklar ist aktuell, inwiefern ein „eosinophiles“ Asthma mit einem „Type-2“-Asthma gleichzusetzen ist [65]. Die Bluteosinophilen-Konzentrationen sind bei intrinsischem Asthma oft höher sind als bei allergischem Asthma [44], daher war früher der Begriff „eosinophiles“ Asthma in die Nähe des Begriffes „intrinsisches“ Asthma gerückt worden (auch bei allergischem Asthma findet sich jedoch eine Eosinophilenvermehrung, u.a. kann eine Allergenexposition zu erheblichen Eosinophilen-Anstiegen führen). Therapeutisch bedeutsam ist, dass sich die Patienten mit eosinophilem und nicht-eosinophilem Phänotypen in ihrem Ansprechen auf ICS unterscheiden [66]. Desweiteren hat diese Klassifikation eine Bedeutung für die Indikationsstellung einer Biologikatherapie, da eine Eosinophilenvermehrung das Ansprechen auf bestimmte Biologika wahrscheinlicher macht (Omalizumab, Dupilumab, Tezepelumab) oder überhaupt erst ein Ansprechen voraussagt (Anti-IL-5-(R)-Biologika) [54].

#### **1.5.4 Cough-variant-Asthma („Husten als Asthma-Äquivalent“)**

Eine Gruppe von Patienten, bei denen die Asthmad Diagnose häufig nicht oder erst spät gestellt wird, sind Patienten mit einem „Cough-variant-Asthma“ (auch „Cough-type Asthma“ oder „Cough-predominant Asthma“ genannt) [67, 68]. Diese Patienten weisen einen chronischen trockenen Husten auf, dessen Ursache zunächst unklar ist. Es besteht eine unspezifische bronchiale Hyperreagibilität, weitere typische Symptome eines Asthma (z. B. Atemnot, Giemen und Brummen) fehlen dagegen. Die Lungenfunktion und die Röntgenaufnahme der Thoraxorgane sind normal. Husten als Asthma-Äquivalent ist eine häufige Ursache des chronisch persistierenden Hustens, meist ist eine Typ-2-Inflammation der zugrundeliegende Auslöser [69]. Differenzialdiagnostisch abzugrenzen sind davon Husten bei Behandlung mit Inhibitoren des Angiotensin-konvertierenden Enzyms (ACE-Inhibitoren), Husten bei Patienten mit gastroösophagealem Reflux (GERD) oder Erkrankungen der oberen Atemwege (z. B. chronische Rhinitis, Sinusitis, Pharyngitis, Laryngitis) und chronischer idiopathischer Husten mit Erhöhung der Sensitivität des Hustenreflexes [68]. Ein Drittel der Patienten mit Cough-Variant-Asthma entwickelt im weiteren Verlauf ein klassisches Asthma. Patienten mit Cough-Variant-Asthma sprechen gut auf klassische antiasthmatische Therapieoptionen an, eine frühzeitige Therapie kann den Übergang in ein klassisches Asthma verhindern [67].

### 1.5.5 Sonstige Asthmaformen

#### **Asthma bei Aspirin-Intoleranz („Aspirin-exacerbated respiratory disease“, AERD“ oder „NSAID-exacerbated respiratory disease“, „N-ERD“ genannt)**

Patienten mit Asthma, die eine chronische Sinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP) aufweisen [70], können eine Intoleranz gegenüber Hemmern der Cyclooxygenase-1 (COX-1) wie Acetylsalicylsäure (ASS) oder Ibuprofen aufweisen (sogenannte Widal-Trias oder Samter-Trias) [71]. Es wird vermutet, dass diese pharmakologische Intoleranz eine vorbestehende Schädigung der Atemwege lediglich aggraviert. Die genaue Prävalenz ist unklar, Angaben schwanken zwischen 5,5% und 12,4% der Asthmapatienten [72]. Bei schwereren Asthmaformen ist die N-ERD-Prävalenz höher (14,9%) [72]. Frauen sind häufiger als Männer betroffen, es handelt sich überwiegend um intrinsisches Asthma [72]. Bei der N-ERD geht die CRSwNP der Asthmaentstehung meist voraus, der typische Erkrankungsbeginn liegt zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr. Die Pathogenese dieser Asthmaform ist bis heute unklar, eine Dysregulation pro- und antiinflammatorischer Lipidmediatoren mit einer gesteigerten Endorgan-Sensitivität gegenüber diesen Mediatoren scheint jedoch eine Rolle zu spielen [71]. Die Identifizierung dieses Asthmasubtyps ist von klinisch-praktischer Bedeutung, da einerseits eine COX-1-Hemmer-Einnahme vermieden werden muss (empfohlene Alternative: Paracetamol) und andererseits eine Dauertherapie mit ASS („Adaptive Desaktivierung“) sowohl die CRSwNP als auch das Asthma deutlich bessern kann [71]. Patienten mit Widal-Trias (Samter-Trias) werden jedoch immer häufiger mit Biologika statt mit einer adaptiven Desaktivierung behandelt, vor allem aufgrund der besseren Verträglichkeit und Praktikabilität der Biologika-Therapie, aber auch aufgrund der guten Wirksamkeit der Biologika in dieser Konstellation [73, 74]. Nur bei einem Teil der Patienten mit schwerem Asthma und N-ERD werden unter einer Biologika-Therapie COX-1-Hemmer wieder vertragen [75, 76]: dies spricht dafür, dass sowohl die Pathogenese der N-ERD als auch die Wirkung der adaptiven Desaktivierung komplex ist und nicht auf einen singulären Mechanismus zurückzuführen ist [77].

#### **Asthma und körperliche Belastung**

Wenn Atemwegsobstruktionen ausschließlich bei Belastung auftreten, wird in der Literatur der Begriff „Anstrengungs-induzierte Bronchokonstriktion“ („Exercise-induced Bronchoconstriction, EIB“) empfohlen [78]. Bei Menschen, die Ausdauersportarten betreiben (insbesondere Hochleistungssportarten mit hohen Atemminutenvolumina), kommt es gehäuft zur Entwicklung eines Asthma (welches sich entweder nur bei Anstrengung manifestiert oder als klassisches Asthma imponiert). Als Ursache wird eine wiederholte Austrocknung der Schleimhäute, die ein Remodeling der Atemwege und die Entwicklung einer bronchialen Hyperreagibilität fördert, postuliert [79]. Bei behandeltem Asthma kann das Auftreten von anstrengungsinduzierter Bronchialobstruktion Hinweis auf eine nicht ausreichende Asthmakontrolle sein. Die Asthmatherapie von Leistungssportlern (die sich grundsätzlich nicht von der klassischen Asthmatherapie unterscheidet) ist durch die Besonderheit gekennzeichnet, dass die Behandlung mit Beta-2-Sympathomimetika den Regularien der WADA (World Anti-Doping Association) unterliegt [79]. Informationen über die aktuellen Regularien sind bei den nationalen Anti-Doping-Agenturen Deutschlands ([www.nada.de](http://www.nada.de)), Österreichs ([www.nada.at](http://www.nada.at)) und der Schweiz ([www.antidoping.ch](http://www.antidoping.ch)) zu erfahren.



### **Asthma bei älteren Patienten**

Bei älteren Patienten wird die Diagnose eines Asthma oft nicht gestellt oder übersehen, da die Wahrscheinlichkeit der Erstdiagnose Asthma mit zunehmendem Alter abnimmt, die Lungenfunktion im Alter natürlicherweise abnimmt, die Perzeption der Beschwerden im Vergleich zu jüngeren Patienten häufig inadäquat ist und ältere Patienten oft Schwierigkeiten mit der Mitarbeit bei Lungenfunktionsprüfungen haben. Zudem ist die Abgrenzung von einer chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) schwierig, insbesondere von einer COPD bei Nierauchern (> 10% aller COPD-Patienten über 70 Jahre [80]). Erschwert wird dies durch den Umstand, dass unterschiedliche Obstruktionsdefinitionen ( $FEV_1/FVC < 70\%$  versus  $FEV_1/FVC < LLN$ , siehe Kapitel 2.3.1) [81] im höheren Alter zu unterschiedlichen Bewertungen der Lungenfunktion führen können. Dennoch ist ein undiagnostiziertes Asthma eine nicht seltene und behandelbare Ursache von Atembeschwerden bei älteren Menschen, der zu wenig Aufmerksamkeit geschenkt wird [82]. Auf die diagnostischen Optionen zur Unterscheidung zwischen Asthma und COPD geht Kapitel 2.9 ein. Die Unterscheidung eines Asthma von einer COPD ist unter anderem daher wichtig, da eine Monotherapie mit inhalativen Beta-2-Sympathomimetika als Dauertherapie (die bei der COPD sicher und effektiv ist) bei Asthma die Symptomatik und Mortalität steigern kann [83].

### **Asthma und Sensibilisierung gegen Pilzantigene**

Sensibilisierungen gegen Pilzantigene können Mitursache eines schweren Asthma sein [84]. Dies gilt insbesondere für die allergische bronchopulmonale Aspergillose (ABPA), die neben einer Sensibilisierung gegen *Aspergillus fumigatus* durch hohe Gesamt-IgE-Spiegel (> 1000 IU/ml), pulmonale Infiltrate und zentrale Bronchiektasien gekennzeichnet ist und gut auf eine hochdosierte Glucocorticoidtherapie anspricht. Umstritten hingegen ist aktuell, ob das alleinige Vorliegen einer Sensibilisierung gegen diverse Pilzantigene ohne hohe Gesamt-IgE-Spiegel („Severe asthma with Fungal Sensitization: SAFS“) bereits einen abgrenzbaren Phänotyp des schweren Asthma darstellt, und ob eine antimykotische Therapie in diesem Falle sinnvoll ist [85].

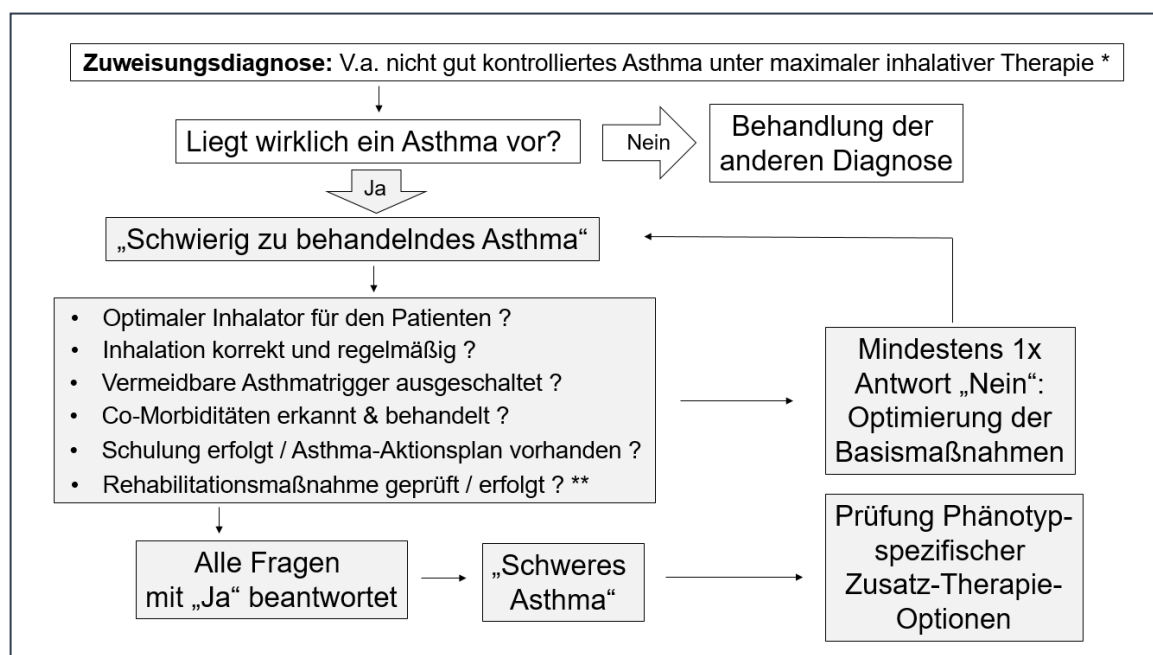
### **1.6 Schweres Asthma**

Es ist bislang umstritten, ob das sogenannte schwere Asthma („severe asthma“) eine eigene Asthmaform darstellt, oder ob es sich lediglich um schwere Verlaufsformen der oben genannten Asthmaphänotypen handelt [86]. Es wird eine Gesamt-Prävalenz des schweren Asthma von 3,6% unter allen Patienten mit Asthma postuliert [87]. Die Prävalenz ist jedoch stark vom Alter bei Asthma-Erstmanifestation abhängig: bei Patienten mit Erstmanifestation im Kindes- und Jugendalter („Early-onset Asthma“) beträgt die Prävalenz 3%, bei Patienten mit Asthma-Erstmanifestation zwischen dem 18. und 40. Lebensjahr 5%, und bei Patienten mit Asthma-Erstmanifestation nach dem 40. Lebensjahr 10% [13]. Somit findet sich die Mehrheit der Patienten mit schwerem Asthma in der Gruppe der Patienten mit „Adult-onset Asthma“: Patienten mit Erkrankungsbeginn im Erwachsenenalter bilden daher auch die Mehrheit in Spezialambulanzen für schweres Asthma [44].

Die Konsensusempfehlung der internationalen Fachgesellschaften (ERS/ATS) aus dem Jahre 2014 definiert schweres Asthma als eine Erkrankungsform, bei der unter hochdosierter ICS-Therapie (in Verbindung mit einem zweiten „Controller“ wie z. B. mit langwirksamen Beta-2-Sympathomimetika) oder systemischer Glucocorticoidtherapie keine ausreichende Asthmakontrolle erreicht wird ( $ACT < 20$ ) bzw.

wiederholte Exazerbationen auftreten oder eine erhebliche Atemwegsobstruktion persistiert [86, 88]. Diese Definition schloß schwierig zu behandelndes Asthma (bedingt durch Incompliance, inkorrekte Medikamenteneinnahme, Komorbidität oder mangelnde Elimination von Triggern) mit ein. Die Definition einer „hochdosierten ICS-Therapie“, als Voraussetzung für die Definition eines schweren Asthma gemäß ERS/ATS [88], entspricht den ICS-Höchstdosierungen bei Erwachsenen (siehe Kapitel 4.3.5). Die seitens des ERS/ATS-Konsensus vorgeschlagenen Dosen erscheinen bei Erwachsenen sinnvoll, da sie den zugelassenen Maximaldosen und der klinischen Realität am ehesten entsprechen: allerdings sind bei den höheren ICS-Dosen auch stärkere systemische Nebenwirkungen zu erwarten [89, 90].

Die neue Definition des „Schweren Asthma“ gemäß GINA [56] begrenzt diesen Begriff auf das therapierefraktäre Asthma. Ein vergleichbarer Algorithmus zur Eingrenzung der Diagnose wird daher auch von der Leitliniengruppe empfohlen (Abb. 2). Bei Patienten, die unter einer maximalen inhalativen Triple-Therapie (ICS in Maximaldosis und LABA und eventuell LAMA) kein gut kontrolliertes Asthma aufweisen, soll zunächst überprüft werden, inwieweit es sich überhaupt um ein Asthma oder aber eine andere Erkrankung handelt (Abb. 2). Bei gesicherter Asthma-Erkrankung als Ursache der Beschwerden wird die Erkrankung zunächst „Schwieriges Asthma“ genannt, und es soll im nächsten Schritt geprüft werden, 1) ob der Patient mit dem Inhalator zurechtkommt, die Inhalationstechnik beherrscht und regelmäßig inhaliert, 2) ob vermeidbare Asthmatrigger ausgeschaltet wurden und 3) ob Komorbiditäten, welche das Asthma aggravieren (siehe Kapitel 9), leitliniengerecht behandelt werden. Wenn die genannten Punkte alle zutreffen, und der Patient trotz maximaler inhalativer Therapie unter einem nicht gut kontrollierten Asthma leidet, soll laut GINA [56] von einem „Schweren Asthma“ gesprochen werden (Abb. 2), und die Therapie mit Phänotyp-spezifischen Zusatz-Therapie-Optionen geprüft werden (siehe Kapitel 4.1). Bei schwerem Asthma korreliert der klinische Schweregrad der Erkrankung oft nicht mit dem Ausmaß der lungenfunktionellen Einschränkung. Auch findet sich, im Gegensatz zu leichteren Asthmaformen, bei der Mehrheit der Patienten mit schwerem Asthma keine Akutreversibilität nach SABA-Inhalation [91, 92]. Bei Patienten mit schwerem Asthma spielt daher die genaue Anamnese-Erhebung, der Grad der Asthma-Kontrolle, die Erfassung der Biomarker und die Beurteilung des Therapie-Ansprechens eine besonders wichtige Rolle [86].



## Abb. 2: Definition von schwerem Asthma.

Bei Patienten mit nicht gut kontrolliertem Asthma unter maximaler inhalativer Therapie gemäß Stufenschema soll zunächst geprüft werden, ob die Diagnose Asthma wirklich vorliegt (ggf. sollten Asthma-imitierende Differentialdiagnosen ausgeschlossen werden). Bei Bestätigung der Diagnose Asthma soll dann geprüft werden, ob alle Asthma-Basismaßnahmen *lege artis* erfolgen: falls dies der Fall ist und trotzdem ein nicht gut kontrolliertes Asthma persistiert, wird von „Schwerem Asthma“ gesprochen. \* Unterschiedliche Definitionen einer maximalen inhalativen Therapie für Kinder/Jugendliche und Erwachsene (siehe ICS-Dosis-Tabellen und Text). \*\* falls möglich: die Einleitung einer dringend indizierten Biologika-Therapie soll durch eine noch nicht bewilligte oder durchgeführte Rehabilitationsmaßnahme nicht verzögert werden.

## 2 Diagnostik

- E1** Die Diagnose Asthma soll anhand der Anamnese, charakteristischer Symptome und der Befunde der Lungenfunktionsprüfungen gestellt werden und sollte typische Biomarker berücksichtigen.
- E2** Bei jungen Kindern, die zur Kooperation bei der Lungenfunktionsprüfung noch nicht in der Lage sind, ist die Diagnose-Stellung erschwert. Neben familien- und eigenanamnestischen Hinweisen auf atopische Erkrankungen sollen gezielt erfragt/getestet werden:
- $\geq 3$  asthmatypische Episoden im letzten Jahr
  - stationärer Aufenthalt wegen Symptomatik einer Atemwegsobstruktion
  - gierende Atemgeräusche/trockener Husten ohne Infekt, insbesondere bei körperlicher Anstrengung
  - Ansprechen der Symptome auf einen Therapieversuch mit antiasthmatisch wirkenden Medikamenten
  - Nachweis einer Sensibilisierung gegenüber Aeroallergenen und/oder Blut-Eosinophilie
- E3** Bei Patienten mit Asthma-typischen Symptomen und einer Atemwegsobstruktion mit Reversibilitätsnachweis soll die Diagnose des Asthma als gesichert gelten. Auch bei fehlender Reversibilität der Atemwegsobstruktion kann ein Asthma diagnostiziert werden, falls der Patient auf eine Corticosteroid-Therapie gut anspricht und eine typische Biomarkerkonstellation und/oder eine bronchialen Hyperreagibilität bzw. PEF-Variabilität vorliegt.
- E4** Bei Kindern und Jugendlichen kann auch bei numerisch „normalen“ Lungenfunktionswerten eine konkave Deformierung des expiratorischen Schenkels der Fluss-Volumen-Kurve, die sich im Bronchodilatationstest als reversibel erweist, auf ein behandlungsbedürftiges Asthma hinweisen. Darüber hinaus schließt eine normale Ruhelungenfunktion ein behandlungsbedürftiges Asthma nicht aus.
- E5** Bei Patienten mit charakteristischen Symptomen ohne Bronchialobstruktion ebenso wie bei fixierter, unter antiasthmatischer Therapie nicht vollständig reversibler Bronchialobstruktion sollte die Diagnose durch Verlaufsuntersuchungen und/oder durch Nachweis einer bronchialen Hyperreagibilität und/oder durch Nachweis der Variabilität der eine Bronchialobstruktion anzeigenden Parameter (z.B. FEV<sub>1</sub>, PEF) wahrscheinlich gemacht werden.

- E6** Der Nachweis einer bronchialen Hyperreagibilität ohne charakteristische Symptome soll nicht als hinreichend für die Diagnose Asthma gelten, da auch Gesunde bronchial hyperreagibel sein können.
- E7** Bei Patienten mit intermittierenden charakteristischen Symptomen ohne aktuelle Bronchialobstruktion, mit negativen Provokationstesten und niedrigen Typ-2-Markern und ohne Nachweis der Variabilität der eine Bronchialobstruktion anzeigenden Parameter sollte die Diagnose Asthma als unwahrscheinlich, bei uncharakteristischen Symptomen als ausgeschlossen gelten.
- E8** Im Rahmen der Diagnostik bei Verdacht auf Asthma sollen ein Allergietest (Hauttest und/oder Bestimmung von spezifischem IgE im Serum) durchgeführt und sollte die Zahl der eosinophilen Granulozyten im Blut bestimmt werden. Ergänzend kann bei höheren Schweregraden die Bestimmung von Gesamt-IgE im Serum zur Therapie-Planung erforderlich sein. Die zusätzliche Bestimmung des exhalierten NO (FeNO) kann sowohl zur Diagnosesicherung als auch zur Therapie-Planung von Asthma durchgeführt werden.
- S1** Das Vorliegen einer (allergischen) Rhinitis oder einer anderen allergischen Komorbidität oder einer chronischen Rhinosinusitis erhöht die Wahrscheinlichkeit der Diagnose Asthma.

**Die Diagnose des Asthma beruht auf 2 Säulen:**

- Sorgfältige Erfassung typischer anamnestischer Angaben, Komorbiditäten, Symptome, körperlicher Untersuchungsbefunde und Biomarker und
- Nachweis einer variablen und/oder reversiblen Atemwegsobstruktion (Variabilität und Reversibilität) oder einer Überempfindlichkeit der Atemwege (bronchiale Hyperreagibilität) und/oder eines Ansprechens der Beschwerden auf eine Asthma-typische Therapie

**2.1 Anamnese**

**2.1.1 Kinder und Jugendliche**

Klassischerweise liegen bei Kindern und Jugendlichen mit Asthma anamnestisch wiederholte Episoden von erschwerter Atmung und Atemnot vor, oft begleitet von trockenem Husten, geräuschvoller (Giemen) und verlängerter Ausatmung, vor allem bei körperlicher Belastung und im Rahmen von viralen Atemwegsinfekten. In der initialen, ausführlichen Erhebung der Krankengeschichte soll nach familiärer Asthma- und Atopiebelastung, postpartalen Atembeschwerden, atopischen Erkrankungen in der Eigenanamnese (atopische Dermatitis, allergische Rhinokonjunktivitis, Nahrungsmittelallergien), Passivrauchbelastung und Allergenexposition (z. B. Haustiere und Schimmelbefall) gefahndet werden [93]. Zur Unterstützung können strukturierte Fragebögen, die diese Punkte umfassen, herangezogen werden. Nach schweren Atemwegsinfektionen, stationären Aufenthalten und der Möglichkeit einer Fremdkörperaspiration soll zusätzlich gezielt gefragt werden. Kurze Videosequenzen, welche die z. B. die Eltern bzw. Betreuungspersonen zur Verfügung stellen, können dazu dienen, die anamnestisch erfragten Symptome auch im beschwerdefreien Intervall richtig einzuordnen [94]. Bei jedem Patientenkontakt soll der aktuelle Grad der Asthmakontrolle erfasst werden. Dabei wird nach Beschwerden bei körperlicher Aktivität oder Sport, nächtlichen Beschwerden und Gebrauch der Notfallmedikation gefragt. Dies sollte strukturiert z. B. über den (Kinder-) Asthmakontrolltest erfolgen. Je jünger die Kinder sind,

desto schwieriger ist es, die Diagnose Asthma sicher zu stellen [95]. Viele Kleinkinder machen rezidivierende obstruktive Bronchitiden durch. Diese Episoden sind meist mit viralen Infekten assoziiert, die Patienten im Infekt-freien Intervall beschwerdefrei. In der Regel verschwinden die Beschwerden bei dieser Gruppe nach dem dritten Lebensjahr [96]. Rezidivierend auftretende obstruktive Bronchitiden in der Gruppe der Kleinkinder können aber auch Ausdruck eines Asthma sein. Anamnestische Hinweise darauf wären giemende Atmung oder Husten ohne Vorliegen eines Infekts, z. B. bei körperlicher Anstrengung, nächtlichem Husten über mehrere Wochen, eine positive Asthma- oder Atopieanamnese in der Familie oder atopische Vorerkrankungen wie eine atopische Dermatitis [93]. Bei Hinweisen in diese Richtung soll allergologische Diagnostik veranlasst werden. Ein zeitlich zunächst begrenzter Therapieversuch mit niedrig bis mittelhoch dosierten ICS ist gerechtfertigt [97]. Die wichtigsten Asthmasymptome im Kindes- und Jugendalter sind:

- Atemnot bei Belastung
- expiratorische Atemnebengeräusche (Giemen und Brummen, pfeifende Atmung), ggf. Distanzgiemen im Expirium
- trockener Husten ohne Infekt, bei oder nach körperlicher Belastung
- Anhaltender nächtlicher Husten ohne Infekte

### **2.1.2 Erwachsene**

Die Asthmad Diagnose wird durch folgende Angaben gestützt:

- Die Symptome (Husten, Giemen, Luftnot und Brustenge) treten allein oder gemeinsam wiederholt auf.
- Die Symptome verschlechtern sich während der Nacht und/oder in den frühen Morgenstunden.
- Die Symptome variieren in Zeit und Intensität und können ggf. nur episodenhaft auftreten. Längere Beschwerdefreiheit ist möglich, beispielsweise bei saisonal oder intermittierend auftretenden Allergenen oder Noxen.
- Die Symptome können durch virale Infekte der Atemwege, körperliche Belastung, Allergenexposition, Witterungsänderungen sowie private, öffentliche und berufliche Noxen ausgelöst werden.

Anamnestische Angaben und Befunde, die für die Diagnose eines Asthma sprechen:

- Atopie (Neurodermitis, allergische Rhinitis) in der Eigenanamnese
- Atopie in der Familienanamnese
- Symptome im Bereich der oberen Atemwege sind häufig und auch bei Patienten mit intrinsischem Asthma [52] zu berücksichtigen.

Anamnestische Angaben, die eher gegen das Vorliegen eines Asthma sprechen

- chronischer Husten und Auswurf ohne weitere respiratorische Symptome
- nur inspiratorisch empfundene Luftnot.

### **2.2 Klinische Untersuchungsbefunde**

Der körperliche Untersuchungsbefund unterscheidet sich entsprechend der aktuellen Asthma-Beschwerden und des Schweregrades der Erkrankung. So kann der Untersuchungsbefund regelrecht sein, da der Patient tagsüber untersucht wird, aber seine Beschwerden nachts oder in den frühen

Morgenstunden vorhanden sind. Der Nachweis expiratorischer Nebengeräusche ist bei forcierter Expiration häufiger als bei Ruheatmung. Bei schwergradigem Asthma sind die pathologischen Nebengeräusche häufiger. Der Klopfeschall ist meist hypersonor aufgrund der Lungenüberblähung. Im akuten Asthma-Anfall können die Atemgeräusche kaum noch hörbar sein, da keine ausreichende Strömung in den Atemwegen aufgebracht werden kann („silent chest“). Prinzipiell können Atemnot, Husten und ein pathologischer Auskultationsbefund auch durch andere pulmonale (Atemwegsinfekte, COPD, Bronchiektasen) und kardiovaskuläre Erkrankungen (Herzinsuffizienz) bedingt sein.

Bei Kindern ist insbesondere auf folgende Symptome zu achten: Atopiezeichen, Zunahme des sagittalen Thoraxdurchmessers bei Überblähung, thorakale Einziehungen (jugulär, intercostal, epigastrisch) bei akuter Atemnot.

## **2.3 Apparative Diagnostik**

Für die Diagnose des Asthma ist die Messung der Lungenfunktion erforderlich [14]. Sie dient sowohl dem Nachweis eines regelrechten Befundes als auch der Objektivierung einer Atemwegsobstruktion und ihrer Reversibilität und Variabilität. Eine normale Lungenfunktion schließt ein Asthma nicht aus. Der Nachweis des variablen Charakters der Atemwegsobstruktion erfordert serielle Lungenfunktionsmessungen oder den häuslichen Einsatz eines Peak-Flow-Meters.

### **2.3.1 Lungenfunktionsprüfung**

Zur Durchführung und Qualitätskontrolle der Spirometrie und Bodyplethysmographie darf auf die geltenden Leitlinien und Empfehlungen [81, 98, 99] verwiesen werden. Die wichtigsten spirometrischen Messwerte sind die forcierte Vitalkapazität (FVC), die Einsekundenkapazität ( $FEV_1$ ) und das Verhältnis  $FEV_1/FVC$  (Tiffeneau-Index). Die Messgrößen des Flussvolumendiagramms gehen nicht in die Beurteilung der spirometrischen Messung ein. Die qualitative Bewertung des Flussvolumendiagramms ist jedoch hilfreich für die Qualitätskontrolle der Durchführung der Messung. Die Ganzkörperplethysmografie erlaubt die Bestimmung des spezifischen Atemwegswiderstandes und des intrathorakalen Gasvolumens und eignet sich zur Objektivierung der Lungenüberblähung. Überdies ist die qualitative Beurteilung der inspiratorischen und expiratorischen Atemwegswiderstände möglich. Dieses Vorgehen ist besonders zur funktionellen Differenzialdiagnose zwischen Asthma und COPD hilfreich. Das diagnostische Einbeziehen der Bodyplethysmografie zusätzlich zur Spirometrie ermöglicht bei Kindern eine frühere Asthma-Diagnose [100]. Während gut angeleitete Kindergartenkinder oftmals in der Lage sind, eine Spirometrie durchzuführen, kann aus Gründen der Kooperationsfähigkeit eine vollständige Bodyplethysmografie in der Regel erst ab dem Schulkindalter erfolgen.

**Qualitätskontrolle** Es sollen mindestens drei akzeptable Versuche aufgezeichnet werden. Die Differenz zwischen dem größten und zweitgrößten Wert für  $FEV_1$  und FVC soll nicht mehr als 5% und weniger als 150 ml betragen.

**Normalwerte** Die Global Lung Initiative (GLI) hat 2012 spirometrische Referenzwerte für gesunde Probanden im Alter von 3 bis 95 Jahren erstellt. Im Gegensatz zu den bisher verwendeten Normwerten berücksichtigt GLI die Ethnie, die höhere Streuung der Messgrößen und damit eine niedrigere untere Normwertgrenze (5. Perzentile, LLN, lower limit of normal) ab dem 40. Lebensjahr sowie eine höhere  $FEV_1/FVC$ -Ratio (Tiffeneau-Index) bei Kindern und Jugendlichen, um eine Über- oder Unterschätzung

der Obstruktion zu vermeiden [101]. Die Normalwerte basierend auf GLI sollten in die Software der Messgeräte integriert sein. Eine obstruktive Ventilationsstörung liegt vor, wenn  $FEV_1/FVC < LLN$  (z-Score  $< -1,645$ ) ist [81].

**Schweregrade der Obstruktion** Der Schweregrad der Obstruktion (nicht zu verwechseln mit dem klinischen Schweregrad des Asthma) wird bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen anhand der Einschränkung der  $FEV_1$  bewertet. Eine ERS/ATS-Kommission [99] hat vorgeschlagen, die Schwere der  $FEV_1$ -Einschränkung anhand des z-Scores einzuteilen (Leichtgradige Einschränkung: z-Scores zwischen  $-1,645$  und  $-2,5$ ; Mittelgradige Einschränkung: z-Scores zwischen  $-2,51$  und  $-4,0$ ; Schwere Einschränkung: z-Score  $< -4,0$ ): diese Einteilung wurde jedoch bislang nicht in klinischen Studien validiert. Aus Sicht der Leitliniengruppe kann daher die Einteilung des Schweregrades der Lungenfunktionseinschränkung anhand des Sollwertes der  $FEV_1$  (leichtgradig:  $> 60\%$  Soll; mittelschwer:  $40-60\%$  Soll; schwer:  $< 40\%$  Soll) gemäß Leitlinie zur Spirometrie weiterhin angewandt werden [81].

Der Nachweis einer obstruktiven Ventilationsstörung ist mit der Diagnose eines Asthma vereinbar, differenzialdiagnostisch müssen andere Erkrankungen, die mit einer obstruktiven Ventilationsstörung einhergehen, ggf. ausgeschlossen werden (siehe Tabelle 1).

Krankheiten mit obstruktiver Ventilationsstörung	Erkrankungen ohne regelhaft vorliegende obstruktive Ventilationsstörung
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ COPD</li> <li>▪ Bronchiektasen</li> <li>▪ Mukoviszidose</li> <li>▪ vocal cord dysfunction (VCD)</li> <li>▪ Lungenstauung mit Obstruktion (Asthma cardiale)</li> <li>▪ zentrale Atemwegsstenose (Tumoren, Tracheomalazie, Fremdkörper)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ chronische Bronchitis (nach WHO-Definition) – chronisch persistierender Husten</li> <li>▪ rezidivierende Lungenembolie</li> <li>▪ Sarkoidose</li> <li>▪ Pneumothorax</li> <li>▪ diffuse Lungenparenchymerkrankungen</li> <li>▪ eosinophile Bronchitis</li> <li>▪ Bronchiolitis</li> <li>▪ Lungenstauung</li> <li>▪ Hyperventilationssyndrom</li> <li>▪ vorübergehende postinfektiöse bronchiale Hyperreagibilität (mit Husten)</li> </ul>

Tab. 1: Häufige Differentialdiagnosen von Asthma bei Erwachsenen.

**Befunde, die gegen die Diagnose eines Asthma sprechen:**

- normale Lungenfunktion bei Patienten mit akuten Symptomen
- immer normale Lungenfunktion im Langzeitverlauf der Erkrankung Erwachsener
- restriktive Ventilationsstörung mit normaler oder hoher  $FEV_1/FVC$ -Ratio (Tiffeneau - Index). Eine fehlende BHR (Definition und Testung: siehe unten) macht die Diagnose Asthma unwahrscheinlich.

**Reversibilitätstest mit Bronchodilatoren** Sofern eine obstruktive Ventilationsstörung vorliegt, sollte die Durchführung eines Reversibilitätstestes erfolgen. Eine Reversibilitätstestung kann auch bei einer

„normalen“ Lungenfunktion sinnvoll sein, da der persönliche Bestwert trotz des im Normbereich liegenden Wertes deutlich höher sein kann [102].

Die Messungen erfolgen vor und 15 Minuten nach Inhalation eines SABA (bis zu 400 µg Salbutamol in 4 separaten Dosen). Ein Reversibilitätstest kann prinzipiell auch mit einem kurzwirksamen Anticholinergikum (SAMA, 160 µg Ipratropiumbromid) oder mit einer Kombination von SABA und SAMA durchgeführt werden. Die FEV<sub>1</sub>-Reversibilität kann entweder dargestellt werden als relative Veränderung der FEV<sub>1</sub> im Vergleich zum FEV<sub>1</sub>-Ausgangswert vor SABA-Inhalation (Variante A: % FEV<sub>1</sub>-Baseline) oder als FEV<sub>1</sub>-Veränderung nach SABA-Inhalation ( $\Delta$  FEV<sub>1</sub>) im Verhältnis zum individuellen Sollwert (Variante B:  $\Delta$  FEV<sub>1</sub> % FEV<sub>1</sub>-Sollwert). Die ERS/ATS-Lungenfunktions-Empfehlung präferiert (aufgrund der Unabhängigkeit von der initialen Lungenfunktion und anderen Einflussfaktoren) die Variante B, und empfiehlt als Kriterium für einen positiven Reversibilitätstest einen Anstieg der FEV<sub>1</sub> oder FVC um > 10% des individuellen Sollwertes [99]. Die GINA [56] präferiert bei Erwachsenen hingegen Variante A, und empfiehlt als Kriterium für einen positiven Reversibilitätstest einen Anstieg der FEV<sub>1</sub> um > 12% und um > 200 ml der Baseline-FEV<sub>1</sub>. Die ERS-Leitlinien zur Asthma-Diagnostik bei Kindern und Jugendlichen [103] und Erwachsenen [104] präferieren ebenfalls Variante A, und empfehlen einen Anstieg  $\geq$  12% der Baseline als Reversibilitäts-Kriterium. Seitens der Leitliniengruppe wird daher ein Anstieg der FEV<sub>1</sub> um  $\geq$  12% des Ausgangswertes vor SABA-Inhalation (der Baseline) als Reversibilitäts-Kriterium bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen empfohlen.

Ein positiver Reversibilitätstest, in Zusammenhang mit einer typischen Asthma-Symptomatik, sichert die Diagnose Asthma (**Abb. 3 und 4**). Auch bei fehlender SABA-Reversibilität kann ein Asthma diagnostiziert werden, falls weitere Hinweise auf ein Asthma (erhöhte Typ-2-Marker und ein Ansprechen auf ICS-Therapie) vorliegen (**Abb. 3 und 4**).

Bei Kindern werden zur Reversibilitätstestung ebenfalls in der Regel bis zu 4 Hübe eines SABA-Dosieraerosols (z. B. Salbutamol à 100 µg) verabreicht; bei jungen Schulkindern kann die Dosis angepasst werden (z. B. 2 Hübe à 100 µg). Eine FEV<sub>1</sub>-Zunahme um  $\geq$  12% des Ausgangswertes gilt nach den Kriterien der ERS als positiv [103]; das Kriterium der geforderten Zunahme um 200 ml absolut ist angesichts der kleineren Volumina in der Regel nicht anwendbar. Immer ist zunächst die Form der Fluss-Volumen-Kurve zu beurteilen: auch bei numerisch nicht ausreichender FEV<sub>1</sub>-Zunahme kann eine Normalisierung eines primär konkav deformierten expiratorischen Schenkels auf eine klinisch relevante Reversibilität der obstruktiven Ventilationsstörung hinweisen. Bei Kleinkindern, die noch keine Spirometrie durchführen können, kann der Nachweis der Reversibilität ggf. – wenn primär Nebengeräusche vorlagen – auskultatorisch erfolgen. Alternativ kann als weniger mit arbeitsabhängige Methode der spezifische Atemwegswiderstand gemessen werden, hier gilt eine Abnahme um > 50% als signifikant.



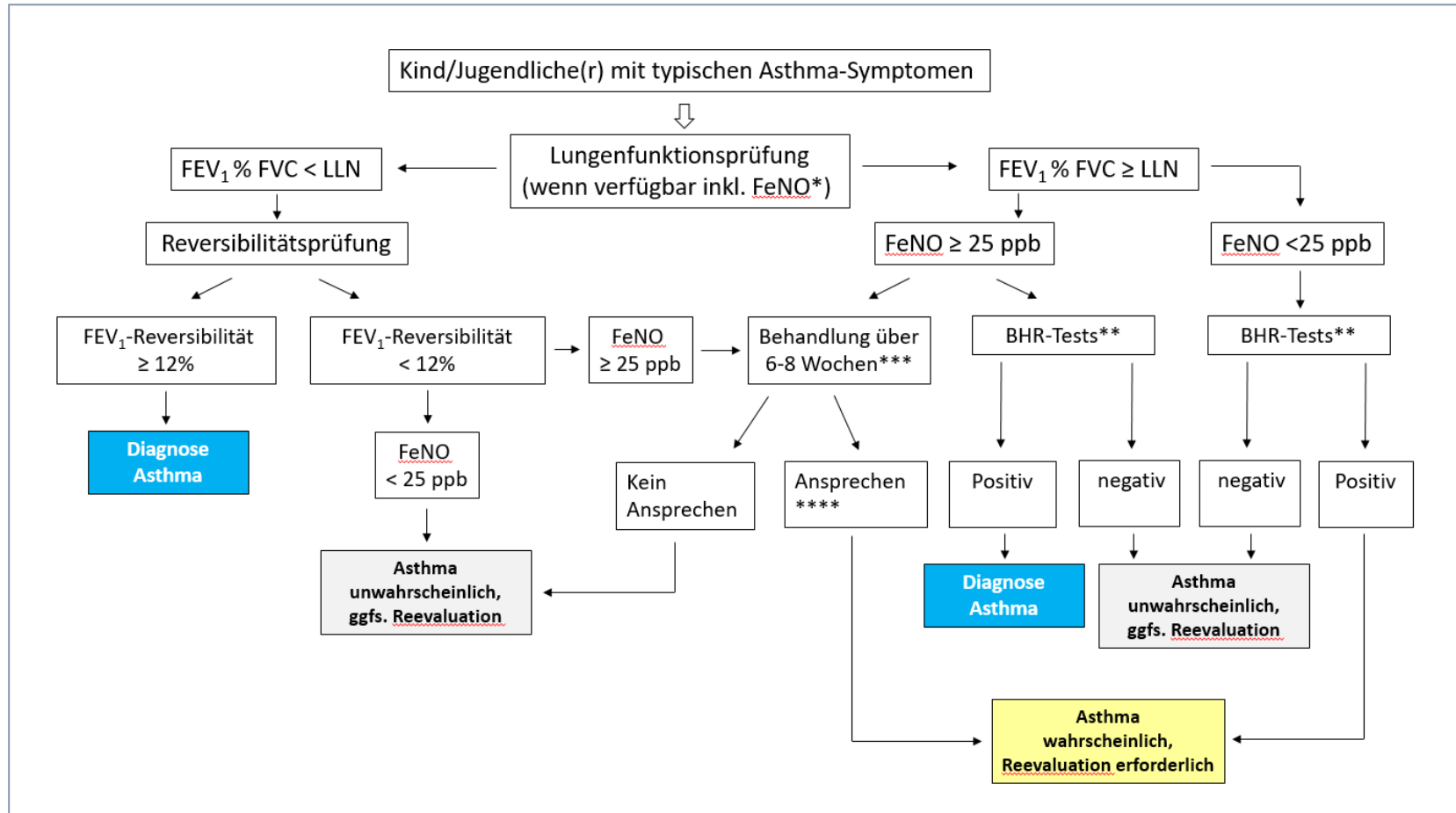


Abb. 3: Klinischer Algorithmus der Asthmediagnostik bei Kindern und Jugendlichen.

FEV<sub>1</sub>: Forcierte expiratorisches Volumen in der ersten Sekunde der Ausatmung, FVC: Forcierte expiratorische Vitalkapazität, FeNO: Fraktion des exhaliierten Stickstoffmonoxid, BHR: Bronchiale Hyperreagibilität, LLN: Lower Limit of Normal (entspricht einem z-Score von -1,645), ppb: parts per billion. \* falls FeNO-Messung verfügbar (aktuell keine Rückvergütung durch die GKV); Messung muss vor oder 1 Stunde nach der Lungenfunktionsprüfung erfolgen. \*\* Falls ein BHR-Test negativ ist, soll ein erneuter BHR-Test mit einer anderen Methode an einem anderen Tag erfolgen (empfohlene Reihenfolge: 1. Laufbandbelastung, 2. Methacholinprovokation). \*\*\* Falls kein BHR-Test aktuell möglich ist. \*\*\*\* Subjektive Besserung und Erniedrigung des FeNO bzw. Besserung der Lungenfunktion.

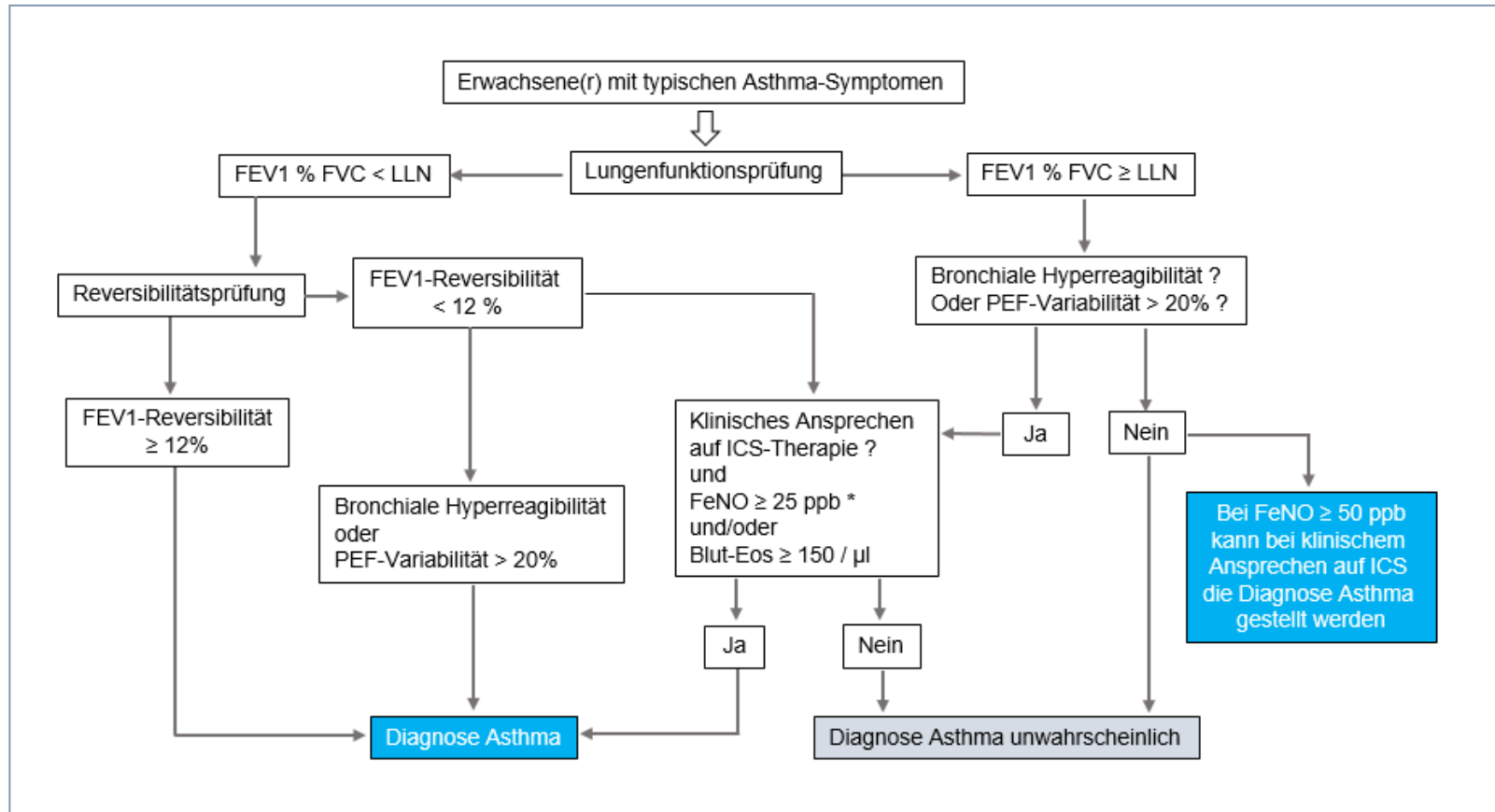


Abb. 4: Klinischer Algorithmus der Asthmediagnostik bei Erwachsenen.

Blut-Eos: Eosinophilenkonzentration im Blut, FEV<sub>1</sub>: Forcierte expiratorisches Volumen in der ersten Sekunde der Ausatmung, FVC: Forcierte expiratorische Vitalkapazität, FeNO: Fraktion des exhalieren Stickstoffmonoxids, LLN: Lower Limit of Normal (entspricht einem z-Score von -1,645), PEF: expiratorischer Spitzenfluß, ppb: parts per billion. \* IGeL (individuelle Gesundheitsleistung).

**Reversibilitätstestung unter Therapie mit Glucocorticosteroiden** Die Reaktion der FEV<sub>1</sub> auf ICS in einer stabilen Phase der Erkrankung kann bei Erwachsenen durch eine zweimal tägliche Inhalation einer hohen ICS-Dosis über mindestens 4 Wochen geprüft werden. Bei Kindern kann das Ansprechen auf eine mehrwöchige Therapie mit ICS (6–8 Wochen) als Diagnosekriterium ebenfalls herangezogen werden. Die Kriterien für ein Ansprechen der FEV<sub>1</sub> und die Interpretation entsprechen denjenigen bei der Applikation von Bronchodilatoren. Alternativ ist die Durchführung eines Reversibilitätstests auch mit systemischen Glucocorticosteroiden (20–40mg Prednisolon/Tag oral für 7–14 Tage) möglich.

- Eine stets fehlende oder geringe Reversibilität der Obstruktion im akuten Test und im Verlauf trotz adäquater Behandlung spricht gegen die Diagnose eines Asthma.

**Messung der Überempfindlichkeit der Atemwege** Die Überempfindlichkeit der Atemwege (Bronchiale Hyperreagibilität, BHR) ist ein charakteristisches Merkmal des Asthma [105]. Sie kann jedoch auch bei allergischer Rhinitis, Mukoviszidose, COPD, Sarkoidose und bei Gesunden nachweisbar sein [106]. Die Messung der BHR ist bei entsprechendem Verdacht sinnvoll, sofern die Anamnese mit einem Asthma vereinbar ist, jedoch keine klinischen Zeichen und/oder eine obstruktive Ventilationsstörung nachweisbar sind [106]. Die Messung der BHR dient der Sicherung der Diagnose Asthma. Nur bei Unsicherheiten bezüglich der Diagnose Asthma im weiteren Verlauf sollte eine erneute Messung zur Diagnosesicherung erwogen werden.

Die BHR kann mit verschiedenen Stimuli gemessen werden. Körperliche Belastung, Kaltluftprovokation, Inhalation mit Mannitol, hyper- und hypotoner Kochsalzlösung sowie Adenosin werden als indirekte Stimuli bezeichnet, da durch sie entzündliche Mediatoren freigesetzt werden, die eine Bronchokonstriktion auslösen [105].

Die Messung der BHR durch Inhalation von Methacholin oder Histamin erzeugt eine Kontraktion der Atemwegsmuskulatur und wird daher als direkte Stimulation bezeichnet. Die Sensitivität und Spezifität der Verfahren unterscheidet sich. Im klinischen Alltag hat sich die Messung der BHR mit Methacholin durchgesetzt.

Kriterien eines positiven Tests sind ein FEV<sub>1</sub>-Abfall  $\geq 20\%$  bzw. eine Verdopplung des spezifischen Atemwegwiderstandes (sRaw, auf über 2,0 kPa $\times$ sec)(siehe Empfehlungen zur Ganzkörperplethysmographie [98]). Die Einbeziehung der sRaw ermöglicht bei nicht signifikanten Anstieg den Ausschluss von Asthma mit hoher Sicherheit [107].

Bei Kindern mit anstrengungsassoziierten Beschwerden wird die Messung der BHR mittels Lauf-Belastungs-Test zur Objektivierung der angegebenen Symptome empfohlen [108], die Details zur Test-Durchführung sind bei Lex et al. hinterlegt [109]. Es gibt keine einheitliche Empfehlung, welche Veränderung der FEV<sub>1</sub> nach körperlicher Belastung signifikant ist. Die GINA empfiehlt als Grenzwert einen Abfall der FEV<sub>1</sub> um mindestens 10% bei Erwachsenen und um mindestens 12% bei Kindern und Jugendlichen [56]. Die Arbeitsgruppe Lungenfunktion der GPP empfiehlt bei Kindern einen Abfall von  $> 13\%$  im Vergleich zum Ausgangswert als Grenzwert [109], die ERS-Leitlinie lediglich einen Abfall von  $> 10\%$  als Grenzwert [103].

### **2.3.2 Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid**

Die Messung der Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid (DLCO) mit dem Einatemzugverfahren eignet sich zur Charakterisierung des intrapulmonalen Gasaustausches [110]. Da dieser in der Regel bei Patienten mit Asthma nicht pathologisch verändert ist, eignet sich die DLCO in besonderer Weise zur differenzialdiagnostischen Abgrenzung des Asthma von der COPD [111].

### **2.3.3 Arterielle Blutgasanalyse**

Die Bestimmung der arteriellen Blutgase ist in der Regel nicht erforderlich und kann meist durch die Bestimmung der Sauerstoffsättigung ersetzt werden. Bei einer schweren Exazerbation ( $FEV_1 < 50\%$  Soll bzw. Peak-flow-Werte  $< 50\%$  der Bestwerte, Verschlechterung unter Akuttherapie) ist dagegen die Blutgasanalyse hilfreich, um die Indikation zu einer Sauerstofftherapie zu stellen und um frühzeitig einen Anstieg des  $PaCO_2$  objektivieren zu können.

### **2.3.4 Expiratorischer Spitzenfluss (Peak expiratory flow, PEF)**

Die Messung des PEF wird bei Asthma empfohlen [2]. Die alleinige PEF-Messung ist für die Diagnostik des Asthma nicht ausreichend. Die häusliche Messung des PEF-Wertes kann jedoch für die Beurteilung des Verlaufs der Erkrankung und die Beurteilung der Asthmakontrolle hilfreich sein. Die täglich zweimalige Messung (morgens und abends, vor Inhalation von Medikamenten) erlaubt die Einschätzung der PEF-Variabilität [%] (Formel:  $(\text{höchster} - \text{niedrigster Wert während einer Woche}) / \text{höchster Wert} \times 100$  [%]). Beispiel: höchster PEF=400l/min, niedrigster PEF=300l/min, PEF-Variabilität= $(400 - 300) / 400 \times 100 = 25\%$ ) [56]. Eine PEF-Variabilität  $\geq 10\%$  bei Erwachsenen oder  $\geq 13\%$  bei Kindern und Jugendlichen spricht für ein Asthma [56]. In der aktuellen ERS-Leitlinie zur Asthma-Diagnostik bei Erwachsenen wird ein PEF-Variabilitäts-Cut-Off von  $> 20\%$  (Messzeitraum: mindestens 2 Wochen) als mögliches diagnostisches Kriterium für Asthma aufgrund der höheren Spezifität empfohlen (Spezifität dieses Cut-offs für das Vorliegen von Asthma: zwischen 0,75 und 1,0) [104]. Regelmäßige häusliche PEF-Messungen werden im Kindesalter vor allem im Rahmen von Patientenschulungen eingesetzt. Eine generelle Empfehlung gibt es nicht; in Einzelfällen kann aber der Einsatz gerechtfertigt sein, insbesondere wenn es dem Kind schwer fällt, Atemwegsbeschwerden subjektiv wahrzunehmen. Einschränkend ist hier aber zu erwähnen, dass der PEF meist erst bei einer relativ starken Obstruktion eine Veränderung aufzeigt und dies auch zur falschen Sicherheit führen kann.

### **2.3.5 Röntgendiagnostik**

Eine Röntgenaufnahme der Thoraxorgane in 2 Ebenen bei Erwachsenen ist bei der Erstdiagnostik bei Verdacht auf Asthma sinnvoll, um andere Erkrankungen auszuschließen. Die Durchführung einer Computertomografie der Thoraxorgane sollte dann erwogen werden, wenn die Differenzialdiagnostik anderer pulmonaler Erkrankungen, die mit Husten, Auswurf und Luftnot einhergehen, klinisch erforderlich ist. Aufgrund der Häufigkeit der Beteiligung der oberen Atemwege, insbesondere bei den nicht allergischen Formen eines Asthma, sollte bei hinweisenden Beschwerden eine Computertomografie der Nasennebenhöhlen erwogen werden. Eine postero-anteriore Röntgenaufnahme des Thorax bei Kindern und Jugendlichen kann dann sinnvoll sein, wenn es gilt, differenzialdiagnostisch andere Ursachen der Symptome auszuschließen. Eine Seitenaufnahme ist bei Kindern und Jugendlichen in der Regel obsolet.

## **2.4 Biomarker**

### **2.4.1 Atemkondensat**

Die Bestimmung von Markern im exhalieren Atemkondensat ist bisher für die Diagnostik und Verlaufsbeurteilung von Asthma nicht validiert.

### **2.4.2 Spontanes oder induziertes Sputum**

Die Bestimmung der Gesamtzellzahl und der Zelldifferenzierung des spontanen oder nach Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung gewonnenen Sputums sind aufwendig und können daher bisher für den klinischen Alltag nicht empfohlen werden.

In Studien führte die Steuerung der Asthmatherapie auf Basis der Zytologie des induzierten Sputums ( $\geq 3\%$  eosinophile Granulozyten) bei Patienten mit persistierenden Symptomen und/oder Exazerbationen trotz Therapie mit hochdosierten ICS und LABA zu einer Reduktion der Exazerbationsfrequenz bei geringerem Therapiebedarf [112]. Bei Kindern und Jugendlichen zeigte der Prozentsatz an Eosinophilen einen prädiktiven Wert für Exazerbationen unter einer ICS-Reduktion [113], es wurde allerdings auch gezeigt, dass Asthma-Phänotypen nicht stabil über die Zeit sind und möglicherweise keinen Nutzen im regelmäßigen Monitoring haben [62].

### **2.4.3 Stickstoffmonoxid in der Ausatemluft (FeNO)**

Bei Asthma ist die Fraktion des exhalieren Stickstoffmonoxids (FeNO) ein noninvasiver Biomarker der Atemwegsinfektion. Die FeNO-Messung im Kindes-, Jugend- und Erwachsenenalter ist technisch schnell und einfach durchzuführen und reproduzierbar [114]. Erhöhte FeNO-Werte in der Ausatemluft korrelieren bei Patienten mit Asthmasymptomen mit einer Typ-2-Atemwegsentzündung [115, 116]. Ein FeNO-Wert  $> 20$  ppb ist entsprechend der GINA ein Hinweis auf eine Typ-2-Infektion bei Asthma [56]. Diese bezieht sich nicht nur auf allergische Atemwegsentzündungen: bei Erwachsenen mit intrinsischem (adult-onset) Asthma sind die FeNO-Werte sogar deutlich höher als bei Patienten mit allergischem (early-onset) Asthma [44]. Die Bestimmung des FeNO ist sowohl für die Diagnosesicherung und Phänotypisierung des Asthma als auch für die Therapie-Planung bzw. Therapie-Steuerung von Bedeutung [115, 117].

#### *Bedeutung für die Diagnostik:*

Die Bestimmung des FeNO ist hilfreich bei der Sicherung der Asthmadignose, insbesondere bei Patienten ohne regelmäßige ICS-Therapie [118]. Je höher der FeNO-Wert, desto wahrscheinlicher ist die Diagnose Asthma [119]. In der ERS-Leitlinie zur Asthma-Diagnostik bei Erwachsenen wird ein FeNO-Cut-off  $\geq 50$  ppb als relativ sicheres diagnostisches Kriterium für Asthma aufgeführt (Spezifität dieses Cut-offs für das Vorliegen von Asthma: zwischen 0,77 und 0,95) [104]. Niedrige FeNO-Werte allein erlauben dagegen nicht den differenzialdiagnostischen Ausschluss von Asthma [104]. Die empfohlenen unteren FeNO-Grenzwerte der American Thoracic Society (ATS) sind  $< 25$  ppb bei Erwachsenen und  $< 20$  ppb bei Kindern [114]. Die Bestimmung des FeNO spielt eine wichtige Rolle im diagnostischen Algorithmus der europäischen Leitlinie zur Sicherung der Asthma-Diagnose von Kindern und Jugendlichen, hier wird ein unterer Grenzwert von  $< 25$  ppb empfohlen [103]. Im diagnostischen Algorithmus der ERS zur Asthma-Diagnostik bei Erwachsenen kann allein bei Vorliegen eines FeNO-Wertes  $\geq 50$  ppb und typischen Asthma-Symptomen die Diagnose Asthma gestellt werden [104]. Zu

beachten ist, dass die FeNO-Werte von endogenen (z. B. erhöhte Werte bei sehr großen Menschen und Menschen mit Nasenpolypen) und exogenen Faktoren (z. B. deutliche Senkung der FeNO-Werte durch ICS-Exposition oder Rauchen; Steigerung der FeNO-Werte im Rahmen von Virusinfektionen) stark beeinflusst werden [115, 116]. Ein deutlich erhöhter FeNO-Wert ( $\geq 50$  ppb), insbesondere bei gleichzeitigem Nachweis einer Bluteosinophilen-Vermehrung ( $\geq 300/\mu\text{l}$ ), ist Hinweis auf ein erhöhtes Exazerbations-Risiko [120, 121].

*Bedeutung für die Therapie-Steuerung:*

- Patienten mit erhöhten FeNO-Werten sind in der Regel ICS-responsiv [114, 116]. Im Umkehrschluss sprechen erhöhte FeNO-Werte (insbesondere FeNO-Werte  $> 50$  ppb) unter Therapie mit ICS trotz klinischer Stabilität gegen eine Reduktion der ICS-Dosis.
- Bei Kindern und Jugendlichen erwies sich das regelmäßig kontrollierte FeNO als aussagekräftiger Parameter, um nach geplantem ICS-Absetzen einen Asthmarückfall noch vor dem Auftreten klinischer Symptome vorherzusagen [113, 122].
- Die Wertigkeit regelmäßiger FeNO-Messungen zur Verbesserung der Asthmakontrolle bei Kindern und Jugendlichen ist allerdings fraglich (in einer Studie bei Kindern und Jugendlichen bewirkte die Orientierung auch an den FeNO-Werten bei den Entscheidungen über die Therapie im Langzeitverlauf keinen Vorteil hinsichtlich Exazerbationsrisiko, Lungenfunktion oder Asthmakontrolle [123]).
- FeNO kann zur Beurteilung der Therapieadhärenz mit herangezogen werden: Erhöhte FeNO-Werte während einer ICS-Therapie können auf schlechte Therapieadhärenz zurückzuführen sein (Tabelle 2) [124]. Persistierend erhöhte FeNO-Werte trotz ICS-Therapie können jedoch auch Hinweis darauf sein, dass eine Entzündung in den Atemwegen vorliegt, welche nicht auf eine ICS-Dosiserhöhung anspricht [125].
- Bei schwangeren Asthmapatientinnen sind FeNO-Messungen sinnvoll, da auf der Basis dieser Messergebnisse die Asthmakontrolle bei gleichzeitiger Reduktion der Dosis der inhalativen Glucocorticosteroide ggf. verbessert werden kann [126].

Zusammenfassend ist die Messung der Atemwegsinflammation mittels FeNO ein wichtiger Baustein im Rahmen von Diagnostik und Management von Asthma (Tabelle 2), und als diagnostisches Instrument in der pneumologisch-fachärztlichen Praxis unverzichtbar.

Anlass der FeNO-Messung	FeNO $< 25$ ppb (bei Kindern FeNO $< 20$ ppb)	FeNO $> 50$ ppb (bei Kindern FeNO $> 35$ ppb)
Diagnosestellung Asthma	alternative Diagnosen prüfen Steroidsensibilität weniger wahrscheinlich	unterstützt die Verdachtsdiagnose Steroidsensibilität/Typ-2-Entzündung wahrscheinlich
Symptome unter Therapie	alternative Diagnosen prüfen Steroiddosis-Erhöhung weniger sinnvoll	Therapieadhärenz/Allergenexposition prüfen bei Adhärenz: Steroiddosis-Erhöhung sinnvoll
Symptomfreiheit unter Therapie	Reduktion der Steroiddosis erwägen	Reduktion der Steroiddosis vermeiden

Tab. 2: FeNO-Messungen bei Asthma: Grenzwerte und mögliche Indikationen.

#### **2.4.4 Differentialblutbild**

Die Bestimmung der absoluten Eosinophilenzahl im Blut mittels Differentialblutbild ist ein wichtiger Biomarker zur Eingrenzung des Asthma-Phänotyps und der Asthma-Prognose (Formel: Leukozytenzahl im Blut/ $\mu\text{L}$ :  $100 \times \text{Eosinophile in \%} = \text{Eosinophilenzahl}/\mu\text{L}$ ). Zu genauen Eingrenzung des Phänotyps wird eine wiederholte Bestimmung der Bluteosinophilen empfohlen [56]. Der Medianwert bei gesunden Erwachsenen ohne Asthma liegt bei 110 Eosinophilen /  $\mu\text{L}$  Blut, der Medianwert bei gesunden Kindern und Jugendlichen ohne Asthma bei 150-200 Eosinophilen /  $\mu\text{L}$  Blut [63]. Bei einem Wert  $\geq 300$  Eosinophilen/ $\mu\text{L}$  bei Erwachsenen und  $\geq 400$  Eosinophilen/ $\mu\text{L}$  bei Kindern ist eine Bluteosinophilen-Vermehrung wahrscheinlich. Werte von  $\geq 1000$  Eosinophilen/ $\mu\text{L}$  bzw. von  $\geq 1500$  Eosinophilen/ $\mu\text{L}$  (Hypereosinophilie) sind sicher pathologisch. Bluteosinophilenwerte unterliegen jahreszeitlichen Schwankungen (höchste Werte im Winter [58]) und können durch Allergen-Expositionen temporär gesteigert werden. Die Bluteosinophilenwerte werden nicht nur durch OCS, sondern auch durch ICS deutlich gesenkt [55]. Die Bluteosinophilenwerte sind bei Patienten mit schwerem intrinsischem, adult-onset Asthma höher als bei Patienten mit schwerem allergischen, early-onset Asthma [44]. Je höher die Bluteosinophilen-Zahl (und der FeNO-Wert), desto höher das Exazerbationsrisiko bei Patienten mit Asthma [64, 120, 121]. Unter einer Dupilumab-Therapie kann es zu einem deutlichen (meist transienten) Anstieg der Bluteosinophilen kommen: hier korreliert die Bluteosinophilenzahl nicht mit den Asthma-Symptomen des Patienten (Patienten können trotz hoher Bluteosinophilenzahlen eine gute Asthmakontrolle aufweisen) [127]. Die Bluteosinophilen-Vermehrung bei Biologika-naiven Patienten ist ein wichtiger prognostischer Marker für das Ansprechen auf eine Therapie mit Anti-IL-5-(R)-Biologika: je höher der Bluteosinophilenwert, desto wahrscheinlicher das Ansprechen [128]. Eine Bluteosinophilen-Vermehrung ist jedoch auch Prädiktor für das Ansprechen auf andere Biologika, wie z. B. Dupilumab [129] oder Tezepelumab [130] oder Omalizumab [131]. Niedrige Bluteosinophilenwerte ( $< 150$  Eosinophile/ $\mu\text{L}$ ) sind untypisch für Asthma und können unter anderem Ausdruck einer aktuellen Steroid-Therapie oder des Vorliegens anderer Differentialdiagnosen sein [59].

#### **2.5 Mikrobiologische Sputumdiagnostik**

Eine mikrobiologische Sputumdiagnostik [132] ist bei Asthmaexazerbationen praktisch nie notwendig. Sie ist jedoch hilfreich zur Differenzialdiagnose bei:

- fehlendem Ansprechen auf eine kalkulierte antibiotische Therapie
- wiederholten Infektionen der Atemwege
- Verdacht auf Bronchiektasenerkrankung
- Vorliegen zusätzlicher immunologischer Erkrankungen

#### **2.6 Allergologische Stufendiagnostik**

Bei jedem neu diagnostizierten Asthma ist eine allergologische Stufendiagnostik erforderlich. Eine allergische Sensibilisierung ist der häufigste Auslöser der Erkrankung. Ein positiver Pricktest macht bei fraglicher Diagnose das Vorliegen eines Asthma wahrscheinlicher [133, 134]. Allergologische Stufendiagnostik:

- Allergieanamnese
- Hauttestung
- Bestimmung von spezifischem und Gesamt-IgE

- Provokationstestung
- diagnostische Expositionskarenz.

### **2.6.1 Allergieanamnese**

Bei der Eigenanamnese ist die Exposition gegenüber potenziellen, häuslichen und berufsbedingten Allergenen zu erfragen. Vorerkrankungen und Komorbiditäten wie atopische Dermatitis und Allergische Rhinokonjunktivitis sollen gezielt abgefragt und die Familienanamnese erhoben werden. Die allergologische Anamnese sollte durch geeignete Fragebögen unterstützt werden. Nach Anamnese erfolgt die gezielte Suche nach relevanten Sensibilisierungen.

### **2.6.2 Hauttestungen**

- Der Pricktest ist die primäre allergologische diagnostische Maßnahme. Es wird eine Sensibilisierung gegenüber häufigen Allergenen (v. a. Pflanzenpollen, Hausstaubmilben, Tierhaare und Schimmelpilze) nachgewiesen. Bei anamnestischen Hinweisen können auch Nahrungsmittelallergene (ggf. nativ) getestet werden.
- Intrakutantests (soweit verfügbar) und Reibtests bleiben speziellen Indikationen vorbehalten.

### **2.6.3 Bestimmung des spezifischen IgE und Gesamt-IgE im Serum**

Die Bestimmung von spezifischem IgE im Serum stellt in der Regel eine sinnvolle Ergänzung zum Hauttest dar. Insbesondere kommt sie auch bei Patienten zum Einsatz, bei denen eine Hauttestung nicht möglich ist (Ekzem, überempfindliche Haut mit positiver Reaktion auf das Lösungsmittel, fehlende Reaktion der Haut auf Histamin, fehlende Testsubstanz), oder das Ergebnis nicht eindeutig ablesbar ist (z.B. Dermographismus) oder die Ergebnisse des Hauttests nicht mit der Verdachtsdiagnose aus der Anamnese korrelieren. Die Bestimmung des spezifischen IgE gegen rekombinante spezifischer Major- und Minorallergene kann helfen, eine primäre Sensibilisierung von einer Kreuzallergie zu unterscheiden und ist insbesondere bei der Planung einer Allergen-Immuntherapie relevant [135]. Im Prick-Test wie in der Serologie mit Gesamtextrakten kann es aufgrund von Antikörpern gegen klinisch nicht relevante CCDs (kreuzreagierende Kohlehydratdeterminanten) oder Panallergenen wie Profilinen oder Polcalcinen zu klinisch nicht relevanten Befunden kommen. CCDs finden sich bei etwa 20% der Patienten [136, 137]. Die Allergen-chiptestung ist ein ungezieltes, breites serologisches Testverfahren, das insbesondere bei der Suche nach seltenen Aeroallergenen oder komplexen Lebensmittelallergien eine Berechtigung hat. Sie setzt bei der Interpretation hohes Fachwissen voraus und erfordert eine ausführliche Beratung des Patienten im Rahmen der Befundbesprechung.

Die Gesamt-IgE-Konzentration im Serum ist ein eigenständiger Asthmaparameter, der mit der Konzentration von spezifischen IgE-Antikörpern oft nicht korreliert [47]. Die Gesamt-IgE-Konzentration im Serum ist für die Planung einer Anti-IgE-Therapie wichtig. Hohe Gesamt-IgE-Spiegel (über 1000IU/L) können auf eine zusätzliche immunologische Erkrankung (z. B. eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis, EGPA, oder allergische bronchopulmonale Aspergillose, ABPA) hinweisen, sind bei Kindern und Jugendliche aber oft auch im Rahmen von atopischer Dermatitis, allergischer Rhinokonjunktivitis oder allergischem Asthma zu finden.

Für Kinder lässt sich keine allgemeingültige Aussage machen, ob die allergologische Diagnostik per Haut-Prick-Test oder per Bestimmung spezifischer IgE-Antikörper geeigneter zur korrekten



Diagnosefindung ist [138]. Praktikabilitäts- oder Wirtschaftlichkeitsgründe werden zur primären Wahl der einen oder anderen Methode Anlass geben. Bei Diskrepanz der primären Befunde zur Anamnese sollte auf jeden Fall der jeweils andere Test bzw. eine weiterführende allergologische Diagnostik erfolgen.

#### **2.6.4 Spezifische nasale und bronchiale Provokation**

Die Indikation zu einer spezifischen nasalen/konjunktivalen Provokation sollte vor einer geplanten Allergen-Immuntherapie überprüft werden. Sie hilft den Schweregrad der allergischen Reaktion abzuschätzen und die relevantesten Allergene bei Polysensibilisierung herauszuarbeiten. Insbesondere findet die Provokationstestung ihren Einsatz, wenn die Anamnese unsicher ist oder nicht mit den erhobenen Hauttest- oder Serologie-Befunden übereinstimmt (z. B. Verdacht auf lokale allergische Rhinitis). Als Alternative zur nasalen Provokation kann auch die konjunktivale Provokation eingesetzt werden, die von jüngeren Kindern jedoch oft schlechter toleriert wird. In der Regel sind im klinischen Alltag allergenspezifische bronchiale Provokationstests entbehrlich, sie dienen meist Forschungszwecken [139]. Sie sind jedoch in Einzelfällen (zum Beispiel in der Arbeitsmedizin) hilfreich, sofern Anamnese, Pricktest und das spezifische IgE keine eindeutige Zuordnung erlauben. Bei der Durchführung ist stets die Möglichkeit einer Notfalltherapie vorzuhalten [139].

#### **2.6.5 Diagnostische Expositionskarenz**

Die Expositionskarenz kann wichtige Hinweise auf die Bedeutung eines Allergens geben. Dies gilt insbesondere für Patienten, die Tiere im häuslichen Umfeld halten sowie bei der Klärung der Bedeutung beruflicher Allergene. Hier kann die Urlaubsanamnese einen wichtigen Beitrag liefern.

### **2.7 Algorithmen zur Diagnose eines Asthma**

Asthma ist eine klinische Diagnose, welche nur in Zusammenschau aller Befunde gestellt werden kann. Kein Einzelbefund beweist, für sich gesehen, ein Asthma. Die Diagnose eines Asthma setzt eine sorgfältige Anamnese-Erhebung voraus. Die Diagnose Asthma kann nicht immer bereits bei der Eingangsuntersuchung gestellt werden: daher sind Verlaufsbeobachtungen sinnvoll, welche Aufschluss über spontane und/oder medikamentös verursachten Veränderungen des Krankheitsbildes erlauben.

#### **2.7.2 Kinder und Jugendliche**

Die Diagnose Asthma bei Kindern- und Jugendlichen ergibt sich aus der Zusammenschau mehrerer Diagnostikbausteine (siehe Kasten 2), ein möglicher Algorithmus zum diagnostischen Vorgehen bei V.a. Asthma ist in Abbildung 3 dargestellt.

Basis der Diagnose ist eine detaillierte Erhebung der Krankengeschichte inklusive der Familienanamnese (siehe Abschnitt 2.1). Bei Verdacht auf Asthma soll eine ausführliche Anamnese unter Berücksichtigung der typischen Symptome (pfeifende Atemgeräusche, Husten, erschwerte Atmung/Atemnot), auslösenden Faktoren, Komorbiditäten und Umgebungsfaktoren erhoben werden. Stellt man die Diagnose Asthma allerdings nur aufgrund der Anamnese, treten viele Fehldiagnosen auf [140, 141].

<i>Kasten 2: Diagnostikbausteine bei V.a. Asthma im Kindes- und Jugendalter (in der Regel sichern weder einzelne noch einmalige Befunde die Diagnose).</i>
Krankengeschichte unter Berücksichtigung von Symptomen, auslösenden Faktoren, Komorbiditäten, Umwelteinflüssen und Familienanamnese
Klinische Untersuchung
Nachweis einer variablen, (partiell) reversiblen Atemwegsobstruktion mittels Spirometrie bzw. Bodyplethysmographie oder Impulsoszillometrie  Nachweis einer bronchialen Hyperreagibilität
Nachweis eines erhöhten bronchialen Entzündungsniveaus mittels FeNO-Messung
Allergologische Stufendiagnostik insbesondere bei positiver Anamnese
Ergänzende Differentialdiagnostik bei schwerem bzw. schwierigem Asthma

Die körperliche Untersuchung (siehe Abschnitt 2.2) zielt auf den Nachweis von Zeichen einer bronchialen Obstruktion, die im beschwerdefreien Intervall auch fehlen können, ab. Dies sind z. B. ein verlängertes Expirium, trockene Nebengeräusche (Giemen, Pfeifen, Brummen) bei der Auskultation (eventuell durch forcierte Expiration zu provozieren). Insbesondere bei Kindern mit schwerer Atemnot können thorakale Einziehungen (jugulär, intercostal, epigastrisch) beobachtet werden. Bei schwerer Obstruktion ist manchmal ein nur sehr leises Atemgeräusch zu hören (cave: „stille Obstruktion“). Auch dokumentierte klinische Befunde aus der Vorgeschichte und das Ansprechen auf stattgehabte oder laufende Therapien (z. B. Ansprechen auf ICS-Therapie) finden Eingang in die Bewertung. Im Rahmen der vollständigen körperlichen Untersuchung ist auf kutane oder nasale Zeichen der Atopie zu achten. Bei Diagnosestellung und im Verlauf sind die altersentsprechende Größen- und Gewichtsentwicklung inklusive Perzentileneintrag zu dokumentieren.

Die fachärztliche lungenfunktionelle Diagnostik eines Asthma soll, sobald vom Patienten durchführbar, mittels Spirometrie bzw. Bodyplethysmographie erfolgen (siehe Abschnitt 2.3.1). Soweit verfügbar, sind die aktuellen altersentsprechenden Normwerte und die Beurteilung mittels z-Scores einzusetzen. Zur Gesamtbeurteilung gehört auch die visuelle Beurteilung der Fluß-Volumen-Kurve. Ein Reversibilitätstest mit SABA ist bei nachgewiesener Atemwegsobstruktion sowie bei formal normwertiger Lungenfunktion und klaren anamnestischen Hinweisen erforderlich. Bei normaler Lungenfunktion und unauffälliger Bronchodilatation, aber typischer Anamnese, soll der Nachweis einer unspezifischen BHR erfolgen.

Von klarem diagnostischem Zusatznutzen im Kindes- und Jugendalter ist die wiederholte Messung des FeNO (siehe Abschnitt 2.4.3). Das Vorliegen von mehrfachen hohen FeNO-Werten macht Asthma und das Ansprechen auf ICS wahrscheinlich. Ein niedriger FeNO-Wert schließt Asthma nicht aus. In der Beurteilung des FeNO-Messwertes sind exogene Störgrößen wie aktives Rauchen, Infekte oder starke körperliche Belastung zu berücksichtigen. Bei jedem Patienten mit V.a. Asthma soll eine gezielte allergologische Anamnese erfolgen und sich eine Stufendiagnostik (Pricktest, spezifische IgE-

Bestimmung und ggf. nasale/konjunktivale Provokation) anschließen (siehe Abschnitt 2.6). Insbesondere bei schwerem bzw. schwierigem Asthma ist an eine weiterführende Diagnostik zum Ausschluß anderer Erkrankungen bzw. Komorbiditäten zu denken, dies ist im Kapitel 2.8. dargelegt.

### **2.7.1 Erwachsene**

Der diagnostische Algorithmus bei Erwachsenen, der sich an den Empfehlungen der ERS-Leitlinie (2022) orientiert [104], ist in Abbildung 4 dargestellt. Bei typischen anamnestischen und klinischen Hinweisen auf ein Asthma erfolgt zunächst eine Lungenfunktionsprüfung (eine Bodyplethysmographie ist hierbei zu präferieren). Die weiteren diagnostischen Schritte erfolgen je nachdem, ob eine obstruktive Ventilationsstörung vorliegt ( $FEV_1/VC < LLN$ ) oder nicht ( $FEV_1/VC \geq LLN$ ). Auch bei fehlender Reversibilität kann ein Asthma vorliegen, falls weitere Hinweise auf ein Asthma vorliegen. Bei fehlender Obstruktion, fehlender bronchialer Hyperreagibilität bzw. fehlender PEF-Variabilität und niedrigen Typ-2-Markern ist ein Asthma unwahrscheinlich. Eine Asthma ist ebenfalls unwahrscheinlich bei nicht-reversibler Atemwegsobstruktion, niedrigen Typ-2-Markern und einem fehlenden klinischen Ansprechen auf eine ICS-Therapie.

## **2.8. Differentialdiagnosen und Differentialdiagnostik**

### **2.8.1 Kindes- und Jugendalter**

Das Stellen einer Asthmadiagnose bei Kindern ist eine Herausforderung, da die Symptome nicht spezifisch für ein Asthma sind und es keinen eigenständigen Test gibt, der Asthma bei Kindern definitiv bestätigen oder ausschließen kann [142]. Die Differentialdiagnose ist daher vielfältig (Tabelle 3). Pfeifende Atemgeräusche sind am ehesten spezifisch für ein Asthma (je jünger die Kinder aber sind, desto eher müssen auch anatomische Ursachen wie eine Tracheobronchomalazie oder eine Atemwegsstenose durch einen aberranten Gefäßverlauf in Betracht gezogen werden). Jedoch werden die Atemgeräusche häufig durch die Eltern nicht bemerkt und dadurch nicht berichtet. Deshalb ist die Frage, ob das Kind pfeifende Atemgeräusche hat, auch nicht sehr sensitiv [142]. Husten tritt auch bei Infektionen (eher feucht) oder postinfektiös (eher trocken) auf. Er kann plötzlich nach einer Fremdkörperaspiration auftreten, wobei das Ereignis häufig nicht observiert wurde. Husten kann aber auch bei gastroösophagealem Reflux, bei einer chronischen Lungenerkrankung wie Mukoviszidose oder Bronchiektasen, bei einer interstitiellen Lungenerkrankung, bei einer angeborener Fehlbildung, in seltenen Fällen bei einem Tumor, oder auch bei Primärer Ziliärer Dyskinesie auftreten [143]. Die Symptome erschwerte Atmung oder Atemnot (bei Sport oder Aktivität) könnten zum Beispiel auch zu einem dysfunktionellen Atemmuster (wie „Induced Laryngeal Obstruction“, ILO, oder „Vocal Cord Dysfunction“, VCD), überwiegend thorakalem Atemmuster oder Hyperventilation passen, oder auf eine restriktive Lungenerkrankung hinweisen [144] (differentialdiagnostisch muss eine kardiale Genese auch bei Kindern und Jugendlichen in Betracht gezogen werden).

<p><b>Anamnese</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Symptome seit der Geburt, peripartal respiratorische Probleme: <ul style="list-style-type: none"> <li>– cystische Fibrose (CF), chronische Lungenerkrankung nach Frühgeburtlichkeit/ broncho-pulmonale Dysplasie; primäre ziliäre Dysfunktion (PCD); angeborene Lungenfehlbildung</li> </ul> </li> <li>▪ Familienanamnese mit pulmonalen Erkrankungen <ul style="list-style-type: none"> <li>– CF, neuromuskuläre Erkrankungen, Immundefekt, PCD</li> </ul> </li> <li>▪ akutes Auftreten ohne vorherige Probleme <ul style="list-style-type: none"> <li>– Fremdkörperaspiration</li> </ul> </li> </ul>
<p><b>Symptome</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Fieber, Beschwerden vonseiten der oberen Atemwege <ul style="list-style-type: none"> <li>– akuter respiratorischer Infekt (Bronchitis, Bronchiolitis, Bronchopneumonie)</li> </ul> </li> <li>▪ produktiver Husten <ul style="list-style-type: none"> <li>– CF, PCD, Bronchiektasen, protrahierte bakterielle Bronchitis; rezidivierende Aspirationen; Immundefekt</li> </ul> </li> <li>▪ nächtliche Symptome, verstärkte Spuckneigung <ul style="list-style-type: none"> <li>– obere Atemwegsprobleme, gastroösophagealer Reflux mit rezidivierenden Aspirationen</li> </ul> </li> <li>▪ anfallsartiger Husten <ul style="list-style-type: none"> <li>– Pertussis/postinfektöse Hyperreagibilität, Dysphagie, Schluckstörung</li> </ul> </li> <li>▪ Kurzatmigkeit mit Schwindel, Kribbelparaesthesien <ul style="list-style-type: none"> <li>– dysfunktionelle Atmung, z. B. Hyperventilation</li> </ul> </li> <li>▪ in- und/oder expiratorischer Stridor <ul style="list-style-type: none"> <li>– angeborene Fehlbildung (Stenose oder Malazie im Bereich der großen Atemwege); Laryngitis, Tracheitis</li> </ul> </li> <li>▪ abnorme Stimme, Heiserkeit <ul style="list-style-type: none"> <li>– laryngeales Problem</li> </ul> </li> <li>▪ lokalisierte thorakale Befunde <ul style="list-style-type: none"> <li>– angeborene Fehlbildung, postinfektöse Veränderungen, Tuberkulose</li> </ul> </li> <li>▪ Trommelschlegelfinger <ul style="list-style-type: none"> <li>– CF, Bronchiektasen</li> </ul> </li> <li>▪ Gedeihstörung <ul style="list-style-type: none"> <li>– CF, Immundefekt, gastroösophagealer Reflux, interstitielle Lungenerkrankung</li> </ul> </li> </ul>
<p><b>Untersuchungsbefunde</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ lokalisierte radiologische Veränderungen <ul style="list-style-type: none"> <li>– angeborene Fehlbildung, CF, postinfektöse Veränderungen</li> <li>– Fremdkörperaspiration, rezidivierende Aspirationen bei Schluckstörung oder gastroösophagealem Reflux, Bronchiektasen, Tuberkulose</li> </ul> </li> </ul>

Tab. 3: Asthma-Differentialdiagnosen bei Kindern.

Je jünger die Kinder, desto schwieriger ist es, die Diagnose Asthma zu stellen. Diagnostische Tests können häufig erst ab dem Alter von 5 Jahren durchgeführt werden. Viele Kleinkinder machen rezidivierende obstruktive Bronchitiden durch. Die meisten dieser rezidivierenden obstruktiven Bronchitiden sind rein Virusinfekt-assoziiert, und die Symptomatik verschwindet nach dem dritten Lebensjahr. Rezidivierend auftretende obstruktive Bronchitiden können aber auch Ausdruck eines frühkindlichen Asthma sein. Anamnestische Hinweise darauf wären eine giemende Atmung ohne Vorliegen eines Infekts, z. B. bei körperlicher Anstrengung, oder eine positive Atopieanamnese [93, 94, 97]. Es sollten bei jeder Anamneseerhebung bei Verdacht auf Asthma aktiv nach Auslöser der Beschwerden, wie körperlicher Aktivität oder Sport, gefragt und allergologische Befunde erhoben werden.

### 2.8.2 Erwachsenenalter

Die häufigste Differenzialdiagnose im Erwachsenenalter ist die COPD. In klassischen Fällen bereitet die Abgrenzung keine Schwierigkeiten. Als Beispiele können der 18-jährige Nieraucher mit ausschließlich saisonalem allergischen Asthma, begleitender allergischer Rhinitis und normaler Lungenfunktion im Intervall einerseits und der 70-jährige starke Raucher mit Beschwerdebeginn nach dem 40. Lebensjahr mit persistierender und im Verlauf progressiver Bronchialobstruktion andererseits genannt werden. In vielen Fällen in der täglichen Praxis ist die Abgrenzung jedoch schwierig, insbesondere zwischen einem Adult-onset Asthma und einer COPD. Die Tabelle 4 stellt die wichtigsten Merkmale von Asthma und

COPD gegenüber. Es gibt, bis auf die volle Reversibilität der obstruktiven Ventilationsstörung, kein einzelnes spezifisches Merkmal für Asthma oder COPD. Die Diagnose ergibt sich aus der Synthese der Merkmale („Mustererkennung“), besonders im Verlauf durch wiederholte Untersuchungen und unter Berücksichtigung des Ansprechens auf die Therapie [145, 146]. Eine normale Diffusionskapazität spricht für Asthma, ebenso gilt: je reversibler die Obstruktion, desto wahrscheinlicher Asthma. Im Einzelfall ist es aber nicht möglich, allein aufgrund der Reversibilität (oder Überempfindlichkeit) Asthma und COPD sicher zu trennen. Wertvoll kann die Bestimmung von Typ-2-Markern sein, hohe FeNO-Werte (z. B. > 50 ppb) oder Bluteosinophilenzahlen (z. B. > 600 Eosinophile/ $\mu$ l) sprechen für ein Asthma. Zudem fehlen, im Gegensatz zum Asthma, bei der COPD oft nächtliche respiratorische Symptome (schon 1947 schrieb Francis M. Rackemann: „Emphysema sleeps well. In asthma, however, the nights are bad.“[147]). Es ist aber zu berücksichtigen, dass auch Mischbilder aus Asthma und COPD vorliegen können.

Merkmal	Asthma	COPD
<i>Alter bei Erstdiagnose</i>	Entweder im Kindes- und Jugendalter oder im Erwachsenenalter	Meist nicht vor der 6. Lebensdekade
<i>Beginn der Erkrankung</i>	Oft relativ abrupter Beginn	Schleichender Beginn
<i>Tabakrauchen</i>	Kein direkter Kausalzusammenhang; Verschlechterung durch Rauchen möglich	Direkter Kausalzusammenhang
<i>Beschwerdebild</i>	Anfallsartig und variabel auftretende Beschwerden (Luftnot, Husten, Brustenge). Oft nächtliche respiratorischen Beschwerden	Atemnot bei Belastung Meist keine nächtlichen respiratorischen Beschwerden
<i>Verlauf</i>	Variabel und episodisch	Chronisch und meist progredient
<i>Allergien</i>	Häufig (bei intrinsischem Asthma aber fehlend)	Kein direkter Kausalzusammenhang
<i>Obstruktion</i>	Variabel, oft reversibel, oft aktuell nicht nachweisbar	Immer nachweisbar, nie voll reversibel
<i>Ansprechen der Obstruktion auf Steroide</i>	Regelhaft vorhanden	Selten
<i>Diffusionskapazität</i>	Normal	Erniedrigt
<i>Bronchiale Hyperreagibilität</i>	Meist vorhanden	Eher selten
<i>FeNO</i>	Oft erhöht	Normal bis niedrig
<i>Bluteosinophile</i>	Typischerweise erhöht	Bei einer Minderheit (mäßig) erhöht

Tab. 4. Typische Merkmale von Asthma und COPD bei Erwachsenen.

Die globalen Initiativen für Asthma und COPD hatten für Patienten mit einer obstruktiven Atemwegserkrankung, die nicht sicher einer der beiden Entitäten zuzuordnen ist, die initiale Diagnose eines ACO (Asthma-COPD-Overlap) vorgeschlagen: dieser Ansatz wurde wieder verlassen, da es sehr

viele verschiedene Konstellationen und Arten von Überlappungen zwischen den beiden Diagnosen gibt, den ein einzelner Terminus nicht umfassen kann [148]. Bei Patienten, die diagnostische Kriterien für Asthma und COPD aufweisen, sollten beide Diagnosen gestellt (und nach ICD kodiert) werden. Als typisches Beispiel hierfür gilt der allergische Asthmapatient mit Atembeschwerden seit der Kindheit, der Jahrzehnte lang geraucht und eine nicht mehr reversible Bronchialobstruktion und ein Emphysem entwickelt hat. Zur Differenzialdiagnostik müssen ggf. weiterführende Untersuchungsmethoden zur Anwendung kommen.

## **2.9. Rolle der Endoskopie in der Diagnose und Differentialdiagnose des Asthma**

### **2.9.1 Kinder und Jugendliche**

Beim Großteil der Kinder und Jugendlichen wird die Durchführung einer Endoskopie (Tracheobronchoskopie) für Diagnose oder Differentialdiagnose des Asthma nicht notwendig sein [56, 149]. Weniger invasive Methoden wie Erstellung einer differenzierten Anamnese, Messung der Lungenfunktion einschließlich Reversibilitätstest, Messung des FeNO, Erfassung der BHR und eventuell radiologische Bildgebungen sind für die Diagnosestellung Asthma üblicherweise ausreichend. Bei Säuglingen und Kleinkindern mit giemenden Atemgeräuschen, die auf die Inhalation mit Betamimetika nicht ansprechen, muss differenzialdiagnostisch an eine Tracheobronchomalazie, eine Trachealstenose, einen intrabronchialen Fremdkörper, eine angeborene Malformation, einen Tumor oder eine Kompression der Atemwege (z. B. durch eine Gefäßanomalie) gedacht werden. Diese Differenzialdiagnosen können mittels flexibler Laryngotracheobronchoskopie gesichert bzw. ausgeschlossen werden. Diese wird in tiefer Analgosedierung unter Spontanatmung, am besten über einen nasalen Zugang, um die Atemwegsdynamik gut beurteilen zu können, durchgeführt. Vor allem zur Beurteilung einer möglichen Tracheomalazie als Ursache für die giemenden Geräusche müssen die oberen Atemwege frei beweglich sein, was durch eine Intubation und in vielen Fällen auch bei Verwendung einer Larynxmaske nicht optimal möglich ist. Die starre Tracheobronchoskopie bleibt in der Regel der Entfernung eines Fremdkörpers oder einer anderen Intervention vorbehalten [150]. Eine besondere Rolle kann die flexible Tracheobronchoskopie in der differentialdiagnostischen Abgrenzung des schwierigen vom schweren Asthma und ggf. zur Phänotypisierung des schweren Asthma haben [151, 152].

### **2.9.2 Erwachsene**

Bei erwachsenen Patienten mit Asthma ist die flexible oder starre Bronchoskopie nicht Bestandteil der diagnostischen und/oder therapeutischen Routine. Sie bleibt, ähnlich wie im Kinderalter, besonderen Fällen vorbehalten. Dazu zählen:

- Differenzialdiagnostische Abklärung bei unklarer oder therapierefraktärer Symptomatik [153, 154].
- Sekret drainage bei Mucus-Plugging und unzureichender Atemwegs-Clearance [155, 156].
- Verdacht auf Atemwegsinstabilität und Atemwegs anomalien [157, 158].

Insbesondere bei Patienten mit vermeintlich schwerem, therapierefraktärem Asthma, welches weder auf Beta-2 Mimetika noch auf die Gabe systemischer Steroide als Therapieversuch mit einer Besserung reagiert, sollte differenzialdiagnostisch neben einer Dünnschicht-Computertomographie auch eine Bronchoskopie zum Ausschluß endobronchialer Pathologie durch Tracheobronchiale Instabilität, Tracheomalazie aber insbesondere auch endoluminaler Tumores eine Bronchoskopie erwogen werden.

Therapeutisch sollte desgleichen in Betracht gezogen werden, wenn sich beim Status asthmaticus keine befriedigende Beatmungssituation, insbesondere in Verbindung mit radiologisch nachweisbaren Atelektasen oder anderweitigen Minderbelüftungen, darstellen lässt. Auch wenn kontrollierte Studien mit ausreichender Fallzahl dazu fehlen, berichten Einzelbeobachtungen bzw. kleine Fallserien hier von einem therapeutischen Erfolg durch diese invasive Maßnahme bei intubierten und invasiv beatmeten Patienten [156]. Beim spontan atmenden Patienten mit akutem, schweren Asthma ist von einer Bronchoskopie abzusehen, da die Intervention selber oder die erforderliche Sedierung ein Atemversagen induzieren können.

### **3 Asthma-Prävention und Allergen-Immuntherapie**

#### **3.1. Allgemeine Maßnahmen zur Asthma-Prävention**

Die aktuellen Erkenntnisse zur Allergieprävention wurden in der S3-Leitlinie 2022 publiziert [46]: die wichtigsten Ergebnisse aus dieser Arbeit werden im Folgenden zusammengefasst, für die genauere Darstellung wird auf die Originalpublikation [46] verwiesen.

- **Ernährung:** Während Schwangerschaft und Stillzeit wird eine ausgewogene, abwechslungsreiche und nährstoffbedarfsdeckende Ernährung der Mutter empfohlen (diese beinhaltet auch den Verzehr von Gemüse, Milch/Milchprodukten, Obst, Nüssen, Eiern und Fisch). Für den Zeitraum der ersten 4 – 6 Monate nach Geburt soll nach Möglichkeit ausschließlich gestillt werden und auch mit Einführung von Beikost weitergestillt werden. Eine Zufütterung von kuhmilchbasierter Formulanahrung in den ersten Lebenstagen bei Stillwunsch der Mutter sollte vermieden werden. Evidenz für eine Empfehlung von hydrolysiertes Säuglingsnahrung bei nicht gestillten Risikokindern ist aktuell nicht ausreichend: daher soll bis zur Einführung von Beikost die Verfügbarkeit einer Säuglingsanfangsnahrung mit in Studien zur Allergieprävention nachgewiesener Wirksamkeit geprüft werden. Durcherhitztes (zum Beispiel verbackenes oder hartgekochtes), aber nicht „rohes“ Hühnerei (auch kein Rührei), kann mit der Beikost eingeführt werden und regelmäßig weiter gegeben werden. In Familien mit bereits bestehendem regelmäßigem Erdnusskonsum kann zur Prävention einer Erdnussallergie bei Säuglingen mit atopischer Dermatitis die regelmäßige Gabe von erdnusshaltigen Nahrungsmitteln in altersgerechter Form (zum Beispiel Erdnussbutter) mit der Beikost erwogen werden (davor muss insbesondere bei Säuglingen mit moderater bis schwerer atopischer Dermatitis eine klinisch relevante Erdnussallergie ausgeschlossen werden). Für eine allergiepräventive Wirksamkeit von Präbiotika oder Probiotika, Vitamin D oder anderen Vitaminen in Form von Präparaten fehlt ausreichende Evidenz: deren Supplementierung wird nicht empfohlen [46].
- **Allergen-Exposition:** In Familien ohne erkennbares erhöhtes Allergierisiko soll die Haustierhaltung mit Katzen oder Hunden nicht generell eingeschränkt werden. Familien mit erhöhtem Allergierisiko (d. h. Vater, Mutter oder Geschwisterkind sind von einer atopischen Erkrankung betroffen) oder Familien mit Kindern mit bereits bestehender atopischer Dermatitis sollten eine Katze nicht neu anschaffen (im Gegensatz dazu sollte von einer Hundehaltung nicht abgeraten werden). Kinder, die durch einen Kaiserschnitt geboren wurden, haben ein geringfügig erhöhtes Asthmarisiko – dies soll bei der Beratung zum Geburtsmodus außerhalb von Notfallsituationen berücksichtigt werden: eine vaginale Entbindung sollte, soweit möglich, angestrebt werden. Interventionen zur Reduktion der Exposition gegenüber Hausstaubmilbenallergenen im Haushalt, zum Beispiel die Verwendung Milbenallergen-

dichter Matratzenüberzüge („Encasings“), sollten nicht mit dem Ziel einer primären Allergieprävention erfolgen. Es gibt Evidenz für eine Asthma-präventive Wirkung der Allergen-Immuntherapie (AIT) bei Patienten mit allergischer Rhinitis: hier sollte die AIT unbedingt erwogen werden (siehe Kapitel 3.2.1).

- **Lebensumfeld, Impfungen und Antibiotika:** Das Aufwachsen auf einem traditionellen Bauernhof ist mit einem geringeren Risiko für die Entwicklung von Asthma und allergischen Erkrankungen assoziiert. Eine Empfehlung zur Prävention atopischer Erkrankungen durch Kindertagesbetreuung kann aufgrund der heterogenen Studiendaten nicht gegeben werden. Es gibt keine Belege, dass Impfungen das Allergierisiko erhöhen, umgekehrt aber Hinweise, dass Impfungen das Allergierisiko senken können. Alle Kinder, auch Risikokinder, sollen auch aus Gründen der Allergieprävention nach den Empfehlungen der STIKO geimpft werden. Der Einsatz von Antibiotika in der Schwangerschaft oder eine Antibiotika-Einnahme des Kindes in den ersten beiden Lebensjahren ist mit einer mittleren Erhöhung des Risikos für allergisches Asthma im späteren Leben verbunden. Die Einnahme von Paracetamol und anderen NSAR beim Kleinkind oder der Mutter in der Schwangerschaft kann nicht eindeutig mit einem erhöhten Asthma-Risiko in Zusammenhang gebracht werden [46].
- **Luftschadstoffe und Raumklima:** Aktive und passive Exposition gegenüber Tabakrauch erhöhen das Allergierisiko und sind daher zu vermeiden. Die Exposition gegenüber Stickoxiden, Ozon und Feinstaub der Partikelgröße < 2,5 Mikrometer (PM 2,5) ist mit einem erhöhten Risiko für eine Asthma-Entstehung verbunden: daher sollte die Exposition gegenüber Emissionen gegenüber Stickoxiden, Ozon und Feinstaub (PM 2,5) gering gehalten werden. Ein Innenraumklima, welches Schimmelpilzwachstum begünstigt (hohe Luftfeuchtigkeit, mangelnde Ventilation), sollte vermieden werden. Die Exposition gegenüber Innenraumluftschadstoffen sollte geringgehalten werden [46].

### 3.2. Allergen-Immuntherapie (AIT)

- E9** Die Indikation zur subkutanen Allergen-Immuntherapie (SCIT) und sublingualen Allergen-Immuntherapie (SLIT) soll bei teilkontrolliertem und gut kontrolliertem allergischem Asthma (und  $FEV_1 > 70\%$  bei Erwachsenen) geprüft werden und sollte als Therapieoption neben Allergenkarenz und Pharmakotherapie angeboten werden, falls
- ein eindeutiger kausaler Zusammenhang zwischen respiratorischen Symptomen und entsprechender Allergen-Exposition besteht,
  - der Nachweis einer korrespondierenden Allergen-spezifischen Sensibilisierung erfolgte und
  - Präparate eingesetzt werden, deren Wirksamkeit bei Patienten mit Asthma durch kontrollierte klinische Studien belegt ist.
- E10** Es wird empfohlen, die SCIT und SLIT bei unkontrolliertem Asthma und/oder bei einer  $FEV_1 \leq 70\%$  des Sollwertes nicht einzusetzen.
- S2** Die Allergen-Immuntherapie ist kein Ersatz für eine wirksame antiasthmatische Pharmakotherapie.
- S3** Eine Biologika-Therapie stellt keine Kontraindikation für eine Allergen-Immuntherapie dar.

#### 3.2.1 Asthma-Prävention durch AIT

Eine AIT wird bei Patienten (insbesondere Kindern und Jugendlichen) mit allergischer Rhinitis ohne begleitendes Asthma auch empfohlen, um die potentiell immunmodulierende Wirkung der AIT im Sinne



einer Asthmaerkrankung auszunutzen. Die Ergebnisse von „Real-World-Studien“ legen nahe, dass bei Kindern mit der Diagnose einer allergischen Rhinitis ohne begleitendes Asthma eine AIT zu einer signifikanten Reduktion des Risikos der Asthmaentstehung führt [159, 160]. In einer doppelblinden, Placebo-kontrollierten Interventionsstudie zur Prävention von Asthma durch eine AIT mit einer Gräser-Tablette (SLIT) an Kindern und Jugendlichen mit allergischer Rhinitis ohne begleitendes Asthma bei Studieneinschluss wurde der primäre Endpunkt zwar verfehlt (Zeitpunkt bis zum Erfüllen einer komplizierten und realitätsfernen Studien-Asthma-Definition), die sekundären Endpunkte zeigten aber eine signifikante Reduktion der Zahl an Patienten, die nach Abschluss der AIT (nach 3 Jahren) oder der Nachbeobachtung (nach 5 Jahren) Asthma-Symptome aufwiesen oder Asthma-Medikamente einnehmen mussten [161].

### 3.2.2 Behandlung eines bestehenden Asthma mit AIT

Bei Patienten mit einem manifesten allergischen Asthma dient die AIT dazu, die Asthma-Kontrolle nachhaltig zu verbessern, Exazerbationen zu vermeiden und den Bedarf an Medikamenten in der Dauertherapie bzw. Akuttherapie zu senken, mit dem Ziel, eine Krankheitsmodifikation und (im optimalen Fall) eine Remission der Erkrankung zu erreichen [53, 162]. Zur Behandlung von Allergien gegenüber Aeroallergenen werden 2 Formen der AIT unterschieden: die subkutane Allergenimmuntherapie (SCIT) und die sublinguale Allergenimmuntherapie (SLIT). Die Indikation für eine AIT bei zumindest teilkontrolliertem, IgE-vermitteltem, allergischen Asthma soll als Therapieoption neben Allergenkarrenz und Pharmakotherapie geprüft werden. Bei dem Einsatz der AIT beim allergischen Asthma ist es wichtig, dass im Sinne einer Produkt-spezifischen Einzelbewertung der entsprechende Nachweis der Evidenz für Wirksamkeit und Sicherheit in der klinischen Dokumentation geprüft wird [53]. Die AIT ersetzt nicht eine ausreichende antiasthmatische Therapie [53], sondern wird zusätzlich zu der für den jeweiligen Patienten gewählten Dauertherapie eingesetzt [1]. Gemäß NVL Asthma (2020) ist der Einsatz einer AIT prinzipiell in allen Therapiestufen möglich [1]. Voraussetzungen für eine AIT bei Asthma [53] sind in Kasten 3 dargestellt.

<i>Kasten 3: Voraussetzungen für eine AIT bei Asthma [53]</i>
Eindeutiger kausaler Zusammenhang zwischen respiratorischen Symptomen und entsprechender Allergen-Exposition
Nachweis einer korrespondierenden Allergen-spezifischen Sensibilisierung
Einsatz von Präparaten, deren Wirksamkeit bei Patienten mit Asthma durch kontrollierte klinische Studien belegt ist
<i>Kontraindikation: unkontrolliertes Asthma und/oder eine FEV<sub>1</sub> &lt; 70% vom Sollwert</i>

Eine Metaanalyse der Cochrane Library (88 methodisch sehr heterogene SCIT-Studien) zeigte eine Reduktion des Symptomscores sowie des Medikamentenverbrauchs sowie eine leichte Reduktion der BHR durch eine SCIT [163] (eine separate Analyse von pädiatrischen Studien wurde in dieser Cochrane-Auswertung nicht durchgeführt). Eine weitere Metaanalyse wertete 19 Studien (hiervon drei Studien ausschließlich an Kindern) aus, in welchen die Wirksamkeit der SCIT bei (Hausstaubmilben-)

allergischem Asthma untersucht wurden: in 9 Studien zeigte sich eine Überlegenheit der SCIT gegenüber Placebo bei den Symptomscores [164]. Allerdings besteht eine große Heterogenität der Studien bezüglich der eingesetzten Allergendosen und Allergenpräparate. Auf dieser Grundlage empfiehlt die S2k-„Leitlinie zur Allergen-Immuntherapie bei IgE-vermittelten Erkrankungen“ aus dem Jahre 2022 [53] für die Auswahl des entsprechenden AIT-Produktes eine Präparate-spezifische Beurteilung der klinischen Dokumentation in Studien (Tabellen mit den Präparate-spezifischen Evidenzen und Zulassungen finden sich auf [www.dgaki.de](http://www.dgaki.de)).

Eine SLIT kann bei erwachsenen Patienten mit Asthma und Hausstaubmilbenallergie und begleitender allergischer Rhinitis den ICS-Bedarf und die Exazerbationsrate senken: diese Therapie war auch bei Patienten mit teilkontrolliertem Asthma sicher, daher stellt ein teilkontrolliertes Asthma in diesem Falle keine Kontraindikation dar [165]. Die SLIT führte bei Patienten mit Rhinokonjunktivitis und Asthma bei Hausstaubmilbenallergie neben einem signifikanten Therapieerfolg bei der Rhinokonjunktivitis auch zu einer signifikanten Abnahme des ICS-Verbrauchs, wobei in der Gruppe der teilkontrollierten Patienten mit Asthma eine höhere ICS-Reduktion nachgewiesen wurde [166]. Aufgrund dieser Daten empfiehlt die GINA eine Hausstaubmilben-SLIT auch für erwachsene Asthmapatienten der Therapiestufe 3 und 4 [56].

Eine große retrospektive Kohortenstudie legt für die AIT bei allergischem Asthma eine dauerhafte Besserung der Asthmakontrolle, einen geringeren Verbrauch an symptomatischer Therapie und weniger Exazerbationen nahe [167]. Vergleichbare Ergebnisse liefert eine Populations-basierte dänische Studie, welche die Exazerbationsraten vor und nach AIT untersuchte: im Anschluss an eine AIT kam es bei Patienten mit allergischen Asthma zu einer nachhaltigen Reduktion der Exazerbationsrate (im Mittel um 74% bei Patienten mit saisonalen Allergien und im Mittel um 57% bei Patienten mit Hausstaubmilbenallergien) [168]. Bei der SCIT sind die meisten unerwünschten Reaktionen leicht bis mittelschwer und lassen sich gut behandeln [53]. Schwere, potenziell lebensbedrohliche systemische Reaktionen sind bei Einhaltung aller Sicherheitsmaßnahmen sehr selten, aber prinzipiell möglich. Bei der SLIT treten häufig dosisabhängige unerwünschte lokale Reaktionen im Mund- und Rachenbereich zu Therapiebeginn auf [53]. Schwere oder anaphylaktische systemische Reaktionen sind bei einer SLIT ebenfalls möglich und in Einzelfällen beschrieben worden, aber ihr Auftreten ist deutlich seltener als bei einer SCIT (siehe auch Anaphylaxie-Register Deutschlands, Österreichs und der Schweiz: [www.anaphylaxie.net](http://www.anaphylaxie.net)).

#### **4 Medikamentöse Therapie**

- E11** Treten anstrengungsinduzierte Asthmasymptome bei behandelten erwachsenen Patienten auf, soll eine Bedarfstherapie mit ICS/FABA bevorzugt, alternativ mit SABA, angewandt werden.
- E12** Treten anstrengungsinduzierte Asthmasymptome bei Kindern und Jugendlichen auf, soll eine Bedarfstherapie mit SABA oder ICS/FABA (möglich ab 12 Jahren) angewandt werden.
- E13** Treten bei körperlicher Belastung regelmäßig Asthma-Symptome auf, soll die antiinflammatorische Dauertherapie intensiviert werden.
- E14** Zur Prophylaxe von anstrengungsinduzierten Asthmasymptomen sollte eine LTRA-Therapie nur in begründeten Einzelfällen erfolgen.

- E15** Bei Vorliegen mehrerer Darreichungsformen antiasthmatischer Wirkstoffe sollen andere Formen als die inhalative Therapie nur in begründeten Ausnahmefällen verwendet werden.
- E16** In jeder Therapiestufe kann zur Symptomkontrolle ein SABA eingesetzt werden. Bei Erwachsenen sind Fixkombinationen aus ICS und FABA (z. B. Formoterol) die zu bevorzugende Alternative. Bei Jugendlichen in den Therapiestufen 1 und 2 sind Fixkombinationen aus ICS und Formoterol eine mögliche Alternative, insbesondere bei Problemen mit fehlender Adhärenz zur Langzeittherapie. Ab Therapiestufe 3 kann bei Jugendlichen und Erwachsenen eine Fixkombination aus ICS und Formoterol im Rahmen eines (S)MART-Konzeptes zur Dauer- und Bedarfstherapie eingesetzt werden. Bei Einsatz der Fixkombination zur Symptomkontrolle ist zur Vermeidung unerwünschter Nebenwirkungen die über die Zeit verabreichte ICS-Dosis zu kontrollieren.
- E17** Bei unbehandelten Patienten sollte eine Asthmatherapie wie folgt initiiert werden:
- Bei Erwachsenen mit teilweise kontrolliertem Asthma mit einer Fixkombinationen aus ICS und Formoterol nur bei Bedarf oder einem niedrig dosierten ICS und einem SABA nur bei Bedarf (Therapiestufe 2)
  - Bei Kindern und Jugendlichen mit teilweise kontrolliertem Asthma bevorzugt mit niedrigdosiertem ICS als Langzeittherapie (Therapiestufe 2)
  - Bei unkontrolliertem Asthma in allen Altersstufen mindestens mit einer Therapie der Stufe 3.
- E18** Bei erwachsenen Patienten mit Asthma sollte eine ICS-Therapie (entweder als möglichst niedrigdosierte Dauertherapie oder als Bedarfstherapie in Fixkombination mit einem raschwirksamen Beta-2-Mimetikum) schon ab Therapiestufe 1 bereits bei geringer Symptomatik begonnen werden.
- E19** Speziell für Kinder: Bei Stufe 2 ist eine ICS-Therapie 1. Wahl; in begründeten Einzelfällen kann Montelukast zum Einsatz kommen. Auf mögliche Montelukast-Nebenwirkungen soll explizit vor Anwendung hingewiesen werden, bei Auftreten von Nebenwirkungen soll die Montelukast-Therapie beendet werden.
- E20** In Stufe 3 soll bei erwachsenen Asthmapatienten bevorzugt eine fixe Kombination aus einem niedrigdosierten ICS und einem inhalativen langwirkenden Beta-2-Sympathomimetikum (LABA) oder alternativ ein ICS in mittlerer Dosis eingesetzt werden.
- E21** Bei Kindern und Jugendlichen soll bei unzureichender Asthmakontrolle unter einer Langzeittherapie mit niedrigdosierten ICS die ICS-Dosis zunächst auf eine mittlere Tagesdosis gesteigert werden, bevor eine Kombinationstherapie empfohlen wird.
- E22** Eine Therapie mit einem LABA soll nur in Kombination mit einem ICS erfolgen (präferentiell als Fixkombination), nicht als Monotherapie.
- E23** Bei fehlender Möglichkeit einer LABA-Therapie (z.B. bei Nebenwirkungen unter LABA-Therapie) kann alternativ zum LABA primär ein LAMA und nur in begründeten Einzel-Fällen ein LTRA eingesetzt werden. Theophyllin-Präparate sollen in der Asthma-Therapie nicht mehr verordnet werden.

- E24** In den Therapiestufen 4/5 sollen ICS in mittlerer bis hoher Dosis (dies schließt eine Höchstdosis mit ein) in Kombination mit einem LABA gegeben werden (präferentiell als Fixkombination), ggf. ergänzt durch ein LAMA. Bei Kindern und Jugendlichen soll in Therapiestufe 4 zunächst eine Kombinationstherapie aus einem mitteldosierten ICS mit einem LABA oder/und einem LTRA gegeben werden, bei unzureichender Kontrolle kann hier zusätzlich ein LAMA hinzugefügt werden. Bei unzureichender Kontrolle unter Stufe-4-Therapie soll eine Kombinationstherapie aus einem hochdosierten ICS mit einem LABA oder eine Kombinationstherapie aus einem hochdosierten ICS mit einem LABA und einem LAMA gegeben werden (Stufe 5). Für den Einsatz von LTRA alleine oder in Kombination wurde von der FDA eine Warnung („blackbox warning“) bezüglich potentieller neurologischer und/oder psychiatrischer Nebenwirkungen ausgesprochen. Daher ist für diese Präparateklasse zum jetzigen Zeitpunkt zumindest eine kritische Abwägung der Indikationsstellung erforderlich.
- E25** Speziell für Kinder und Jugendliche: In den Therapiestufen 4/5 soll ICS in mittlerer bis hoher Dosis in fixer Kombination mit einem LABA und/oder in begründeten Einzelfällen in Kombination mit einem LTRA eingesetzt werden (allerdings ist Montelukast nur für leichtes bis mittelschweres Asthma in Deutschland zugelassen und nur bei einem Teil der Patienten wirksam).
- E26** Erwachsene: Bei unzureichender Asthma-Kontrolle unter hoch- bzw. höchstdosierter ICS/LABA-Dauertherapie sollte ein Therapieversuch mit einem zusätzlichen LAMA (entweder in freier oder fixer Kombination) unternommen werden, bevor eine Zusatz-Therapie mit einem Biologikum geprüft wird.
- Kinder und Jugendliche: Bei unzureichender Asthmakontrolle unter mittelhochdosierten ICS in Kombination mit LABA und/oder LTRA sollte vor weiterer Dosissteigerung der ICS ein Therapieversuch mit LAMA als zusätzliche Therapie erfolgen. Ein LAMA ist für Kinder unter 6 Lebensjahren nicht zugelassen und steht für Kinder und Jugendliche nicht als Fixkombination mit ICS, sondern nur als Zusatz-Präparat in einem zusätzlichem Inhalator (Respimat®) zur Verfügung.
- S4** Vor medikamentöser Therapieeskalation mit Biologika soll die Differentialdiagnostik schweres versus schwierig zu behandelndes Asthma erfolgen.
- E27** Bei schwerem Asthma, welches mit inhalativer Therapie nicht gut kontrolliert ist, sollen Biologika als additive Therapie der 1. Wahl eingesetzt werden, sofern die Indikation für diese Präparate erfüllt wird. Die Langzeittherapie mit systemischen Glucocorticosteroiden soll wegen der Gefahr schwerer Nebenwirkungen intermittierend oder dauerhaft in der niedrigsten noch effektiven Dosis nur dann empfohlen werden, wenn Biologika nicht indiziert sind, nicht ausreichend wirken bzw. wenn trotz des kombinierten Einsatzes der verschiedenen Medikamente das Asthma unkontrolliert bleibt.
- E28** Zur Auswahl des individuell geeigneten Biologikums sollen die Anamnese, die Biomarker-Expression und die Co-Morbiditäten (und ggf. die spezifischen Applikationsformen und Dosierungsintervalle der Biologika) herangezogen werden.
- E29** Liegt nach ausreichender Therapiedauer (3 - 6 Monate) kein Therapieansprechen auf das Biologikum vor, soll die Therapie mit diesem Biologikum wieder beendet werden. Bei unzureichendem Therapieansprechen auf das gewählte Biologikum kann, nach erneuter

Überprüfung von Diagnose, Adhärenz und Biomarkern, eine Umstellung auf ein anderes Biologikum erfolgen, sofern die Verordnungskriterien hierfür ebenfalls erfüllt sind.

- E30** Nach Einstellung auf ein Biologikum soll bei Patienten, die zuvor auf OCS eingestellt waren, versucht werden, diese schrittweise auszuschleichen. Bei Reduktion der Dosis und Beendigung der Therapie mit OCS bzw. beim Wechsel von OCS auf hochdosierte ICS oder bei Reduktion einer hochdosierten ICS-Therapie sollen die Patienten engmaschig überwacht und ggf. das Vorliegen einer Nebenniereninsuffizienz geprüft werden.
- E31** Speziell für Kinder und Jugendliche: Vor Übergang auf Therapiestufe 5 soll eine Reevaluation der Diagnose erfolgen.
- E32** Der Grad der Asthmakontrolle soll regelmäßig überprüft werden, um festzustellen, ob eine Therapieänderung notwendig ist. Ineffektive Therapien sollen abgesetzt werden. Ziel ist die dauerhafte Erhaltung der Asthmakontrolle mit der geringstmöglichen Zahl antiasthmatischer Wirkstoffe in niedrigstmöglicher Dosis.
- E33** Bei Erwachsenen sollte die Reduktion der medikamentösen ICS/LABA-Therapie, wenn möglich, mit der Halbierung der ICS-Dosis begonnen werden. Ist eine niedrige tägliche ICS-Dosis erreicht, sollte die Beendigung der Therapie mit additiv verabreichten Medikamenten erwogen werden. Bei Reduktion der Therapie soll dem Stufenplan umgekehrt gefolgt werden.
- E34** Eine Deeskalation der Asthmatherapie erfordert eine engmaschige Überwachung des Patienten. Vor einer Reduktion der Therapie soll das Asthma mindestens drei Monate kontrolliert sein.
- E35** Die Auswahl eines geeigneten Inhalationssystems soll in Übereinstimmung mit dem Patienten erfolgen und sich nach den kognitiven und motorischen Fähigkeiten (u. a. dem inspiratorischen Fluss) sowie den Präferenzen des Patienten richten.
- E36** Vor Verschreibung eines Inhalationssystems soll der Patient in dessen Gebrauch unterwiesen werden und die korrekte Handhabung demonstriert und geschult werden.
- E37** Die Inhalationstechnik des Patienten soll regelmäßig überprüft werden.
- E38** Bei Wechsel eines Inhalationssystems soll eine Neueinweisung des Patienten erfolgen und die Notwendigkeit einer Dosisanpassung geprüft werden.
- E39** Wenn möglich, soll für die Langzeittherapie ein Inhalationssystem (nur ein Typ eines Dosieraerosols oder eines Pulverinhalators) für alle erforderlichen Medikamente verordnet werden.
- E40** Bei stationärer Behandlung des Asthmapatienten soll die Inhalationstherapie fortgeführt werden (Dosieraerosole, ggf. mit Spacer oder Vernebler). Bei Patienten unter NIV soll die Inhalation bevorzugt in den Spontanatemphasen durchgeführt werden.
- E41** Patienten sollen vor Inhalation stets bis zur funktionalen Residualkapazität ausatmen.
- E42** Bei Kindern und Jugendlichen soll bei Inhalation von ICS als Dosieraerosol ein Spacer empfohlen werden. Sobald als möglich soll bei der Anwendung von Spacern die Gesichtsmaske durch das Mundstück ersetzt werden.

- E43** Die Qualifikation der an der Instruktion beteiligten Apotheken soll strukturiert sichergestellt sein, um falsche oder widersprüchliche Informationen und eine Verunsicherung der Patienten zu vermeiden.
- E44** Der Wechsel eines Inhalators, der fachärztlich ausgewählt, verordnet und dessen Anwendung eingeübt wurde, durch die Apotheke sollte vermieden werden.
- E45** Die Verwendung von validierten und publizierten elektronischen Hilfen oder von mobilen Geräten (mhealth) zur Verbesserung der Adhärenz und der Inhalationstechnik sollte sich nach den individuellen Charakteristika der Patienten richten.

#### **4.1. Generelle Konzepte und Grundsätze der medikamentösen Therapie**

##### **4.1.1 Generelle Konzepte**

Die Empfehlungen zur medikamentösen Therapie basieren auf dem Verständnis der Pathologie und Pathophysiologie von Asthma [18, 162] und auf der Extrapolation kontrollierter klinischer Prüfungen, die die Wirksamkeit antiasthmatischer Medikamente auf Parameter der Erkrankungskontrolle (z. B. Asthma-Symptome, Lungenfunktion, Auftreten von Exazerbationen oder Bedarf an Bronchodilatoren zur Symptomkontrolle) untersucht haben [56]. Die Evidenzlage zu den Asthma-Therapeutika ist in der NVL Asthma 2020 hinterlegt [1]. Empfehlungen beziehen sich auf Kinder ab dem 6. Geburtstag sowie Jugendliche und Erwachsene. Klein- und Vorschulkinder sind als eigene Patientengruppe zu betrachten und in dieser Darstellung ausgenommen. Allerdings gibt es auch im Kleinkind- und Vorschulalter eine Gruppe von Patienten mit rezidivierenden Episoden obstruktiver Ventilationsstörungen und Infekt-unabhängigen respiratorischen Symptomen, die mit einer deutlichen atopischen Disposition und anderen Erkrankungen aus dem atopischen Formenkreis bereits mit Asthma diagnostiziert werden können: dann gelten grundsätzlich die gleichen Konzepte wie bei älteren Kindern.

<b>Asthmaschweregrad</b>	<b>Charakteristika</b>
leicht	gute Asthmakontrolle unter Medikation der Therapiestufe 1 oder 2 erreichbar
mittelgradig	gute Asthmakontrolle unter Medikation der Therapiestufe 3 oder 4 erreichbar
schwer	nicht gut kontrolliertes Asthma unter hochdosierter ICS-LABA-Therapie oder Verlust der Asthmakontrolle bei Reduktion dieser hochdosierten ICS-LABA-Therapie; Notwendigkeit der Therapiestufe 5

Tab 5: Asthma-Schweregradeinteilung bei Erwachsenen.

Durch die Verfügbarkeit anti-inflammatorischer Therapie-Optionen, welche gezielt und nebenwirkungs-arm in die Pathophysiologie der Erkrankung eingreifen (insbesondere ICS-basierte inhalative Therapie-Optionen, Allergenimmuntherapien und Biologika), sind Dauer-Therapie-Konzepte des 20. Jahrhunderts, welche kurzfristig Symptome linderten (z. B. kurzwirksame Bronchodilatoren als Monotherapie oder

Theophyllinpräparate) oder sehr nebenwirkungsreich waren (z. B. systemische Glucocorticoide), zugunsten individualisierter anti-inflammatorischer Therapien weitgehend verlassen worden [162]. Das generelle Therapiekonzept besteht nicht mehr in der Reaktion auf Symptome, sondern in der nachhaltigen Prävention ihres Auftretens [162], mit dem Ziel, eine bestmögliche Asthma-Kontrolle (Tab. 5) oder eventuell sogar eine Asthma-Remission (Kasten 4) mit so wenigen Medikamenten als möglich und mit so wenigen Nebenwirkungen als möglich zu erreichen. Trotz optimaler Therapie und Therapieadhärenz kann allerdings nicht bei allen Patienten mit Asthma eine gute Asthmakontrolle oder gar eine Asthma-Remission erreicht werden. Die Asthma-Kontrolle kann neben der Abfrage der in Tabelle 6 genannten Punkte auch mit standardisierten Fragebögen (z. B. Asthma-Control Test, ACT, oder Asthma-Control-Questionnaire, ACQ) erfolgen. Im Gegensatz zum Begriff der „Asthma-Kontrolle“, welche sich auf einen kurzen Zeitraum (2-4 Wochen) bezieht und den Einsatz (nebenwirkungsreicher) systemischer Glucocorticoide nicht ausschließt (Tab. 6), beschreibt der Begriff der „Asthma-Remission“ eine vollständige Abwesenheit von Symptomen und Exazerbationen über einen längeren Zeitraum (mindestens 1 Jahr) *ohne* Einsatz systemischer Glucocorticoide (Kasten 4)[162]. Eine Asthma-Remission kann spontan (z. B. transiente Asthmaformen in der Kindheit), nach einer therapeutischen Maßnahme („off treatment“) oder unter einer laufenden Dauer-Therapie („on treatment“) auftreten [162].

<i>Kasten 4: Kriterien für eine Asthma-Remission - alle Kriterien müssen erfüllt sein [162]</i>
Dauerhafte (≥ 12 Monate) Abwesenheit von Asthma-Symptomen
Dauerhafte (≥ 12 Monate) Abwesenheit von Exazerbationen
Stabile Lungenfunktion
Kein Bedarf an systemischen Glucocorticoiden für die Behandlung von Asthma

Der Schweregrad von Asthma (Tab. 5) richtet sich nach dem Therapie-Ansprechen und kann daher typischerweise nicht bei Erstdiagnose bestimmt werden. Der Asthmaschweregrad basiert auf der Therapiestufe, die zur Erhaltung der Symptomkontrolle und Prävention von Exazerbationen erforderlich ist: insofern ist der Asthmaschweregrad keine statische, sondern eine variable Einschätzung, die sich im Erkrankungsverlauf ändern kann. Wichtig ist, dass Asthmakontrolle, Asthmaschweregrad und Therapiestufe nicht übereinstimmen müssen. So kann beispielsweise bei einem Patienten mit schwerem Asthma und guter Asthmakontrolle unter intensiver Therapie scheinbar ein niedriger Asthmaschweregrad vorliegen. Falls keine ausreichende Krankheitskontrolle mit der Initialtherapie (z. B. innerhalb eines Zeitraumes von einem Monat) erzielt wird, sollten die Behandlung und die Therapieadhärenz überprüft und immer auch die Diagnose überdacht, ggf. die Diagnostik wiederholt bzw. erweitert werden.

Tab. 6: Grade der Asthma-Kontrolle.

Die oberen 4 Kriterien (Symptome tagsüber und nachts, Bedarfsmedikation, Aktivitätseinschränkung) entsprechen dem vereinfachten Schema der Asthmakontrolle gemäß GINA [55]. Die unteren beiden Kriterien (FEV1, Exazerbations-Historie: umrandet) sind Zusatzkriterien zur erweiterten Prüfung der Asthmakontrolle..

	kontrolliertes Asthma bei Kindern	kontrolliertes Asthma bei Erwachsenen	teilweise kontrolliertes Asthma	unkontrolliertes Asthma
			1 – 2 Kriterien erfüllt	mindestens 3 Kriterien erfüllt
Symptome tagsüber	keine	≤2×/Woche	>2×/Woche	
Symptome nachts	keine	keine	jedes Symptom	
Bedarfsmedikation	keine	≤2×/Woche	>2×/Woche	
Aktivitätseinschränkung	keine	keine	jede Einschränkung	
FEV <sub>1</sub>	normal	normal	vermindert	
Exazerbation	keine	keine	mindestens 1×/Jahr	in der aktuellen Woche

#### 4.1.2 Grundsätze der medikamentösen Therapie

Die Planung einer medikamentösen Therapie muss aktuelle Beschwerden, die Ergebnisse klinischer Untersuchungen und Funktionsdiagnostik, den aktuellen Asthmaschweregrad, die aktuelle Behandlung einschließlich der Bewertung der Therapieadhärenz, die pharmakologischen Eigenschaften und individuellen Verträglichkeiten der antiasthmatischen Medikamente, pharmakoökonomische Gesichtspunkte sowie die Komorbidität(en) des Patienten berücksichtigen. Behandlungsempfehlungen müssen sowohl die prinzipielle Heterogenität des Asthma als auch die variable Ausprägung der Erkrankung bei verschiedenen Patienten und die individuelle Variabilität der Erkrankung im Verlauf in Betracht ziehen. Wesentliche Elemente jeder Langzeittherapie sind daher die Verlaufsbeurteilung der Behandlung, die insbesondere die Beeinflussung der Symptome und die Ergebnisse der Lungenfunktionsprüfungen einbezieht, und die entsprechende Anpassung der Behandlung im Verlauf der Erkrankung. Oftmals stellen Behandlungspläne einen Kompromiss zwischen den Therapieempfehlungen des Arztes und der Bereitschaft zur Therapieadhärenz des Patienten dar. Jeder Patient soll von seinem behandelnden Arzt einen aktuellen schriftlichen Therapieplan erhalten. Dieser enthält konkrete Angaben zu Art, Zahl und Dosierung (inklusive Einnahmehäufigkeit) der Medikamente sowie Hinweise zur Therapieintensivierung bei Verschlechterung der Asthmakontrolle bzw. zum Verhalten bei Exazerbationen (Notfallplan).

Asthma-Medikamente wurden früher in „Controller“ (Dauermedikamente zur Langzeitkontrolle) und in „Reliever“ (reine Bedarfsmedikamente) unterteilt: diese Dichotomie ist durch die Einführung von Medikamenten, welche sowohl als Dauertherapie als auch als Bedarfstherapie eingesetzt werden (z. B. ICS/Formoterol-Fixkombinationen), nicht mehr sinnvoll. Asthmatherapeutika können grundsätzlich inhalativ, oral und/oder parenteral (subkutan, intramuskulär und intravenös) verabreicht werden. Die Möglichkeit der Applikation der meisten Medikamente durch Inhalation ist eine Besonderheit obstruktiver Atemwegserkrankungen. Dadurch können mit geringeren Wirkstoffmengen höhere topische Konzentrationen bei oft rascherem Wirkeintritt und geringeren systemischen (Neben-)Wirkungen erzielt werden. Bei der Auswahl und Dosierung der ICS ist zu beachten, dass die verfügbaren ICS ein unterschiedliches Risiko unerwünschter lokaler und systemischer Wirkungen haben [89, 90, 169]: es soll die jeweils niedrigste Dosis der Substanz mit dem geringsten Risiko für systemische Wirkungen bevorzugt werden. Auch bei Inhalation im niedrigen Dosisbereich ist eine systemische Wirkung nicht auszuschließen. Diese sorgfältige Dosisfindung spielt bei Kindern und Jugendlichen in der Wachstumsphase eine besondere Rolle, deshalb sind die Therapiestufen nach ICS-Dosis aufgeteilt und altersgerechte Dosistabellen für die unterschiedlichen ICS wichtig.



Die medikamentöse Langzeittherapie von Asthma erfolgt bislang nach einem Stufenplan, allerdings wird eine regelmäßige Re-Evaluation der Therapie empfohlen, die auch die Möglichkeit einer Reduktion der Dauertherapie beinhaltet [56]. Die Zahl der eingesetzten Medikamente sowie deren Dosierung und Applikationshäufigkeit orientiert sich am Grad der Asthmakontrolle (Tab. 6) und am Schweregrad der Erkrankung (Tab. 5). Das Konzept einer Stufentherapie (Abbildungen 3 und 4) beinhaltet, dass die Therapie stufenweise intensiviert wird, falls sich mit dem gegenwärtigen Asthmanagement keine gute Asthma-Kontrolle erzielen lässt, eine adäquate Therapietreue des Patienten vorausgesetzt. Messungen des expiratorischen Spitzenflusses (PEF) und der PEF-Variabilität sind sowohl zur initialen Einschätzung der Atemflusslimitierung als auch zur Verlaufsbeurteilung und zur engmaschigen Überwachung bei Änderungen der Therapie ergänzend geeignet: die GINA bezeichnet eine durchschnittliche tageszeitliche PEF-Schwankung > 10% bei Erwachsenen und > 13% bei Kindern als exzessive PEF-Variabilität [56].

Bei der initialen Therapie eines neu diagnostizierten Asthma bei Erwachsenen, bei dem der tatsächliche Schweregrad der Erkrankung noch nicht bekannt ist, gibt es zwei Konzepte:

- „Step down“-Therapie: Die initiale Therapie orientiert sich an einem höheren als dem wahrscheinlichen Schweregrad, um eine möglichst rasche Asthmakontrolle zu erzielen. Nach Besserung der Beschwerden bzw. nach Erreichen einer guten Asthmakontrolle wird die Intensität der Medikation für die Langzeittherapie an den tatsächlichen Schweregrad der Erkrankung angepasst. Durch die stufenweise Reduktion wird der geringste, zur langfristig guten Kontrolle der Erkrankung erforderliche Therapiebedarf festlegt.
- „Step up“-Therapie: Die Behandlung wird mit einer dem wahrscheinlichen Schweregrad entsprechenden Medikation begonnen und im Verlauf dem tatsächlichen Bedarf graduell angepasst.

Zwar sind die klinischen Ergebnisse beider Strategien bei Erwachsenen vergleichbar [170], zur Induktion einer Asthma-Remission [162] und zur Steigerung der Adhärenz ist ein „Step down“-Konzept jedoch geeigneter und daher zu präferieren.

Für den Therapiebeginn bei Kindern und Jugendlichen wird in der Regel die Aufnahme einer antiinflammatorischen ICS-Dauertherapie empfohlen. Anzustreben ist die Behandlung mit einer möglichst niedrigen Tagesdosis, welche die Asthmakontrolle herbeiführt. Abhängig von der initialen Präsentation kann aber auch primär die Behandlung mit einer ICS-LABA-Kombination sinnvoll sein, mit einem bei Therapieerfolg nach einer Behandlungsdauer von 1 - 2 Monaten geplanten Deeskalation auf eine ICS-Monotherapie. Bei über einen längeren Zeitraum stabiler Erkrankung und guter Asthmakontrolle kann die Therapie stufenweise reduziert werden (z. B. nach einer Behandlungsdauer von 1 - 2 Monaten, bei Therapie mit ICS frühestens nach 3 Monaten), falls dann keine Verschlechterung der Asthmakontrolle eintritt. Initial wird bei Patienten, die nicht im Rahmen einer Exazerbation erstdiagnostiziert werden, in der Regel eine ICS-Dauertherapie in niedriger Tagesdosis verordnet (pädiatrische Dosisangaben). Wenn sich dadurch keine ausreichende Asthmakontrolle erzielen lässt, erfolgt eine ICS-Dosiserhöhung auf eine mittlere Tagesdosis (pädiatrische Dosisangaben). Bei auch weiterhin unzureichender Asthmakontrolle ist als nächster Schritt eine Kombinationstherapie, vorzugsweise mit einem LABA, alternativ mit einem LTRA indiziert. Bei LTRA-Therapie müssen die Patienten jedoch über die geringere Wirksamkeit und über potentielle psychische Nebenwirkungen der LTRA-Therapie aufgeklärt werden [171].

## 4.2 Inhalationssysteme: Verordnung, Technik, Training

Im klinischen Alltag ist die Fehlerquote in der Inhalationstechnik hoch [172]. Es gibt zahlreiche Inhalationssysteme, die in ihrer Handhabung völlig unterschiedlich sind. Jedes Inhalationsgerät erfordert ein individuelles Inhalationsmanöver und stellt bestimmte systemeigene Anforderungen an die korrekte Inhalation. Der Patient soll vor der Erstanwendung intensiv in die Handhabung des Inhalationsgerätes durch einen Arzt oder geschultes Fachpersonal eingewiesen werden. Ein alleiniger Verweis auf den Beipackzettel ist nicht ausreichend. Die Hinweise des Herstellers für die Handhabung des jeweiligen Inhalationsgerätes müssen beachtet werden. Vor dem Hintergrund ständig neuer Einführungen sind Gründe für die fehlerhafte Handhabung des Inhalationsgerätes sowohl auf Seite des Verordners als auch auf Seite des Patienten zu suchen. Die Deutsche Atemwegsliga hat eine internetbasierte Aufklärungsplattform geschaffen ([www.atemwegsliga.de](http://www.atemwegsliga.de)): Verordner, Einweisungspersonal und Patienten können dort jederzeit Videos mit den notwendigen und korrekten Anleitungen zur Handhabung der jeweiligen Inhalationsgeräte abrufen. Die klinische Effektivität dieser Videos konnte belegt werden [173, 174], jedoch ersetzen auch sie nicht die direkte Einweisung in der Praxis bzw. Ambulanz.

Bei der Auswahl des geeigneten Inhalationssystems sind sowohl die kognitiven und motorischen Fähigkeiten sowie die Umsetzung von Sprühstoßauslösung und Inhalationsmanöver als auch die Höhe des Inspirationsflusses zu berücksichtigen [175, 176]. Patientenpräferenzen sind ebenso in die Entscheidung miteinzubeziehen [177]. Für die Langzeittherapie soll möglichst nur ein Inhalationssystem (nur ein Typ eines Dosieraerosols oder eines Pulverinhalators) verordnet werden [178]. Die Inhalationstechnik des Patienten soll regelmäßig und insbesondere bei unzureichender Kontrolle überprüft werden [179, 180]. Bei Wechsel eines Inhalationssystems soll die Neueinweisung des Patienten in die Handhabung erfolgen und die Notwendigkeit einer Dosisanpassung geprüft werden [181, 182]. Bei Auftreten von lokalen Nebenwirkungen infolge der ICS-Inhalation (Soorbefall, Dysphonie) sollte die oropharyngeale Deposition reduziert werden. Dies kann durch die Anwendung eines Dosieraerosols mit Spacer [183] erreicht werden (wird bei Kindern und Jugendlichen immer empfohlen). Spacer erhöhen die pulmonale Deposition, so dass auch eine erhöhte Bioverfügbarkeit berücksichtigt werden sollte [184].

Neben der Kontrolle der korrekten Inhalationstechnik sollen Maßnahmen zur Verbesserung der Adhärenz geprüft werden. Dazu gehört eine Optimierung der Zahl der täglichen Inhalationen, unter anderem sind Fix-Kombinationspräparate zu verwenden. Einbeziehung des Apothekenpersonals in die Schulung der Inhalationstechnik können wirkungsvoll sein [185-189]. Mittlerweile haben sich der GKV-Spitzenverband und der Deutsche Apothekerverband geeinigt, dass Apotheken eine „erweiterte Einweisung in die korrekte Arzneimittelanwendung mit Üben der Inhalationstechnik“ honoriert bekommen: deshalb ist es sinnvoll, die örtlichen Apotheken in die Instruktion aktiv mit einzubinden, dies sieht beispielsweise auch die NVL vor [1]. Die Qualifikation der an der Instruktion beteiligten Apotheken soll strukturiert mittels spezifischer Fortbildungen sichergestellt sein, um falsche oder widersprüchliche Informationen und eine Verunsicherung der Patienten zu vermeiden. Der Wechsel eines Inhalators, der fachärztlich verordnet und entsprechend geschult wurde, durch die Apotheke (z. B. aufgrund von Rabattverträgen) soll vermieden werden.

Ein optimales Atemmanöver (nach tiefer Ausatmung) ist für die bronchiale Wirkstoffdeposition entscheidend:

- *Dosieraerosol (mit/ohne Spacer)*: langsame tiefe Inspiration, anschließend Atempause (je kleiner die Teilchen, desto länger – bis zu 10 Sekunden).
- *Respiamat® (Sprühvernebler)*: langsame, tiefe Inspiration. Atempause von geringerer Bedeutung, da langsamer und langer Austritt der Sprühwolke.
- *Pulverinhalator*: rasche tiefe Inspiration, der Maximalfluss soll möglichst früh in der Inspiration erreicht werden, anschließend Atempause (siehe oben). Bei den Einzelkapselsystemen erfolgt die Dosisfreisetzung über einen längeren Zeitraum im Vergleich zu den Reservoirsystemen.
- *Vernebler*: langsame tiefe Inspiration [190].

Cave: im schweren Asthmaanfall sollten wegen eines unzureichenden inspiratorischen Flusses keine Pulverinhalatoren eingesetzt werden. Im Notfall kann die Inhalation mit einem Dosieraerosol mit Spacer oder mit einem Vernebler erfolgen.

Die Verwendung von elektronischen Hilfen oder von mobilen Geräten („mhealth“) zur Verbesserung der Adhärenz und der Inhalationstechnik hat zugenommen, die Ergebnisse fallen unterschiedlich aus. Eine Cochrane-Analyse zeigte Vorteile für Feedback-Systeme und ein Multimedia-Training [191]. Im Einzelfall kann die Adhärenz gesteigert werden, aber ohne Senkung der Exazerbationsrate. Vorteile für ein bestimmtes Gerät können nicht abgeleitet werden. Berücksichtigt werden sollte, dass die Akzeptanz zur Benutzung zusätzlicher Hilfsmittel im Zeitverlauf deutlich abnimmt [192-195]. Die Auswahl sollte sich nach den individuellen Charakteristika der Patienten richten.

Bei stationärer Asthma-Behandlung soll die Inhalationstechnik überprüft und die Inhalationstherapie fortgeführt oder modifiziert werden. Eine intensive Schulung vor Entlassung aus stationärer Behandlung („teach to goal“) kann die Rate akuter Notfallereignisse im Verlauf senken [196]. Ein unbegründetes Wechseln der Inhalationssysteme ist zu vermeiden. Auch auf Intensivstation ist die inhalative Therapie von Asthma fortzuführen. Bei Patienten, die eine NIV durchführen, ist die Inhalation bevorzugt in den Spontanatemphasen durchzuführen [197]. Bei beatmeten Patienten kann die Inhalation mit Dosieraerosolen in Verbindung mit einem Spacer oder einem Vernebler erfolgen, die in den Inspirationsschenkel eingebracht werden [198].

Bei Kindern unter 5 Jahren sollen für die inhalative Therapie Dosieraerosole plus Spacer verordnet werden. Pulverinhalationssysteme können von jungen Kindern noch nicht verwendet werden. Vernebler-Inhalationen bewirken eine schlechtere Medikamentendeposition und sind auch angesichts des hohen Aufwandes in der Regel nicht indiziert. Auch in Anbetracht des hohen Zeitaufwandes der Verneblerinhalation ist auch bei Kleinkindern der Inhalation mittels Dosieraerosol mit Spacer der Vorzug zu geben. Bei sehr jungen Kindern erfolgt die Anwendung von Dosieraerosolen plus Spacer (oder im Ausnahmefall von Vernebler-Inhalationen) über eine Gesichtsmaske. So früh wie möglich soll aber auf die Inhalation über ein Mundstück umgestellt werden; das ist in der Regel bei Dreijährigen möglich [199]. Auch bei älteren Kindern und Jugendlichen ist für eine Inhalationstherapie, die per Dosieraerosol durchgeführt wird, grundsätzlich ein Spacer zu verordnen.

## **4.3 Medikamentöse Therapie bei erwachsenen Patienten mit Asthma**

### **4.3.1 Anstrengungsinduziertes Asthma**

Bei den meisten Patienten ist ein anstrengungsinduziertes Asthma Ausdruck einer inadäquaten Asthmakontrolle. Deshalb sollte zunächst die medikamentöse Dauer-Therapie überprüft werden. Die

Therapieentscheidung bei einer Anstrengungskomponente des Asthma sollte stets berücksichtigen, ob lediglich eine Prophylaxe bei bevorstehender Anstrengung oder auch eine Dauertherapie wegen eines anstrengungsinduzierten Asthma infolge Hyperreagibilität bei chronischem Asthma erforderlich ist, sowie ob es sich um ein unbehandeltes Asthma oder ein Anstrengungsasthma als einzige Asthmanifestation bzw. um ein behandeltes und gut eingestelltes Asthma mit Beschwerden bei körperlicher Belastung handelt. Asthmabeschwerden bei körperlicher Anstrengung können auch Ausdruck von Adipositas, mangelnder körperlicher Fitness oder Asthma-unabhängiger Komorbiditäten sein.

Bei Leistungssportlern ist zu berücksichtigen, dass einige zur Prophylaxe und Therapie von Anstrengungsasthma empfohlene Medikamente unter einem Dopingvorbehalt stehen. Zur aktuellen Information wird auf die nationalen Anti-Doping-Agenturen Deutschlands ([www.nada.de](http://www.nada.de)), Österreichs ([www.nada.at](http://www.nada.at)) und der Schweiz ([www.antidoping.ch](http://www.antidoping.ch)) verwiesen.

Für Kinder und Jugendliche gilt, dass regelmäßige (z. B. einmal pro Woche im Rahmen von Schulsport oder Vereinstraining) belastungsinduzierte Beschwerden als Ausdruck einer chronischen BHR gewertet werden sollen und die Indikation zu einer anti-inflammatorischen Therapie geprüft werden soll. Tritt anstrengungsinduziertes Asthma bei Patienten auf, die bereits mit ICS behandelt werden, werden zusätzlich inhalative raschwirksame Beta-2-Sympathomimetika (FABA) unmittelbar vor körperlicher Belastung empfohlen [200]. Abhängig von der Frequenz der Beschwerden (Asthmakontrolle) kann eine Intensivierung der Langzeittherapie nach Stufenschema sinnvoll sein (Abb. 5). Die bedarfsweise Inhalation von ICS/FABA-Fixkombinationen (z. B. ICS/Salbutamol oder ICS/Formoterol bei Bedarf) ist der bedarfsweisen FABA-Inhalation (z. B. Salbutamol bei Bedarf) bezüglich der Senkung der Exazerbationsrate bei Patienten mit Asthma überlegen [201-203], und stellt auch ein logisches Therapieprinzip bei dieser chronisch entzündlichen Erkrankung dar. Den Leitlinien-Autoren ist bewusst, dass ICS/FABA-Fixkombinationen aktuell noch nicht in Europa für die Bedarfsgabe bei anstrengungsinduziertem Asthma zugelassen sind. Da ICS/Formoterol-Fixkombinationen aber für die Behandlung von Asthma zugelassen sind, sollte im Einzelfall geprüft werden, ob durch den bedarfsweisen Einsatz einer ICS/Formoterol-Fixkombination eine adäquate Asthma-Kontrolle bei behandelten Patienten erreicht werden kann. Zur Prophylaxe von durch körperliche Anstrengung induzierten Asthmasymptomen kann neben den genannten Präparaten auch der Leukotrien-Rezeptor-Antagonist Montelukast in der Dauertherapie wirksam sein und ist in dieser Indikation als Monotherapie auch für Erwachsene zugelassen. Diese Empfehlungen gelten in gleicher Weise für die Prophylaxe seltener, vorhersehbarer Allergenexpositionen. Schließlich kann eine kontrollierte Aufwärmphase am Beginn einer körperlichen Anstrengung die Inzidenz und den Schweregrad der Asthmasymptome reduzieren [200, 204]. Treten Asthmasymptome auch unabhängig von körperlicher Anstrengung auf, sollte eine regelmäßige Erhaltungstherapie begonnen bzw. intensiviert werden. In gleicher Weise können Beschwerden bei sonst adäquat behandelten und kontrollierten Patienten durch SABA-Inhalation abgemildert werden.

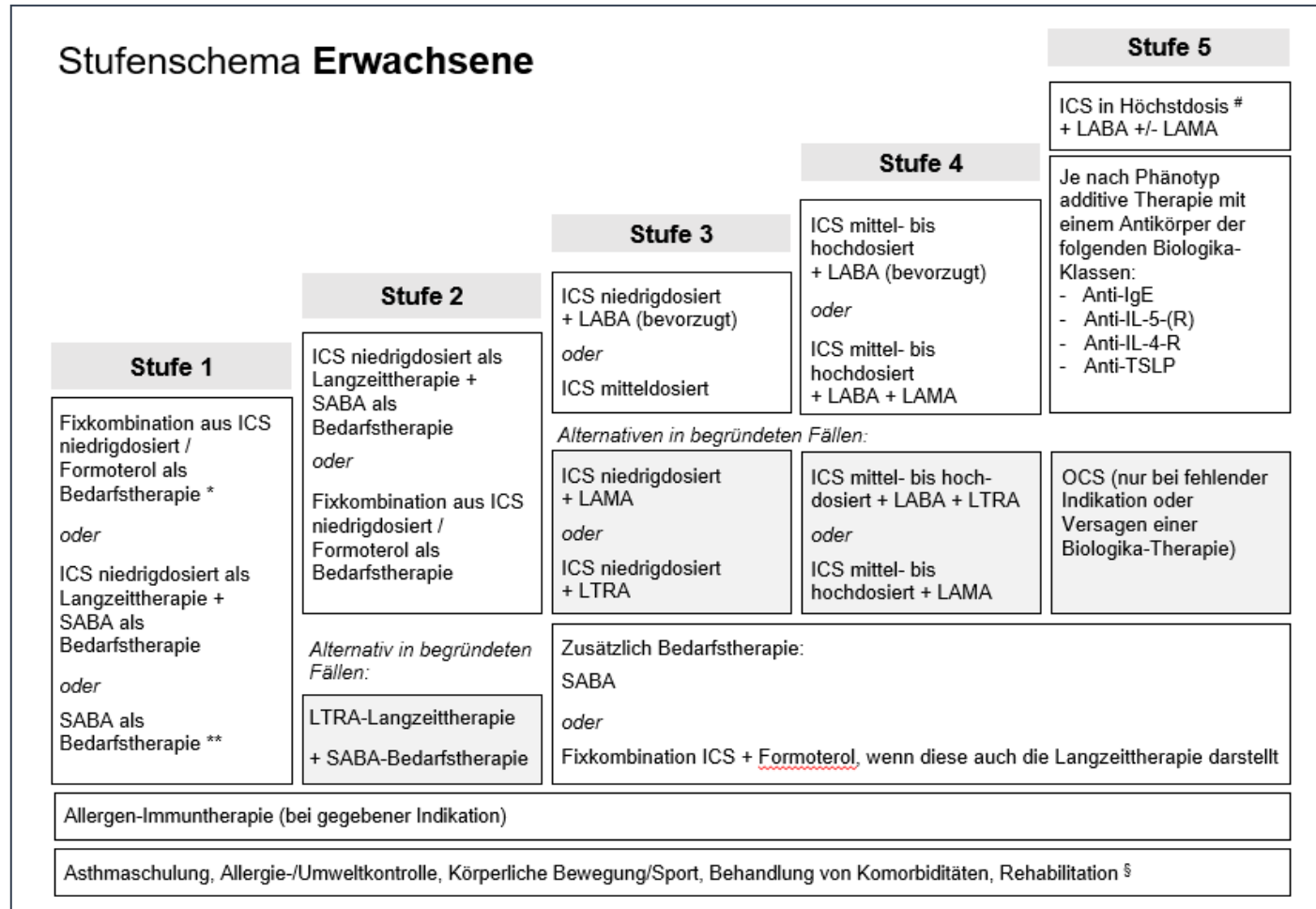


Abb. 5: Stufenschema der Asthma-Therapie bei Erwachsenen.

Abkürzungen: ICS: Inhalative Corticosteroide, IgE: Immunglobulin E, IL-5: Interleukin-5, LABA: Langwirksame Beta-2-Sympathomimetika, LAMA: Langwirksame Anticholinergika, LTRA: Leukotrienrezeptorantagonisten, OCS: Orale Corticosteroide, SABA: Kurzwirksame Beta-2-Sympy Thomimetika. § Eine Rehabilitationsmaßnahme sollte spätestens ab Stufe 4 angestrebt werden. \* Bislang als Bedarfstherapie formal nicht zugelassen, aber seitens der GINA (als präferierte Option) und seitens der NVL Asthma empfohlen. \*\* Eine SABA-Bedarfs-Therapie ist einer ICS/Formoterol-Bedarfs-Therapie seitens der Prävention von Exazerbation unterlegen. # Gemäß ICS-Dosierungstabelle.

#### 4.3.2 Therapiestufe 1

Eine Option bei Patienten in Therapiestufe 1 (Beschwerden seltener als zweimal pro Woche) ist die bedarfsweise Inhalation eines SABA [1]. Eine gehäufte Anwendung einer reinen SABA-Bedarfstherapie ist jedoch mit dem Risiko eines Verlustes an Asthma-Kontrolle, einer Zunahme der bronchialen Hyperreagibilität und einer erhöhten Mortalität verbunden [205]. Eine reine Bedarfstherapie mit einer Fixkombination aus einem ICS und dem FABA Formoterol (ICS/Formoterol-Fixkombination) ist sicherer und effektiver als eine reine SABA-Bedarfstherapie [202, 203, 206-208]. Die aktuellen GINA-Empfehlungen [56] sehen daher eine reine ICS/Formoterol-Bedarfstherapie als bevorzugte Therapie-Option in Stufe 1 an [209]. Eine Zulassung dieser Therapie-Option besteht in Europa derzeit nicht (Stand: 2022), wird aber von der NVL Asthma (2020) explizit als eine Therapie-Option genannt [1]. Eine reine ICS/Formoterol-Bedarfstherapie ist in Stufe 1 einer reinen SABA-Bedarfstherapie vorzuziehen [209]. Eine niedrig-dosierte ICS-Dauertherapie verringert Asthma-Exazerbationen und -Mortalität. Selbst in Stufe 1 reduziert eine niedrigdosierte ICS-Therapie das Risiko schwergradiger Asthma-bezogener Ereignisse ebenso wie den Verlust an Lungenfunktion im Verlauf und verbessert gleichzeitig die Symptom-Kontrolle [210]. Eine niedrigdosierte ICS-Dauertherapie sollte daher bereits bei Patienten mit Symptomen seltener als zweimal pro Woche, als Alternative zu den oben genannten Optionen, erwogen werden [56] (Abb. 5).

In begründeten Fällen potenziell ebenfalls zur Symptomkontrolle einsetzbar sind inhalative, rasch wirksame Anticholinergika (Ipratropium), orale Beta-2-Sympathomimetika oder rasch wirksame Theophyllin-Präparate. Allerdings weisen diese Präparate einen deutlich langsameren Wirkeintritt und/oder ein höheres Nebenwirkungsrisiko auf [211]. Wird eine derartige Bedarfsmedikation häufiger als zweimal pro Woche während eines dreimonatigen Zeitraums benötigt, sollte der Patient nach den Empfehlungen für die Therapiestufe 2 behandelt werden. Dies gilt auch, falls die Lungenfunktion zwischen Exazerbationen dauerhaft pathologisch ist. Auch bei in Therapiestufe 1 behandelten Patienten können Asthmaexazerbationen auftreten und müssen konsequent behandelt werden, ggf. mit OCS. In diesem Fall ist eine medikamentöse antiinflammatorische Dauertherapie erforderlich. Das LABA Formoterol weist einen raschen Wirkeintritt auf und ist zur Bedarfsmedikation bei Erwachsenen so effektiv wie ein SABA. Dennoch soll Formoterol als Monotherapie ohne begleitende regelmäßige ICS-Therapie angesichts des Risikos von Exazerbationen nicht zur Bedarfstherapie eingesetzt werden [212].

#### 4.3.3 Therapiestufe 2

Patienten in Therapiestufe 2 soll eine regelmäßige Therapie mit einem ICS in niedriger Dosis und die bedarfsorientierte Anwendung eines SABA oder als Alternative eine reine Bedarfstherapie mit einer Fixkombination aus einem ICS und Formoterol (ICS/Formoterol-Fixkombination) empfohlen werden [202, 206-209, 213](Abb. 5). Eine Zulassung der letzteren Therapie-Option besteht in Europa derzeit nicht (Stand: 2022). Patienten mit häufigen Asthma-Symptomen ( $\geq 2$ /Woche; bei Kindern und Jugendlichen jegliche wiederkehrende Beschwerden) benötigen eine entzündungshemmende Therapie, um die Erkrankung akut zu kontrollieren und die Asthma-Kontrolle langfristig aufrechtzuerhalten [56]. Diesen Patienten soll daher eine regelmäßige, tägliche oder nur bedarfsorientierte Behandlung mit einem entzündungshemmenden Wirkstoff empfohlen werden. Mittel der ersten Wahl sind ICS in niedriger Dosis [56]. ICS bessern die entzündlichen Schleimhautveränderungen in den Atemwegen, klinisch kommt es zu einer Verbesserung der Lungenfunktion, einer Abnahme der BHR, der Frequenz von Asthma-

Symptomen, der Frequenz und dem Schweregrad von Exazerbationen, Asthma-bedingten Hospitalisierungen und Todesfällen sowie zu einer Verbesserung der Asthma-bezogenen Lebensqualität (Evidenz: siehe NVL Asthma [1]). Patienten in Therapiestufe 2, die eine niedrigdosierte ICS-Mono-Dauertherapie nutzen, sollten zur Symptomkontrolle ein SABA nur bei Bedarf anwenden. Eine regelmäßige oder sogar tägliche Anwendung eines SABA deutet auf eine unzureichende Asthma-Kontrolle hin. In solchen Fällen sollte die Therapieintensität gesteigert und die Patienten ggf. nach den Empfehlungen der nächsthöheren Therapiestufe behandelt werden [56].

Die Verwendung einer Inhalationshilfe (Spacer) zur ICS-Inhalation als Dosieraerosol kann zur Verbesserung der pulmonalen Deposition sowie zur Vorbeugung oropharyngealer Nebenwirkungen bzw. erhöhter systemischer Absorptionen empfohlen werden (siehe Kapitel 4.2). Eine bei den meisten Patienten weniger effektive Alternative in dieser Indikation ist der LTRA Montelukast, der bei Patienten eingesetzt werden kann, die eine ICS-Therapie ablehnen, denen eine Therapie mit ICS nicht möglich ist, die über ausgeprägte lokale ICS-Nebenwirkungen klagen oder die eine komorbide allergische Rhinitis aufweisen [1]. Montelukast ist in dieser Indikation als Monotherapie in Deutschland nur für Kinder zugelassen, in anderen Ländern auch für Erwachsene [1]. Zu beachten sind potentielle neurologische und/oder psychiatrische Nebenwirkungen von Montelukast, daher ist hier eine kritische Abwägung der Indikationsstellung erforderlich [214].

Eine weitere Alternative bei bislang nicht mit einer regelmäßigen Erhaltungstherapie behandelten erwachsenen Asthmapatienten ist eine fixe Kombination eines niedrig dosierten ICS mit einem LABA zur initialen Langzeittherapie. Im Vergleich mit einer niedrigen ICS-Dosis verbessert eine ICS/LABA-Therapie die Asthmasymptomatik und die Lungenfunktion. Das Exazerbationsrisiko wird im Vergleich zu einer ICS-Monotherapie allerdings nicht zusätzlich reduziert [215]. Bei Patienten mit ausschließlich saisonalem allergischem Asthma (z. B. Sensibilisierung gegen Baum- und/oder Gräserpollen) ohne Asthmabeschwerden außerhalb der Allergensaison kann eine Therapie mit ICS unmittelbar bei Auftreten erster Asthmasymptome bei Allergenexposition begonnen werden. Die ICS-Therapie sollte noch für 4 Wochen nach Ende der Allergensaison fortgeführt werden.

Theophyllin-Präparate mit verzögerter Wirkstoff-Freisetzung sind nur schwach antiasthmatisch wirksam und weisen ein im Vergleich zu den bevorzugt empfohlenen Langzeittherapeutika hohes Nebenwirkungsrisiko auf [162]. Chromone (Nedocromil und Chromoglyzinsäure) sind sehr gut verträgliche Medikamente mit allerdings niedriger antiasthmatischer Effektivität [162]. Chromone und Theophyllin sollten bei Erwachsenen nur in begründeten Ausnahmefällen zur Therapie in Stufe 2 eingesetzt werden.

#### **4.3.4 Therapiestufe 3**

Als bevorzugte Therapieoptionen soll erwachsenen Patienten in Therapiestufe 3 eine regelmäßige Langzeittherapie mit

1. einer fixen Kombination eines niedrig dosierten ICS mit einem LABA und die bedarfsweise Anwendung eines SABA

ODER

2. eine fixe Kombination eines niedrig dosierten ICS (Budesonid oder Beclomethason) mit dem LABA Formoterol zur Langzeit- und Bedarfstherapie

empfohlen werden (Abb. 5).

Erwachsenen Patienten, deren Asthma mit einer täglichen Therapie nur mit einem ICS in niedriger Dosis nicht zu kontrollieren ist, wird entweder eine regelmäßige Langzeittherapie mit einer Fix-Kombination eines niedrig dosierten ICS mit einem LABA und die bedarfsweise Anwendung eines SABA oder eine Fix-Kombination eines niedrig dosierten ICS mit Formoterol zur Langzeit- und Bedarfstherapie ((S)MART: (Single inhaler) Maintenance And Reliever Therapy) empfohlen [216]. Zur Behandlung ab Therapiestufe 3 stehen folgende ICS/LABA-Fix-Kombinationen zur Verfügung:

- Fluticasonpropionat/Formoterol (zweimal tägliche Applikation),
- Fluticasonpropionat/Salmeterol (zweimal tägliche Applikation),
- Beclomethason/Formoterol (zweimal tägliche Applikation),
- Budesonid/Formoterol (zweimal tägliche Applikation),
- Fluticasonfuroat/Vilanterol (einmal tägliche Applikation),
- Mometasonfuroat/Indacaterol (einmal tägliche Applikation) [217-219].

Zur Langzeit- und Bedarfstherapie ((S)MART) können, aufgrund ihres Zulassungsstatus, die Fix-Kombinationen Beclomethason/Formoterol und Budesonid/Formoterol verwendet werden, jeweils mit den ICS-Komponenten in niedriger Dosis.

Die gleichzeitige Therapie mit ICS und LABA verringert im Vergleich zur Langzeittherapie nur mit ICS die Asthmasymptomatik einschließlich nächtlicher Asthmabeschwerden und den Bedarf an SABA zur akuten Symptomkontrolle, verbessert die Lungenfunktion und reduziert die Exazerbationsfrequenz [215]. Bei Patienten mit erhöhtem Exazerbationsrisiko verringert eine Langzeit- und Bedarfstherapie mit fixen ICS/Formoterol-Kombinationen signifikant die Exazerbationsfrequenz und erhält die Asthmakontrolle mit im Verhältnis niedrigeren ICS-Dosen, jeweils im Vergleich mit einer fixen ICS/LABA-Kombination nur zur Langzeittherapie oder einer höheren ICS-Dosis zur Langzeittherapie und jeweils mit einem SABA bei Bedarf [220-222]. Fixe ICS/LABA-Kombinationen sind zumindest so effektiv wie die Einzelkomponenten [56]. Diese Art der Medikation ist für den Patienten nicht nur bequem, sondern führt auch zu einer verbesserten (vor allem ICS-)Adhärenz und zu einer erhöhten Therapiesicherheit durch Verhinderung einer LABA-Monotherapie. ICS/LABA-Therapien werden daher von der NVL als Fixkombination empfohlen [1].

Bevor eine Behandlung in einer höheren Therapiestufe erwogen wird, sollten immer die Inhalationstechnik, die Therapietreue und die Exposition gegenüber (bisher unerkannten) inhalativen Noxen bedacht und im Zweifel die asthmatische Genese der Beschwerden bestätigt werden. Eine im Vergleich zu einer Therapie mit ICS und LABA weniger häufig effektive Therapiealternative in Stufe 3 sind ICS in mittlerer Dosis [223]. Bei Erwachsenen ist in den meisten Fällen die Addition eines zweiten Wirkstoffes der Erhöhung der Dosis bei Monotherapie vorzuziehen. Die Beziehung zwischen ICS-Dosis und -Wirkung auf die meisten Parameter der Asthmakontrolle ist relativ flach [89]. Mit steigenden ICS-Dosen nimmt die zusätzliche antiasthmatische Wirkung ab und das Risiko von Nebenwirkungen zu [89]. Allerdings besteht eine klare Beziehung zwischen der Höhe der ICS-Dosis und der Prävention schwerer Exazerbationen [224]. Nur in begründeten Ausnahme-Fällen sollten statt einer ICS/LABA-Therapie weniger effektive Therapiealternativen (niedrige ICS-Dosis in Kombination mit einem LTRA oder einer niedrigen Dosis eines Theophyllin-Präparates mit verzögerter Wirkstoff-Freisetzung) zum Einsatz kommen [209].



Unter einer Langzeitbehandlung mit einem Theophyllin-Präparat mit verzögerter Wirkstoff-Freisetzung sollte die Theophyllin-Serumkonzentration zwischen 5 und 15mg/l liegen (Bestimmung am Morgen vor der Theophyllin-Einnahme) [211]. Langwirksame orale Beta-2-Sympathomimetika können ähnlich wirksam sein wie LABA [225, 226], allerdings steigt durch die enterale Gabe das Risiko unerwünschter Nebenwirkungen an: daher ist eine LABA-Therapie zu präferieren. Prinzipiell kann auch das LAMA Tiotropium als Alternative zu einem LABA in freier Kombination mit einem ICS in Stufe 3 eingesetzt werden, z. B. bei schweren LABA-Nebenwirkungen. Tiotropium ist in dieser Indikation zwar nicht in Deutschland, aber in anderen Ländern zugelassen.

#### 4.3.5 Therapiestufe 4

Als bevorzugte Therapieoptionen soll erwachsenen Patienten in Therapiestufe 4

1. eine fixe Kombination eines mittel- oder hochdosierten ICS mit dem LABA Formoterol zur Langzeit- und Bedarfstherapie

ODER

2. eine regelmäßige Langzeittherapie mit einer fixen Kombination einer mittleren oder hohen ICS-Dosis mit einem LABA und die bedarfsweise Anwendung eines SABA

empfohlen werden (Abb. 5).

Die Art der Eskalation der Therapieintensität in Stufe 4 wird bei Erwachsenen ggf. durch die Therapieentscheidung in Stufe 3 beeinflusst. Für Patienten mit  $\geq 1$  Exazerbation im letzten Jahr ist eine fixe Kombination eines niedrig dosierten ICS mit dem LABA Formoterol zur Langzeit- und Bedarfstherapie ((S)MART-Therapie) bei vergleichbarem Effekt auf die Asthmakontrolle effektiver zur Reduktion der Exazerbationsfrequenz als die gleiche ICS/LABA-Dosis nur zur Langzeittherapie oder höhere ICS-Dosen [227]. Zur (S)MART-Therapie zugelassen sind Budesonid/Formoterol- und Beclomethason-Kombinationen (vgl. Therapiestufe 3), wobei die Dosierung der Langzeittherapie bei erhöhter Frequenz der Bedarfsanwendung gesteigert werden kann. Bei Patienten mit ungenügender Asthmakontrolle unter niedrig dosierter ICS/LABA-Langzeittherapie plus SABA ist eine Therapieeskalation durch eine mittlere ICS/LABA-Dosis möglich [228]. Bei nicht gut kontrolliertem Asthma unter mittelhochdosierter ICS/LABA-Therapie kann entweder eine LAMA-Zusatz-Therapie oder eine ICS-Dosis-Steigerung erwogen werden (Abb. 5). Bei niedrigen Typ-2-Markern (FeNO  $< 20$  ppb und/oder Bluteosinophile  $< 150$  Zellen/ $\mu$ l) sollte primär eine LAMA-Zusatz-Therapie, bei hohen Typ-2-Markern (FeNO  $\geq 50$  ppb und/oder Bluteosinophile  $\geq 300$  Zellen/ $\mu$ l) primär eine ICS-Dosissteigerung erwogen werden [229]. Zur Therapie-Eskalation mit einem LAMA stehen entweder Tiotropium im Sprühvernebler (mechanischer Einstoffdüsenvernebler; RespiMat) [230-232] oder LAMA im Rahmen von ICS/LABA/LAMA-Fixkombinationen (derzeit zugelassen: Mometasonfuroat/Indacaterol/Glycopyrronium als Pulverinhalator [233-235] und Beclomethason/Formoterol/Glycopyrronium als Dosieraerosol [236]) zur Verfügung. Bei einer ICS-Steigerung im Rahmen einer ICS/LABA-Therapie muss beachtet werden, dass die Steigerung der ICS-Dosis meist nur einen begrenzten zusätzlichen Therapie-Effekt hat, bei einem erhöhten Risiko von lokalen und systemischen Nebenwirkungen [89, 90]. Eine hoch- bzw. höchstdosierte ICS/LABA-Kombination kann versuchsweise für 3-6 Monate eingesetzt werden, wenn mit einer mittleren ICS/LABA-Kombination und einem 3. Langzeittherapeutikum (präferentiell einem LAMA) keine ausreichende Asthma-Kontrolle erzielt werden kann [215, 230-232]. Die Wirksamkeit des ICS

Budesonid in mittlerer und hoher Dosis kann im Vergleich zur zweimal täglichen durch viermal tägliche Inhalation gesteigert werden, eine adäquate Adhärenz vorausgesetzt [237]. Mittel- und hochdosierte ICS sollten statt mit dem zu präferierenden LABA nur in begründeten Ausnahmefällen mit Montelukast oder einem Theophyllin-Präparat mit verzögerter Wirkstoff-Freisetzung kombiniert werden [56].

<b>ICS-Dosierungen</b>	<b>niedrige Dosis (µg)</b>	<b>mittlere Dosis (µg)</b>	<b>hohe Dosis (µg)</b>	<b>Höchstdosis (µg)</b>
Beclometasondipropionat: Standardpartikelgröße	200-500	> 500-1000	> 1000	2000
Beclometasondipropionat: Feine Partikelgröße	100-200	> 200-400	> 400	800
Budesonid	200-400	> 400-800	> 800	1600
Ciclesonid	80	160	320	640
Fluticasonfuroat	100	100	200	200
Fluticasonpropionat	100-250	> 250-500	> 500	1000
Mometasonfuroat (Twisthaler)	200	400	> 400	800
Mometasonfuroat (Breezhaler)	80	160	320 *	320 *

Tab. 7: ICS-Dosierungen bei Erwachsenen.

Der Begriff der ICS-Höchstdosis bezieht sich einerseits auf die ICS-Mindest-Dosierungen, die gemäß ERS/ATS-Konsensus für die Erfüllung der Kriterien eines schweren Asthma gefordert werden [86, 88], andererseits handelt es sich um die in Europa für die Therapie von Asthma zugelassenen ICS-Tages-Höchstdosierungen. Die auf den Inhalationsgeräten angegebenen Dosierungen weichen manchmal von den Dosierungen ab, die in die Berechnung der Hochdosis bzw. Höchstdosis eingehen. Bei der Fixkombination Budesonid/Formoterol wird die Budesonid-Dosis angegeben, die das Mundstück verlässt (in der höchsten Dosierung: 360 µg pro Inhalation): in die Berechnung der Dosis geht jedoch die im Gerät abgemessene Dosis ein (400 µg). Bei der Fixkombination Fluticasonfuroat/Vilanterol wird die Fluticasonfuroat-Dosis angegeben, die das Mundstück verlässt (in der höchsten Dosierung: 184 µg pro Inhalation): in die Berechnung der Dosis geht die im Gerät abgemessene Dosis ein (200 µg). Bei der Fixkombination Mometasonfuroat/Indacaterol (Breezhaler) wird die Mometasonfuroat-Dosis angegeben, die das Mundstück verlässt (in der höchsten Dosierung: 260 µg pro Inhalation): in die Berechnung der Dosis geht die im Gerät abgemessene Dosis ein (320 µg). Einige Beclometasondipropionat-(BDP)-haltige Formulierungen ermöglichen durch feinere Partikelgrößenverteilung eine höhere BDP-Lungendeposition: daraus ergeben sich die unterschiedlichen BDP-Dosierungen. Bei der Fixkombination BDP/Formoterol entspricht eine BDP-Dosis von 100 µg in feiner Partikelgröße einer Dosis von 250 µg BDP in Standardpartikelgröße. Die Inhalation von BDP/Formoterol 200/6 µg viermal täglich (2-0-2) entspricht somit der BDP-Höchstdosis von 800 µg/Tag (feine Partikelgröße) bzw. 2000 µg/Tag (Standardpartikelgröße). Die Hochdosis bzw. Höchstdosis von Mometasonfuroat hängt aufgrund der unterschiedlichen Partikelgröße und Partikelfreisetzung von der Art des Pulverinhalators ab (Twisthaler oder Breezhaler): die Höchstdosis von 320 µg/Tag via Breezhaler entspricht einer Höchstdosis von 800 µg/Tag via Twisthaler. Bei der Dreifach-Fixkombination Mometasonfuroat/Indacaterol/ Glycopyrronium (Breezhaler) kommt es durch die Interaktion der 3 Substanzen zu einer

stärkeren Wirksamkeit von Mometasonfuroat als bei der Zweifach-Fixkombination Mometasonfuroat/Indacaterol (Breezhaler): daher wird bei der Dreifach-Fixkombination bereits eine Dosis von 160 µg (das Mundstück verlassend: 136 µg) als Höchstdosis gewertet, bei der Zweifach-Fixkombination hingegen eine Dosis von 320 µg (das Mundstück verlassend: 260 µg). \* In der Dreifach-Fixkombination Mometasonfuroat/Indacaterol/Glycopyrronium (Breezhaler) entspricht eine Dosis von 160 µg (das Mundstück verlassend: 136 µg) Mometasonfuroat der Hochdosis bzw. Höchstdosis. Zwischen der Zweifach-Fixkombination BDP/Formoterol und der Dreifach-Fixkombination BDP/Formoterol/Glycopyrronium bestehen hingegen keine Unterschiede in der ICS-Dosis-Berechnung. Zu beachten ist jedoch wieder, dass bei der Fixkombination BDP/Formoterol/Glycopyrronium (nur als Dosieraerosol für Asthma zugelassen: Stand 2022) die BDP-Dosis angegeben wird, die das Mundstück verlässt (in der höchsten Dosierung als Dosieraerosol: 172 µg pro Inhalation): in die Berechnung der Dosis geht die im Gerät abgemessene Dosis ein (200 µg).

Die Definition einer hochdosierten ICS-Therapie bei Erwachsenen ist derzeit international uneinheitlich: Der Konsensus der internationalen Fachgesellschaften [88] empfiehlt höhere ICS-Dosierungen als die GINA [56]. Die hier dargelegten ICS-Dosis-Stufen für Erwachsene orientieren sich am Konsens der internationalen Fachgesellschaften (ERS/ATS 2014 [88]) und an den Dosis-Empfehlungen der NVL [1] (siehe Tabelle 7). Eine dauerhafte höchstdosierte ICS-Therapie ist jedoch mit lokalen und systemischen Nebenwirkungen assoziiert [89, 90], daher sollte die Notwendigkeit dieser Dosierungen im Verlauf kritisch re-evaluiert werden.

#### **4.3.6 Therapiestufe 5**

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 ( $\geq 800$  µg Budesonid pro Tag oder Äquivalent) und LABA sowie  $\geq 1$  Exazerbation im letzten Jahr das LAMA Tiotropium im Sprühvernebler [230-232] oder ein LAMA im Rahmen einer zugelassenen hochdosierten ICS/LABA/LAMA-Fixkombinations-Therapie:

- Mometasonfuroat/Indacaterol/Glycopyrronium (1x1 Inhalation) [233-235]
- Beclomethason/Formoterol/Glycopyrronium (Hochdosis: 172/5/9 µg: 2x2 Inhalationen) [236].

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. Mit einem Vernebler können nominell höhere ICS-Dosen (Budesonid oder Fluticason) appliziert werden, allerdings deuten nur wenige Befunde darauf hin, dass eine solche Therapie effektiver als eine konventionelle inhalative Therapie ist [238] oder dass es dadurch zu geringeren systemischen Nebenwirkungen im Vergleich zu einer äquivalenten Dosis eines OCS kommt [239]. Zudem ist diese Art der Behandlung im Verhältnis zur Therapie mit Dosieraerosolen bzw. Pulverinhalatoren aufwendiger und mit vermehrten Nebenwirkungen behaftet: eine ICS-Langzeittherapie via Vernebler wird daher nicht empfohlen. Patienten in Therapiestufe 5, welche unter einer maximalen inhalativen Triple-Therapie (ICS in Höchstdosis + LABA  $\pm$  LAMA), guter Adhärenz und adäquater Inhalationstechnik keine gute Asthma-Kontrolle erreichen, erfüllen oft die Kriterien eines schweren Asthma: die Definition von schwerem Asthma ist in Kapitel 1 dargelegt (siehe Kapitel 1). Zusatztherapie

der 1. Wahl ist bei diesen Patienten der Phänotyp-spezifische Einsatz von Biologika, diese Therapieoption sollte daher zunächst geprüft und eingesetzt werden (siehe Kapitel 4.5.1, Biologika).

Eine intermittierende oder dauerhafte additive Therapie mit niedrigen OCS-Dosen ( $\leq 7,5$ mg Prednisolon oder Äquivalent) kann für Patienten mit schwerem Asthma nach erfolglosem Einsatz der anderen in Stufe 5 empfohlenen Therapieoptionen (inklusive Biologika) in Betracht gezogen werden, wobei das Risiko schwerwiegender Nebenwirkungen besteht [240], auch bei Tagesdosen  $\leq 5$ mg Prednisolon (oder Äquivalent) [241] oder seltener intermittierender OCS-Gabe [242]. OCS sollten nur bei Patienten mit schlechter Symptomkontrolle und/oder Exazerbationen trotz Therapie bei guter Adhärenz und korrekter Inhalationstechnik sowie nach Ausschluss von die Asthmakontrolle beeinträchtigenden Kofaktoren eingesetzt werden, und dann in der niedrigsten noch effektiven Dosis, vorzugsweise als Einzeldosis am Morgen, um systemische Nebenwirkungen zu minimieren [243]. Die Patienten müssen über typische Nebenwirkungen einer Therapie mit OCS aufgeklärt werden. Eine regelmäßige Verlaufsbeurteilung auch im Hinblick auf eine Glucocorticosteroid-induzierte Osteoporose ist erforderlich, unter Einschluss einer umfassenden Beratung zur optimalen Osteoporose-Prävention bei zu erwartender Therapiedauer von  $\geq 3$  Monaten. Patienten unter Dauertherapie mit OCS sollen eine Osteoporose-Prophylaxe durchführen (S3-Leitlinie Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose [244]). Bei Beendigung der Therapie mit OCS bzw. beim Wechsel von OCS auf hochdosierte ICS müssen die Patienten engmaschig überwacht und die Möglichkeit einer temporären oder dauerhaften Nebenniereninsuffizienz in Betracht gezogen werden. Bei schwer zu kontrollierendem Asthma mit nächtlichen Beschwerden kann die OCS-Tagesdosis auf 2/3 am Morgen und 1/3 der Dosis am Nachmittag verteilt werden (die Gabe der kompletten Tagesdosis am Morgen ist jedoch aus endokrinologischer Sicht zu präferieren). OCS-sparende Therapiealternativen (z. B. Methotrexat [245]) können in begründeten Fällen bei Patienten mit schwerem persistierendem Asthma in Betracht gezogen werden, die aufgrund des Versagens von Biologika-Therapien dauerhaft auf OCS angewiesen sind und unter systemischen Nebenwirkungen leiden. Diese Behandlungen gehen mit zum Teil erheblichen Nebenwirkungen einher: diese Therapieverfahren können daher nicht generell empfohlen werden und sollten nur bei eindeutiger klinischer Wirksamkeit längerfristig weitergeführt werden, und nur unter strenger fachärztlicher Kontrolle.

#### **4.4 Besonderheiten bei Kindern und Jugendlichen**

Die Stufen der medikamentösen Therapie bei Kindern und Jugendlichen werden durch die Dosis der in der Langzeittherapie verwendeten ICS definiert (Abb. 6). Die Dosisempfehlungen unterscheiden sich zwischen nationalen und internationalen Leitlinien; grundsätzlich gilt, dass die Einordnung in niedrigdosierte ICS / mittelhoch bzw. hochdosierte ICS in den letzten Jahren deutlich vorsichtiger geworden ist; dabei gelten für Kinder und Jugendliche, die sich noch im Stadium des körperlichen Wachstums und der Reifung befinden, niedrigere Dosisempfehlungen als für Erwachsene (Tab. 8).

		Stufenschema Kinder & Jugendliche					
		Stufe 1	Stufe 2	Stufe 3	Stufe 4	Stufe 5	Stufe 6
Langzeittherapie			ICS niedrigdosiert (bevorzugt) oder LTRA  <i>Alternative in begründeten Fällen: ab 12 Jahren: bedarfsorientierte Anwendung der Fixkombination aus ICS niedrigdosiert + Formoterol<sup>1</sup></i>	ICS mitteldosiert	ICS mitteldosiert + LABA oder ICS mitteldosiert + LTRA oder ICS mitteldosiert + LABA + LTRA  <i>Bei unzureichender Kontrolle: ICS mitteldosiert + LABA + LTRA + LAMA</i>	ICS hochdosiert + LABA oder ICS hochdosiert + LABA + LAMA  (eine bestehende erfolgreiche LTRA-Therapie kann fortgeführt werden)	<i>Zusätzlich zu Stufe 5</i> Je nach Phänotyp und Zulassung additive Therapie mit: - Omalizumab - Mepolizumab - Dupilumab - Tezepelumab  <i>Alternative in begründeten Fällen: OCS (nur bei fehlender Indikation oder Versagen einer Biologika-Therapie)</i>
	Bedarfs therapie	SABA oder ab 12 Jahren: Fixkombination aus ICS niedrigdosiert + Formoterol *	SABA (wenn Fixkombination aus ICS niedrigdosiert + <u>Formoterol</u> bedarfsorientiert als Langzeittherapie: keine weitere Bedarfstherapie mit SABA notwendig)	SABA	SABA oder ab 12 Jahren: Fixkombination aus ICS + <u>Formoterol</u> , wenn diese auch die Langzeittherapie darstellt		
		<i>Alternativen in begründeten Fällen: Zusätzlich oder alternativ <u>Ipratropiumbromid</u></i>					
		Allergen-Immuntherapie (bei gegebener Indikation)					
		Asthmaschulung, Allergie-/Umweltkontrolle, Körperliche Bewegung/Sport, Behandlung von Komorbiditäten, Rehabilitation §					

**Abb. 6: Stufenschema der Asthma-Therapie bei Kindern und Jugendlichen.**

Abkürzungen: ICS: Inhalative Corticosteroide, LABA: Langwirksame Beta-2-Sympathomimetika, LAMA: Langwirksame Anticholinergika, LTRA: Leukotrienrezeptorantagonisten, OCS: Orale Corticosteroide, SABA: Kurzwirkende Beta-2-Sympathomimetika. § Eine Rehabilitationsmaßnahme sollte spätestens ab Stufe 4 angestrebt werden. \* Bislang als Bedarfstherapie formal nicht zugelassen, aber seitens der GINA (als präferierte Option) und seitens der NVL Asthma empfohlen. Hinweis bezüglich SABA: Die Autoren der aktuellen GINA-Leitlinien [56] empfehlen bereits in Stufe 1 für Kinder ab 6 Jahre als Alternative zu SABA bei Bedarf eine Kombination aus ICS und SABA bei Bedarf. Dazu nehmen die Autoren der vorliegenden Leitlinie ausführlich im Hintergrundtext (siehe Abschnitt 4.4) Stellung. Die Schwelle zur Stufe 2 mit obligater antiinflammatorischer Therapie ist niedrig, da jegliche wiederkehrenden Symptome bereits eine Stufe-2-Therapieempfehlung rechtfertigen. Es ist zu berücksichtigen, dass die Evidenz für eine bedarfsorientierte ICS-Therapie bei Kindern gering ist und Präparate mit einer Kombination aus ICS und SABA bzw. LABA in dieser Altersgruppe für den deutschen Markt nicht zugelassen sind. Aus Sicht der Mehrzahl der pädiatrischen Autoren dieser Leitlinie ist es aber wahrscheinlich, dass auch für Kinder gilt, dass eine Monotherapie mit SABA nicht sinnvoll ist.

Tab. 8: ICS-Dosierungen bei Kindern und Jugendlichen (entnommen aus [1]).

Teilweise weichen die Dosisangaben stark von den Fachinformationen und damit von der Zulassung ab. Hinweise zu den Wirkstoffen: Die unterschiedlichen Beclometasondipropionat-(BDP)-Dosierungen ergeben sich aus verschiedenen Inhalationssystemen. Einige BDP-haltige Dosieraerosole ermöglichen eine feinere Partikelgrößenverteilung bei der Arzneistoffabgabe und damit eine höhere Lungendeposition des Arzneistoffs im Vergleich zu BDP-haltigen Pulverinhalatoren. Ciclesonid, Fluticasonfuroat und Mometasonfuroat sind nur für die Behandlung von Jugendlichen ab 12 Jahren zugelassen. Für alle ICS sind unterschiedliche Dosierungen abhängig vom Alter der Kinder und Jugendlichen zugelassen. \* Bei BDP und Budesonid bestehen aus Sicht der Autoren Sicherheitsbedenken im Hinblick auf die Plasmaspiegel. Daher gleichen die Dosisangaben der Jugendlichen denen der Kinder jeweils für den niedrigen und mittleren Dosisbereich. Im hohen Dosisbereich werden die genannten Wirkstoffe von der Leitliniengruppe eher nicht empfohlen (deshalb dort auch keine Dosisangaben).

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

### Stufe 1

Im Unterschied zu Erwachsenen werden bei Kindern und Jugendlichen deutlich weniger Symptome akzeptiert, um das Asthma als kontrolliert einzustufen. Eine bedarfsorientierte Inhalation eines SABA reicht grundsätzlich zur Symptomkontrolle aus. Treten allerdings häufigere oder regelmäßige Beschwerden auf, ist frühzeitig eine Dauertherapie mit niedrigdosierten ICS indiziert, da diese das Risiko schwerer Asthmaexazerbationen, des Abfalls der Lungenfunktion und des Kontrollverlustes reduzieren können [210]. So soll z. B. Patienten, die einen regelmäßigen Bedarf von SABA z. B. vor sportlichen Aktivitäten angeben, eine anti-inflammatorische Dauertherapie empfohlen werden. Bei Jugendlichen (nicht jedoch bei Kindern) gibt es begrenzte Hinweise, dass eine Bedarfstherapie mit einer ICS/Formoterol-Fixkombination die Wahrscheinlichkeit reduziert, mittelschwere bis schwere Asthma-

Exazerbationen zu erleiden [206, 207]. Bei Kindern ist die Evidenz für die Empfehlung einer bedarfsorientierten intermittierenden Inhalation mit einer Kombination aus ICS und FABA (d. h. einem raschwirksamen LABA bzw. einem SABA) anstelle einer bedarfsorientierten SABA-Monotherapie gering [246]; es erscheint aber wahrscheinlich, dass das für Erwachsene mittlerweile gut belegte Konzept, die SABA-Bedarfstherapie durch eine Bedarfstherapie mit einer ICS/FABA-Fixkombination zu ersetzen [201, 247], auch für Kinder gilt. Ein geeignetes Fix-Kombinationspräparat aus ICS und FABA zur Bedarfstherapie ist bislang aber nicht für Kinder zugelassen (Stand: 2022).

## **Stufe 2**

Bei Kindern und Jugendlichen mit wiederkehrenden Beschwerden jeglicher Häufigkeit soll in Therapiestufe 2 eine regelmäßige anti-inflammatorische Therapie empfohlen werden. Alltagsaktivitäten sollen ohne Bedarfsmedikation möglich sein. Mittel der ersten Wahl sind ICS in niedriger Dosis und die zusätzliche bedarfsorientierte Anwendung eines SABA (Abb. 6). In ausgewählten Fällen kann - wie bei Erwachsenen - für Jugendliche ab 12 Jahren, z. B. bei fehlender Therapieadhärenz für eine regelmäßige niedrigdosierte ICS-Therapie, als Alternative eine reine Bedarfstherapie mit einer ICS/Formoterol-Fixkombination empfohlen werden [56], dabei ist zu beachten, dass für diese Altersgruppen keine eigenen Studienergebnisse vorliegen, der Anteil der Jugendlichen in den zitierten Studien lag bei 9,9 und 12,5% [202, 206-208]. Bei Verwendung einer ICS/Formoterol-Kombination als Bedarfstherapie ist eine zusätzliche Bedarfsmedikation mit einem SABA nicht notwendig. Es ist zu beachten, dass ein häufiger Einsatz von ICS/LABA, abhängig von der verabreichten ICS-Dosis, ebenso zu unerwünschten Wirkungen führen kann wie eine regelmäßige Langzeittherapie. Für Kinder und Jugendliche bis zum Alter von 15 Jahren ist als langfristige Therapie in der Therapiestufe 2 als Alternative eine Monotherapie mit LTRA möglich. Dabei ist zu beachten, dass die anti-inflammatorische Wirkung geringer ist als die von ICS. Außerdem gibt es für den Einsatz von LTRA alleine oder in Kombination eine Warnung der FDA („blackbox warning“) bezüglich potentieller neurologischer und/oder psychiatrischer Nebenwirkungen. Daher ist für diese Präparateklasse zum jetzigen Zeitpunkt zumindest eine kritische Abwägung der Indikationsstellung erforderlich [214].

## **Stufe 3**

Bei Kindern und Jugendlichen soll bei unzureichender Asthmakontrolle unter einer Langzeittherapie mit niedrigdosierten ICS die ICS-Dosis zunächst gesteigert werden, bevor eine Kombinationstherapie empfohlen wird (Abb. 6). Die mittlere Dosis gilt bezüglich langfristiger unerwünschter Wirkungen als sicher. Mit dieser Empfehlung wird das Konzept verdeutlicht: „soviel wie nötig, so wenig wie nötig“. Erst, wenn die mittlere ICS-Dosis nicht zu einer guten Asthmakontrolle führt, ist eine kombinierte Therapie als Langzeittherapie indiziert (in dieser Altersgruppe Stufe 4).

## **Stufen 4 und 5**

Für Kinder und Jugendliche ist in Therapiestufe 4 die Kombination aus einem mittelhochdosierten ICS mit einem LABA und/oder LTRA (nur Montelukast zugelassen) und/oder LAMA (Tiotropium) möglich. Dabei ist (wenn keine Kontraindikation vorliegt) eine Kombination mit LABA der Kombination mit LTRA vorzuziehen; nur bei einer Untergruppe ist eine Wirksamkeit durch LTRA zu erwarten. Wenn eine Kombination keine Wirkung zeigt, sollte vor Steigerung der ICS auf eine hohe Dosis eine alternative



Kombination versucht werden. 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)(Abb. 6). 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 Vierfachkombination aber keine Voraussetzung für die Indikation zu einer Therapie-Eskalation mit Biologika (siehe Abschnitt 4.5.3). Wenn sich unter einer zusätzlichen Kombination mit einer der obengenannten Substanzklassen keine Verbesserung der Asthmakontrolle ergibt, soll die zusätzliche Therapie wieder beendet werden. Kinder und Jugendliche, deren Asthma eine Behandlung in Stufe 5 erfordert, sollen zu einem Kinderpneumologen überwiesen werden und sollten vor dem Übergang zur erweiterten Diagnostik in einem kinderpneumologischen Zentrum vorgestellt werden.

## **4.5. Schweres Asthma**

### **4.5.1. Biologika**

Bei Patienten mit schwerem Asthma (siehe Abbildung 2) 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 Glucocorticoiden, die aktuelle Lungenfunktion, die Asthma-Kontrolle und die Asthma-bezogene 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 [54, 248] (ABCD-Regel) (Abb. 7):

- **Anamnese** (z. B. Alter bei Erkrankungsbeginn, klinisch relevante Allergien),
- **Biomarker-Expression** (z.B. Bluteosinophilenzahl, FeNO, IgE-Spiegel),
- **Co-Morbiditäten** (z.B. Atopische Dermatitis, CRSwNP, allergische Rhinitis) und
- **Dosierungsintervall** und anderen Spezifika der Biologika (z.B. Applikationsform).

Aktuell sind 6 Biologika aus 4 Biologika-Klassen zur Behandlung von schwerem Asthma in Europa zugelassen, davon 5 Biologika zur Selbstapplikation (siehe Tabelle 9).

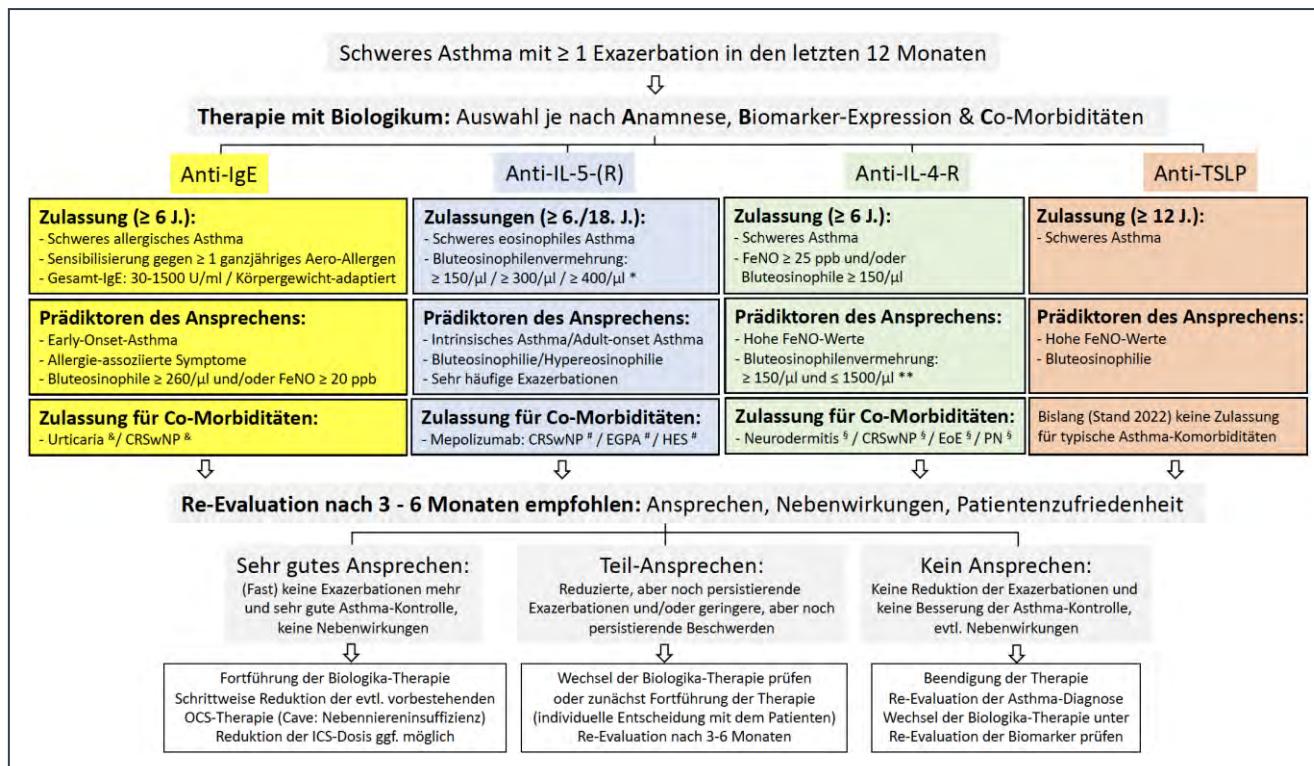


Abb. 7: Algorithmus zur Biologikatherapie bei schwerem Asthma.

Abkürzungen: ICS: Inhalative Corticosteroide, OCS: Orale Corticosteroide, IgE: Anti-Immunglobulin E, Anti-IL-5-(R): Anti-Interleukin-5-(Rezeptor), Anti-IL-4-R: Anti-Interleukin-4-Rezeptor alpha, Anti-TSLP: Anti-Thymic stromal lymphopoietin, CRSwNP: Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen, EGPA: Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis, EoE: eosinophile Ösophagitis, HES: Hypereosinophiles Syndrom, PN: Prurigo nodularis. \* Unterschiedliche Bluteosinophilen-Grenzwerte in den Zulassungsstudien von Mepolizumab, Reslizumab und Benralizumab. \*\* Eine Dupilumab-Therapie-Einleitung sollte aufgrund der Gefahr schwerer Hypereosinophilien bei Bluteosinophilen-Ausgangswerten  $> 1500/\mu\text{l}$  nur in begründeten Fällen erfolgen [127]. <sup>&</sup> Omalizumab ist für die Behandlung der chronisch spontanen Urticaria ab einem Alter von 12 Jahren, und für die Behandlung der CRSwNP ab 18 Jahren zugelassen. <sup>#</sup> Mepolizumab ist für Behandlung der EGPA ab einem Alter von 6 Jahren, und für die Behandlung der CRSwNP und des HES ab 18 Jahren zugelassen. <sup>§</sup> Dupilumab ist für die Behandlung der Neurodermitis ab einem Alter von 6 Jahren, für die Behandlung der EoE ab 12 Jahren (Körpergewicht mindestens 40 kg), und für die Behandlung der CRSwNP und der PN ab 18 Jahren zugelassen.

Biologika-Klasse	Name des Biologikums	Applikations-Schema	Applikations-Weg	Selbstapplikation möglich?	Zulassung Ab
Anti-IgE	Omalizumab	alle 2-4 Wochen	s.c.	Ja	6 Jahren
Anti-IL-5-(R)	Mepolizumab	alle 4 Wochen	s.c.	Ja	6 Jahren
	Reslizumab	alle 4 Wochen	i.v.	Nein	18 Jahren
	Benralizumab	alle 4 / 8 Wochen*	s.c.	Ja	18 Jahren
Anti-IL-4-R	Dupilumab	alle 2 Wochen	s.c.	Ja	6 Jahren
Anti-TSLP	Tezepelumab	alle 4 Wochen	s.c.	Ja	12 Jahren

Tab. 9: Zur Behandlung von schwerem Asthma zugelassene Biologika.

Abkürzungen: s.c.: subkutan, i.v.: intravenös, IgE: Immunglobulin E, IL-5-(R): Interleukin-5-(Rezeptor), IL-4-R: Interleukin-4-Rezeptor alpha, TSLP: Thymic stromal lymphopoietin. \* Benralizumab wird zunächst dreimal im Abstand von 4 Wochen appliziert, danach im Abstand von 8 Wochen.

- **Anti-IgE:** Omalizumab, ein monoklonaler humanisierter, gegen Immunglobulin E gerichteter Antikörper wird für Kinder ab 6 Jahren, Jugendliche und Erwachsene mit schwerem allergischem Asthma empfohlen [249]. Omalizumab wird je nach Serum-Gesamt-IgE-Spiegel und Körpergewicht (Dosierungstabelle in der Fachinformation) alle 2 - 4 Wochen s.c. injiziert (es gibt bislang keine Zulassung für IgE-Spiegel > 1500 U/ml). Omalizumab bindet zirkulierendes freies IgE und senkt die Expression von IgE-Rezeptoren auf Effektorzellen, dies führt zu einer selektiven Hemmung IgE-vermittelter Reaktionen. Bei Patienten mit schwerem, durch Standardtherapie nicht ausreichend kontrollierbarem allergischem Asthma ließ sich unter Omalizumab ein Rückgang der klinischen Beschwerden, des Medikamentenverbrauchs und der Anzahl an Asthmaexazerbationen nachweisen, während gleichzeitig die Lebensqualität verbessert wurde. Omalizumab ist eine zusätzliche Option zur Verbesserung der Asthmakontrolle bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren mit schwerem persistierendem allergischem Asthma, die einen positiven Hauttest oder In-vitro-Reaktivität gegen ein ganzjährig auftretendes Aeroallergen zeigen und sowohl eine reduzierte Lungenfunktion ( $FEV_1 < LLN$ ; Ausnahme: bei Kindern < 12 Jahre ist die Indikation unabhängig von der Lungenfunktion) haben als auch unter häufigen Symptomen während des Tages oder nächtlichem Erwachen leiden und trotz täglicher Therapie mit einem hoch dosierten ICS und einem LABA mehrfach dokumentierte, schwere Asthmaexazerbationen hatten. Nicht alle Patienten mit schwerem allergischem Asthma, die die genannten Kriterien erfüllen, sprechen auf eine Omalizumab-Therapie an. Der Therapieerfolg sollte daher nach einer Behandlung mit Omalizumab über mindestens 3 Monate von in der Diagnose und Therapie des schweren persistierenden Asthma erfahrenen Ärztinnen und Ärzten beurteilt werden, danach in jährlichen Intervallen. Omalizumab kann auch bei Patienten ohne Allergienachweis wirksam sein [51, 250], ist dafür aber derzeit nicht zugelassen: in begründeten Einzelfällen und bei fehlenden Therapiealternativen kann ein Therapieversuch in einem im Management des schweren Asthma erfahrenen Zentrum erwogen werden. Es gibt Hinweise auf eine Wirksamkeit und Sicherheit von Omalizumab bei allergischer bronchopulmonaler Aspergillose (ABPA), auch bei IgE-Spiegeln > 1500 U/ml [251-253], eine Zulassung liegt hier bislang jedoch nicht vor (Off-Label-Use). Neben den genannten Markern (perenniale Allergien und bestimmte IgE-Spiegel), die Voraussetzung für eine Omalizumab-Therapie bei schwerem Asthma sind, können erhöhte Eosinophilenzahlen im Blut ( $\geq 260/\mu l$ ) und FeNO-Werte ( $\geq 20$  ppb) Hinweise für ein besseres Ansprechen der Omalizumab-Therapie sein [131, 254]. Allerdings findet sich auch ein Ansprechen der Omalizumab-Therapie bei Patienten mit niedrigen Eosinophilenzahlen im Blut [255].
- **Anti-IL-5-(R):** Mepolizumab und Reslizumab (monoklonale, gegen Interleukin-5 gerichtete Antikörper), stehen für  $\geq 6$  Jahre bzw.  $\geq 18$  Jahre alte Patienten mit schwergradigem eosinophilen Asthma zur Verfügung, Benralizumab (ein gegen die Alphakette des Interleukin-5-Rezeptors gerichteter Antikörper), ist für  $\geq 18$  Jahre alte Patienten mit schwergradigem eosinophilen Asthma zugelassen [256]. Mepolizumab und Reslizumab binden zirkulierendes freies Interleukin-5 und führen so zu einer effektiven Inhibition der Reifung und Aktivierung eosinophiler Granulozyten, mit konsekutiver Reduktion der Zahl eosinophiler Granulozyten im peripheren Blut und in der Lunge.

Benralizumab reduziert durch Antikörper-abhängige, zellvermittelte Zytotoxizität die Zahl der eosinophilen Granulozyten im peripheren Blut und in den Atemwegen. Bei Patienten mit durch eine ICS/LABA-Standardtherapie nicht adäquat kontrolliertem schwergradigem eosinophilen Asthma führen Benralizumab, Mepolizumab und Reslizumab zu einem Rückgang der Exazerbationsfrequenz, der Asthma-Symptome und des Bedarfs an systemischen Steroiden bei gleichzeitiger Verbesserung der Lungenfunktion, der Asthma-Kontrolle und der Asthma-spezifischen Lebensqualität [256]. Benralizumab wird subkutan in einer Dosis von 30 mg alle 4 Wochen, ab der 4. Dosis alle 8 Wochen injiziert, Mepolizumab bei Jugendlichen  $\geq 12$  Jahren und Erwachsenen subkutan in einer Dosis von 100 mg, bei Kindern (6 – 11 Jahre) in einer Dosis von 40 mg jeweils alle 4 Wochen. Reslizumab wird gewichtsadaptiert in einer Dosis von 3 mg pro Kilogramm Körpergewicht einmal monatlich intravenös als Infusion verabreicht. Ein mindestens zweimaliger Nachweis von mehr als 300 Eosinophilen pro  $\mu\text{l}$  Blut in den letzten 12 Monaten außerhalb von Exazerbationen sollte angestrebt werden, um das Vorhandensein eines eosinophilen Asthma zu verifizieren [56]. Im Rahmen der Indikationsstellung ist zu berücksichtigen, dass eine Therapie mit ICS oder OCS die Zahl der eosinophilen Granulozyten im Blut verringert [55]. So können z.B. bei Patienten mit schwerem Asthma und OCS-Dauertherapie Mepolizumab und Benralizumab bereits bei Nachweis von mehr als 150 Eosinophilen /  $\mu\text{l}$  Blut eingesetzt werden. Bei höherdosierter OCS-Dauertherapie und sehr niedrigen Bluteosinophilenzahlen kann, bei klinischen und anamnestischen Hinweisen auf ein eosinophiles Asthma, eine stufenweise Reduktion der OCS-Dosis mit regelmäßiger Bestimmung der Bluteosinophilenzahl über mehrere Tage (optimalerweise unter stationären Bedingungen) zur Prüfung des Vorliegens einer Bluteosinophilie erwogen werden. Eine Zunahme der Bluteosinophilen parallel zur Dosisreduktion kann als starker Hinweis auf eine relevante Bluteosinophilie gewertet werden. Nicht alle Patienten mit einem schwergradigen eosinophilen Asthma sprechen in gleicher Weise auf die verfügbaren Anti-IL-5-(R)-Biologika an: bei unzureichender Therapieantwort kann bei gegebener Indikation ein anderes Anti-IL-5-(R)-Biologikum geprüft werden. Mepolizumab ist auch für die Therapie der CRSwNP (bei Patienten ab 18 Jahren in einer Dosis von 100 mg subkutan alle 4 Wochen) und der EGPA (bei Patienten ab 6 Jahren in einer Dosis von 300 mg subkutan alle 4 Wochen) zugelassen [257, 258].

- **Anti-IL-4/13:** Dupilumab ist ein gegen die  $\alpha$ -Untereinheit des Interleukin-4-Rezeptors gerichteter monoklonaler Antikörper, der die Signale der Zytokine Interleukin-4 und Interleukin-13 (Mediatoren der Typ-2-Entzündung) blockiert. Dupilumab reduziert bei Patienten mit trotz Behandlung mit mittel- bis hochdosierten ICS und LABA unkontrolliertem schwerem Asthma die Frequenz schwerer Exazerbationen sowie den Bedarf an systemischen Glucocorticosteroiden und verbessert Lungenfunktion und Lebensqualität, bei guter Verträglichkeit [259]. Dupilumab ist zugelassen ab 12 Jahren als additive Erhaltungstherapie für Patienten mit schwerem Asthma mit Typ-2-Entzündung ( $\text{FeNO} \geq 25$  ppb und/oder Bluteosinophile  $\geq 150$  Zellen/ $\mu\text{l}$ ) und ungenügender Asthma-Kontrolle trotz Therapie mit hochdosierten ICS plus einem weiteren Medikament zur Erhaltungstherapie [129], sowie für Kinder im Alter von 6 bis 11 Jahren als zusätzliche Erhaltungstherapie bei schwerem Asthma mit Typ-2-Entzündung, gekennzeichnet durch erhöhte Eosinophile im Blut und/oder erhöhtem  $\text{FeNO}$ , die mit einer mittleren bis hohen Dosis an ICS nur unzureichend kontrolliert sind [260]. Biomarker der Typ-2-Inflammation können durch OCS und hochdosierte ICS unterdrückt werden [55]: dies sollte bei der Bestimmung des Typ-2-Status bei Patienten, die auf OCS oder hochdosierte ICS eingestellt sind, berücksichtigt werden. In der Dupilumab-Zulassungsstudie für Patienten, die täglich OCS zusätzlich

zur regelmäßigen Anwendung hochdosierter ICS plus ein weiteres Arzneimittel zur Erhaltungstherapie benötigten, gab es keine Einschränkungen in den Ausgangswerten der Typ-2-Biomarkerspiegel [261]. Die empfohlene Dupilumab-Dosierung beträgt bei Jugendlichen ab 12 Jahren und bei Erwachsenen Injektionen von 2x300 mg s.c. als Anfangsdosis, gefolgt von 300 mg s.c. alle zwei Wochen, bei Patienten mit schwerem Asthma, die auf OCS eingestellt sind, sowie bei Patienten mit schwerem Asthma und komorbider mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis oder mit komorbider schwerer CRSwNP. Alle anderen Patienten erhalten 2x200 mg als Anfangsdosis, gefolgt von 200 mg s.c. alle zwei Wochen. Kinder im Alter zwischen 6 und 11 Jahren erhalten eine Dupilumab-Dosis von 100 mg bei einem Körpergewicht  $\leq$  30 kg und von 200 mg bei  $>$  30 kg, ebenfalls als subkutane Injektion alle 2 Wochen. Für die Therapie der atopischen Dermatitis/Neurodermitis (ab 6 Jahren), der eosinophilen Ösophagitis (ab 12 Jahren), und der CRSwNP (ab 18 Jahren) und der Prurigo nodularis (ab 18 Jahren) ist Dupilumab jeweils separat zugelassen. Für die atopische Dermatitis, die CRSwNP und die Prurigo nodularis wird eine Therapie mit 2x300 mg s.c. als Anfangsdosis, gefolgt von 300 mg s.c. alle zwei Wochen, empfohlen [73, 262]. Für die Therapie der eosinophilen Ösophagitis wird eine Therapie mit 300 s.c. einmal pro Woche empfohlen [263].

- **Anti-TSLP:** Tezepelumab ist ein gegen das epitheliale Zytokin TSLP (thymic stromal lymphopoietin) gerichteter Antikörper. TSLP wird als Reaktion auf diverse inhalative Trigger (Allergene, Viren und andere durch die Luft übertragene Irritantien) freigesetzt und führt zur Aktivierung Antigen-präsentierender Zellen, die eine entzündliche Schleimhautreaktion auslösen, wobei sowohl das adaptive als auch das angeborene Immunsystem aktiviert werden [264, 265]. Tezepelumab greift damit auf einer frühen Ebene in das Entzündungsgeschehen ein und wirkt sowohl bei allergischer als auch nicht-allergischer Genese [266, 267]. Tezepelumab reduzierte bei Patienten mit unkontrolliertem schweren Asthma trotz Behandlung mit mittel- bis hochdosierten ICS und LABA die Frequenz schwerer Exazerbationen, verbesserte die Lungenfunktion und Lebensqualität und reduzierte die Atemwegsüberempfindlichkeit und Typ-2-Marker bei guter Verträglichkeit [130, 268]. Es zeigte sich eine deutliche Korrelation zwischen der Höhe der Zahl der Eosinophilen im Blut und der Höhe der FeNO-Werte und dem therapeutischen Effekt (aber auch bei niedriger Zahl der Eosinophilen im Blut und niedrigen FeNO-Werten zeigte sich eine Exazerbationssenkung um bis zu 40 %) [130]. Die Effekte waren unabhängig vom Allergiestatus. Eine erste Phase 3-Studie bei Patienten unter OCS-Dauertherapie konnte keine signifikante Reduktion des OCS-Bedarfs unter Tezepelumab-Therapie im Vergleich zu Placebo zeigen, bei allerdings sehr starkem Placeboeffekt [269]. Tezepelumab ist zugelassen als additive Erhaltungstherapie bei Patienten ab 12 Jahren mit schwerem Asthma, das trotz Therapie mit hochdosierten ICS plus einem weiteren Medikament zur Erhaltungstherapie unzureichend kontrolliert ist. Es kann damit unabhängig vom Nachweis erhöhter Typ-2-Biomarker eingesetzt werden, ist jedoch deutlich wirksamer bei Patienten mit erhöhten Typ-2-Markern. Die empfohlene Tezepelumab-Dosierung beträgt 210 mg subkutan alle 4 Wochen.

Die Wirksamkeit einer Behandlung mit Biologika sollte nach 3-6 Monaten re-evaluiert werden (siehe Abbildung 7), danach zumindest in jährlichem Abstand. Liegt nach ausreichender Therapiedauer kein therapeutisches Ansprechen vor, sollte die Therapie wieder beendet werden. Nach Beginn einer Behandlung mit monoklonalen Antikörpern soll die bisherige inhalative und orale Asthmatherapie für mindestens 4 Wochen beibehalten und erst danach unter engmaschiger Beurteilung der Asthmakontrolle

ggf. reduziert werden. Ist es unter dem initial gewählten Biologikum nach ausreichender Therapiedauer nicht zu einer Ansprache gekommen, oder wird diese beispielsweise bei persistierendem OCS-Bedarf oder weiterhin häufigen Exazerbationen als unzureichend angesehen, so sollte eine erneute Überprüfung hinsichtlich Diagnose, Therapieadhärenz, Komorbiditäten und Differenzialdiagnosen erfolgen (Abb. 7). Wird nach dieser Evaluation davon ausgegangen, dass weiterhin eine unzureichend kontrollierte Atemwegsentzündung die Ursache für die unzureichende Therapieansprache ist, so kann bei gegebener Indikation die Therapie auf ein anderes Biologikum umgestellt werden, sofern der Patient die Verordnungsvoraussetzungen erfüllt. Obwohl zu dieser Frage bislang nur wenige Ergebnisse kontrollierter klinischer Studien vorliegen, zeigt die klinische Erfahrung, dass viele Patienten mit suboptimalem Ansprechen auf ein Biologikum bei gegebener Indikation durchaus nach einem Wechsel sehr gut auf ein anderes Biologikum ansprechen können [270-272]. Der gleichzeitige Einsatz mehrerer Biologika (entweder zur Therapie des schweren Asthma selbst oder zur Therapie von Komorbiditäten oder anderen Erkrankungen) ist prinzipiell möglich. Obwohl diesbezüglich bislang keine Hinweise auf Sicherheitsbedenken vorliegen [273], ist die Datenlage sehr begrenzt und ein simultaner Einsatz verschiedener Antikörper sollte immer eine sorgfältig abgewogene Einzelfallentscheidung sein. Bei Anwendung von zwei Biologika aus verschiedenen Indikationsgebieten ist eine enge interdisziplinäre Abstimmung wichtig.

#### **4.5.2. Nebenniereninsuffizienz unter Steroidreduktion**

Bei Beendigung der Therapie mit OCS oder beim Wechsel von OCS auf hochdosierte ICS oder bei Reduktion einer hochdosierten ICS-Therapie auf eine niedriger dosierte ICS-Therapie müssen die Patienten engmaschig überwacht und die Möglichkeit einer temporären oder dauerhaften tertiären Nebenniereninsuffizienz (NNI) in Betracht gezogen werden [274]. Nach Beginn einer Biologikatherapie war eine individualisierte OCS-Dosisreduktion bis auf 5 mg Prednisolonäquivalent pro Tag in der PONENTE-Studie bei den meisten Patienten möglich und bzgl. Symptomen einer manifesten NNI sicher. Laborchemisch hatten 22,9% der Patienten nach vollständiger OCS-Beendigung eine wahrscheinliche NNI (Serum-Cortisol < 3,6 µg/dl / < 100 nmol/l) [275]. Dies sollte im Rahmen einer OCS-Reduktion berücksichtigt werden und unterstreicht die Notwendigkeit von Kontrollen der Serum-Cortisolspiegel am Morgen (nach 24-stündiger OCS-Pause). Bezüglich der Diagnostik und Therapie der NNI wird auf die entsprechende Leitlinie verwiesen [276]. Eine NNI ist bewiesen bei einem morgendlichen Serum-Cortisol-Wert < 3 µg/dl / < 83 nmol/l, und wahrscheinlich bei einem morgendlichen Serum-Cortisol-Wert < 5 µg/dl / < 140 nmol/l [276]. Bei morgendlichen Serum-Cortisol-Werten > 5 µg/dl / > 140 nmol/l ist eine NNI nicht sicher ausgeschlossen: hier wird, bei typischen klinischen Hinweisen auf eine NNI, eine weiterführende endokrinologische Abklärung empfohlen. Bei einem morgendlichen Serum-Cortisol-Wert > 20 µg/dl / > 550 nmol/l ist eine relevante NNI aber ausgeschlossen. Patienten sollten zu Beginn der OCS-Reduktion über das Risiko und potentielle Symptome einer NNI aufgeklärt werden. Bei nachgewiesener, klinisch manifester NNI ist eine (möglichst nur temporäre) OCS-Substitution indiziert, diese kann aufgrund der tertiären NNI auch mit Prednisolon erfolgen (Beginn z.B. mit 5 mg Prednisolon/Tag, mit nachfolgender Milligramm-weiser Dosis-Reduktion im Verlauf).

### **4.5.3. Thermoplastie**

Unter bronchialer Thermoplastie versteht man eine lokale Radiofrequenz-Puls-Behandlung der Atemwege während dreier separater Bronchoskopien [277], welche zu einer Reduktion neuromuskulärer Strukturen führt [278]. In der Placebo-kontrollierten Zulassungsstudie (Patienten mit chronischer Sinusitis, gehäuften bronchopulmonalen Infekten und/oder  $FEV_1 < 60\%$  waren ausgeschlossen) kam zu einer Abnahme der Exazerbationen und Verbesserung der Lebensqualität, jedoch zu keiner Verbesserung der Lungenfunktion oder Asthmakontrolle [279]. Im 5-Jahres-Follow-Up zeigte sich eine persistierende Reduktion der Exazerbationen, stationären Aufnahmen und Notfallvorstellungen [280]. Auch im 10-Jahres-Follow-Up persistierte die Reduktion der Exazerbationen und der verbesserten Lebensqualität [281]. CT-morphologisch zeigte sich eine geringe Zunahme an Bronchiektasen: 7% der Patienten, die vor der Thermoplastie keine Bronchiektasen hatten, wiesen Bronchiektasen auf, welche jedoch meist mild waren [281]. Zusammenfassend ist die Datenlage zur Thermoplastie aber weiterhin begrenzt und Prädiktoren für das beste Ansprechen der Therapie fehlen, daher soll diese Methode nur im Rahmen von Studien oder Registern in Zentren erwogen werden, bei Patienten, die nicht für eine Biologikatherapie in Frage kommen, diese nicht wünschen oder trotz Biologikatherapie unkontrolliert bleiben. Aktuell (Stand: 2022) ist die Methode in der klinischen Routine in Deutschland nicht verfügbar, da die Herstellerfirma es nicht mehr in Deutschland vertreibt.

### **4.5.4. Therapie von schwerem und schwierigem Asthma im Kindes- und Jugendalter**

Zur Definition von schwerem Asthma sei auf Kapitel 1 und Abbildung 2 verwiesen. Während schweres Asthma im Kindes- und Jugendalter gekennzeichnet ist durch unzureichende Asthmakontrolle trotz adäquat durchgeführter Therapie (d. h. ICS in mindestens mittlerer Tagesdosis + LABA  $\pm$  LTRA), so bezeichnet der Begriff des schwierigen Asthma („difficult-to-treat asthma“) die Problematik des schwer behandelbaren Asthmapatienten, bei dem nicht die Schwere der Asthmaerkrankung selbst oder die unzureichende Verordnung wirksamer Therapeutika, sondern andere Faktoren dazu führen, dass keine Asthmakontrolle erzielt werden kann. Faktoren, die zu „schwierigem Asthma“ führen können, sind mangelnde Adhärenz, fehlerhafte Inhalationstechnik/inkorrekte Medikamenteneinnahme, fortgesetzte spezifische Allergen- oder Schadstoffexposition (cave Tabakrauch), psychosoziale Faktoren, Komorbiditäten [86]. Zur Differentialdiagnostik sei auf die Kapitel 2 und 9 verwiesen. Ehe bei Patienten ein schweres Asthma diagnostiziert wird, welches zur weiteren Eskalation der verordneten Therapie führt, sollen ein pädiatrischer Pneumologe bzw. ein kinderpneumologisches Zentrum mit der Möglichkeit auch zu invasiver Diagnostik zur Evaluation der genannten Faktoren involviert [1] und ggf. relevante Faktoren therapeutisch angegangen werden (z. B. durch Behandlung der Komorbiditäten, Asthmaschulung, psychosoziale Intervention). Des Weiteren ist die Indikation zu einer stationären Rehabilitation zu prüfen [1]. Bei schwerem Asthma ist gemäß dem Stufentherapiediagramm vorzugehen:

#### **Therapiestufe 4**

Insbesondere bei Kindern ist nach Möglichkeit eine Therapie mit hochdosiertem ICS aufgrund der Nebenwirkungen zu vermeiden. Deswegen wird die Therapiestufe 4 mit ICS/LABA-Kombinationstherapie mit ICS in mittlerer Tagesdosis von der Therapiestufe 5 mit ICS/LABA-Kombinationstherapie mit ICS in hoher Tagesdosis klar abgegrenzt, um den Einsatz von hochdosiertem ICS restriktiv zu halten. Vor Übergang in Therapiestufe 5 (mit hoher ICS-Tagesdosis) bei unzureichender Asthmakontrolle soll eine

erweiterte Kombinationstherapie mit dem LAMA Tiotropiumbromid (1x tgl. 5µg) durchgeführt werden. Tiotropiumbromid ist ab 6 Jahren zugelassen, in Studien wurden Sicherheit und Wirksamkeit nachgewiesen [282-286]. Der aus den Zulassungsstudien abgeleiteten Tiotropiumbromid-Zulassung ist es geschuldet, dass eine Dreifach-Kombinationstherapie aus ICS in mittlerer Tagesdosis + LABA + LTRA gefordert ist, bevor ein LAMA eingesetzt wird. Tiotropiumbromid steht für Kinder und Jugendliche nicht als Fixkombination mit ICS, sondern nur als Zusatz-Präparat in einem zusätzlichem Inhalator (Respimat®) zur Verfügung. Alle Optionen der Stufe 4 sind zu nutzen, ehe der Übergang auf Stufe 5 erfolgt. Leitend ist das Ziel, eine Symptomkontrolle zu erreichen, ohne die ICS-Dosis zu erhöhen.

### **Therapiestufe 5**

Erst bei unzureichender Kontrolle unter Therapiestufe 4 ist bei Kindern und Jugendlichen der Übergang auf eine hochdosierte ICS-Therapie indiziert, und es soll eine Kombinationstherapie aus einem hochdosierten ICS + LABA und bei Kindern ab 6 Jahren ggf. zusätzlich dem LAMA Tiotropiumbromid verordnet werden.

### **Therapiestufe 6**

Wenn sich unter Therapie gemäß Therapiestufe 5 keine Asthmakontrolle erzielen lässt, ist der Einsatz von Biologika in Erwägung zu ziehen [54]. Dazu liegen für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen aktuell (Stand: 2022) Zulassungen für folgende Biologika vor, die in 2-4-wöchigen Abständen subcutan verabreicht werden (siehe auch Kapitel 4.5.1):

- *Ab 6 Jahren:* der Anti-IgE-Antikörper Omalizumab, der Anti IL-4/IL-13-Rezeptor-Antikörper Dupilumab, der Anti-IL5-Antikörper Mepolizumab.
- *Ab 12 Jahren:* der Anti-TSLP-Antikörper Tezepelumab.

*Omalizumab:* Die meisten klinischen Erfahrungen bestehen mit Omalizumab. Eine Reihe klinischer Studien mit Omalizumab beim schweren kindlichen Asthma wies eine signifikante Reduktion der Exazerbationshäufigkeit durch Omalizumab-Behandlung nach, daneben auch eine Verbesserung der Asthmasymptomatik [287]. Eine Behandlung mit Omalizumab ist möglich beim schweren allergischen IgE-vermittelten perennialen Asthma, welches mit einem ganzjährig relevanten Allergen assoziiert ist.

*Dupilumab:* Auch für Dupilumab (welches auch für die schwere Atopische Dermatitis im Kindes- und Jugendalter zugelassen ist) wurden Sicherheit und Wirksamkeit hinsichtlich Exazerbationen (relative Risikoreduktion um ca. 50%), Lungenfunktion und Asthmakontrolle in klinischen Studien nachgewiesen [129, 260]. Zugelassen ist Dupilumab als Add-on-Erhaltungstherapie bei schwerem Asthma mit FeNO-Werten  $\geq 25$  ppb und/oder Bluteosinophilen  $\geq 150$  Zellen/ $\mu$ l, wenn das Asthma trotz Behandlung mit mittel- bis hochdosierten ICS plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist.

*Mepolizumab:* Die Datenlage für Kinder und Jugendliche zu Mepolizumab ist schwächer als für Omalizumab und Dupilumab. Bei Kindern und Jugendlichen konnte unter Mepolizumab eine Reduktion der Exazerbationsrate um ca. 27% versus Placebo nachgewiesen werden; es fand sich kein signifikanter Einfluss auf die Lungenfunktion [288]. Eine kleinere deutsche retrospektive Real-World-Analyse konnte den positiven Effekt auf die Exazerbationsrate bei Kindern und Jugendlichen jedoch nicht nachweisen [289]. Mepolizumab ist zugelassen für schweres refraktäres eosinophiles Asthma.



*Tezepelumab*: Hier sei auf Kapitel 4.5.1 verwiesen. In die Tezepelumab-Zulassungs-Studie wurden auch 82 Jugendliche eingeschlossen [130]: die Auswertung dieser Subgruppe zeigte ähnliche Ergebnissen wie in der Gesamtgruppe.

Die Frage, welches Biologikum für welches Kind und welchen Jugendlichen das geeignetste ist, ist aktuell schwierig zu beantworten [290]. Werden die Kriterien für den Einsatz verschiedener Biologika erfüllt, so wird angesichts der Datenlage und der aktuell noch geringeren spezifisch pädiatrischen Erfahrungen Mepolizumab bei Kindern und Jugendlichen eher nachrangig eingesetzt werden. Auch wenn das allergische Asthma oftmals mit einer (variablen) Eosinophilie einhergeht, so ist ein genuines schweres eosinophiles Asthma (mit dauerhaft hohen Eosinophilenzahlen) im Kindesalter selten. Zur Rolle von Tezepelumab liegen (Stand: Oktober 2022) noch wenig spezifische pädiatrische Erfahrungen in der klinischen Routine vor. Bei der Abwägung bezüglich der Antikörper-Auswahl wird auch das Vorliegen von Komorbiditäten (z. B. eines Atopischen Ekzems) in Betracht zu ziehen sein. Noch unklar ist es, über welchen Zeitraum ein Therapieveruch mit Biologika bei Kindern und Jugendlichen durchgeführt werden sollte, eine Mindesttherapiedauer von 4 Monaten erscheint aber sinnvoll, um den Therapieerfolg adäquat beurteilen zu können. Eine regelmäßige Reevaluation der Behandlung ist unabdingbar. Der mit schweren Nebenwirkungen assoziierte dauerhafte Einsatz von OCS bei schwerem Asthma im Kindes- und Jugendalter ist angesichts modernerer Therapeutika nahezu obsolet geworden: eine solche Therapie ist nur zu rechtfertigen, wenn eine gute Asthmakontrolle trotz des kombinierten Einsatzes der oben beschriebenen medikamentösen Therapieoptionen einschließlich Umgebungskontrolle, Schulung und Rehabilitation nicht zu erzielen wäre. Auch der intermittierende Einsatz systemischer Steroide bei Exazerbationen kann mit ernstern Nebenwirkungen assoziiert sein [291]: diese Therapiemaßnahme mag zwar im Akutfall unvermeidbar sein, grundsätzliches kritisches Hinterfragen der Notwendigkeit systemischer Steroidtherapie ist jedoch immer erforderlich.

## **5 Nichtmedikamentöse Therapie**

- E46** Jedem Patienten mit Asthma und der Indikation zu einer medikamentösen Therapie (bei Kindern und Jugendlichen auch deren Familie) soll ein strukturiertes, verhaltensbezogenes Schulungsprogramm empfohlen und die Teilnahme daran ermöglicht werden. Nachschulungen sollen bei Bedarf angeboten werden. Die Instruktion in die korrekte Arzneimittelanwendung und Einübung der Inhalationstechnik ersetzt eine strukturierte, verhaltensbezogene Schulung nicht.
- E47** Jedem Patienten soll ein individueller, strukturierter Asthma-Aktionsplan (Plan zum Selbstmanagement) zur Bewältigung akuter Verschlechterungen zur Verfügung gestellt werden.
- E48** Der behandelnde Arzt sollte regelmäßig darauf hinweisen, dass der Patient geeignete Maßnahmen des körperlichen Trainings ergreift (z. B. Schulsport, Teilnahme an Lungensportgruppen oder in Sportvereinen). Ziel der Therapie ist es, eine altersgerechte uneingeschränkte Teilhabe an Sport zu ermöglichen. Insofern soll sportliche Aktivität empfohlen werden.
- E49** Techniken der Atemphysiotherapie können mit dem Ziel der Reduktion von Atemnot, Hustenreiz und Angst, des Erlernens eines physiologischen Atemmusters sowie der Verbesserung des Selbstmanagements und der Lebensqualität eingesetzt werden.

- E50** Bei adipösen Asthmapatienten soll eine Normalisierung des Körpergewichts empfohlen werden.
- E51** Allen rauchenden Patienten soll ärztlicherseits zur Tabakabstinenz geraten werden. Ausstiegsbereiten Patienten sollen nichtmedikamentöse und medikamentöse Hilfen zur Tabakentwöhnung angeboten werden.
- E52** Patienten mit Asthma soll eine rauchfreie Umgebung ermöglicht werden. Daher soll Eltern/Erziehungsberechtigten von asthmakranken Kindern dringend geraten werden, nicht zu rauchen und Rauchen in der Umgebung ihrer Kinder nicht zu erlauben.
- E53** Die E-Zigarette soll bei Patienten mit Asthma nicht zur Tabakentwöhnung eingesetzt werden.
- S5** Die medikamentöse Therapie des Asthma ist regelmäßig durch nichtmedikamentöse Therapie-Maßnahmen (z. B. Tabakentwöhnung, Schulung, körperliches Training, Atemphysiotherapie, Gewichtsreduktion bei adipösen Patienten) zu ergänzen.
- S6** Eine strukturierte Patientenschulung führt zu einer bedeutsamen Verbesserung der Selbstmanagement-Fähigkeit mit besserer Symptomkontrolle, Verringerung der Zahl der Asthmaanfälle und Notfallsituationen, Verbesserung der Lebensqualität sowie Reduktion von Krankenhaus-, Arbeits- und Schulfehltagen. Eine günstige Kosten-/Nutzenrelation ist nachgewiesen.
- S7** Körperliches Training kann die Asthmasymptomatik und Morbidität verringern, die Belastbarkeit verbessern und die Anzahl symptomfreier Tage erhöhen.
- S8** Regelmäßige körperliche Aktivität, insbesondere in der Gruppe bzw. im Verein, trägt zur Verbesserung der sozialen Teilhabe und der Alltagsaktivität bei und verbessert die funktionale Gesundheit.
- S9** Rauchen verschlimmert das Asthma des Rauchers und der passiv rauchenden Erwachsenen, Kinder und Jugendlichen.
- S10** Psychosoziale Beeinträchtigungen durch krankheitsbedingte Behinderungen im privaten sowie beruflichen Bereich sind bei Asthmapatienten häufig. Bei Kindern und Jugendlichen betrifft dies insbesondere die Auswirkungen auf die körperliche und seelische Entwicklung. Das familiäre und auch das soziale Umfeld können entscheidend die Akzeptanz der Diagnose und der notwendigen therapeutischen Maßnahmen beeinflussen.
- E54** Die Ionisierung (Air Ionisers) der Luft soll in der Asthmatherapie nicht eingesetzt werden.
- S11** Akupunktur besitzt keinen nachgewiesenen Effekt auf die Asthmakontrolle. Manuelle Therapie einschließlich Massagen, Spinalmanipulationen und physisches Belastungstraining verbessern die Lungenfunktion nicht.
- E55** Patienten mit nur partiell kontrolliertem oder unkontrolliertem Asthma soll eine pneumologische Rehabilitation angeboten werden, um normale Aktivitäten bzw. Teilhabe am beruflichen und privaten Leben zu ermöglichen.
- E56** Bei Patienten mit rezidivierenden Asthmaexazerbationen soll eine Anschlussheilbehandlung bzw. Rehabilitationsmaßnahme beantragt werden. Bei stationär behandelten Asthmaexazerbationen

soll vor Entlassung aus dem Akutkrankenhaus die Indikation zur Anschlussheilbehandlung bzw. stationären Rehabilitation geprüft werden.

- E57** Bei Jugendlichen, die vor dem Eintritt in die berufliche Ausbildung stehen, sollte während der Rehabilitation eine Berufsberatung erfolgen.
- E58** Jedem Patienten sollen individuelle Empfehlungen zur Nachbehandlung und zur Verstetigung des Behandlungserfolges gegeben werden.
- S12** Wesentliche Komponenten der Rehabilitation beim Asthma sind (neben diagnostischen Maßnahmen): strukturierte Tabakentwöhnungsprogramme, Patientenschulung, Trainingstherapie, Physiotherapie/Atemphysiotherapie, Ergotherapie, Hilfsmittelberatung, Sozial-, Ausbildungs- und Berufsberatung, psychologische und ggf. psychotherapeutische Hilfen, Ernährungsberatung und sozialmedizinische Beratung. Der multimodale Ansatz der Rehabilitation bewirkt mehr als die Summe der einzelnen Maßnahmen.

### **5.1 Patientenschulung**

Ziel der Patientenschulung ist die aktive Einbeziehung des Betroffenen in das Management seiner chronischen Krankheit durch Erlernen der Selbstkontrolle und einer der Schwere der Erkrankung angepassten Selbstmedikation. Nach Teilnahme an einer strukturierten Patientenschulung kann der Patient zu einem aktiven Partner des behandelnden Arztes in der Bewältigung seiner chronischen Krankheit werden und so zur Effizienz des Managements seiner Erkrankung beitragen. Eine strukturierte und bei Kindern und Jugendlichen die Familie einbeziehende Patientenschulung führt zu einer klinisch bedeutsamen Verbesserung der Selbstmanagementfähigkeiten mit besserer Symptomkontrolle, Verringerung der Zahl von Asthmaanfällen und Notfallsituationen, Verbesserung der Lebensqualität sowie Reduktion von Krankenhaus-, Arbeitsunfähigkeit- bzw. Schulfehltagen [292-295]. Eine günstige Kosten-Nutzen-Relation ist nachgewiesen. Jeder Patient mit Asthma soll daher zeitnah nach der Diagnose Zugang zu einem strukturierten, evaluierten, zielgruppenspezifischen und qualitätsgesicherten Schulungsprogramm erhalten. Bei der Schulung von Kindern und Jugendlichen sind die Eltern regelhaft einzubeziehen. Regelmäßige Nachschulungen sind in bisher nicht hinreichend evaluierten, von den aktuellen Selbstmanagementfähigkeiten des Patienten abhängigen Zeitabständen empfehlenswert. Patientenschulung soll eine aktive Teilnahme des Patienten (bei Kindern und Jugendlichen auch deren Familien) an der Bewältigung seiner chronischen Krankheit durch Überwachen der Symptomatik und adäquate Selbstanpassung der Therapie an den jeweiligen Schweregrad der Erkrankung ermöglichen. Der Erkrankte soll in die Lage versetzt werden, seine Symptome zu erkennen, zu bewerten und zu kontrollieren sowie Verschlechterungen durch eine rechtzeitige Therapieanpassung zu beherrschen. Er sollte seine Medikamente mit Wirkungen und unerwünschten Effekten kennen sowie in der Lage sein, diese korrekt anzuwenden (Training der Inhalationstechnik) und Selbsthilfemaßnahmen bei einem Asthma-Anfall einzusetzen. Dazu gehören auch ein schriftlicher Therapie- und Notfallplan einschließlich der Bereitstellung der dafür erforderlichen Notfallmedikation sowie geeignete Instruktionen zu atemphysiotherapeutischen Selbsthilfemaßnahmen (atemerleichternde Körperstellungen, Lippenbremse) [296]. Diese positiven Effekte sind jedoch nur für Schulungsprogramme gesichert, bei denen Inhalte des Selbstmanagements wie Selbstkontrolle (Symptomatik und PEF-Verlauf) und selbstständige Anpassung der Medikation (Therapie- und Notfallplan) vermittelt werden, nicht hingegen für Programme

mit reiner Wissensvermittlung ohne verhaltensmodifizierende Ansätze [293, 297]. Auch die Einweisung in die Inhalationstechnik und in das aktuell verordnete Inhalationssystem allein ersetzt die Schulung nicht.

#### *Selbstkontrolle*

Die Selbstkontrolle ist Grundlage aller Aktionspläne, mit deren Hilfe geschulte Patienten ihre Medikation an die jeweilige Schwere der Erkrankung anpassen können. Sie basiert auf der Wahrnehmung der Häufigkeit und Schwere von Symptomen und/oder der Messung von PEF-Werten, die wegen tageszeitlicher Schwankungen morgens und abends gemessen werden sollten. Eine höhere Anzahl von Messungen kann bei akuter Verschlechterung bzw. während der Therapie von Asthmaanfällen hilfreich sein. Wird der PEF in die Selbstkontrolle einbezogen, sollte der aktuell gemessene Wert auf den persönlichen Bestwert bezogen werden, der bei optimaler Einstellung des Asthma in der stabilen Phase der Erkrankung gemessen wird.

#### *Selbstmanagement*

Die Effekte eines Selbstmanagements [298] (Erlernen einer korrekten Inhalationstechnik in Kombination mit einer Symptom- oder PEF-gesteuerten Anpassung der Medikation an die jeweilige Schwere der Erkrankung) kann insbesondere bei Interventionen, die mit einer Verhaltensänderung des Patienten in Richtung höherer Adhärenz einhergehen [299], bei Erwachsenen und Kindern [300] zu einer Besserung der Symptomatik, Abnahme von Exazerbation, Notaufnahmen und Krankenhausbehandlungen führen. Infolge heterogener Interventionen und kleiner Fallzahlen der Studien ist die Qualität dieser Aussagen als gering einzustufen: die Ergebnisse weisen jedoch in dieselbe Richtung. Außerdem sind die Risiken der Interventionen zur Förderung des Selbstmanagements als gering einzustufen. Auch der Nutzen elektronischer Anwendungen (Apps) zur Verbesserung des Selbstmanagements wurde in systematischen Übersichtsarbeiten untersucht [301, 302]. Die heterogenen Ergebnisse bei meist geringer Fallzahl der Studien erlaubt noch keine abschließende Bewertung dieser Optionen. Die Chancen, das Wissen von Asthmatikern über ihre Erkrankung mit Hilfe internetbasierter Selbstmanagementprogramme verbessern [303] und ihre Lebensqualität steigern zu können [304], sollten zu weiteren Studien zur Anwendung von Apps in der Patientenschulung ermutigen.

#### *Akzeptanz der Schulung durch den Patienten*

Der Qualitätsbericht der Kassenärztlichen Bundesvereinigung zum DMP Asthma ergab, dass der Anteil der Teilnehmer, die an einer empfohlenen Asthma-Schulung teilgenommen haben, bezogen auf alle Teilnehmer, denen eine Schulung empfohlen wurde, im Jahre 2020 nur bei 22,5% lag [305]. Die Analyse von Patienten, die eine Schulung ablehnten oder an ihr teilnahmen ergab, dass Frauen sowie Nichtraucher sowie Patienten, die von Hausärzten, die sie aus Überzeugung von der Notwendigkeit der Schulung schickten, eher an der Schulung teilnahmen. Hingegen waren Alter, Schwere der Erkrankung, Grundkenntnisse über die Erkrankung oder Möglichkeiten der Selbsthilfe nicht ausschlaggebend für die Motivation zur Teilnahme an der Schulung. Hierbei spielt die Einstellung des zuweisenden Arztes zur Schulung eine große Rolle.

## 5.2 Tabakentwöhnung

Tabakrauch verschlimmert das Asthma des Rauchers [306] und der passiv rauchenden Kinder [307], Jugendlichen und Erwachsenen. Zusätzlich weist Zigarettenrauchen ein erhöhtes Risiko für Lungenkrebs, COPD und kardiovaskuläre Erkrankungen auf. Ferner führt Zigarettenrauchen während der Schwangerschaft bei den Kindern zu einem Anstieg des Risikos der späteren Entwicklung von Asthma und anderen Atemwegserkrankungen (u.a. COPD) sowie Infekten der unteren Atemwege. Die in den ersten Lebensjahren stattfindende Alveolarisation wird durch frühe Exposition gegenüber Tabakrauch beeinträchtigt, mit der Folge einer eingeschränkten Lungenfunktion im weiteren Leben. Zusätzlich führt die Exposition gegenüber Tabakrauch zu einer vorzeitigen Alterung der Lunge [308]. Bei Erwachsenen und Kindern mit Asthma steigert Aktiv- wie Passivrauchen das Risiko von Krankenhausaufenthalten, einer schlechten Asthmakontrolle [309] und von Atemwegsinfektionen [310]. Rauchen kann auch zu Todesfällen beitragen; außerdem wird die Wirksamkeit inhalativer und systemischer Corticosteroide herabgesetzt [311].

Nach Aufgabe des Rauchens bessert sich die Lungenfunktion, die Atemwegsentzündung nimmt ab [312]. Durch gesetzliche Rauchverbote kann die Häufigkeit von asthmabedingten Krankenhausaufenthalten bei Kindern reduziert werden [313]. Die vollständige Abstinenz und die Vermeidung einer passiven Exposition gegenüber Tabakrauch sind aus Sicht der Leitliniengruppe wichtige therapeutische Maßnahmen bei Patienten mit Asthma. Der starke Empfehlungsgrad läßt sich dadurch begründen, dass die Verminderung bzw. Vermeidung der Tabakexposition eine Symptomminderung und ggf. eine Reduktion der medikamentösen Therapie ermöglicht. Die Dokumentation der Rauchgewohnheiten und der personenbezogene Rat zur Abstinenz gehören zu den Elementarpflichten des behandelnden Arztes. Für die Diagnostik des Rauchverhaltens und die Interventionen gegen das Tabakrauchen wird auf die S3-Leitlinie Rauchen und Tabakabhängigkeit verwiesen [314].

### *Elektronische Zigaretten (E-Zigaretten)*

Die Gesundheitsgefahren durch die E-Zigarette auf die Lunge wurden in einem Positionspapier der ERS bewertet [315]. E-Zigaretten können DNA-Schäden, Entzündung und Zelltod induzieren und die Lungenfunktion beeinträchtigen. Enthaltene Geschmacksstoffe reizen die Atemwege und können Asthma auslösen. Das Aerosol von E-Zigaretten hat zudem gefäßschädigende und krebsfördernde Eigenschaften. Rauchern soll die E-Zigarette nicht zur Tabakentwöhnung empfohlen werden. Im Gegensatz zur Nikotinersatztherapie oder Medikamenten zur Unterstützung der Tabakentwöhnung werden E-Zigaretten von der Mehrheit der ausstiegswilligen Rauchern dauerhaft genutzt [316]. Das anhaltende Inhalieren des Aerosols der E-Zigarette beinhaltet derzeit nicht abschätzbare Gesundheitsrisiken. Raucher, die auf E-Zigaretten umsteigen, weisen ein erhöhtes Rückfallrisiko auf. Daher sollen Rauchern mit Asthma wie auch mit anderen Lungenkrankheiten E-Zigaretten zur Tabakentwöhnung nicht empfohlen werden. Evidenzbasierte Therapieoptionen in der Kombination von Verhaltenstherapie und Nikotinersatztherapie bzw. Entwöhnungsmedikamenten sind gut untersucht, wirksam und sicher [314].

### **5.3 Atemphysiotherapie (inklusive Therapie dysfunktioneller Atmung)**

Die Atemphysiotherapie führt zur Mobilisation und Kräftigung der muskulo-skelettalen Anteile der Atempumpe und zum allgemeinen Muskelaufbau [317]. Die Meta-Analyse des aktualisierten Cochrane Reviews zum Thema Atemübungen bei erwachsenen Asthma-Patienten zeigt, dass Atemübungen (u.a. Yoga, Breathing retraining, Buteyko- und Papworth-Methode) einen positiven Effekt auf die Lebensqualität, Hyperventilationssymptome und Lungenfunktion bei Erwachsenen mit leichtem bis mittelschwerem Asthma haben können. Aufgrund einiger methodischer Unterschiede zwischen den eingeschlossenen Studien (Vielzahl von Atemübungen, unterschiedliche Anzahl und Dauer) und Studien mit schlechter Methodik reichte die Qualität der Evidenz für die gemessenen Parameter nur von moderater bis zu geringer Sicherheit [317]. Weiterhin kann mit der Atemphysiotherapie die dysfunktionelle Atmung (unphysiologische Atemmuster, z. B. Hyperventilation; Induzierbare laryngeale Obstruktion, ILO; Vocal Cord Dysfunction, VCD; Dysfunktionelle Atmung vom thorakalen Typ mit insuffizienter Ventilation, DATIV) [318] auf ein physiologisches Atemmuster mit Verbesserung der Asthmakontrolle [319, 320] eingestellt werden. Hierbei werden die Mund- auf die Nasenatmung und die thorakalen auf bevorzugt abdominale Atemexkursionen umgestellt mit Kontrolle des Atemminutenvolumens bei chronischer Hyperventilation der Patienten. In einer randomisiert, kontrollierten Studie konnte gezeigt werden, dass atemphysiotherapeutische Programme (digital oder „face to face“) zum Erlernen eines physiologischen Atemmusters („breathing retraining“) die Lebensqualität von PatientInnen mit unvollständig kontrolliertem Asthma signifikant verbessert [321].

Bei Stimmbandfunktionsstörungen wie ILO, VCD oder DATIV sind atemphysiotherapeutische Interventionen das Mittel der Wahl [322-325]. Zum Einsatz kommen atemphysiotherapeutische Strategien die auf die Vermeidung bzw. Kontrolle der ILO-Symptome zielen. Mit dem „retraining“ eines physiologischen Atemmusters soll die Neigung zu ILO-Episoden verringert werden und die Angstbehaftung der Symptome reduziert werden. Häufig werden thorakal betonte Atemexkursionen gesehen. Bei ILO-Patienten ist oft eine Inspirationsstellung des Thorax zu beobachten, die über Aufklärung und PEP-Atmung normalisiert werden kann. Das „retraining“ fokussiert auf eine Wiederherstellung einer physiologischen Nasenatmung und einer Zwerchfellatmung. Zusätzlich trainiert werden adäquate Atemzugvolumina, normale Atemfrequenz und die Integration von endexpiratorischen Pausen. Ergänzend werden die Patienten in ihrer Wahrnehmung von abweichenden Atemmustern und Vorboten von ILO-Attacken geschult, um diese möglichst frühzeitig zu unterbrechen. Selbsthilfetechniken bestehen in Kehlkopf-absenkenden und Kehlkopf-entspannenden Übungen mit „gähnender Einatmung mit geschlossenen Lippen“ und Nasenatmung sowie bewusster Zwerchfellatmung. Daneben werden Techniken zur Vermeidung von ILO-triggerndem Husten und Räuspern vermittelt.

Studien mit Atemübungen und/oder Relaxationstraining unter Einschluss der Methoden von Buteyko und Papworth zeigten Verbesserungen von Symptomen und Lebensqualität und/oder psychologischen Parametern, jedoch keine physiologischen Verbesserungen. Systematisches Atemtraining mit Biofeedbackmethoden kann jedoch auch zu zusätzlichen Verbesserungen der Lungenfunktion und Verringerung des Langzeitmedikationsbedarfs führen [326]. Daher ergänzen diese Techniken sinnvoll die medikamentöse Asthmathherapie, können und sollen diese aber nicht ersetzen. Die Atemphysiotherapie wird auch zur individuellen Schulung eines Selbstmanagements im Asthmaanfall genutzt, um die Symptome Atemnot, Hustenreiz und Angst zu vermindern [327]. Atem- und Physiotherapieformen

können in Einzelfällen sehr hilfreich sein und sollten als Ergänzung zum konventionellen Asthmamanagement betrachtet werden, insbesondere bei ängstlichen Patienten und denen, die einen inadäquat hohen Verbrauch an Notfallmedikation aufweisen.

#### **5.4 Rehabilitation**

Pneumologische Rehabilitation (PR) ist als ein umfassender multimodaler, multidisziplinärer Behandlungsprozess aufzufassen, der die meisten der dargestellten evidenzbasierten Einzelkomponenten nicht medikamentöser Therapien beinhaltet. Daher erscheint es zulässig zu postulieren, dass bei der nachgewiesenen Evidenz der einzelnen Behandlungskomponenten deren gleichzeitige Anwendung im Rahmen einer PR entsprechende Effekte aufweisen wird. Es liegen zur Effektivität der PR bei Asthma eine Reihe von Beobachtungsstudien vor [328]. Einschränkend ist zu beachten, dass eine multimodale PR hinsichtlich Inhalt, Intensität, Qualität i.S. zugrunde liegender Expertise nicht eindeutig definiert ist. Zudem ist zu bedenken, dass die studienmäßige Testung von Einzelkomponenten nicht unter Alltagsbedingungen, sondern mit hoher Motivation und Expertise der Durchführenden für die Intervention getestet wurden. Somit ist ein ausreichendes Maß an Durchführungsqualität seitens der Reha-Anbieter zum Erreichen relevanter Effekte zwingende Voraussetzung.

PR bei Asthma soll Patienten dabei unterstützen, ihre bestmögliche individuelle physische und psychische Integrität zu erhalten oder wieder zu erlangen [329, 330]. Es ist eine normale oder bestmögliche soziale Teilhabe in Schule, Beruf und Freizeit anzustreben. Dies zum einen für den Patienten selbst, bei Kindern und Jugendlichen aber auch für deren Familien. Die PR ist somit als wesentlicher Bestandteil einer am langfristigen Erfolg orientierten Asthmatherapie zu verstehen. Während für Erwachsene definierte Strukturen für eine ambulante PR teilweise vorhanden sind, existieren diese für Kinder und Jugendliche nicht und sind wegen der Abhängigkeit von der elterlichen Unterstützung auch kaum flächendeckend umsetzbar.

Die PR ist in den jeweiligen Gesundheitssystemen durch Sozialgesetzgebung hinsichtlich Anspruchsberechtigungen und Kostenträgerzuständigkeiten geregelt. Für den Bereich der Bundesrepublik Deutschland ist die Trägerstruktur für erwachsene Patienten in der Tabelle 10 dargestellt. Bei Kindern und Jugendlichen besteht eine gleichrangige Zuständigkeit der Rentenversicherung und der Krankenversicherung (§40 SGB V).

Zur Erreichung der durch PR möglichen Behandlungserfolge ist es notwendig, seitens der Antragsteller wie auch der Kostenträger auf die notwendige Gesamtexpertise der Rehabilitationsleistungserbringer zu achten. Bezüglich der Kostenträger bei der PR von Kindern und Jugendlichen besteht hier grundsätzlich eine gleichrangige Zuständigkeit zwischen der GKV und der Deutschen Rentenversicherung (DRV). Faktisch werden jedoch rund 90% der Rehabilitationsmaßnahmen von der DRV übernommen. PR ist keine Mutter-(Vater)-Kind-Kur. Hier werden andere Ziele angestrebt und andere Qualitätskriterien angelegt. Im Fokus der Mutter-(Vater)-Kind-Kur stehen die Mütter (Väter), bei PR geht es um die Erkrankung bzw. soziale Teilhabe des chronisch kranken Kindes oder des Jugendlichen. Im Vordergrund stehen hier also nicht Klimaaspekte, sondern medizinische und/oder therapeutische Inhalte.

Gesetzliche Rentenversicherung (GRV) z. B. Deutsche Rentenversicherung	Gesetzliche Krankenversicherung (GKV) z. B. AOK, Ersatzkrankenkassen	Gesetzliche Unfallversicherung (GUV) z. B. Berufsgenossenschaften
Leistungen zur medizinischen Rehabilitation können einem <b>Versicherten</b> oder <b>Rentner</b> gewährt werden, wenn (§ 10 SGB VI) <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ die erhebliche <b>Gefährdung der Erwerbstätigkeit</b> abgewendet,</li> <li>▪ die bereits geminderte Erwerbstätigkeit wesentlich gebessert oder wiederhergestellt oder deren wesentliche Verschlechterung abgewendet werden kann.</li> </ul>	Leistungen zur medizinischen Rehabilitation werden gewährt, (§§ 27, 40 SGB V) um <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>drohender Behinderung,</b></li> <li>▪ <b>Pflegebedürftigkeit</b> vorzubeugen oder sie nach Eintritt</li> <li>▪ zu beseitigen, zu bessern, eine Verschlimmerung zu verhüten.</li> </ul>	Leistungen zur medizinischen Rehabilitation werden erbracht (§ 7 SGB VII) <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ aufgrund eines <b>Arbeitsunfalls</b> oder</li> <li>▪ nach Eintritt einer anerkannten <b>Berufskrankheit.</b></li> <li>▪ Die Leistungen sollen den Gesundheitsschaden (§ 26 SGB VII)</li> <li>▪ beseitigen, bessern, eine Verschlimmerung verhüten oder die Folgen mildern.</li> </ul>

Tab 10: Übersicht der Trägerstruktur der Rehabilitation in Deutschland.

Das im Dezember 2016 in Kraft getretene Flexirentengesetz eröffnet neue Dimensionen der Vernetzung zwischen ambulanten, klinischen und rehabilitativen Versorgungsstrukturen in Deutschland. Es stellt einen Paradigmenwechsel im Bereich der pädiatrischen Rehabilitation dar. Insbesondere sind hier zu nennen:

- Kinder- und Jugendrehabilitation wird Pflichtleistung bei der DRV.
- Kinder- und Jugendrehabilitation wird eigenständig gesetzlich ausgestaltet.
- Rehabilitation kann sowohl stationär als auch ambulant erbracht werden.
- Die bisherige Begrenzung der Ausgaben entfällt.
- Indikationsbeschränkungen werden aufgehoben.
- Neben der späteren Erwerbsfähigkeit wird die Schul- und Ausbildungsfähigkeit als Ziel klar benannt.
- Eine Begleitperson wird, altersunabhängig, genehmigt, wenn sie zur Durchführung oder für den Erfolg notwendig ist.
- Erstmals kann die DRV Leistungen zur Nachsorge finanzieren, wenn sie zur Sicherung des Erfolgs einer durchgeführten Rehabilitation erforderlich sind.
- Die Vierjahresfrist entfällt bei Kindern und Jugendlichen.

Bei der Antragstellung sind die Asthma-bedingten Krankheitsfolgen im Sinne der „International Classification of Functioning, ICF“ zu formulieren [331]. Dabei spielen die gesamten bio-psycho-sozialen Aspekte der Erkrankung eine größere Rolle als die reine Darstellung von Messwerten. Im Einzelnen sind die krankheitsbedingten Fähigkeitsstörungen sowie die eingeschränkte Teilhabe am schulischen, beruflichen und gesellschaftlichen Leben einschließlich des vorhandenen Rehabilitationspotenzials darzustellen. Die PR zielt nicht nur auf die Beseitigung oder Kompensation körperlicher, sondern auch psychischer und sozialer Krankheitsfolgen ab bzw. soll deren Verschlimmerung verhindern.

Das systematische Erfassen dieser bio-psycho-sozialen Beeinträchtigungen ist Voraussetzung zum Erarbeiten individueller Rehabilitationsziele. Hierbei kommt der Sicherung oder Wiederherstellung einer stabilen Alltagstauglichkeit besondere Bedeutung zu. Bei Erwachsenen stellt die Erwerbsfähigkeit einen wesentlichen Aspekt dar. Bei Kindern und Jugendlichen ist es das Ziel, eine normale schulische Laufbahn und hierdurch eine bestmögliche Ausbildungs- und Erwerbsfähigkeit wieder herzustellen oder zu sichern. Der Unterricht dient auch dazu, Schulleistungsstörungen aufzudecken. Er liefert Hinweise auf weiterführende Maßnahmen. Schule ist Alltag für Kinder und Jugendliche und ist entsprechend einer Arbeitserprobung als „Belastungserprobung“ während der PR zu werten. In diesem Zusammenhang gibt



sie Anregungen für die Nachbetreuung. Insgesamt ist eine normale soziale Teilhabe anzustreben. Dieses Therapieziel gilt auch für nicht Erwerbstätige und Rentner in gleichem Maße.

Um diesen multimodalen Therapieansatz realisieren zu können, ist ein multiprofessionelles Reha-Team notwendig, bestehend aus Ärzten, Psychologen, Pflegepersonal, Sozialpädagogen, Ernährungsberatern sowie Physio-, Ergo- und Sporttherapeuten. In der Kinder- und Jugendlichen-Rehabilitation ist eine adäquate Beschulung zu gewährleisten. Jedem Mitglied dieses Teams müssen die individuell vereinbarten und mit den Patienten abgestimmten Rehabilitationsziele bekannt sein. Jeder Reha-Prozess soll durch regelmäßige Teambesprechungen begleitet werden, um notwendige Anpassungen oder Korrekturen realisieren zu können.

Unter den Einzelkomponenten spielt die strukturierte Schulung nach evaluierten und veröffentlichten Modellen (z. B. AG Asthmaschulung im Kindes- und Jugendalter) eine herausragende Rolle, um die Eigenkompetenz der Patienten bestmöglich zu fördern. Dabei soll insbesondere bei Kindern das soziale Umfeld, hier v.a. die Eltern unbedingt in den Schulungsprozess einbezogen werden. Bei Kindern im Vorschulalter soll eine spezielle Schulung der Eltern durchgeführt werden. Diese hat sich in einer breit angelegten Multicenterstudie als effektiv erwiesen [332]. Da sich regelmäßige Nachschulungen als effektiv erwiesen haben, sollten die Patienten auf diese Möglichkeit hingewiesen werden. Bei Kindern und Jugendlichen sind dabei für diese Altersgruppen evaluierte Modelle gemäß Qualitätshandbuch der AG Asthmaschulung einzusetzen.

Alle obengenannten Maßnahmen müssen qualitätsgesichert und auf hohem Niveau erfolgen. Entsprechende Kriterien zur Qualitätskontrolle werden insbesondere von der DRV regelhaft eingesetzt (z. B. evidenzbasierte Therapiemodule). Dies impliziert auch, dass eine erfolgreiche PR einen hohen fachlichen und diagnostischen Standard in allen Professionen erfordert und dass sogenannte „Klimamaßnahmen“ alleine keinesfalls ausreichend sind. Prinzipiell sind Maßnahmen zur pneumologischen Rehabilitation ambulant wie auch stationär möglich. Im deutschsprachigen Raum stehen allerdings im internationalen Vergleich weit weniger, teils, insbesondere bei Kindern und Jugendlichen, noch gar keine adäquaten ambulanten PR-Strukturen zur Verfügung. Ambulante Verfahren sind jedoch nicht indiziert z. B. bei instabilem Asthma, komplexer Komorbidität und Drogenabhängigkeit. Die ambulanten Strukturen können sowohl auf eine stationäre PR vorbereiten als auch danach die Behandlungskette im Verlauf durch erneute Asthmaschulungen vervollständigen. Die Anfahrtszeit für eine ambulante PR sollte 45–60 Minuten nicht überschreiten.

Die Indikation für eine stationäre PR ist dann gegeben, wenn trotz Ausschöpfung der verfügbaren ambulanten Therapiemöglichkeiten ein adäquates Asthmanagement und eine alterstypische Lebensqualität im Alltagsleben nicht erzielbar sind. Dies ist gegeben bei:

- persistierenden asthmatischen Beschwerden bzw. Einschränkungen der Lungenfunktion
- krankheitsbedingter Gefährdung der Erwerbstätigkeit (E) bzw. eines geeigneten und angemessenen Schulabschlusses (K) bzw. einer Berufsausbildung
- drohender Pflege- und Hilfsbedürftigkeit
- Notwendigkeit von rehabilitationsspezifischen, nicht medikamentösen Therapieverfahren, wenn diese nicht ambulant im erforderlichen Ausmaß erfolgen können

- Erfassung des Schweregrades und der Ausprägung der Erkrankung unter alltagsnahen Bedingungen
- Vorliegen einer Schädigung einer Körperfunktion und/oder Körperstruktur (z.B. eingeschränkte körperliche Belastbarkeit)
- Vorliegen einer Beeinträchtigung (verminderte Lebensqualität, Störung der sozialen Integration, drohende berufliche Beeinträchtigung z.B. wegen bestimmter Allergene)
- Notwendigkeit einer adäquaten medikamentösen Therapieeinstellung unter klinischer Kontrolle bei ganztägiger Beobachtungsmöglichkeit in unterschiedlichsten Situationen
- therapielimitierenden Faktoren im Bereich des psychosozialen Umfeldes (familiäre Probleme, Verhaltens- oder Aufmerksamkeitsstörungen, emotionale Störungen)
- fehlendem therapeutischen Konsens zwischen Ärzten, Kindern und deren Familien
- ungenügender Krankheitseinsicht und Krankheitsakzeptanz
- fehlender Compliance durch mangelhaftes Krankheitsverständnis, fehlender Schulung
- häufigen Schulfehlzeiten und daraus resultierender negativer Leistungsspirale
- Notwendigkeit des Erlernens spezieller Therapien oder Techniken
- Problemen im Bereich des Selbstwertgefühls und der sozialen Kompetenz

Wesentliche Komponenten der PR beim Asthma sind:

- Diagnosespezifizierung (u. a. Rehabilitationsdiagnostik auf der Ebene von Aktivität und Partizipation, Erfassung der somatischen und psychischen Komorbidität sowie der Lebensqualität)
- Überprüfung des Schweregrades und ggf. Optimierung der medikamentösen Therapie
- Patientenschulungen und Verhaltenstraining
- Atemphysiotherapie/Krankengymnastik
- medizinische Trainingstherapie
- Ergotherapie inklusive Hilfsmittelberatung
- Sozial- und Berufsberatung
- strukturierte Tabakentwöhnung
- psychologische und ggf. psychotherapeutische Hilfen
- Karenzempfehlungen bzgl. Allergenen, Schadstoffen, Trigger- und Risikofaktoren
- sozialmedizinische Beurteilung
- ggf. grundlegende psychologische Testung und Beurteilung
- Transfer von krankheitsspezifischem und sozialem Verhalten in den Alltag über die Sozialpädagogik unter Einbeziehung der Eltern
- Vertiefung und Einübung der Schulungsinhalte im Rahmen des Rehabilitationsalltags, wenn möglich unter Einbeziehung der Eltern

Effekte der PR beim Asthma können sein:

- Reduktion der klinischen Leitsymptome wie Atemnot, Husten, Auswurf
- Verbesserung der allgemeinen und krankheitsspezifischen Lebensqualität
- Besserung der Asthmakontrolle
- Steigerung der körperlichen Leistungsfähigkeit
- Verbesserung der beruflichen und privaten Partizipationsfähigkeit
- Abnahme des akutmedizinischen Ressourcenverbrauchs (Krankenhaustage, Notfallbehandlungen)

- Verringerung von psychosozialen und familiären Auswirkungen
- Wiedereingliederung in den schulischen Alltag
- Beratung in Hinblick auf eine spätere Ausbildungs- und Berufswahl
- Heranführen des Kindes/Jugendlichen an eine normale sportliche Aktivität

Nachgewiesen wurde bei Kindern und Jugendlichen ein positiver Effekt auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität durch eine stationäre Rehabilitation wegen Asthma [333]. Auch bei Erwachsenen wurde ein positiver Effekt der PR auf die Lebensqualität gezeigt [334]. Die Effekte der PR hielten in einer deutschen randomisierten Studie über ein Jahr lang an [335].

Die Einbindung von stationären Rehabilitationsmaßnahmen unter Berücksichtigung der Eigenverantwortung des Patienten in suffiziente Vor- und Nachsorgeprogramme (z. B. ambulanter Lungensport, ambulante Schulungen/Nachschulungen) ist notwendig. Hier existieren einerseits Nachschulungsstrukturen seitens der Arbeitsgemeinschaft Asthmaschulung im Kindes- und Jugendalter, andererseits auch im DMP anerkannte und evaluierte internetbasierte Nachschulungsprogramme für Kinder und Jugendliche. Flächendeckend und kostenträgerübergreifend sind solche Strukturen jedoch noch nicht vorhanden.

### **5.5 Körperliches Training**

Bei Patienten mit Asthma führt moderates körperliches Training wie auch in der Allgemeinbevölkerung zu wesentlichen gesundheitlichen Verbesserungen mit reduziertem kardiovaskulären Risiko und verbesserter Lebensqualität [336]. Studien belegen eine Verbesserung von Symptomen und der Lebensqualität durch körperliches Training bei erwachsenen Asthmatikern [337, 338]. Zudem ging Training mit einer verbesserten Asthmakontrolle einher [339]. Bei Jugendlichen wird Schwimmen gut toleriert und führt zu einer Verbesserung der Lungenfunktion und der kardiovaskulären Belastbarkeit [340]. Daher sollte der behandelnde Arzt darauf hinwirken, dass der Patient geeignete Maßnahmen des körperlichen Trainings ergreift (z. B. die Teilnahme an ambulanten Lungensportgruppen). Ist dies unter den häuslichen Bedingungen nicht möglich, sollte die Zuweisung in ein Rehabilitationsprogramm erwogen werden. Art und Umfang des körperlichen Trainings sollten einmal jährlich überprüft werden. Insbesondere sollte darauf hingewirkt werden, dass Schulkinder mit Asthma unter Berücksichtigung der individuellen und aktuellen Leistungsfähigkeit regelmäßig am Schulsport teilnehmen. Die Verwendung eines SABA bzw. eines strukturierten intervallartigem Aufwärmprogramms kann sinnvoll sein [200, 341].

### **5.6. Komplementärmedizinische Therapieansätze**

Komplementäre oder alternative Therapieansätze haben sehr häufig den Nachteil, dass kontrollierte Effektivitätsstudien fehlen [342]. Eine schlechte Studienlage bedeutet zwar nicht zwangsläufig, dass diese wirkungslos sind, aber Therapiemaßnahmen ohne belegte Wirkung können nicht oder nur bedingt empfohlen werden. Akupunktur Innerhalb der Gruppe der alternativen Therapieansätze gibt es zur Akupunktur die meisten Studien. Metaanalysen belegen große methodische Probleme der Akupunkturstudien, die sich insbesondere auf die fehlende oder unzureichende Verblindung und die inkonsistenten Ergebnisse der verschiedenen Studien beziehen [342]. Hepatitis C, die Entstehung von Pneumothoraces oder Verbrennungen sind in Abhängigkeit von der Art der verwendeten Nadeln und der

Akupunkturtechnik als Nebenwirkungen beschrieben worden. Derzeit gibt es keine Empfehlung, die Akupunktur zur Asthmakontrolle einzusetzen.

Studien zur Ionisierung (Air Ionisers) der Luft erbrachten keinen Effektivitätsnachweis in Hinblick auf die Verbesserung der Lungenfunktion, der Prognose oder der Exazerbationsrate [343]. Die Ionisierung ist in der Asthmatherapie nicht empfohlen.

Es gibt nur wenige kontrollierte Studien zur Effektivität von Hypnose- und Relaxationstechniken beim Asthma [344]. Allen gemeinsam sind ein inkonsistentes Studiendesign und methodische Probleme mit der Placebogruppe. Beide Techniken führen nicht zu einer Verbesserung der Lungenfunktion. Vor allem Relaxationstechniken gingen in Einzelstudien mit Verbesserungen der Lebensqualität, des psychischen Befindens oder der Lungenfunktion einher [345]. Daten zur Prognoseverbesserung fehlen.

Randomisierte kontrollierte Studien (RCT) konnten keinen Benefit der Homöopathie gegenüber der Standardmedikation belegen [346]. Kritisiert wird, dass kein personalisierter homöopathischer Therapieansatz, ein wesentlicher Grundsatz der Homöopathie, getestet wurde. Die Homöopathie wird nicht zur Behandlung eines Asthma empfohlen.

Die Vergleichbarkeit der publizierten Studien zu Kräutertherapien und traditionelle chinesische Medizin ist schwierig, da die Zusammensetzung der Testsubstanzen in RCTs stark variieren [347]. Manche berichten über eine Verbesserung der BHR und auch der Lungenfunktion. Die Heterogenität der verfügbaren Studien erlaubt keine generalisierte Empfehlung für oder gegen einen solchen Therapieansatz. Kräutergemische können durchaus aktive und das Asthma positiv beeinflussende Bestandteile enthalten. Als Nebenwirkung sind Typ-I-Allergien zu beachten.

## **6 Akuttherapie**

- E59** Sauerstoff soll mit einer niedrigen Flussrate eingesetzt werden, um eine Sättigung > 92% bei Kindern, und bei Erwachsenen zwischen 92 - 96 % bei fehlendem Hyperkapnie-Risiko bzw. 88 - 92% bei Hyperkapnie-Risiko zu erreichen.
- E60** Bei Exazerbation eines Asthma sollen SABA als Mittel der ersten Wahl so früh wie möglich eingesetzt werden.
- E61** Bei der schwereren Exazerbation sollen systemische Glucocorticosteroide in adäquater Dosis eingesetzt werden: Erwachsene 50 mg Prednisolon-Äquivalent/Tag, Kinder 0,5 – 2 mg/kgKG/Tag, 0 – 2 Jahre maximal 20 mg/Tag und 3 – 5 Jahre maximal 30 mg/Tag.
- E62** Inhalative Applikationsformen der Bronchodilatoren (Dosieraerosol, Spacer, Vernebler) sollen gegenüber anderen Applikationsformen (i. v. oder s. c.) vorgezogen werden.
- E63** Theophyllin als Infusion sollte nur nachgeordnet unter Beachtung des erhöhten Nebenwirkungsrisikos gegeben werden.
- E64** Sedativa, Anxiolytika und Morphin sollen – falls erforderlich – nur in Intubationsbereitschaft verabreicht werden.

- E65** Ipratropiumbromid (als Vernebler oder Dosieraerosol) soll bei unzureichender Wirksamkeit der SABA oder bei Patienten mit schwerem oder lebensbedrohlichem Asthmaanfall zusätzlich zur Gabe von SABA verabreicht werden.
- E66** Magnesiumsulfat i. v. sollte beim akuten schweren Asthma mit schlechtem initialen Ansprechen und bei lebensbedrohlichem Asthma gegeben werden.
- E67** Bei lebensbedrohlichem Asthma mit Verlegung des Patienten zur Intensivtherapie soll Intubationsbereitschaft bestehen. Es sollte frühzeitig eine Kontaktaufnahme mit einem in der Asthmadeatmung erfahrenen Zentrum aufgenommen werden.
- E68** Die nicht-invasive Beatmung (NIV) oder Sauerstoff-High-Flow-Therapie kann von einem mit diesen Methoden erfahrenen Team bei unzureichendem Ansprechen auf die medikamentöse Therapie unter Beachtung der Kontraindikationen zusätzlich zur Standardtherapie durchgeführt werden, sie darf aber eine ggf. notwendige Intubation nicht verzögern.
- S13** Sedativa und Anxiolytika wirken atemdepressiv und vermindern das Dyspnoe-Empfinden, ohne dass eine objektive Besserung bewiesen ist.

## 6.1 Definitionen

**Asthma-Anfall:** Ein Asthmaanfall ist meist durch eine innerhalb von Minuten entstehende Atemwegsobstruktion charakterisiert. Klinisch berichten die Patienten über eine akut zunehmende Dyspnoe, Husten und Pfeifen über der Brust. Diese Symptome können einzeln oder in Kombination auftreten. Die Verschlechterung kann aber auch allmählich über Stunden entstehen. Die auslösenden Faktoren sind entweder nicht-allergisch (z. B. körperliche Belastung beim Anstrengungsasthma; virale oder bakterielle Atemwegsinfekte; zyklischer Anstieg der Eosinophilen bei schwerem eosinophilen Asthma) oder allergisch (z. B. nach Allergenexposition). Die Verschlechterung der pulmonalen Situation kündigt sich meist durch einen Abfall der PEF- und FEV<sub>1</sub>-Werte vor dem Eintritt des Asthmaanfalls an. Im Hinblick auf ein effektives Management sollte der leichte und mittelschwere Asthmaanfall vom schweren Asthmaanfall grundsätzlich hinsichtlich Symptomatik und notwendige Therapie unterschieden werden (Kasten 5).

**Asthma-Exazerbation:** Als Asthmaexazerbationen werden Phasen einer progredienten Zunahme der Asthmasymptome und/oder Abnahme der Lungenfunktion bezeichnet, welche über das für den Patienten übliche Maß an Variabilität hinausgehen und welche einer Änderung bzw. Intensivierung der Therapie über mehrere Tage bedürfen. Der Begriff der Asthma-Exazerbation schließt den Begriff des Asthma-Anfalls mit ein.

**Status asthmaticus:** Der Status asthmaticus ist definiert als ein trotz adäquater Therapie schwer zu durchbrechender Asthmaanfall, der mindestens 24 Stunden anhält. Er ist per se eine lebensbedrohliche Situation. Er macht, sofern er nicht im Anfangsstadium beherrschbar ist und eine Stabilisierung unter der Medikation ausbleibt, eine Krankenhauseinweisung und je nach Schwere auch eine intensivmedizinische Betreuung erforderlich. Im Notfall wird es kaum möglich sein, eine differenzierte Diagnostik durchzuführen. Deshalb ist in diesem Fall der klinische Befund für das weitere Procedere entscheidend.

### Kasten 5: Schweregrade von Asthma-Anfällen

#### Leichter und mittelschwerer Asthmaanfall beim Erwachsenen

- PEF  $\geq$  50 % des persönlicher Bestwerts
- Sprechen normal
- Atemfrequenz  $<$  25/min
- Herzfrequenz  $<$  110/min

#### Schwerer Asthmaanfall beim Erwachsenen

- PEF  $<$  50 % des persönlicher Bestwerts
- Sprech-Dyspnoe (Sprechen von lediglich Satzteilen oder Worten in einem Atemzug)
- Atemfrequenz  $\geq$  25/min
- Herzfrequenz  $\geq$  110/min

#### Lebensbedrohlicher Asthmaanfall (Krankenhauseinweisung mit Notarztbegleitung)

- Kein Atemgeräusch („stille Lunge“)
- Atemerleichternde Stellung, Zyanose
- Frustrane Atemarbeit/flache Atmung
- Erschöpfung, Konfusion, Bradykardie, Blutdruckabfall
- PEF  $<$  33 % des persönlicher Bestwerts
- SaO<sub>2</sub>  $<$  92 %
- PaCO<sub>2</sub> normal oder  $>$  45 mmHg

## 6.2 Initiale Therapie-Maßnahmen

### - Leichter und mittelschwerer Asthmaanfall beim Erwachsenen

- zwei bis vier Hübe eines kurzwirksamen Beta-2-Sympathomimetikums (Dosieraerosol, ggf. mit Spacer), ggf. nach 10–15 Minuten wiederholen
- 20–25mg Prednisolon (oral)
- Selbsthilfetechniken zur Atemerleichterung

### - Schwerer Asthmaanfall beim Erwachsenen

- 2–4l O<sub>2</sub>/min über eine Nasensonde (Ziel: SaO<sub>2</sub> 92%–95%)
- 2–4 Hübe eines kurzwirksamen Beta-2-Sympathomimetikums (Dosieraerosol, ggf. mit Spacer)
- 50–100mg Prednisolon-Äquivalent oral oder i.v.
- Ipratropiumbromid 0,5mg durch Vernebler oder 4 Hübe (=80µg) aus einem Dosieraerosol
- Selbsthilfetechniken zur Atemerleichterung

## 6.3 Therapiemaßnahmen während des Transportes zum Krankenhaus und im Krankenhaus bei unzureichendem Ansprechen auf die Initialtherapie

- 2–4l O<sub>2</sub>/min über eine Nasensonde (Ziel: SaO<sub>2</sub> 92%–95%), Cave: Hyperkapnie!
- 2–4 Hübe eines kurzwirksamen Beta-2-Sympathomimetikums, ggf. nach 10–15 Minuten wiederholen (max. alle 10 Minuten), oder 10–20 Tropfen in 1ml NaCl über Vernebler alle 20

Minuten, ggf. zusätzlich Ipratropiumbromid-Verneblung (z.B. 0,5mg bzw. 4 Hübe à 20µg aus Dosieraerosol alle 30–60 Minuten) [348, 349].

- Beta-2-Sympathomimetika können auch parenteral verabreicht werden, z.B. Terbutalin 0,25–0,5mg subkutan alle 4 Stunden, oder Reproterol 0,09mg langsam intravenös (Wiederholung nach 10 Minuten möglich) bzw. 0,018–0,09mg/Stunde (=5 Ampullen Reproterol auf 50ml, Perfusor auf 2–10ml/Stunde einstellen).
- 1–2mg/kg Körpergewicht Prednisolon-Äquivalent (oral, intravenös oder bei Kleinkindern rektal), z.B. bei Erwachsenen 50–100mg intravenös alle 4–6 Stunden
- Magnesiumsulfat 2g/20 Minuten intravenös [350]
- Ausgleich einer metabolischen Azidose mit Bicarbonat bei pH<7,2
- atemerleichternde Lagerung bzw. Körperposition
- Selbsthilfetechniken zur Atemerleichterung

Cave: Theophyllin (oder Aminophyllin) hat sehr wahrscheinlich keine zusätzliche bronchodilatatorische Wirkung im Vergleich zur oben beschriebenen Standardtherapie mit inhalativen Bronchodilatoren und Glucocorticosteroiden. Es sollte daher nur bei Patienten mit lebensbedrohlichem Asthma und fehlender Besserung auf die initiale Therapie als Einzelfallentscheidung gegeben werden. Die Theophyllin-Dosis beträgt dann: initial 5mg/kg Körpergewicht (KG) als Kurzinfusion; Erhaltungsdosis 0,5–0,7mg/kg/KG/h, bei vorheriger Theophyllin-Therapie zuerst Bestimmung der Serumkonzentration, dann Dosisanpassung (Cave: Intoxikation).

Cave: Bei einem schweren Asthmaanfall kann die Kombination aus einem Anticholinergikum und einem Beta-2-Sympathomimetikum besonders wirksam sein, während die alleinige Therapie mit einem Anticholinergikum unzureichend ist!

#### **6.4 Nicht empfohlene Maßnahmen zur Behandlung des Asthmaanfalls**

- Sedativa und Anxiolytika wirken atemdepressiv und vermindern das Dyspnoe-Empfinden, ohne dass eine objektive Besserung bewiesen ist.
- Mukopharmaka sind kontraindiziert.
- Die Hydratation mit großen Flüssigvolumina führt zu einer kardialen Belastung.
- Antibiotika sind im Regelfall nicht indiziert und sollten nur eingesetzt werden, wenn der begründete Verdacht eines bakteriellen Auslösers der Exazerbation besteht.

#### **6.5 Erhöhtes Mortalitätsrisiko im Asthmaanfall**

- Vorgeschichte: beinahe letal verlaufener Asthmaanfall („Near-fatal Asthma“)
- notfallmäßige oder stationäre Behandlung des Asthma im zurückliegenden Jahr
- vorherige Intubation und mechanische Beatmung wegen Asthma
- laufende systemische Glucocorticosteroid-Medikation oder kürzliches Absetzen einer systemischen Glucocorticosteroid-Therapie
- übermäßiger Einsatz von SABA zur Symptomlinderung
- psychosoziale Probleme oder Negation von Asthma oder seines Schweregrades
- mangelnde Therapietreue in der Vergangenheit

## 6.6 Indikation zur intensivmedizinischen Überwachung oder Behandlung

Das Ansprechen auf die Initialtherapie sollte nach 30–60min erfolgen. Dabei sollten jeweils der klinische Befund, die angegebenen Symptome, der PEF und die Sättigung (evtl. Blutgasanalyse) bestimmt werden. Eine mechanische Beatmung ist zu erwägen, bei

- Verschlechterung der PEF-Werte trotz Therapie
- persistierender oder zunehmender Hypoxämie
- Hyperkapnie
- fallendem arteriellen pH-Wert (Azidose)
- Erschöpfung
- Bewusstseinsstörung/Konfusion
- Koma oder Atemstillstand

## 6.7 Kriterien zur Entlassung aus stationärer Behandlung

- gutes Ansprechen auf die Therapie
- $FEV_1 \geq 70\%$  des Sollwertes oder  $PEF \geq 70\%$  des persönlichen Bestwertes über mindestens 60 Minuten
- keine angestrengte Atmung
- normaler klinischer Befund

## 6.8 Nachsorge

Beinahe letal verlaufene Asthmaanfälle in der Anamnese, eine schlechte Patientencompliance, der übermäßige Einsatz von SABA, psychosoziale Probleme und Negierung des Asthma bergen ein erhöhtes Risiko zum Wiederholungsfall. Schulungsmaßnahmen helfen, ein solches Risiko zu senken. Die Schulung des Patienten und ggf. auch enger Familienangehöriger (z. B. Ehepartner, Eltern betroffener Kinder) ist ein kontinuierlicher, vom Arzt begleiteter Prozess. Ziel ist es, dem Patienten die pathophysiologischen Grundlagen des Asthma und die Konsequenzen für die Diagnostik und Therapie näherzubringen. Er soll seine Erkrankung verstehen, die Maßnahmen zur Vorbeugung seines individuell angepassten Therapieplanes kennen und Selbsthilfemaßnahmen im Notfall beherrschen. Dies schließt die Überprüfung der Inhalationstechnik, die Einweisung in einen Notfallbehandlungsplan, die Benutzung eines PEF-Meters und ggf. auch die Therapieüberprüfung unter Berücksichtigung von Medikamentenunverträglichkeiten und kontraindizierten Substanzen wie z. B. Betablockern mit ein. Zudem sollten Erkrankungen identifiziert und therapiert werden, die mit einer Verschlimmerung asthmatischer Beschwerden einhergehen können:

- chronische Nasennebenhöhlenentzündungen
- gastroösophagealer Reflux
- Auslöser am Arbeitsplatz (Unfallrecht), z.B. exogen-allergisches Asthma im Back- und Friseurgewerbe.

## 6.9 Therapie des Asthmaanfalls beim Kind und Jugendlichen

Bezüglich der Reihenfolge der Therapieoptionen gibt es keinen Unterschied zu Erwachsenen, dennoch gibt es Besonderheiten:



1. Der Stellenwert der Beta-2-Sympathomimetika [351] und des Ipratropiumbromids ist ähnlich wie bei Erwachsenen. Die Anzahl der Hübe (oder der Tropfen bei der Feuchtvernebelung) des Beta-2-Sympathomimetikums wird nicht nach dem Körpergewicht dosiert, sondern wie bei Erwachsenen mit 2-4 Hüben, bei Bedarf alle 15-20 Minuten. Die zusätzliche Inhalation von Ipratropiumbromid zu ausreichend dosierter oder kontinuierlicher Beta-2-Sympathomimetika-Inhalation bringt bei einem leichten bis mittelschwerem Asthmaanfall meist keine zusätzliche Verbesserung [352], wird aber für den schweren Asthmaanfall und die intensivmedizinische Versorgung empfohlen [353]. Bei ausreichend dosierter und richtig durchgeführter Inhalation von Beta-2-Sympathomimetika bringt eine systemische Gabe von Beta-2-Sympathomimetika keinen zusätzlichen Nutzen [354].
2. Der Stellenwert von Glucocorticosteroiden, Theophyllin und Magnesium ist vergleichbar mit Erwachsenen [355-361].
3. Bis zum 2. Lebensjahr ist ein akuter Asthmaanfall oft schwer von einer Bronchiolitis abzugrenzen, vor allem wenn der Anfall zum ersten Mal auftritt. Die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer Bronchiolitis ist besonders hoch, wenn es sich um einen Säugling mit Zeichen eines respiratorischen Infektes handelt und die Symptome während der Winter- und Frühjahrsmonate auftreten. Die obstruktiven Atemgeräusche sind bei der Bronchiolitis häufig geringer ausgeprägt, es dominieren häufig beidseitige nicht musikalische, diskontinuierliche feinblasige Rasselgeräusche im In- und Expirium. Die Pathologie liegt bei der Bronchiolitis in den Bronchiolen und den Alveolen und nicht in den kleinen und mittleren Atemwegen wie beim Asthma. Therapeutisch gilt die Devise „minimal handling“ und, wenn nötig, die Gabe von Sauerstoff. Alle typischen Asthmamedikamente zeigen keine Wirkung und sollten ebenso wie Mukolytika oder Antibiotika vermieden werden.
4. Die Fähigkeit zur Kooperation während eines Asthmaanfalls ist beim Säugling und Kleinkind nicht gegeben, was zu Schwierigkeiten im Management führen kann. Das Anlegen einer Infusion etc. kann zur akuten respiratorischen Dekompensation durch Erregung führen, worauf das Behandlungsteam vorbereitet sein soll. Oft lässt sich diese Schwierigkeit durch die Verwendung inhalierter, oraler oder rektaler Medikamente (z. B. Glucocorticosteroide) zumindest in der kritischen initialen Phase vermeiden.
5. Die Inhalation ist für Säuglinge und Kleinkinder besonders beim ersten Asthmaanfall nicht einfach und wird manchmal abgewehrt oder nur insuffizient durchgeführt. Die Verwendung von Inhalierhilfen oder Spacern bei der Applikation von Dosieraerosolen ist daher auch im Anfall zwingend [349]. Eine Dauerinhalation (Feuchtinhalation mittels Verneblermaske und Sauerstoff) eines Beta-2-Sympathomimetikums hat sich beim schweren Asthmaanfall vor allem im Intensivsetting als extrem effizient erwiesen [360]. Dabei werden Serumspiegel wie bei i. v. Kurzinfusionen erreicht, das Legen einer Infusion kann dadurch zumindest initial vermieden werden [354].

Für die Intensivtherapie von Kindern und Jugendlichen mit sehr schwerem Asthma gilt [362]: die kontinuierliche Inhalation von Salbutamol (0,5–1 mg/kg/Std) ist die First-line-Bronchospasmolyse in der Intensivtherapie von Kindern mit schwersten Asthmaanfällen. Diese kann auch bereits auf dem Transport oder in der Notaufnahme angewendet werden, wenn der Asthmaanfall eine lebensbedrohliche Symptomatik bedingt. Wenn eine parenterale Therapie erforderlich ist, gelten folgende Dosisempfehlungen:

- In Deutschland ist Reproterol als Betamimetikum zur parenteralen Gabe bei schwerem Asthmaanfall ab dem 3. Lebensmonat zugelassen; die Dosierungsempfehlungen in der Fachinformation sind:
  - Kurzinfusion (Initial): 1 µg Reproterolhydrochlorid/kg KG/min über 10 Minuten
  - Dauerinfusion: 0,2 µg Reproterolhydrochlorid/kg KG/min über 36–48 Stunden

In Österreich ist Reproterol nicht erhältlich, Salbutamol und Terbutalin (1-2 mg/24 Stunden als kontinuierliche Infusion) sind als Injektions- oder Infusionslösung erst ab 12 Jahren zugelassen.

- Magnesiumsulfat 25–50 mg/kg/Dosis (max 2g) über 20–30 min i.v., dann ggf. 15–25 mg/kg/Std.
  - Cave Bradykardie
- Theophyllin: nach Loading dose 0,5 mg–1 mg/kg/Std., Spiegelkontrolle 30 min nach Ende der Loading dose, Spiegel 10–20 mg/L.

## **6.10. Beatmung und High-Flow-Therapie**

### **6.10.1 Invasive Beatmung**

Die Indikation zur mechanischen Beatmung richtet sich nach dem klinischen Verlauf und dem Ausmaß der Hypoxämie und Hyperkapnie mit konsekutiver Azidose. Klinische Zeichen der unmittelbar bevorstehenden respiratorischen Erschöpfung sind paradoxe Atemexkursionen (Einziehung des Abdomens bei Inspiration, Vorwölbung bei Expiration), ausgeprägte Einziehungen über dem Jugulum, supraklavikulär und interkostal sowie Auftreten eines respiratorischen Alternans. Zur Intubation empfiehlt sich Ketamin bzw. S-Ketamin für die Sedation vor der Intubation, diese Substanzen stimulieren die Ausschüttung von Katecholaminen und haben wahrscheinlich einen direkten relaxierenden Effekt auf die Bronchialmuskulatur [363]. Die Beatmung ist wegen der hochgradigen Atemwegsobstruktion schwierig, da bei Aufrechterhaltung einer normalen alveolären Ventilation hohe Inspirationsdrücke notwendig sind. Diese führen häufig zu Hypotension und Barotrauma, vor allem besteht die Gefahr eines Pneumothorax. Hier wird die Strategie der „permissiven Hyperkapnie“ als Standardtherapie empfohlen, was bedeutet, dass eine Hyperkapnie toleriert wird, um hohe Inspirationsdrücke zu vermeiden. Weiterhin soll bei der künstlichen Beatmung die Expirationsdauer ausreichend lang sein, um eine Hyperinflation des Alveolarvolumens und damit eine Zunahme des Totraums zu vermeiden. Um den Atemwegswiderstand möglichst gering zu halten und damit auch die Expiration zu erleichtern, sollte der Tubusdurchmesser möglichst groß gewählt werden.

Bei intubierten Patienten ist gerade bei einer schweren Dyskrie die Bronchoskopie mit dem Absaugen der Sekretpfropfe eine entscheidende Maßnahme zur Stabilisierung der Erkrankung. Sie ist auch diagnostisch von Bedeutung, um nicht seltene Fälle eines endobronchialen Tumors, eines Fremdkörpers oder einer Malformation zu übersehen. Nach vorheriger Gabe von Prednisolon 50 mg i.v., topischer Lokalanästhesie und Vorinhalation über einen Vernebler mittels Sultanol oder Suprarenin ist die Bronchoskopie bei kurzer Untersuchungszeit durch einen erfahrenen Untersucher mit niedrigem Risiko möglich [364]. Bei nicht intubierten Patienten im Status asthmaticus auf der Intensivstation ist das Risiko der Bronchoskopie deutlich höher, dann müssen die Rahmenbedingungen einer raschen endobronchialen Intubation gegeben sein.

### 6.10.2 Nicht-invasive Beatmung (NIV)

Die NIV führt bei akuter ventilatorischer Insuffizienz im Rahmen einer exazerbierten COPD im Vergleich zur Standardtherapie zu einer verringerten Mortalität, einer geringeren Intubationsrate und einer verkürzten Krankenhausaufenthaltsdauer. Die Datenlage zur NIV bei der akuten respiratorischen Insuffizienz durch eine schwere Asthmaexazerbation ist weniger evident. Trotz einiger RCT, die eine Verbesserung der Lungenfunktion sowie eine Verkürzung der stationären Aufenthalte bzw. eine geringere Rate an stationären Aufnahmen belegen, wird die NIV aufgrund der geringen Fallzahlen in diesen Studien nicht uneingeschränkt, aber als Versuch bei Patienten mit schlechtem Ansprechen auf die medikamentöse Therapie empfohlen [365, 366]. So empfiehlt die aktuelle Leitlinie zur NIV bei akuter respiratorischer Insuffizienz, dass bei akuter hyperkapnischer Asthma-Exazerbation eine NIV entsprechend der Anwendungsempfehlungen der akut-exazerbierten COPD versucht werden: es wird auf diese aktuellen Empfehlungen verwiesen (Westhoff et al. 2023; in Vorbereitung). Eine wichtige Voraussetzung für die Anwendung der NIV beim schweren Asthmaanfall ist neben der Auswahl der geeigneten Patienten eine ausreichende Erfahrung des behandelnden Teams in dieser Therapie. Klinische Erfolgskriterien der NIV sind die Abnahme der Dyspnoe, eine Besserung der Vigilanz, eine Reduktion von Atem- sowie Herzfrequenz und ein ansteigender pH-Wert. Die NIV darf eine ggf. notwendige Intubation nicht verzögern. Innerhalb der ersten 2 Stunden soll sich der klinische Zustand des Patienten unter der NIV gebessert haben. Bleibt die Besserung aus, verschlechtert sich der Patient oder treten Kontraindikationen auf, erfolgt die unverzügliche Intubation [367]. Bezüglich der Kontraindikationen für die Durchführung einer NIV im Allgemeinen wird auf die Leitlinie verwiesen (Westhoff et al. 2023; in Vorbereitung).

Auch wenn die Evidenz für eine Akut-NIV bei Asthma anhand prospektiver randomisierter Studien unzureichend ist, liegen Daten einer großen Real-Life-Studie vor, die den Einsatz einer NIV bei schwerem akuten Asthma weiter differenzieren [368]. Über 25% der Patienten erhielten initial eine NIV, während 27% intubiert werden mussten. Von den NIV-Patienten mussten im Verlauf 22,3% der Patienten intubiert werden. Patienten mit NIV wurden seltener intubiert als andere Patienten und hatten eine niedrigere Krankenhaus-Mortalität, allerdings hatten Patienten mit NIV und sekundärer Intubationspflichtigkeit häufiger eine zusätzliche Pneumonie und/oder Sepsis. Somit gibt es Anhaltspunkte dafür, dass die NIV beim akuten Asthma-Anfall Vorteile hat, dass aber Vorsicht geboten ist, bei wesentlichen Komorbiditäten, die die Prognose beeinflussen können (wie eine Pneumonie oder eine Sepsis) [368].

Auch bei Kindern ist die NIV sinnvoll, mit denselben Caveats wie bei Erwachsenen [369, 370]. Die mangelnde Kooperationsfähigkeit macht die Anwendung beim Kleinkind schwieriger. Eine mögliche Einstellung bei Kindern für die NIV wäre: IPAP 10 cm H<sub>2</sub>O, EPAP 5 cm H<sub>2</sub>O. Auch bei Kindern wird die Beatmung mit niedrigen Atemfrequenzen, I:E-Verhältnissen von 1:3–1:5 und einem Atemminutenvolumen von <115ml/kg empfohlen, dabei kann das Tidalvolumen ca. 8–10ml/kg sein und der inspiratorische Fluss 4–10l/min. Der gewählte Modus ist von lokalen Gegebenheiten abhängig. Die Verwendung eines volumenkontrollierten Modus bringt theoretische Vorteile, ebenso ein druckregulierter/volumenkontrollierter Modus. Eine permissive Hypoventilation wird angestrebt. In extremen Situationen hat sich wegen der Kleinheit der Atemwege mit konsekutiver extremer Überblähung durch Auto-PEEP die expiratorische manuelle Thoraxkompression beim beatmeten Kind bewährt.

### 6.10.3 High-Flow-Therapie (HFT)

Bei der HFT wird ein erwärmtes und befeuchtetes Luft-Sauerstoff-Gas-Gemisch mit hoher inspiratorischer Flussrate in der Regel über großlumige Nasenkanülen dem Patienten zugeführt, wobei die Flussrate von bis 60 Liter pro Minute höher ist als bei der konventionellen Sauerstoffgabe [371]. Es sind die folgenden physiologischen Größen einstellbar:

- Temperatur
- Flussrate des Gasgemisches
- Inspiratorische Sauerstofffraktion ( $\text{FiO}_2$ )

In der Regel wird eine Temperatureinstellung von 37 Grad Celsius gewählt, Einstellungen von 31 bis 39 Grad sind aber möglich und erfolgen nach subjektiver Toleranz. Die wesentlichen physiologischen Effekte der HFT [372] sind in Kasten 6 dargestellt.

<i>Kasten 6: Effekte der High-Flow-Therapie (HFT)</i>	
Mukoziliäre Clearance	Optimierte Epithelfunktion Vermeidung einer Viskositäts-Alteration Erhalt der Zilien-Schlagfrequenz
Totrauma-Auswaschung	$\text{CO}_2$ -Auswaschung $\text{O}_2$ -Reservoir-Bildung
Verbesserung der Atemmechanik	Abnahme der Atemarbeit Verbesserung der Compliance Verbesserung des Gasaustausches Homogenisierung der alveolären Ventilation

Insbesondere die hohe Akzeptanz der HFT, verbunden mit der Fähigkeit, eine Abnahme einer Hyperkapnie zu erzielen, macht die HFT sehr attraktiv. Kürzlich haben Empfehlungen der ERS für viele Anwendungsbereiche der HFT bei akuter respiratorischer Insuffizienz eine positive Evidenz ausgesprochen [372]. Es liegen wenige Studiendaten für Asthma vor [373-375]: danach besteht in der Tat ein hohes Potenzial für die HFT bei Asthma. Weitere Studien sind aber notwendig, um klare Empfehlungen zu formulieren, insbesondere in Abhängigkeit der Ausgangssituation (hypoxämisches versus hyperkapnisches Atemversagen) und in Abgrenzung zu anderen etablierten nicht-invasiven Verfahren (konventionelle Sauerstoffgabe, NIV).

## 7 Arbeit und Asthma

**E69** Asthmasymptome des Erwachsenen sollten Anlass für eine eingehende Arbeitsanamnese sein, da in 9 – 25% der Fälle berufliche Auslöser vorliegen und deren Identifikation für die Therapie und Prävention bedeutsam ist.

**E70** Arbeitsplatzgrenzwerte von bekannten Asthmaauslösern sollen eingehalten werden.

**E71** Bei erhöhtem Erkrankungsrisiko (vorbestehende Atemwegsallergien, unspezifische bronchiale Hyperreagibilität) und Exposition gegenüber Auslösern des Berufsasthma sollten regelmäßige

arbeitsmedizinische Vorsorgeuntersuchungen (Surveillance) erfolgen; dies gilt insbesondere bei Vorliegen von unzureichenden arbeitshygienischen Maßnahmen.

- S14** Es gibt über 550 verschiedene Auslöser des Berufsasthma, wobei die Allergene im Vergleich zu den Irritantien leicht überwiegen.
- S15** Im Falle eines berufsbedingten Asthma ist die Karenz gegenüber der ursächlichen Noxe (das heißt ggf. Arbeitsplatzwechsel oder Umschulung) die erfolgversprechendste Therapiemaßnahme. Zum Erhalt der Lebensumstände, insbesondere in höherem Arbeitsalter, können auch Maßnahmen der Individualprävention einen Teilerfolg in der Asthmatherapie zeigen.

### **7.1 Berufswahl bei Jugendlichen mit Asthma**

Jugendliche mit Allergien und Asthma lassen sich in ihrer Berufswahl wenig durch ihre vorbestehende atopische Erkrankung beeinflussen [376-378]. Andererseits werden nur rund 10% von ihnen auch zu ihrer Berufswahl ärztlich beraten [379]. Dabei könnte eine Berufsberatung sowohl vorauseilenden Verzicht auf vermeintliche Risikoberufe reduzieren, als auch eine bessere Nutzung persönlicher Schutzmaßnahmen im Beruf fördern. Generell gilt: das alleinige Vorliegen einer allergischen Sensibilisierung gegenüber gängigen Aeroallergenen sowie eine unspezifische bronchiale Hyperreagibilität gehen zwar mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für das Neuauftreten von Asthma einher, reichen aber nicht als alleiniges Entscheidungskriterium [380]. Hierfür existieren inzwischen Prädiktionsrechner zur Beurteilung des Risikoprofils, die Web-basiert abgerufen werden können ([www.allergierisiko.de](http://www.allergierisiko.de)).

Bei bereits bestehendem Asthma bleibt die Beratung auch im Blick auf Risikoberufe ebenfalls eine individuelle, die verschiedene Aspekte einbezieht. Dazu gehören der Schweregrad des Asthma (lediglich Jugendlichen mit einem schweren Asthma sollte von einem Beruf mit Risikoprofil für Asthma grundsätzlich abgeraten werden), die stabile Kontrolle des Asthma unter suffizienter Dauertherapie, die Allergenexposition bzw. Schutzmöglichkeiten am angestrebten Arbeitsplatz, das allergische Sensibilisierungsprofil sowie die Flexibilität der Einsatzmöglichkeiten am Arbeitsplatz mit der Option, auch in weniger stark exponierten Stellen zu arbeiten [381]. Eine orientierende Übersicht zu Berufen mit verschiedenem Risiko bei Allergien der Atemwege und Asthma gibt Abbildung 8. Besteht bereits eine allergische Sensibilisierung gegen ein am angestrebten Arbeitsplatz vorhandenes Berufsallergen, ist ebenfalls von der Wahl dieses Berufes abzuraten, nicht jedoch bei einer Sensibilisierung gegen gängige Aeroallergene. Da Neuerkrankungen bzw. eine arbeitsplatzbedingte Verschlechterung des Asthma meist frühzeitig mit Beginn der Ausbildung auftreten, ist eine sorgfältige ärztliche Überwachung insbesondere der ersten 6-12 Monate wichtig [382].

Um Jugendlichen ausreichend Zeit zu gewähren, sich mit einer passenden Berufswahl auseinander zu setzen, sollte der Beratungsprozess nicht erst dann beginnen, wenn die Schulzeit zu Ende ist. Vielmehr sollten schon vor Verfestigung eines Berufswunsches erste Hinweise im Rahmen der kinderärztlichen Betreuung erfolgen. Sofern möglich sollte eine Arbeitsplatzzerprobung je nach Angebot als Praktikum, Grundbildungslehrgang, Förderungslehrgang, Berufsvorbereitungsjahr oder Berufsgrundbildungsjahr wahrgenommen werden. Auch auf die Angebote der Bundesagentur für Arbeit sowie Materialien der Fachgesellschaften (u.a. [www.gpau.de](http://www.gpau.de)) sollte hingewiesen und darauf zurückgegriffen werden.

Übersicht 1: Berufe* mit geringem Risiko bei Allergien der Atemwege und Asthma (Beispiele)	
<ul style="list-style-type: none"> <li>I Berufe im Büro, Verwaltung, Sekretariat</li> <li>I Kaufmännische Berufe</li> <li>I Berufe in der Wissenschaft</li> <li>I Technischer Zeichner</li> <li>I Pädagogische Berufe (z. B. Lehrer)</li> <li>I Soziale Berufe (z. B. Sozialarbeiter)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>I Therapeutische Berufe (z. B. Logopäde, Musiktherapeut)</li> <li>I IT-Berufe</li> <li>I Berufe im Bereich Journalismus, Nachrichten, Medien</li> <li>I Berufe in der Industrie (auch am Band) <b>ohne</b> Emissionen/Reizstoffe/Allergieauslöser</li> </ul>
Übersicht 2: Berufe* mit abschätzbarem Risiko bei Allergien der Atemwege und Asthma (Beispiele)	
<ul style="list-style-type: none"> <li>I Verkäufer im Einzelhandel</li> <li>I Lagerist</li> <li>I Berufe im Bereich Druckerei, Fotografie</li> <li>I Personal in Krankenhaus, Arztpraxis oder Apotheke</li> <li>I Berufe in Hauswirtschaft und Hotelbetrieben</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>I Berufe im Bereich Feinmechanik, Kfz-Mechanik, Elektromechanik</li> <li>I Gebäudereiniger</li> <li>I Maschinenführer im Baugewerbe</li> <li>I Berufe in der Industrie mit <b>geringen</b> Emissionen/Reizstoffen/Allergieauslösern</li> </ul>
Übersicht 3: Berufe* mit hohem Risiko bei Allergien der Atemwege und Asthma (Beispiele)	
<ul style="list-style-type: none"> <li>I Mehlverarbeitende Berufe (Bäckerei, Konditorei)</li> <li>I Berufe in der Gärtnerei, Floristik, Landwirtschaft</li> <li>I Schreinerei und andere holzverarbeitende Berufe</li> <li>I Berufe in der Tiermedizin, -pflege, Fischverarbeitung, Schlachtereier</li> <li>I Friseur, Kosmetiker</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>I Polsterer, Dekorateur</li> <li>I Lackierer</li> <li>I Zahntechniker</li> <li>I Berufe in der Abfallwirtschaft, Tiefbauarbeiter</li> <li>I Berufe in der Industrie mit <b>hohem</b> Vorkommen von Emissionen/Reizstoffen/Allergieauslösern</li> </ul>

Abb. 8: Berufswahl und Risiko von Allergie und Asthma.

## 7.2 Berufs-assoziierte Erkrankungen

9 bis 25 % der Fälle von Asthmaerkrankungen des Erwachsenen haben arbeitsbedingte Ursachen [383-386]. Tabelle 11 listet Arbeitsbereiche mit besonderer Gefährdung auf. Da im Einzelfall sich die arbeitsbedingte Genese der Erkrankung meist nicht auf den ersten Blick erschließt und mehrere kausale Komponenten möglich sind, ist bei jeder Asthmaerkrankung mittels einer eingehenden Arbeitsanamnese zu eruieren, ob arbeitsbedingte krankheitsauslösende oder eine vorbestehende Asthmaerkrankung verstärkende Noxen vorliegen (Abb. 9).

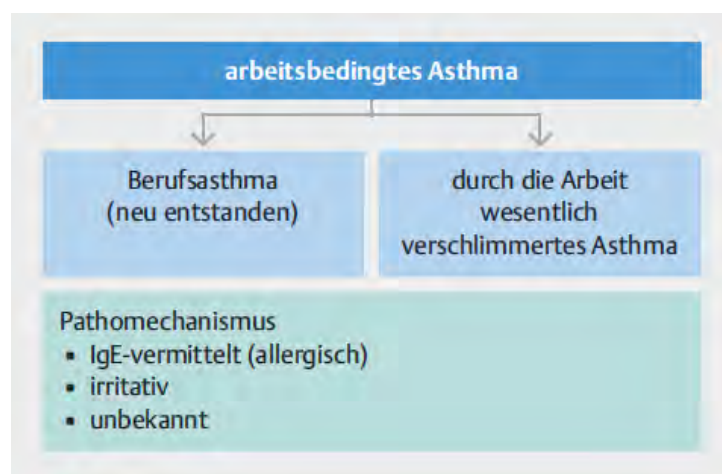


Abb. 9: Unterteilung des arbeitsbedingten Asthma und zugrundeliegende Pathomechanismen.

Gefährdung durch vorrangig allergisierend wirkende Arbeitsstoffe	Gefährdungen durch vorrangig chemisch-irritativ oder toxisch wirkende Arbeitsstoffe	Gefährdung durch Arbeitsstoffe mit vorrangig unbekanntem Pathomechanismus und durch Isocyanat-haltige Arbeitsstoffe
Bäckerei, Konditorei, Mühle, Gärtnerei, Plantagen-, Dock- und Lagerarbeit, Küchenbetriebe (enzymhaltige Fleischweichmacher, Nahrungsmittelaerosole), Obstverwertung, pharmazeutische Industrie, industrielle und Forschungs-Laboratorien, Veterinärwesen, Geflügelfarmen, Futter- und Nahrungsmittelindustrie, Imkerei	Polyurethanweichschaum- und -hartschaumherstellung, Lackiererei, Herstellung und Schweißen von PVC-Folien, -Platten und -Röhren, Lötarbeiten, Desinfektionsmittel-Einsatz, Galvanisierbetriebe, Metallveredelung, Zementherstellung und -verarbeitung, Schweißen, Färberei, Textil- und Friseurbetriebe, Desinfektions- und Reinigungsmittel, (endotoxinhaltige) Getreide- und Stallstäube	Sägerei, Kunststoffherstellung, Stallungen, Elektronikindustrie, chemische und pharmazeutische Industrie, Schweißen von PUR-lackierten oder PUR-beschichteten Teilen, Ein- oder Abbrennen von PUR-Lackschichten, Gießen in MDI-gefestigten Sandkernen oder anderen Formen, Thermisches Schneiden von Hartschaumplatten, mechanische Bearbeitung unter Hitzeeinwirkung von Isocyanat-verleimten Spanplatten, mechanische Bearbeitung und Konfektionierung nicht vollständig ausreagerter Polyurethanprodukte, Wohnungs- und Fahrzeugbrände, Be- und Entladen von Isocyanaten als Massengut. Außerdem Abgleich mit BGI 504-23h und BGI 504-23g sinnvoll. <i>(Meth-)Acrylate, Epoxidharze</i> Schaumstoffe (Weich-, Hart-, Integral-, Isolierschaumstoffe), Montageschäume und Verpackungsschäume, Dichtmassen (Fugendichtmassen), Lackrohstoffe, Beschichtungen, Cold-Box-Kerne, Gießharze und Klebstoffe/Schmelz-Klebstoffe.

Tab. 11: Arbeitsbereiche mit besonderer Gefährdung für die Entstehung eines arbeitsbedingten Asthma.

Man unterteilt in Abhängigkeit vom zugrunde liegenden Pathomechanismus das arbeitsbedingte Asthma in eine IgE-vermittelte allergische und in eine irritative Form, ferner eine weitere mit unbekanntem Pathomechanismus (Abb. 9). Die Wirkung von Isocyanaten kann auf einem allergologischen und/oder einem irritativen Wirkmechanismus beruhen. Das irritative Berufsasthma lässt sich in Abhängigkeit von der Expositionshöhe und -dauer in 3 Unterformen gliedern (Tab. 12). Eine IgE-vermittelte Genese ist dann wahrscheinlich, wenn eine Latenzperiode von mindestens mehreren Wochen zwischen Expositionsbeginn und Manifestation der Erkrankung liegt und wenn die Re-Exposition gegenüber niedrigen Schadstoffkonzentrationen zum Wiederauftreten der Symptomatik führt. Allerdings werden gleichartige Verläufe auch bei bestimmten Formen des irritativen Asthma („not so sudden onset of irritant asthma“, „low dose irritant asthma“; siehe Tabelle 12) und des Asthma mit unbekanntem Pathomechanismus gefunden [387]; diese Formen lassen sich aus umfangreichen Berufskrankheitenstatistiken und aus klinischen Erfahrungsberichten dokumentieren, eingehende wissenschaftliche Studien stehen hierzu aber noch aus. In der Unterform „Reactive Airways Dysfunction

Syndrome“ (RADS) des irritativen Berufsasthma kommt es nach meist einmaliger, oftmals unfallartiger, sehr hoher Exposition gegenüber einem irritativ wirkenden Rauch, Gas oder Dampf (z.B. Chlorgas) erstmals zu asthmatischen Beschwerden, die in Verbindung mit einer BHR Monate oder sogar Jahre persistieren. Voraussetzung für die Entstehung eines RADS sind erhebliche Überschreitungen der Luftgrenzwerte bzw. gesundheitsbasierter Richtwerte [388].

Neben dem genannten neu entstandenen Berufsasthma ist die arbeitsplatzbedingte Verschlimmerung eines vorbestehenden oder sich parallel entwickelnden nicht berufsbedingten Asthma ein häufiges Phänomen. Arbeitsplatzbezogene Asthmatrigger wie reizende Gase, Säurenebel, Chemikaliendämpfe können bei Patienten mit einem Asthma jedweder Ätiologie vermehrt zu Beschwerden, aber auch zu zunehmenden funktionellen Einschränkungen führen. Gerade bei schweren Verlaufsformen des Asthma im Erwachsenenalter spielen berufliche Auslöser eine wichtige und oft unterschätzte zusätzliche pathogenetische Rolle [389]. Insgesamt sind über 370 IgE-Antikörper-induzierende Allergene und 184 atemwegsreizende chemische Noxen als Verursacher des Berufsasthma beschrieben [390].

Untergruppe	Expositionshöhe	Expositionsdauer
Unfallartiges Inhalationstrauma (RADS)	Sehr hoch, AGW überschritten	< 1 Tag
Langsam entstehendes irritatives Berufsasthma durch Belastungen im Grenzwertbereich	Grenzwertig hoch, AGW-Bereich	> 1 Tag bis 4 Monate
Sehr langsam entstehendes irritatives Berufsasthma durch untergrenzwertige Belastung	Niedrig, < AGW	> 4 Monate bis viele Jahre

Tab. 12: Untergruppen des arbeitsbedingten irritativen Asthma.

### 10.1 Arbeitsmedizinische Vorsorgen

Personen, die aufgrund ihrer Vorgeschichte (z. B. bereits Vorliegen von Atemwegsallergien oder einer vorbestehenden unspezifischen bronchialen Hyperreagibilität) und/oder Exposition gegenüber potenziell Berufsasthma-auslösenden Noxen ein erhöhtes Krankheitsrisiko haben, sollten einer regelmäßigen Surveillance unterzogen werden (siehe Abbildung 10). Im Falle des Auftretens von Asthmasymptomen oder einer Sensibilisierung ist dann eine eingehende Diagnostik einschließlich Lungenfunktionsprüfung erforderlich (siehe unten).



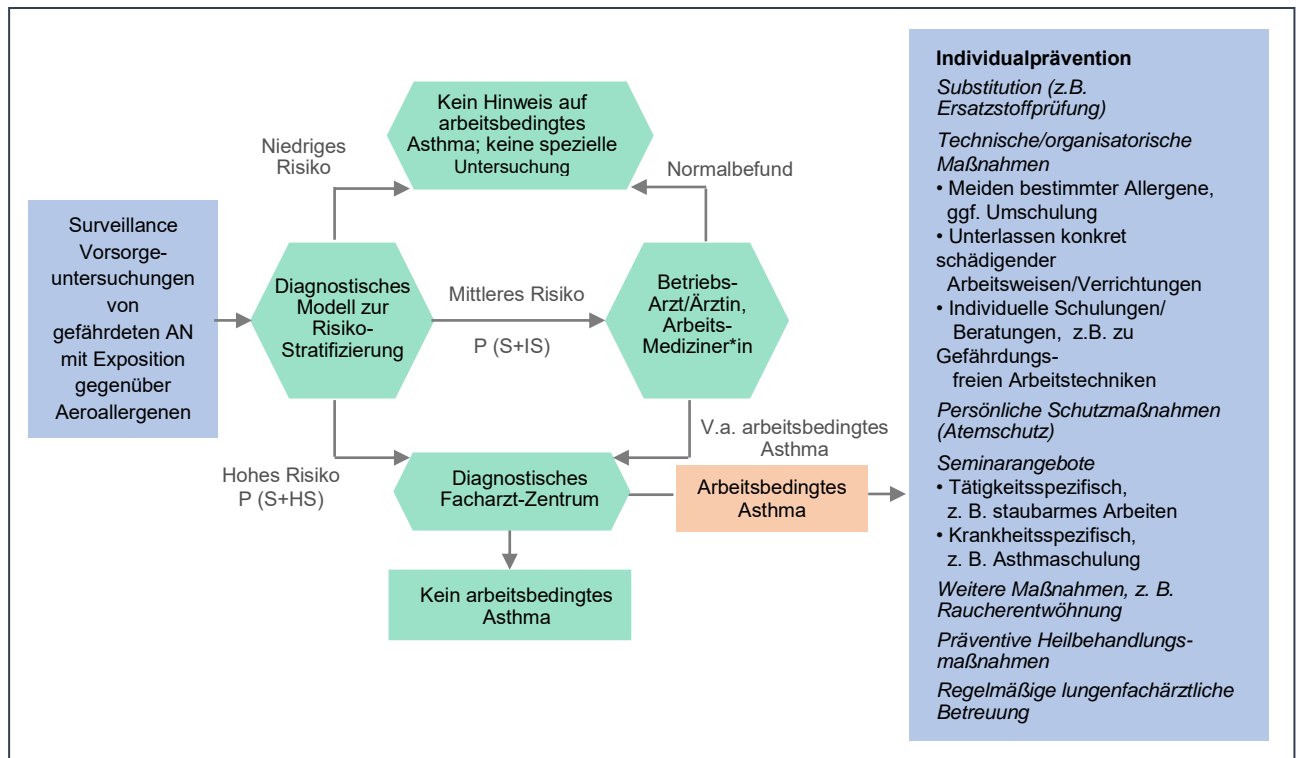


Abb.10 Surveillance (arbeitsmedizinische Vorsorgeuntersuchungen) von Asthma-gefährdeten Arbeitnehmern (AN) mit Stratifizierung des Procedere in Abhängigkeit vom Befund (Risiko-Score) Modifiziert nach [391-394]. Abkürzungen: S= Nachweis einer Sensibilisierung (z.B. Prickhauttest); P=positiver Befund; HS=stärker ausgeprägte Symptome; IS=mäßiggradig ausgeprägte Symptome.

## 10.2 Diagnostik bei Verdacht auf arbeitsbedingtes Asthma

### 10.2.1 Anamnese

Die Anamnese gibt oft Hinweise auf eine arbeitsbedingte Verursachung oder Triggerung der Asthmaerkrankung. Wichtig ist, ob sich die Asthmasymptome während Wochenenden und längerer arbeitsfreier Zeiten bessern und eine Verschlechterung bei Wiederaufnahme der Tätigkeit eintritt. Bei Erkrankungen durch hochmolekulare Auslöser (pflanzliche und tierische Allergene) ist die Treffsicherheit von Schlüsselsymptomen dabei deutlich höher als bei Erkrankungen durch niedermolekulare Auslöser, insbesondere zahlreiche Chemikalien [395].

### 10.2.2 Spezielle Arbeitsanamnese: Tätigkeitsbeschreibung

- jetzige Tätigkeitsbeschreibung
- frühere Tätigkeitsbeschreibungen lückenlos ab Schulabgang (einschließlich Wehrdienst, nicht versicherten Zeiten/Schwarzarbeit, Auslandseinsätzen etc.)
- für alle Zeiträume: Auflistung der Arbeitsvorgänge und -stoffe (Schemazeichnung/Fotos oft hilfreich, Nachbarschaftsexposition?)
- unfallartige Expositionen in der Vorgeschichte (z.B. bei Betriebsstörungen/Revisionen, Dämpfe, Verschütten größerer Chemikalienmengen?)
- Berücksichtigung des zeitlichen Verlaufs zwischen Expositionsbeginn und dem Auftreten der ersten Beschwerden. Beachtung der Krankheitsentwicklung nach Beendigung der Exposition.

### 10.2.3 Weitere potenzielle Risikofaktoren

- Raucheranamnese
- allergische Rhinokonjunktivitis oder Asthma in der Vorgeschichte
- allergische Erkrankungen in der Familienanamnese

### 10.2.4 Symptome

- Art
  - Rhinorrhoe, Konjunktivitis, Urtikaria
  - Husten, Kurzatmigkeit, Pfeifen, Giemen, thorakales Druckgefühl
  - systemische Symptome (v.a. Fieber, Schüttelfrost, Myalgien – aus differenzialdiagnostischen Überlegungen)
  - örtlicher, Tätigkeits- und Arbeitsstoffbezug
- zeitlicher Verlauf
  - Wie lange nach Beginn einer bestimmten Tätigkeit? Nach Verfahrenswechsel? Nach Wechsel eines Arbeitsstoffs?
  - Beschwerdebeginn unmittelbar bei Exposition nach Arbeitsanfang?
  - verzögerter Beschwerdebeginn 2–12 Stunden nach Tätigkeitsaufnahme oder erst nach Arbeitsende?
  - duale asthmatische Symptome?
  - Beschwerdefreiheit an arbeitsfreien Tagen, im Urlaub?

### 10.2.5 Klinische Befunde und Lungenfunktionsmessungen

Die klinischen Befunde weisen bei arbeitsbedingten Asthmaformen bis auf den Arbeitsbezug der Beschwerden und der Lungenfunktionseinschränkungen keine Besonderheiten gegenüber anderen Formen eines Asthma auf.

Ein normaler Lungenfunktionsbefund unter Ruhebedingungen in der Arztpraxis schließt ein Berufsasthma nicht aus. Noch während der bisherigen beruflichen Tätigkeit sollte eine unspezifische bronchiale Provokationstestung (Methacholin) durchgeführt werden. Ist die Basis-Lungenfunktion normal und keine unspezifische Atemwegempfindlichkeit (zum Zeitpunkt, an dem die betroffene Person am Arbeitsplatz noch exponiert ist!) objektivierbar, ist in den meisten Fällen ein (arbeitsbedingtes) Asthma unwahrscheinlich. Vorsicht ist geboten bei überzeugender Angabe arbeitsplatzbezogener Asthmaanfälle, ferner beim Isocyanat-Asthma, bei welchem eine unspezifische Atemwegsüberempfindlichkeit nicht selten fehlt. In solchen unklaren Fällen ist eine weitergehende Diagnostik erforderlich (siehe Abbildung 11).

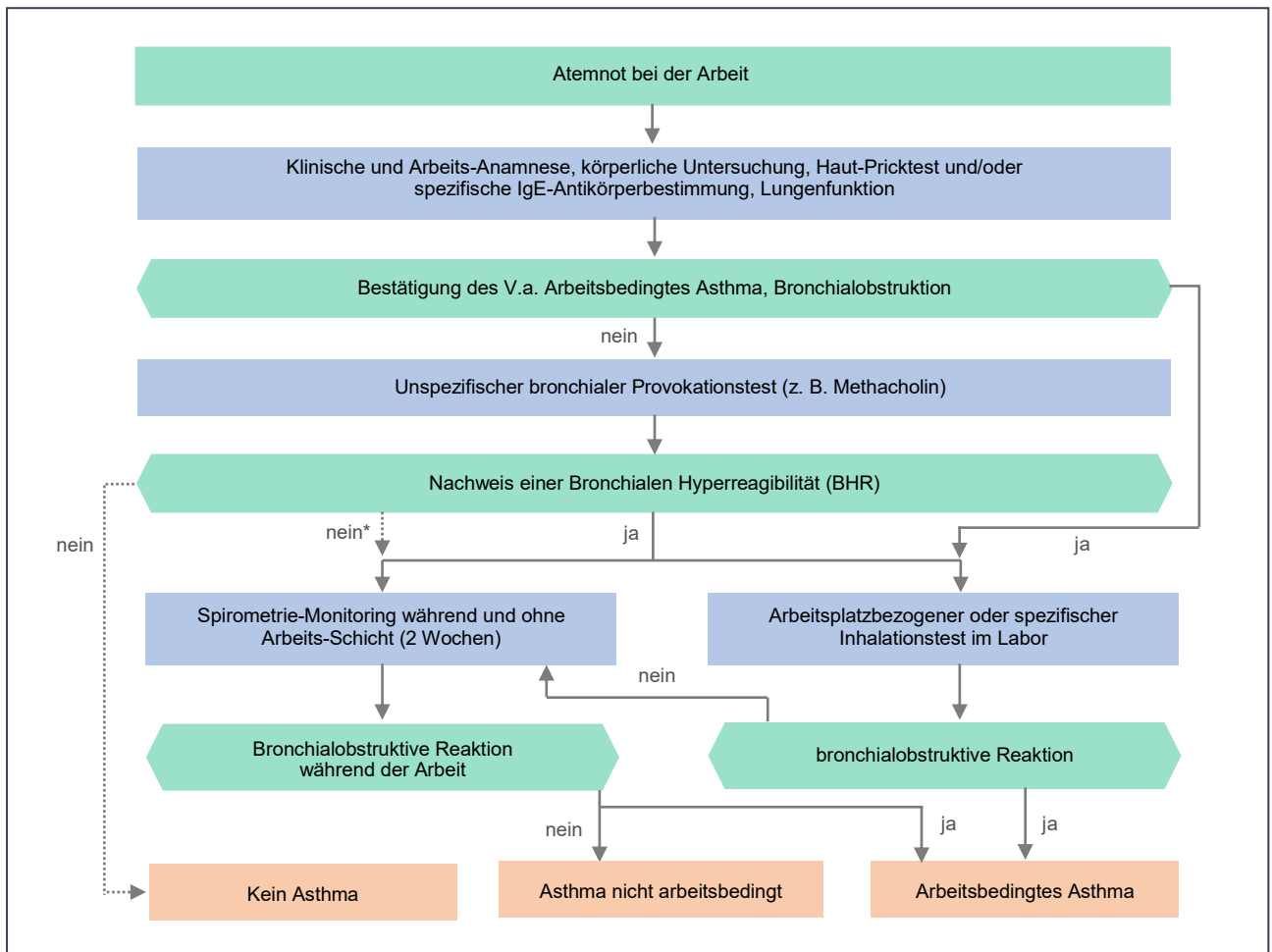


Abb. 11: Stufenschema zur Diagnostik des arbeitsbedingten Asthma.

Entscheidende Informationen über die ursächliche Noxe liefert oft die Dokumentation des Lungenfunktionsverlaufs. Dies erfolgt als serielles spirometrisches Monitoring vor, während und nach der als ursächlich angesehenen Arbeitsstoffexposition während Arbeitsschichten (Exposition) als auch Karenzphasen (Wochenende, Urlaub, Arbeitsunfähigkeit) über 2 bis 3 Wochen. Hierbei werden von den gut eingewiesenen und kooperierenden Probanden an etwa 4-5 Zeitpunkten am Tag (vor, zu Beginn, am Ende der Schicht, 1-2 mal in der Freizeit) Lungenfunktionsmessungen mithilfe portabler elektronischer Kleinspirometer vorgenommen.

Die longitudinale Bestimmung des FeNO und auch der Methacholin-Empfindlichkeit kann diagnostische Hinweise geben, insbesondere, wenn die unspezifische Atemwegempfindlichkeit nach einer Arbeitswoche mit einem sensibilisierenden Arbeitsstoff höher ist als nach einer längeren expositionsfreien Zeit (z. B. Urlaub). Ein FeNO-Anstieg von 13-17 ppb gilt als wegweisend [396-398].

Als Goldstandard der Sicherung der Diagnose eines allergischen Asthma gelten der spezifische inhalative Provokationstest mit Allergenextrakten und der arbeitsplatzbezogene Inhalationstest (AIT) mit dem als ursächlich angeschuldigten Arbeitsstoff. Zur Indikation, Durchführung und Interpretation wird auf die entsprechende S2k-Leitlinie verwiesen [399]. Auch für die nicht durch hohe Expositionen ausgelösten

Formen des irritativen Asthma gilt dies entsprechend. Für die Durchführung des AIT ist hohe Fachkompetenz und eingehende Erfahrung Voraussetzung [399].

### **10.2.6 Allergologische Diagnostik**

Die allergologische Vorsorgeuntersuchung von Risikopatienten und die Diagnostik von symptomatischen Arbeitnehmern beinhaltet Pricktestung mit ubiquitären und den am jeweiligen Arbeitsplatz vorliegenden speziellen beruflichen Allergenen. Die spezifische IgE-Bestimmung zum Suchen nach Sensibilisierungen gegenüber bestimmten Arbeitsstoffen ist hilfreich und für sehr viele, wenn auch nicht für alle in Frage kommenden Stoffe verfügbar. Es können im Prick-to-Prick oder im Reibtest auch Stoffe vom Arbeitsplatz auf eine IgE-vermittelte Reaktion (Quaddelbildung) in der Haut getestet werden. Hierbei ist jedoch auf eine irritationsfreie Konzentration zu achten, die durch Kontrolltestung an freiwilligen gesunden Testpersonen oder durch andere Untersuchungsstellen, deren Eignung für die gewünschte Untersuchung anerkannt ist, zu ermitteln ist. Die Bestimmung des Gesamt-IgE hilft nicht wesentlich weiter, denn es kann bei schmalen Sensibilisierungsspektrum normal und aufgrund anderer Erkrankungen (z. B. früherer Wurmbefall) erhöht sein und damit als „falsch negativer“ oder „falsch positiver“ Befund in die Irre führen.

### **10.2.7 Entzündungsmonitoring**

Die serielle Bestimmung des FeNO ist ein guter Parameter zum Monitoring der eosinophilen Atemwegsentzündung, dessen Wert nicht nur zur Verlaufsbeurteilung, sondern auch zur Kausalattribution eingesetzt werden kann (s.o.). Raucher zeigen hier allerdings im Mittel niedrige Werte, so dass FeNO hier seltener Zusatzinformationen erbringt. Eine Sputum-Eosinophilie kann durch hoch- wie auch teilweise durch niedermolekulare Asthmaauslöser hervorgerufen werden, ein Anstieg von über 3% nach Exposition gilt hier als wegweisend [400, 401]. Die Kombination der seriellen Lungenfunktionsuntersuchung mit dem Entzündungsmonitoring im Sputum ist geeignet, die Sensitivität der Diagnostik des arbeitsbedingten Asthma zu erhöhen.

### **10.3 Berufskrankheitenanzeige und Berufskrankheitsverfahren**

Jeder begründete Verdacht auf das Vorliegen einer Berufskrankheit, also auch eines arbeitsbedingt neu entstandenen oder wesentlich verschlimmerten vorbestehenden Asthma, muss vom Arzt dem Unfallversicherungsträger per Meldeformular mitgeteilt werden (alternativ dem staatlichen Gewerbearzt). Formulare sind im Internet erhältlich [695]. Die Unfallversicherung ermittelt daraufhin zunächst die stattgehabte Belastung und holt ärztliche Befundberichte ein. In der Regel folgt dann die Beauftragung einer erfahrenen ärztlichen, sachverständigen Person zur erforderlichen ergänzenden Diagnostik (siehe Abbildung 12) und Zusammenhangsbeurteilung. Die Einwirkungskausalität (unfallversicherte Person mit gefährdender Exposition/Tätigkeit) muss gegeben, das Krankheitsbild mit seinen Folgeschäden ebenfalls gesichert sein. Die Zusammenhänge zwischen der Exposition und dem Krankheitsbild und zwischen Letzterem und dem Folgeschaden müssen hinreichend wahrscheinlich sein.

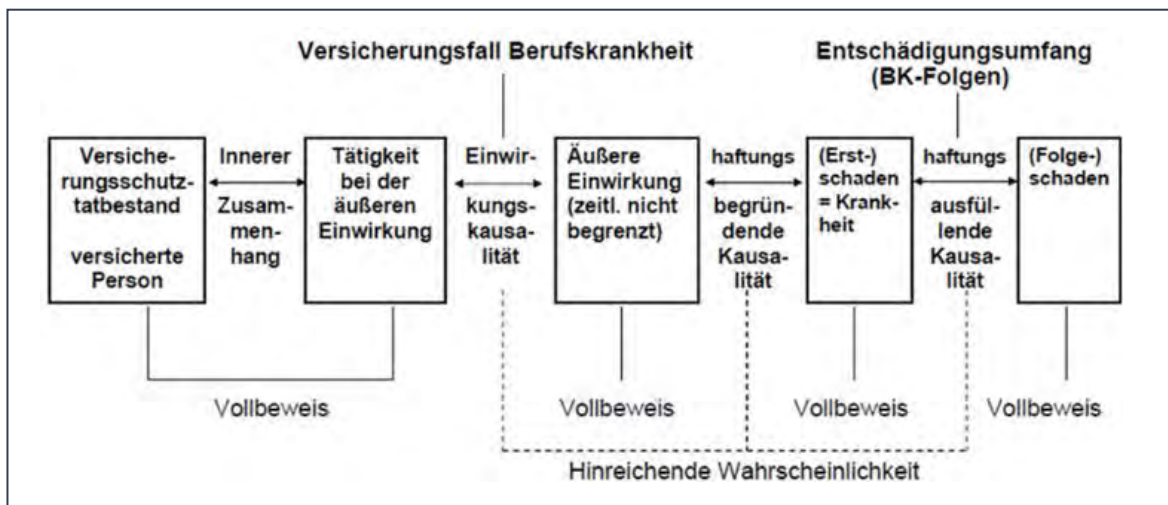


Abb.12: Ablauf des Begutachtungsverfahrens mit den zu beweisenden Parametern und dem als wahrscheinlich geforderten Zusammenhang zwischen gesicherter Einwirkungskausalität und der Krankheit mit ihrem Folgeschaden (Funktionsstörung) [394].

Vorrangig kommen 3 Berufskrankheiten der Anlage der Berufskrankheitenverordnung (BKV) in Betracht (Kasten 7). Die formale Voraussetzung für deren Anerkennung war bis zum 01.01.2021 die Aufgabe der schädigenden Exposition bzw. Tätigkeit, dieser sogenannte „Unterlassungszwang“ gilt seitdem nicht mehr. Oftmals gelingt es durch geeignete Karenzmaßnahmen im Betrieb unter Beteiligung des Unfallversicherungsträgers bereits Erkrankte an ihrem Arbeitsplatz zu halten, ohne dass eine weitere Gefährdung besteht. Rechtsgrundlage hierfür ist der §3 BKV: „Besteht für Versicherte die Gefahr, dass eine Berufskrankheit entsteht, wiederauflebt oder sich verschlimmert, haben die Unfallversicherungsträger dieser Gefahr mit allen geeigneten Mitteln entgegenzuwirken ...“. Auch finanzielle Unterstützung durch die Unfallversicherungsträger, zum Beispiel zur Ermöglichung eines früheren Eintritts in den Ruhestand durch sogenannten „Übergangsleistungen“, kann eine vollständige Karenz ermöglichen.

Kasten 7: In Zusammenhang mit Asthma relevante Berufskrankheiten	
BK Nr. 4301	„Durch allergisierende Stoffe verursachte obstruktive Atemwegserkrankungen (einschließlich Rhinopathie)“
BK Nr. 4302	„Durch chemisch-irritativ oder toxisch wirkende Stoffe verursachte obstruktive Atemwegserkrankungen“
BK Nr. 1315	„Erkrankungen durch Isocyanate“

#### 10.4 Verlauf, Prognose und Therapie

Die meisten Patienten, bei denen sich ein arbeitsbedingtes allergisches Asthma entwickelt, erleben dies in den ersten ein bis zwei Jahren nach Expositionsbeginn. Die Latenzperiode kann auch deutlich länger

sein, insbesondere bei den irritativen Asthmaformen. Bei einer allergischen Genese geht der Asthmanifestation häufig eine Rhinokonjunktivitis voraus.

Die Prognose des Berufsasthma ist oftmals ungünstig. Bei etwa 70% aller Patienten mit Berufsasthma persistiert die Symptomatik trotz Expositionskarenz, vielfach bleibt eine unspezifische Atemwegsüberempfindlichkeit bestehen [402]. Die medikamentöse Therapie ist nur in Verbindung mit einer konsequenten Karenz bzgl. des krankheitsauslösenden Agens sicher erfolgversprechend. Es ist wichtig, bei Verdacht auf ungünstige berufliche Einflüsse am Arbeitsplatz keine überstürzte Tätigkeitsaufgabe vorzunehmen, bevor nicht die Diagnostik sorgfältig und vollständig vorgenommen wurde. Die vollständige Tätigkeitsaufgabe ist jedoch mit erheblichen sozio-ökonomischen Folgen für die Betroffenen verbunden [403]. Daher entscheiden sich Betroffene oftmals dazu, im Beruf zu verbleiben und das Fortschreiten der Erkrankung durch technische, organisatorische und persönliche Präventionsmaßnahmen sowie weitere Maßnahmen der Individualprävention (s.o.) so weit wie möglich zu begrenzen.

### **10.5 Prävention**

Einen Überblick über die vorhandene aktuelle Literatur zur Effektivität von Präventionsmaßnahmen am Arbeitsplatz bei allergisch bedingtem Asthma auf Berufsstoffe liefern zwei Übersichtsarbeiten [404, 405]. In den Metaanalysen konnte gezeigt werden, dass die Aufgabe der schädigenden Tätigkeit zu einer Verbesserung der Asthmasymptome, Lungenfunktion und der BHR geführt hat, verglichen mit Personen, die unverändert allergenexponiert gearbeitet haben. Die Übersichtsarbeiten zeigten darüber hinaus, dass der Verbleib im Beruf bei Reduktion der Allergenexposition durch verschiedene betriebliche Präventionsmaßnahmen mit positiven gesundheitlichen Effekten im Vergleich zu einer unverändert fortgesetzten schädigenden Berufstätigkeit vergesellschaftet ist, wobei jedoch die komplette Allergenkarenz das beste Outcome zeigte [404]. Eine Reduktion der Allergenexposition führt zu einer Verringerung der Asthmasymptome und Verbesserung der Asthmakontrolle. Nur durch Allergenkarenz wird jedoch eine signifikant nachweisbare Verbesserung der Lungenfunktion erreicht; eine Reduktion der Exposition scheint nach der aktuellen Datenlage hierfür nicht auszureichen [405].

Das Schlüsselprinzip der Primärprävention des Berufsasthma ist somit die Vermeidung oder zumindest wesentliche Reduktion der Exposition gegenüber Asthmaauslösern [406]. Sekundärpräventive Maßnahmen beinhalten regelmäßige arbeitsmedizinische Vorsorgen in Risikobereichen und von Risikopersonen [391], die Frühdiagnostik bei arbeitsplatzbezogenen Atembeschwerden oder Sensibilisierungen. Wenn die Erkrankung gesichert ist, ist eine im Krankheitsverlauf frühzeitige Expositionskarenz der beste Prädiktor für eine gute Prognose [402, 406, 407]. Die Effizienz von Atemschutzgeräten ist nicht gesichert, sie sind allenfalls zur initialen und sofortigen Intervention sinnvoll. Entscheidet sich die betroffene Person trotz Erkrankung für einen Verbleib im Betrieb oder am Arbeitsplatz (aus wirtschaftlichen, persönlichen oder anderen Gründen), so soll ihr alle Möglichkeiten der Individualprävention angeboten werden, für eine Reduktion der Symptome und Gewährleistung einer guten Surveillance (Abb. 10) [392].

## 8 Asthma in der Schwangerschaft

- E72** Patientinnen mit Asthma sollen vor einer geplanten Schwangerschaft bzw. spätestens zu Beginn einer Schwangerschaft über den hohen Stellenwert einer guten Asthmakontrolle beraten werden.
- E73** Bei Frauen mit Asthma soll bei Kontrolluntersuchungen in der Schwangerschaft auch die Asthmakontrolle überprüft werden. Schwangere Patientinnen mit unzureichender Asthmakontrolle sollen in enger Abstimmung von Pneumologen und Gynäkologen gemeinsam betreut werden.
- E74** Die Langzeittherapie und die Bedarfstherapie des Asthma sollen während der Schwangerschaft in gewohnter Weise fortgeführt werden.
- E75** Die Reduktion einer effektiven Langzeittherapie, insbesondere der ICS-Dosen, sollte möglichst nicht während der Schwangerschaft, sondern besser nach der Geburt vorgenommen werden.
- E76** Eine Therapie mit Leukotrien-Rezeptor-Antagonisten soll während der Schwangerschaft nicht begonnen werden.
- E77** Eine Schwangerschaft gilt als Kontraindikation für den Beginn einer AIT. Die AIT kann bei guter Verträglichkeit während der Schwangerschaft fortgeführt werden.
- E78** Bei schwangeren Patientinnen mit einem Asthmaanfall soll die Sauerstoffsättigung umgehend bestimmt und bei erniedrigten Werten eine Sauerstoffbehandlung frühzeitig eingeleitet werden (Zielsättigung: SaO<sub>2</sub> > 92%) und eine Überwachung des Feten erfolgen.
- E79** Asthma soll nicht als primäre Indikation für eine Sectio oder als Begründung für diese herangezogen werden.
- E80** Bei Frauen mit Asthma soll Oxitocin als Mittel der ersten Wahl für eine etwaige Geburtseinleitung und Behandlung der postpartalen Uterusatonie verabreicht werden.
- S16** Bei einer guten Kontrolle des Asthma in der gesamten Schwangerschaft ist die perinatale Prognose der Kinder denen von nicht asthmatischen Müttern vergleichbar.

Die physiologischen Veränderungen während der Schwangerschaft können den Asthma-Verlauf sowohl positiv als auch negativ beeinflussen. In etwa einem Drittel der Fälle verbessern sich die Asthma-Symptome, bei einem weiteren Drittel tritt keine Änderung auf, in ebenfalls etwa einem Drittel verschlechtert sich die Symptomatik, insbesondere bei weiblichen Foeten [408-410]. Exazerbationen können in der Schwangerschaft gehäuft auftreten, insbesondere am Ende des 2. Trimenons [411]. Als Ursachen für Exazerbationen und eine schlechte Asthma-Kontrolle kommen mechanische, hormonelle und immunologische Veränderungen während der Schwangerschaft in Betracht, aber auch die Reduktion der notwendigen Asthma-Medikation, insbesondere der Corticosteroide, durch die Schwangere und/oder die behandelnden Ärzte infolge von Verunsicherungen über potentielle Gefahren der Asthmamedikamente [412]. Schwangere mit Asthma zeigen sich besonders anfällig gegen über viral bedingten Atemwegsinfekten [413]. Infekte [413] und eine schlechte Asthma-Kontrolle können zu Komplikationen in der Schwangerschaft und in der Entwicklung des Foeten führen. So finden sich bei Schwangeren mit Asthma höhere Raten an Präeklampsie, Schwangerschaftsdiabetes,

Plazentaablösung, Plazenta prävia und Frühgeburten [414]. Ein unkontrolliertes Asthma der Schwangeren ist für den Foeten mit einem erhöhten Komplikationsrisiko verbunden, wie intrauteriner Wachstumshemmung, vaginalen Blutungen, Frühgeburt und Hypoxie des Neugeborenen [411, 414]. Wenn das Asthma während der Schwangerschaft gut kontrolliert ist, ist das Risiko mütterlicher und fetaler Komplikationen gegenüber Schwangeren ohne Asthma nicht oder allenfalls gering erhöht [415]. Daher kommt einer guten Asthma-Kontrolle in der Schwangerschaft zur Vermeidung von Exazerbationen und Komplikationen große Bedeutung zu.

### **8.1 Beratung**

Zu Beginn einer Schwangerschaft sollte ein Beratungsgespräch zur Bedeutung und Sicherheit der während der Schwangerschaft fortzuführenden Asthmatherapie mit dem Ziel einer guten Asthma-Kontrolle angeboten werden. Chronischer Zigarettenkonsum führt bei rauchenden Schwangeren zu ungünstigen Auswirkungen auf den Foeten bzw. das Kind (Reduktion der neonatalen Immunfunktion, erhöhtes Risiko für plötzlichen Kindstod, niedriges Geburtsgewicht, Frühgeburt, Lungenfunktions-einschränkungen, höhere Rate an Atemwegsinfektionen, psychische Auffälligkeiten, Asthma). Zudem ist die Gefahr größer für eine Plazentaablösung, eine Plazenta praevia und Uterusblutungen [416, 417]. Der Nutzen einer Raucherentwöhnung steht daher für die werdende Mutter und das werdende Kind außer Frage [418]. Schwangere mit Asthma haben oft Sorge vor einer Allergie- bzw. Asthmaentwicklung beim Neugeborenen: bezüglich sinnvoller präventiver Maßnahmen wird auf die aktuelle Leitlinie Allergieprävention verwiesen [46].

### **8.2 Kontrolluntersuchungen**

Schwangere mit Asthma sollten engmaschig kontrolliert werden, um bei jeder Verlaufsänderung die Therapie angemessen anpassen zu können. Neben der Anamnese, der Ermittlung der Asthmakontrolle und der klinischen Untersuchung können die Lungenfunktionsprüfung, das FeNO [126] und eventuell die Blutgasanalyse eingesetzt werden. Auch die Überprüfung der Asthma-Medikation durch kompetente Apotheker kann hilfreich sein [419]. Bei schwerem Asthma wird eine engmaschige Überwachung auch des Ungeborenen empfohlen. Frauen mit schlecht einstellbarem Asthma sollten vom Pneumologen und Gynäkologen gemeinsam in enger Abstimmung betreut werden.

### **8.3 Pharmakotherapie**

Ein unkontrolliertes Asthma schadet der Schwangeren und dem ungeborenen Kind. Die Gefahren einer unzureichenden Asthma-Kontrolle überwiegen bei weitem befürchtete Medikamentennebenwirkungen, die eher überschätzt werden und zu unzureichender Therapieadhärenz Anlass geben. Für die Asthmabehandlung gelten folgende allgemeine Empfehlungen:

- Optimierte Patientenbetreuung durch Pneumologen und Gynäkologen
- Strukturierte Patientenschulung
- Leitliniengerechte Asthmatherapie.

Da der Foetus in einer Umgebung niedriger Sauerstoffpartialdrücke aufwächst, stellt der Asthmaanfall sowohl für die Schwangere als auch für das ungeborene Kind einen Notfall dar und ist im Krankenhaus unter foetalem Monitoring zu behandeln. Im Anfall ist eine (meist nasale) Sauerstoffgabe zur Vermeidung einer Hypoxämie obligat. Die Asthma-Basistherapie sollte nicht wegen des Eintritts einer



Schwangerschaft geändert werden. Der Einsatz von ICS, Beta-2-Sympathomimetika, Montelukast oder Theophyllin ist nicht mit einer erhöhten Inzidenz von foetalen Abnormitäten assoziiert [420]. Die Inhalation von ICS beugt Asthma-Exazerbationen in der Schwangerschaft vor [421, 422], das Absetzen von ICS während der Schwangerschaft ist hingegen ein signifikanter Risikofaktor für das Auftreten von Exazerbationen [411]. Bei Abwägung der Evidenz für ungünstige Auswirkungen von Exazerbationen und der Sicherheit üblicher Dosierungen von ICS und LABA sollte die Asthmabehandlung während der Schwangerschaft besser nicht mit einer Dosisreduktion dieser Substanzen einhergehen [420]. Der Einsatz von monoklonalen Antikörpern (Biologika) während der Schwangerschaft kann aufgrund der schwachen Datenlage nicht mit hinreichender Validität bewertet werden [423]. Es wird daher empfohlen, auf den Einsatz während der Schwangerschaft, wenn möglich, zu verzichten: eine individuelle Abwägung der Risiken gemeinsam mit der Patientin ist jedoch geboten [424]. In einer großen Registerstudie wurden unter Therapie mit Omalizumab in der Schwangerschaft keine kongenitalen Malformationen bei den Neugeborenen beobachtet [425, 426]: laut Fachinformation kann daher eine Therapie mit Omalizumab während der Schwangerschaft in Betracht gezogen werden. Zur Risikoeinschätzung der medikamentösen Therapie des Asthma in der Schwangerschaft wird außerdem auf das Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxizität der Charité-Universitätsmedizin in Berlin ([www.embryotox.de](http://www.embryotox.de)) verwiesen.

#### **8.4 Allergen-Immuntherapie (AIT)**

Zur AIT während der Schwangerschaft gibt es keine verlässlichen Daten. Eine AIT sollte aufgrund des möglichen Auftretens von systemischen Reaktionen nicht während der Schwangerschaft begonnen, kann aber bei guter Verträglichkeit und bei bisher problemlosem Verlauf der AIT während der Schwangerschaft fortgesetzt werden. Dies gilt insbesondere für die AIT bei Hymenopterenallergie [53].

#### **8.5 Schutzimpfungen**

Wegen unzureichender Daten bezüglich des Einsatzes der Influenza- und Pneumokokkenschutzimpfung während der Schwangerschaft sollten diese Impfungen möglichst vor Beginn einer Schwangerschaft durchgeführt werden.

#### **8.6 Behandlung von Atemwegsinfekten**

Pulmonale Infekte sind bei Schwangeren mit Asthma häufig. Bei den meist viralen Infekten ist der Einsatz von Antibiotika nicht erforderlich. Da durch den Einsatz von Antibiotika das Risiko eines Asthma für die Nachkommen möglicherweise erhöht ist [427], sollte die Gabe von Antibiotika auf die notwendigen Indikationen beschränkt werden. Vorgeschlagen werden Penicilline und Cephalosporine für den Einsatz während der Schwangerschaft, wenn keine Allergien oder Unverträglichkeiten gegenüber diesen Substanzen bekannt sind [427]. Erythromycin erscheint sicher, kann aber gastrointestinale Nebenwirkungen, insbesondere Übelkeit hervorrufen. Aminoglykoside sollten wegen ihrer Oto- und Nephrotoxizität, Tetracycline wegen ihrer wachstumshemmenden Effekte sowie Chinolone wegen der Auslösung von Knochendefekten vermieden werden.

### **8.7 Behandlung des Asthmaanfalls**

Die medikamentöse Therapie des Asthmaanfalls in der Schwangerschaft sollte wie bei Nicht-Schwangeren erfolgen, eine Untertherapie aus Furcht vor unerwünschten Effekten der Medikation ist zu vermeiden [411]. Ein schwerer Asthmaanfall in der Schwangerschaft soll immer als stationär zu behandelnder Notfall - in der zweiten Schwangerschaftshälfte unter Konsultation eines Gynäkologen - angesehen werden. Um eine Hypoxie des Foeten zu vermeiden, ist der frühzeitige Einsatz von FABA, systemischen Glucocorticosteroiden und von Sauerstoff zu empfehlen mit dem Ziel, eine Sauerstoffsättigung von mindestens 92% [428] und einen PaCO<sub>2</sub> von weniger als 35 mmHg zur Verbesserung der foetalen Sauerstoff-Utilisation zu erreichen. In schweren Fällen können bei entsprechender Indikation inhalativ Ipratropiumbromid und intravenös Beta-2-Sympathomimetika eingesetzt werden.

### **8.8 Management während der Geburt**

Die Empfehlung, Asthma als Indikation für eine Sectio oder als Begründung für diese anzusehen, ist unbegründet. Asthmaanfälle während der Entbindung sind selten. Einen Schutz vor Asthmaanfällen bietet neben der während der Geburt angewandten Langzeittherapie auch die endogene Cortisolproduktion. Gemäß S3-Leitlinie Allergieprävention [46] gibt es Hinweise dafür, dass eine Sectio das zukünftige Risiko für Allergien bei den Kindern erhöhen kann. Eine während der Entbindung auftretende Hyperventilation kann zu einer Bronchokonstriktion führen, die durch Inhalation von SABA behandelt werden kann. Falls die Schwangere mit Asthma präpartal mit mehr als 7,5 mg Prednisolon/Tag über einen Zeitraum von mehr als 2 Wochen behandelt wurde, ist bei der Entbindung die parenterale Applikation von 100 mg Hydrocortison in 6- bis 8-stündigen Abständen zu empfehlen. Falls eine Narkose erforderlich ist, ist eine Regionalanästhesie gegenüber einer Vollnarkose zu bevorzugen. Empfehlenswert zur Anästhesie sind Fentanyl, zur Narkose Propofol und Ketamin. Zur intrapartalen Wehenhemmung können Beta-2-Sympathomimetika wie bei Schwangeren ohne Asthma eingesetzt werden. Für die Behandlung einer vorzeitigen Wehentätigkeit kann der Oxytocinantagonist Atosiban aufgrund geringer Nebenwirkungen auch bei Schwangeren mit Asthma eingesetzt werden. Falls hohe Dosen von SABA während der letzten 48 Stunden vor der Entbindung eingesetzt wurden, kann eine neonatale Hypoglykämie auftreten, insbesondere bei Frühgeborenen. Daher sollte bei diesen Babies innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Geburt der Blutzucker kontrolliert werden.

### **8.9 Geburtseinleitung bei Asthma**

Bei einer Geburtseinleitung mit Prostaglandinen ist deren bronchokonstriktorische Wirkung zu berücksichtigen. In der medikamentösen Therapie der postpartalen Uterusatonie ist Oxytocin das Medikament der ersten Wahl. Prostaglandin F<sub>2a</sub> und Sulproston sind bei Asthma kontraindiziert.

### **8.10 Stillzeit**

Die zur Behandlung von Asthma angewandten Medikamente können auch bei stillenden Müttern eingesetzt werden. Der in der Muttermilch gefundene Anteil einer intravenösen oder oralen Prednisolgabe beträgt weniger als 0,1%. Damit wird der gestillte Säugling nur minimalen Steroidmengen und damit keinem klinisch bedeutsamen Risiko ausgesetzt.

## 9 Komorbiditäten

- E81** Bei Patienten mit Asthma sollte an eine Refluxerkrankung gedacht und diese diagnostiziert werden. Nur eine symptomatische Refluxerkrankung soll behandelt werden.
- E82** Asthma und obstruktives Schlafapnoe-Hypopnoe-Syndrom (OSAHS) sind in epidemiologischen Studien miteinander assoziiert. Bei Patienten mit Asthma sollte die Schlafapnoe leitliniengerecht behandelt werden.
- E83** Adipositas und Asthma sind in epidemiologischen Studien miteinander assoziiert. Die Therapie einer begleitenden Adipositas soll mit verschiedenen Modalitäten durchgeführt werden, um eine Verbesserung der Asthmakontrolle zu erreichen.
- E84** Bei Patienten mit Asthma und bei Patienten mit chronischer Rhinosinusitis sollte immer nach der jeweiligen Komorbidität gesucht werden.
- E85** Im Rahmen der Primärprävention des Asthma soll bei Kindern die Indikation zur Allergen-Immuntherapie geprüft werden.
- E86** In Anamnese und Behandlungskonzept des Asthma sollten psychische Komorbiditäten und psychosoziale Problemkonstellationen berücksichtigt werden und ggf. psychologische bzw. psychotherapeutische Hilfen angeboten werden.
- S17** Dysfunktionale Atmung (z. B. Vocal cord dysfunction, VCD) und Asthma sind in epidemiologischen Studien miteinander assoziiert bzw. schwierig gegeneinander abzugrenzen. Eine dysfunktionale Atmung ist als möglicher aggravierender Faktor bei schwierigem Asthma zu berücksichtigen.
- S18** Asthma und Psyche stehen untrennbar in einem vielfältigen Zusammenhang. In der Diagnostik und Therapie gilt es, diesen Zusammenhang (ICF-orientiert) im Sinne des bio-psycho-sozialen Krankheitsmodells für die Patienten und die Familien transparent und nutzbar zu machen. Die Erfassung der psychosozialen Einfluss- und Belastungsfaktoren schafft das Verständnis für die individuelle Bedeutungsgebung von Symptomen und ist gleichzeitig eine wesentliche Voraussetzung für eine stabile Therapie-Adhärenz.

Die Erkrankung Asthma ist oft mit typischen somatischen Komorbiditäten und/oder psychischen Besonderheiten vergesellschaftet, die im Folgenden dargelegt werden sollten. Die Behandlung von Komorbiditäten ist wesentlicher Bestandteil des Asthma-Managements [429].

### 9.1 Reflux

In mehreren großen epidemiologischen Studien konnte gezeigt werden, dass Asthma und gastroösophagealer Reflux miteinander assoziiert sind. Die Prävalenz von Reflux ist bei asthmatischen Patienten etwa 1,5 bis 2 Mal höher als bei nicht asthmatischen Patienten [430, 431]. Daher sollte bei Patienten mit Asthma auch an eine Reflux-Erkrankung gedacht und diese diagnostiziert werden. Eine symptomatische Reflux-Erkrankung sollte adäquat behandelt werden. Die Behandlung eines asymptomatischen Refluxes kann nach evidenzbasierten Kriterien nicht empfohlen werden [432-435].

## **9.2 Adipositas**

Adipositas und Asthma sind in epidemiologischen Studien miteinander assoziiert, eine Adipositas geht mit vermehrter Atemwegsentzündung [436], BHR [437, 438] und schlechterer Asthmakontrolle einher [439-443], wobei Frauen hier empfindlicher zu sein scheinen [444]. Bei Kindern spielt vor allem eine stammbetonte Adipositas eine Rolle [445], das Ansprechen auf ICS ist vermindert [446]. Insulinresistenz ist ein zusätzlicher Faktor in der Interaktion zwischen Adipositas und Asthma [447]. Die Behandlung einer ausgeprägten Adipositas durch bariatrische Therapie hat einen positiven Effekt auf die Kontrolle eines Asthma [448].

## **9.3 Obstruktives Schlafapnoe-Hypopnoesyndrom (OSAHS)**

Asthma und OSAHS sind in epidemiologischen Studien miteinander assoziiert, OSAHS ist eine mögliche Ursache für eine schlechte Asthmakontrolle [449, 450]. Gemäß schlafmedizinischer Leitlinien sollte die symptomatische Schlafapnoe diagnostiziert und behandelt werden [451]. Die Behandlung einer asymptomatischen Schlafapnoe zur Verbesserung Asthma-bezogener Zielparameter ist durch Daten nicht ausreichend belegt.

## **9.4 Endokrinologische Störungen**

Ein niedriger Vitamin-D-Spiegel und Asthma, insbesondere schweres Asthma, sind in epidemiologischen Studien miteinander assoziiert [452]. Vitamin-D-Supplementierung verbessert aber nicht die Asthma-Kontrolle, weder bei Kindern [453] noch bei Erwachsenen [39]. Bei Patienten mit Zustand nach langjähriger Prednisolontherapie kommt es oft zu einer tertiären Nebenniereninsuffizienz, diese ist im Kapitel 4.5.2 dargelegt.

## **9.5 COPD**

Bei den zahlreichen Phänotypen von obstruktiven Atemwegs- und Lungenerkrankungen gibt es zunehmend Hinweise dafür, dass die Schnittmenge von COPD und Asthma klinisch relevant ist. Zudem können bei einigen Patienten gleichzeitig typische COPD-Charakteristika und typische Asthma-Charakteristika auftreten [454]. Der zwischenzeitlich vorgeschlagene Terminus „Asthma-COPD-Overlap“ („ACO“) wurde jedoch wieder verlassen, da der Begriff zu unscharf definiert ist und sich auf eine Vielzahl von Überlappungen unterschiedlicher Charakteristika anwenden lässt. Die große Bandbreite der berichteten Prävalenz einer Ko-Existenz von Asthma und COPD ist Folge der heterogenen Definitionen, welche für die jeweiligen Untersuchungen verwendet wurden [455, 456]. Die klinische Relevanz des gemeinsamen Auftretens eines Asthma und einer COPD ergibt sich aus einer Vielzahl an Daten, die eine erhöhte Symptomlast, vermehrte Exazerbationen und vermehrte Hospitalisierungen bei solchen Individuen feststellen, die unter beiden Erkrankungen leiden [457]. Darüber hinaus gibt es Anzeichen dafür, dass diese Patienten auch eine gegenüber den beiden Einzelerkrankungen erhöhte Mortalität aufweisen [458]. Bezüglich der Therapie gibt es Hinweise dafür, dass COPD mit einer begleitenden asthmatischen Komponente durch ein besseres Ansprechen auf ICS gekennzeichnet ist [459]. Deutlich erhöhte Bluteosinophilenzahlen [460] und/oder erhöhtes FeNO [461] können, in Zusammenschau mit anamnestischen Hinweisen, Indikatoren für eine Asthma-Komponente bei einer COPD sein.

## 9.6 Allergische Rhinitis und chronische Rhinosinusitis

Asthma und chronisch-entzündliche Erkrankungen der oberen Atemwege (EOA) sind häufig miteinander vergesellschaftet [462]. Mehr als 80% der Patienten mit Asthma haben eine EOA und bis zu 40% der Patienten mit EOA ein koexistierendes Asthma [463]. Daher sollte bei Patienten mit Asthma immer auch eine Beteiligung der oberen Atemwege abgeklärt werden (sowie umgekehrt) [463]. Abzugrenzen ist die allergische Rhinitis (AR), welche mit Allergien gegen typische Aeroallergene einhergeht und oft mit einem Asthma mit Erkrankungsbeginn in der Kindheit oder Jugend (Early-onset Asthma) assoziiert ist [49], von der chronischen Rhinosinusitis (CRS), welche meist keine allergische Ursache hat und oft mit einem Adult-onset Asthma vergesellschaftet ist [70]. Die CRS wird unterschieden in eine Erkrankung ohne Nasenpolypen (sine polyposis nasi, CRSsNP) und mit Nasenpolypen (with polyposis nasi, CRSwNP) [464]. Einige Autoren gehen so weit, bestimmte Untergruppen von Asthma, AR und CRS nicht als getrennte Erkrankungen zu definieren, sondern als Schleimhauterkrankungen mit gleichartiger Pathophysiologie im Bereich der oberen und unteren Atemwege („United Airways“-Konzept) [465]. Entzündliche Erkrankungen im Bereich der oberen und unteren Atemwege können IgE-vermittelt auftreten und durch identische Trigger (Allergene oder Erreger) ausgelöst werden [49]. Bei der Kombination aus CRSwNP und Asthma können nicht-allergische Typ-2-Entzündungsvorgänge sowohl in den unteren und als auch in den oberen Atemwegen (und z. T. auch im Mittelohr) auftreten.

Erkrankungen der oberen Atemwege sind ein Risikofaktor für die Entstehung eines Asthma bzw. können den Verlauf eines Asthma negativ beeinflussen und sollten daher adäquat diagnostiziert und therapiert werden. Oft geht die Entwicklung einer AR der Asthmaentstehung voraus, in 25% entwickeln sich AR und Asthma gleichzeitig [463]. Eine finnische Zwillingsstudie zeigte, dass männliche EOA-Patienten ein 4-fach höheres Risiko für eine Asthmaentstehung hatten, die weiblichen ein 6-fach höheres Risiko [466]. Auch unabhängig von der Atopie als gemeinsame Grundlage waren EOA und Asthma statistisch hochsignifikant verbunden [467]. Bei 4-jährigen Kindern mit dem gleichzeitigen Auftreten von Asthma, AR und Ekzemen konnte eine IgE-vermittelte Erkrankung nur bei 38% der Kinder nachgewiesen werden, weshalb weitere Mechanismen für die hohe Komorbidität der Erkrankung angenommen werden [468].

Bei der Mehrzahl der Patienten mit manifester AR, aber ohne klinisches Asthma, findet sich eine BHR und ein (bei normwertiger FEV<sub>1</sub>) positiver Bronchospasmolyse-Test [469, 470]. Nach nasaler Allergenprovokation kommt es zur Einwanderung von Eosinophilen in die Bronchien, umgekehrt führen bronchiale Allergenprovokationen bei nicht asthmatischen Patienten mit AR auch zu einer inflammatorischen Veränderung der Nasenschleimhaut [471, 472]. Auch bei Asthmapatienten ohne EOA sind erhöhte Eosinophilenzahlen in nasalen Biopsien nachweisbar [473].

Leitlinien empfehlen topische nasale Glucocorticoide als Basis der Therapie einer AR und CRS [463]. Die Therapie einer AR bzw. einer CRS oder eines Asthma können die jeweils andere koexistente Erkrankung positiv beeinflussen hinsichtlich Symptomatik, Krankheitskosten, Exazerbationen, Notfallbesuchen oder Arbeitsausfällen [463]. Die AR-Behandlung mit topischen Steroiden bei Patienten mit Asthma kann Krankheitskosten, Krankenhauseinweisungen und Notfallbehandlungen reduzieren [474, 475]. Während H<sub>1</sub>-Antihistaminika zu den Standardtherapeutika in der Therapie der AR gehören, spielen sie in der Behandlung von Asthma keine Rolle [463]. Zur Behandlung einer trotz topischer nasaler Steroidtherapie unkontrollierten CRSwNP [464] sind folgende Biologika zugelassen: Dupilumab [73],

Omalizumab [476] und Mepolizumab [258]. Bei Patienten mit schwerem Asthma sollte bei der Wahl des Biologikums auch das mögliche Vorliegen einer CRSwNP berücksichtigt werden (siehe Kapitel 4).

### **9.7. Nahrungsmittelallergie**

Sowohl jüngere als auch ältere Kinder mit einer Nahrungsmittelallergie haben ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Asthma und eines schweren Asthma. Diese Assoziation ist stärker ausgeprägt bei Kindern mit mehreren oder mit schweren Nahrungsmittelallergien [477]. Des Weiteren tritt eine Asthmaentwicklung bei Kindern mit einer Nahrungsmittelallergie frühzeitiger auf als bei Kindern ohne Nahrungsmittelallergie [478]. Kinder mit Nahrungsmittelallergie und einer Sensibilisierung gegen mindestens ein Nahrungsmittel (wie Hühnerei, Soja, Milcheiweiß, Erdnuss oder Weizen) entwickeln eine schlechtere Lungenfunktion, und werden häufiger Notfallmäßig vorgestellt oder stationär aufgenommen [479]. Ferner weisen sie einen höheren Bedarf an systemischen Steroiden [480] sowie eine höhere Rate invasiver Beatmungsepisoden auf [481]. Auch im Erwachsenenalter beeinflusst das Vorhandensein einer Nahrungsmittelallergie die Asthamorbidität [482].

### **9.8. Atopische Dermatitis**

Die atopische Dermatitis geht häufig der Manifestation des Asthma im Kindesalter voraus, dies ist aber keine Gesetzmäßigkeit [468]. Relevante Einflussfaktoren sind der frühe Beginn einer atopischen Dermatitis, ihr höherer Schweregrad, eine familiäre Atopieanamnese und ein männliches Geschlecht [483, 484]. Die atopische Dermatitis als Komorbidität geht mit einem höheren Schweregrad des Asthma einher [485].

### **9.9. Asthma und Psyche**

#### **9.9.1. Bedeutung psychosozialer Belastungsfaktoren**

Psychosoziale Belastungsfaktoren sind für Genese, Exazerbationen und Prognose des Asthma relevant: eine Metaanalyse bestätigte den bidirektionalen Zusammenhang zwischen psychologischen Faktoren und Asthma [486]. Es scheint auch einen genetischen Link zwischen Atopie und psychosozialer Belastbarkeit zu geben [487]. Die Beeinflussung der Asthamorbidität durch psychosoziale Belastungsfaktoren erfolgt über drei Mechanismen: Genetische / Epigenetische Veränderungen, Beeinflussung der Immunantwort und Störung des Therapieansprechens [488, 489]. Unter den psychosozialen Belastungen spielen die Faktoren Stress (insbesondere Dysstress), einschneidende Lebensereignisse („major life events“) und Traumatisierungen eine wichtige Rolle [490]. Dysstress (Reaktion auf negative, d.h. unangenehme, bedrohliche oder überfordernde Reize, oft im Zusammenhang mit fehlenden Bewältigungsstrategien) hat den stärksten Effekt aller psychosozialen Belastungsfaktoren auf die Asthma-Entwicklung (Effektstärke stärker bei Kindern als bei Erwachsenen)[486, 491]. Stress erhöht die Wahrscheinlichkeit, ein Asthma zu entwickeln, um das 2,2-fache [492]. Die Stressantwort bei Asthma ist objektivierbar durch den Anstieg des FeNO unter Stressbedingungen [493-495]. Zudem zeigen sich auch Auswirkungen von Stress auf das krankheitsbezogene Verhalten von Patienten und Familien (z. B. Diäten, Bewegungsmangel, verändertes Hygieneverhalten). Auch die stressbedingte Schlafstörung wie auch eine unter Stress veränderte Inanspruchnahme medizinischer Versorgungsangebote beeinflussen die Erkrankung [486]. Bei den „Major life events“ in der Kindheit korreliert besonders die Trennung der Eltern mit der Asthma-Entstehung [496, 497].

Traumatisierungen stellen einen weiteren Belastungsfaktor dar, besonders dann, wenn diese zu einer posttraumatischen Belastungsstörung (PTBS) führen. Personen mit einer PTBS-Anamnese haben signifikant häufiger Asthma und asthmaähnliche Symptome als Personen ohne PTBS [498]. Auch Traumatisierung im Kindesalter führte zu einem höheren Asthma-Risiko [499]. Bestätigt wurde der Zusammenhang zwischen PTBS und Asthma im Rahmen von Nachuntersuchungen bei Überlebenden des Angriffs auf das World Trade Center [500] bzw. bei Betroffenen des Irak-Krieges [501]. Bei Kindern spielt die Art der Traumatisierung eine entscheidende Rolle: Gewalterfahrungen in der Familie stellen hier den höchsten Risikofaktor dar [502, 503]. Auch pränatale psychosoziale Belastungen der Mutter (insbesondere Angst, Depression, Trauma) haben einen Einfluss [504]. Es gibt eine enge Korrelation zwischen pränatalen mütterlichen Angstsymptomen und der Asthmaprävalenz im Alter von 7,5 Jahren: Kinder von Müttern mit der höchsten pränatalen Angststufe hatten eine höhere Wahrscheinlichkeit (OR 1,64) im Vergleich zu Kindern von Müttern mit dem niedrigsten pränatalen Angstniveau [505]. Stresserleben der Mutter (z. B. durch Trauerfall, Scheidung oder Jobverlust) in der Schwangerschaft ist verbunden mit erhöhtem Risiko für späteres Giemen und Asthma [506-508]. Die Datenlage ist so deutlich, dass alle Strategien, die geeignet sind, Schwangere vor zusätzlichen Stressoren zu schützen, auch präventiv in Bezug auf Asthma wirksam sind.

Persönlichkeitsmerkmale und prämorbid Psychopathologien spielen eine wichtige Rolle für Entstehung, Verlauf und Prognose von Asthma: insbesondere Angst, emotionale Instabilität und depressives Erleben sind Risikofaktoren [509, 510]. Patienten mit Asthma weisen in der Regel hohe Beeinträchtigungen der Lebensqualität auf, außerdem überdurchschnittliche diagnostische und therapeutische Eigenaktivitäten sowie sekundäre Verhaltensauffälligkeiten, häufig als Folge von symptombedingten Schlafstörungen [511]. Gerade bei Kindern und Jugendlichen ist ein ADHS mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten eines Asthma verbunden [512, 513]. Sowohl depressives Erleben [514] als auch das Angstniveau [515] der Patienten beeinflussen die Symptomwahrnehmung (so hing bei der Methacholin-Provokationen die Wahrnehmung der Symptome direkt vom Angstniveau ab [515]). Psychologische Störungen sind häufig assoziiert mit unzureichendem Selbstmanagement der Erkrankung [516]: deshalb könnte prinzipiell auch jeder gemessene Effekt einer psychopathologischen Störung auf das Asthma Ausdruck eines schlechteren Selbstmanagements sein [503].

### **9.9.2. Asthma und psychische Entwicklung**

Asthma bei Kindern und Jugendlichen beeinflusst immer sowohl die Entwicklung des Kindes als auch die Pädagogik der Eltern [511]. Im Rahmen der Erkrankung verändern sich kognitive, emotionale und verhaltensbezogenen Kompetenzen durch die zusätzlichen krankheitsbedingten Anforderungen. Wenn es der Familie nicht gelingt, die Anforderungen anzunehmen, kann die Entwicklung gerade in vulnerablen Phasen gestört werden. Folgen sind dann z. B. Schlafstörung, Konzentrationsschwäche, nachlassende Schulleistungen, Ausgrenzung, Selbstzweifel, Unsicherheiten mit Auswirkungen auf Stimmung und Lebensqualität. Auf der anderen Seite kann die bei der Bewältigung von Symptomen entstehende Freude eine wichtige Unterstützerfunktion übernehmen [511]. Eine Herausforderung stellt hier das Jugendalter dar: Krankheits-Akzeptanz und -Management verbunden mit dem Kontrollbedürfnis der Eltern stehen häufig der notwendigen Autonomieentwicklung entgegen. Das Ausmaß der zusätzlichen Belastung bei der Bewältigung von Entwicklungsaufgaben des Kindes mit Asthma spiegelt sich im Belastungserleben

von Kind und Familie wieder (für dieses sind weniger die konkreten Krankheitsvariablen, sondern vielmehr die personalen und familiären Ressourcen entscheidend).

Erziehung und Erziehungsstile der Eltern sind durch zwei grundsätzliche Achsen gekennzeichnet: Empathische Nähe (Fürsorge) und haltgebende Grenzsetzung (Regulation). Asthma führt (wie andere chronische Erkrankungen) sowohl zu hilfreichen als auch zu hinderlichen Veränderungen der Wichtung dieser beiden Erziehungsachsen. Dies zu erkennen, ist für eine ganzheitliche Betreuung von Patienten mit Asthma entscheidend, weil sich hier Ressourcen, aber auch hinderliche Copingstrategien entdecken lassen. Die grenzsetzenden und regulierenden Maßnahmen nehmen im Sinne der Gesundheit des Kindes in der Regel zu. Diese Anpassung stellt eine wichtige Bewältigungsstrategie der Familie dar, führt aber gleichzeitig zu Verschiebungen des intrafamiliären Gleichgewichts. Leitgefühl ist dabei die Angst (in der Regel der Eltern) vor Asthmaanfällen, aber auch „nicht zu genügen“, „es nicht zu schaffen“. Dabei sind diese Ängste meist nicht gleichmäßig in der Familie verteilt: dies wiederum gefährdet die kindliche Akzeptanz von mehr Fürsorge und Regulierung. Dies zeigt sich besonders in oppositionell geprägten Lebensphasen wie der Pubertät.

### **9.9.3. Asthma und psychische Komorbidität**

Als chronische Erkrankung beeinflusst Asthma die Lebensqualität und das Auftreten psychischer Auffälligkeiten bis hin zu psychopathologischen Komorbiditäten. Typische psychosoziale Folgeprobleme von Asthma sind eine maladaptive Krankheitsbewältigung („Adhärenzstörung“), die Entwicklung einer Anpassungsstörung mit anhaltenden krankheitsbezogenen Ängsten, das Auftreten psychischer Symptome und Komorbiditäten (depressive Entwicklung, Angststörung, Konzentrationsstörung). Immer wird die Lebensqualität beeinflusst. Dabei bestehen klare Abhängigkeiten zum Schweregrad der Erkrankung, zur klinischen Manifestation und zum Ausmaß von Begleitsymptomen [517, 518]. Die Erkrankung Asthma und die psychosozialen Folgeprobleme führen wiederum zu Verhaltensänderungen des sozialen Umfeldes (z. B. Unruhe, Konfliktvermeidung, Overprotection, passive Veränderungserwartungen), um die Homöostase des sozialen Systems aufrecht zu erhalten. Die Folgen können gerade bei Kindern Bindungsunsicherheiten, Selbstwertprobleme, und Schuldgefühle gerade im Zusammenhang mit Auflösungen sozialer Bindungen (z. B. Trennung der Eltern) sein.

Patienten mit Asthma haben ein höheres Risiko, psychische Störungen zu entwickeln [519], wobei dann häufig bereits prämorbid Psychopathologien bestanden. Ein zentrales Phänomen der psychischen Komorbidität ist dabei die Angst. Diese kann im ärztlichen Gespräch dominieren und auch ein Hindernis darstellen, wenn der Untersucher sich dessen nicht bewusst ist. Kinder und Jugendliche mit Asthma haben ein erhöhtes Risiko, eine Konzentrationsstörung und auch ein ADHS zu entwickeln [520, 521]. Es wird empfohlen, diese Assoziation zeitig in der Diagnostik zu berücksichtigen. Ein Nichterkennen dieser Komorbidität kann sowohl den Therapierfolg als auch die Adhärenz negativ beeinflussen [520]. Besonders in der Adoleszenz haben Patienten mit Asthma ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von depressiven Episoden oder einer manifesten Depression [510, 522]: dieses Risiko erhöht sich weiter, wenn die Patienten vorab auch ein ADHS entwickelt hatten [522].



#### 9.9.4. Konsequenzen für die Praxis

1. Die individuelle Bedeutung der Asthma-Symptomatik bei Kindern und Jugendlichen ist immer vor dem Hintergrund von Entwicklungsstand und den Bewältigungsmöglichkeiten von Kind und Familie zu sehen. Die Diagnostik sollte dahingehend erweitert werden: durch Erfassung von krankheits- und entwicklungsbezogenen Risiko- und Schutzfaktoren kann individualisierte Therapie gelingen.
2. Asthma ist sowohl Störfaktor und Bedrohung als auch Stressor der normalen Entwicklung. Für langfristige Behandlungsprozesse ist es wichtig, das individuelle Ausmaß des Stresses für die Familie wahrzunehmen. Die Belastung durch das Asthma entsteht nicht nur durch die Symptome und die damit verbundene Beeinträchtigung der Lebensqualität, sondern auch durch die zusätzlichen Anforderungen bei der Bewältigung der Entwicklungsanforderungen des Kindes.
3. Über die gesamte Kindheit hinweg kann beobachtet werden, dass im Laufe der Entwicklung die Fähigkeiten kontinuierlich zunehmen, mit den Belastungen des Asthma fertig zu werden. Im Gegenzug wird Asthma mit seinen Folgen als zunehmend einengend empfunden. Für die Beratung und Therapie bedeutet dies, dass unabhängig von der objektiven Symptomatik mit dem Älterwerden sowohl die Bewältigungsfähigkeiten der Kinder als auch das Belastungserleben zunehmen. Das erstere sollte genutzt und gefördert werden, das zweite zumindest verstanden werden.
4. Asthma kann in der Entwicklung auch eine Chance darstellen (Erweiterung der Ressourcen, Aufbau eines eigenen sozialen Netzes, Stärkung der Selbstkompetenz durch Annahme der Herausforderung). Diese „positive“ Seite der Allergie gilt es gemeinsam mit der Familie zu entdecken. Ziel ist es, das Belastungserleben in eine Herausforderung umzudefinieren.
5. Asthma führt zu Stress- und Störfaktoren der Entwicklung des Kindes und behindert die eigentlichen Entwicklungsaufgaben. Dies stellt (bewusst oder unbewusst) eine Bedrohung dar. Diese Bedrohung muss (um sie auszuhalten) abgewehrt werden. Die Identifikation dieser Abwehrmechanismen (Aggression, Intellektualisierung, Verdrängung, Spaltung) erleichtert den Zugang zur Familie und die Therapie [511].
6. Asthma führt auch zu Veränderungen in der Erziehung: diesen unweigerlich eintretenden Prozess gilt es wahrzunehmen. In der Regel verschieben sich die Erziehungsstile hin zu mehr Regulation (Kontrolle) und Fürsorge (Nähe). Gerade bei älteren Kindern und Jugendlichen kann dies zu Abwehrhaltungen führen, die scheinbar als Abwehr oder Negieren der Therapie an sich imponieren. Um Kränkungen zu vermeiden und Therapiehindernisse anzubauen, sollten diese Abwehrphänomene angesprochen werden [511].
7. Das Auftreten psychosozialer Folgeprobleme von Asthma kann durch eine Entängstigung der Patienten und der Familie durch sichere Diagnostik und eine adäquate Beratung, durch Förderung des Selbstmanagements mittels wissenschaftlich begründeter Therapie, Schulung und Förderung der individuellen Bewältigungsstrategien [332], und durch frühzeitiges Erfassen von psychosozialen Risiko- und Belastungsfaktoren [511] erfolgen.

## **10. Digitale Unterstützungssysteme in der Diagnostik und Therapie von Asthma**

**E87** Im Fokus moderner Telemedizin sollen immer die Patientin/der Patient und die Vereinfachung und Verbesserung von Behandlungsprozessen für Arzt und Patient sein. Sie sollte zur Ergänzung und nicht als Ersatz für eine direkte Arzt-Patienten-Beziehung dienen.

### **10.1 Definition Telemedizin**

Die AG Telemedizin der Bundesärztekammer schlug 2015 folgende Definition vor: „Telemedizin ist ein Sammelbegriff für verschiedenartige ärztliche Versorgungskonzepte, die als Gemeinsamkeit den prinzipiellen Ansatz aufweisen, dass medizinische Leistungen der Gesundheitsversorgung der Bevölkerung in den Bereichen Diagnostik, Therapie und Rehabilitation sowie bei der ärztlichen Entscheidungsberatung über räumliche Entfernungen (oder zeitlichen Versatz) hinweg erbracht werden. Hierbei werden Informations- und Kommunikationstechnologien eingesetzt.“

### **10.2 Evidenz bei Asthma**

Studien zum Asthma zeigen aktuell eine starke Heterogenität der untersuchten Patientenkollektive, Messparameter und Interventionen, daher ist eine klassische Evidenzbeurteilung noch schwierig [523]. Bereits 2019 waren mehr als 500 Asthma-bezogene Gesundheits-Apps verfügbar [524]. Durch die Covid-19-Pandemie ist seit 2020 ein weiterer Entwicklungssprung eingetreten [525]. Der überwiegende Anteil der Literatur zu digitalen Unterstützungssystemen bei Patienten mit Asthma zieht ein positives Fazit zu den Einsatzmöglichkeiten von telemedizinischen Anwendungen, insbesondere zur Verbesserung der Adhärenz und zum verbesserten Monitoring der Patienten mit Asthma [195, 523, 526-534].

### **10.3 Beschreibung der digitalen Unterstützungssysteme**

Digitale Unterstützungssysteme zur Überwachung von Asthmasymptomen und der Inhalationstechnik und zur Prävention von Exazerbationen und Verbesserung der Therapietreue sind bereits einsetzbar und werden meist in Studien auch schon verwendet. Unter digitalen Unterstützungssystemen werden Apps, Websites und elektronische Geräte verstanden, mit welchen sich der Patient außerhalb einer medizinischen Einrichtung informieren, Messwerte erheben und/oder mit dem Behandlungsteam kommunizieren kann. So können Patienten sich zu einer Zeit und an einem Ort ihrer Wahl (bspw. zu Hause) über ihre Diagnose informieren, ihre Therapie anhand ihrer aktuellen Symptomen und Messwerte anpassen und ihre Inhalationstechnik überprüfen. Bei einzelnen telemedizinischen Anwendungen können die durch den Patienten erfassten Daten (z. B. ein ACT und/oder eine Medikations-Änderung) nach Zustimmung an den Arzt weitergeleitet werden. Zur besseren Orientierung (sowohl für Patienten als auch Ärzte) in der Fülle an Gesundheits-Apps und -Plattformen wurden Orientierungshilfen erarbeitet. Beispiele hierfür sind:

- Schriften der Bundes-Ärztekammer und der kassenärztlichen Vereinigung:  
[www.aezq.de/gesundheitsapps/ueberblick](http://www.aezq.de/gesundheitsapps/ueberblick)
- „Trusted Health Apps“ der Bertelsmann Stiftung:  
<https://www.bertelsmann-stiftung.de/de/unsere-projekte/der-digitale-patient/projektnachrichten/lessons-learned-diga>

Für pneumologische Fragestellungen hat die Deutsche Atemwegsliga eine Liste mit geprüften Apps zusammengestellt ([www.atemwegsliga.de/pneumo-digital-apps.html](http://www.atemwegsliga.de/pneumo-digital-apps.html)). Die Apps werden umfangreich auf ihre Qualität und Vertrauenswürdigkeit geprüft (**Kasten 8**).

<b>Kasten 8: Kriterien der Deutschen Atemwegsliga zur Beurteilung von Gesundheits-Apps</b>	
<i>Überprüfung durch das Zentrum für Telematik und Telemedizin in Bochum (ZTG)</i>	Technische Anwendbarkeiten; Datenverschlüsselung; Notwendigkeit, einen Account zu erstellen und persönliche Angaben zu teilen; Anlage von Cookies; Analysedienste; Server-Ort der gespeicherten Daten; Daten-Zugriffsrechte; Account-Löschbarkeit; Aufklärung über Grenzen der App (beispielsweise durch eine Aufforderung zu einer ärztlichen Konsultation).
<i>Individuelle Prüfung</i>	Zielgruppen; Übermittlung personenbezogener Daten; Möglichkeit persönlicher Kommunikation mit dem Behandlungsteam; Intuitivität der Bedienung; Erfassung von Lungenfunktionswerten; Vorliegen eines Tutorial; Angebotene Unterstützung für den App-Gebrauch; Korrektheit berechneter Scores; Angebote zur Verbesserung der Therapietreue; Feedback-Möglichkeiten; Vorhandensein von Schulungsmodulen; Förderung von Selbstmanagement und Motivation; Formulierung medizinischer Ziele; Benennung von Risiken einer Fehldiagnose durch die App.

Innerhalb der Liste der Atemwegsliga kann man die Apps in nachfolgende Funktionen einteilen:

- A) Patientenschulung und Training ohne Kommunikation
- B) Inhalationsschulung/Überwachung ohne Kommunikation
- C) Telemedizinische Überwachung inkl. Sensorik mit Kommunikation mit dem Arzt

#### **10.4 Ausblick**

Digitale Gesundheitsanwendungen der Zukunft sollten über eine integrierte Schnittstelle im Arztinformations-System (AIS) der Praxis/des Krankenhauses die elektronische Patientenakte (ePA), das e-Rezept sowie die telemedizinische Betreuung miteinander verbinden und effektiv dem Patienten und Arzt zur Verfügung stellen. Diese Anwendungen sollten möglichst viele und einfach zu bedienende Funktionen integrieren. Dazu sollten gehören:

- die Erfassung von Vitalparametern und Fragebögen durch den Patienten
- die Erfassung der Medikamententreue,
- das Inhalations-Monitoring,
- die Datenschutz-konforme Kommunikation zwischen Arzt und Patient (im Bedarfsfall auch via Video-Konsultation).

Arzt und Patient sollten auf einer gesicherten Plattform auf diese Informationen zurückgreifen können. Weitere Funktionen könnten eine integrierte Wissensplattform sein, über die Patienten Informationen und Schulungsinhalte (in verschiedenen Sprachen) über ihre Krankheit vom Arzt zugewiesen bekommen können. Die Leitliniengruppe spricht sich dafür aus, dass im Fokus moderner Telemedizin immer der Patient und die Vereinfachung und Verbesserung von Behandlungsprozessen für Arzt und Patient stehen sollte. Sie sollte zur Ergänzung und nicht als Ersatz für eine direkte Arzt-Patienten Beziehung dienen.

## Abkürzungsverzeichnis

ABPA	Allergische Broncho-Pulmonale Aspergillose
ACT	Asthma Control Test
ACQ	Asthma Control Questionnaire
ADHS	Aufmerksamkeits-Defizit-/Hyperaktivitäts-Störung
AERD	Aspirin-exacerbated respiratory disease
Anti-IL-5-(R)	Anti-Interleukin-5-(Rezeptor)
AIT	Allergenimmuntherapie
ASS	Acetylsalicylsäure
AR	Allergische Rhinitis
ATS	American Thoracic Society
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
BHR	Bronchiale Hyperreagibilität
BK	Berufskrankheit
BKV	Berufskrankheitenverordnung
CCD	Cross-reactive Carbohydrate Determinants (Kreuzreagierende Kohlehydrat-Determinanten)
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease
COX-1	Cyclooxygenase-1
CRS	Chronic Rhinosinusitis
CRSwNP	Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps
CRSsNP	Chronic Rhinosinusitis without Nasal Polyps
DATIV	Dysfunktionelle Atmung vom thorakalen Typ mit insuffizienter Ventilation
DLCO	Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid (CO)
ERS	European Respiratory Society
EIB	Exercise-induced Bronchoconstriction
EGPA	Eosinophile Granulomatose mit Poly-Angiitis
EPAP	Expiratory Positive Airway Pressure
EOA	Erkrankungen der oberen Atemwege
FABA	Fast-Acting Beta-Agonist (Raschwirksames Betamimetikum)
FDA	Food and Drug Association
FeNO	Fraktion des exhalierten Stickstoffmonoxid (NO)
FEV1	Forciertes expiratorisches Volumen in der ersten Sekunde der Ausatmung
FVC	Forced Vital Capacity (Forcierte Vitalkapazität)
GERD	Gastroesophageal Reflux Disease
GINA	Global Initiative for Asthma
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GLI	Global Lung Initiative
HFT	High-Flow-Therapy
ICS	Inhaled Corticosteroid (Inhalatives Corticosteroid)
IPAP	Inspiratory Positive Airway Pressure
IgE	Immunglobulin E

ILC2	Innate lymphoid cell type 2
ILO	Induced Laryngeal Obstruction
ICD	International Classification of Diseases
ICF	International Classification of Functioning
LABA	Long-Acting Beta-Agonist (Langwirksames Beta-Mimetikum)
LAMA	Long-Acting Muscarinic Agonist (Langwirksames Anticholinergikum)
LTRA	Leukotrien-Rezeptor-Antagonist
LLN	Lower Limit of Normal
NIV	Non-Invasive Ventilation (Nichtinvasive Beatmung)
NNI	Nebenniereninsuffizienz
NNR	Nebennierenrinde
N-ERD	NSAID-exacerbated respiratory disease
NSAID	Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug
NSAR	Nicht-Steroidales Anti-Rheumatikum
NVL	Nationale Versorgungsleitlinie
OCS	Orales Corticosteroid
OR	Odds Ratio
OSAHS	Obstruktives Schlafapnoe-Hypopnoe-Syndrom
PEEP	Positive End-Expiratory Pressure
PTBS	Posttraumatische Belastungsstörung
PEF	Peak expiratory flow
PM 2,5	Particulate matter (Partikel) mit einem Durchmesser $\leq 2,5 \mu\text{m}$
PR	Pneumologische Rehabilitation
SABA	Short-acting Beta-agonist
SAFS	Severe asthma with Fungal Sensitization
sRaw	Specific airway Resistance (spezifischer Atemwegswiderstand)
SAMA	Short-Acting Muscarinic Antagonist (kurzwirksames Anticholinergikum)
(S)MART	(Single inhaler) Maintenance And Reliever Therapy
STIKO	Ständige Impfkommission
SCIT	Subcutane Allergenimmuntherapie
SLIT	Sublinguale Allergenimmuntherapie
RCT	Randomized controlled trial (Randomisierte kontrollierte Studie)
Th2	T-Helfer 2
TSLP	Thymic Stromal Lymphopoietin
UKSAR	United Kingdom Severe Asthma Registry
VC	Vital Capacity (Vitalkapazität)
VCD	Vocal Cord Dysfunction

## Literatur

1. Nationale Versorgungsleitlinie (NVL) Asthma 2020. <https://www.leitlinien.de/themen/asthma/4-auflage-2020>.
2. Buhl R, Bals R, Baur X et al. [Guideline for the Diagnosis and Treatment of Asthma - Guideline of the German Respiratory Society and the German Atemwegsliga in Cooperation with the Paediatric Respiratory Society and the Austrian Society of Pneumology]. *Pneumologie* 2017; 71: e3. DOI: 10.1055/a-0790-0021
3. Sembajwe G, Cifuentes M, Tak SW et al. National income, self-reported wheezing and asthma diagnosis from the World Health Survey. *Eur Respir J* 2010; 35: 279-286. DOI: 10.1183/09031936.00027509
4. Lommatzsch M, Buhl R, Korn S. The Treatment of Mild and Moderate Asthma in Adults. *Dtsch Arztebl Int* 2020; 117: 434-444. DOI: 10.3238/arztebl.2020.0434
5. Sears MR. Trends in the prevalence of asthma. *Chest* 2014; 145: 219-225. DOI: 10.1378/chest.13-2059
6. Asher MI, García-Marcos L, Pearce NE et al. Trends in worldwide asthma prevalence. *Eur Respir J* 2020; 56. DOI: 10.1183/13993003.02094-2020
7. Johnson CC, Havstad SL, Ownby DR et al. Pediatric asthma incidence rates in the United States from 1980 to 2017. *J Allergy Clin Immunol* 2021; 148: 1270-1280. DOI: 10.1016/j.jaci.2021.04.027
8. Safiri S, Carson-Chahhoud K, Karamzad N et al. Prevalence, Deaths, and Disability-Adjusted Life-Years Due to Asthma and Its Attributable Risk Factors in 204 Countries and Territories, 1990-2019. *Chest* 2022; 161: 318-329. DOI: 10.1016/j.chest.2021.09.042
9. Aarab R, Vijverberg SJH, Prins M et al. Prevalence of and factors associated with adult-onset asthma in different ethnic groups: The HELIUS study. *Respir Med* 2019; 150: 113-119. DOI: 10.1016/j.rmed.2019.02.018
10. Bisgaard H, Bønnelykke K. Long-term studies of the natural history of asthma in childhood. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: 187-197; quiz 198-189. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.07.011
11. Fuchs O, Bahmer T, Rabe KF et al. Asthma transition from childhood into adulthood. *Lancet Respir Med* 2017; 5: 224-234. DOI: 10.1016/s2213-2600(16)30187-4
12. Miura S, Iwamoto H, Omori K et al. Accelerated decline in lung function in adults with a history of remitted childhood asthma. *Eur Respir J* 2022; 59. DOI: 10.1183/13993003.00305-2021
13. Baan EJ, de Roos EW, Engelkes M et al. Characterization of Asthma by Age of Onset: A Multi-Database Cohort Study. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2022; 10: 1825-1834.e1828. DOI: 10.1016/j.jaip.2022.03.019
14. Papi A, Brightling C, Pedersen SE et al. Asthma. *Lancet* 2018; 391: 783-800. DOI: 10.1016/s0140-6736(17)33311-1
15. Kelly HW, Sternberg AL, Lescher R et al. Effect of inhaled glucocorticoids in childhood on adult height. *N Engl J Med* 2012; 367: 904-912. DOI: 10.1056/NEJMoa1203229
16. Statistisches Bundesamt. <https://destatistacom/statistik/daten/studie/1044177/umfrage/todesfaelle-aufgrund-von-asthma-in-deutschland-2022>.
17. Suissa S, Ernst P. Inhaled corticosteroids: impact on asthma morbidity and mortality. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 937-944. DOI: 10.1067/mai.2001.115653
18. Hammad H, Lambrecht BN. The basic immunology of asthma. *Cell* 2021; 184: 1469-1485. DOI: 10.1016/j.cell.2021.02.016
19. Lommatzsch M. Immune Modulation in Asthma: Current Concepts and Future Strategies. *Respiration* 2020; 99: 566-576. DOI: 10.1159/000506651
20. Holgate ST, Wenzel S, Postma DS et al. Asthma. *Nat Rev Dis Primers* 2015; 1: 15025. DOI: 10.1038/nrdp.2015.25
21. El-Husseini ZW, Gosens R, Dekker F et al. The genetics of asthma and the promise of genomics-guided drug target discovery. *Lancet Respir Med* 2020; 8: 1045-1056. DOI: 10.1016/s2213-2600(20)30363-5
22. Reyes-Angel J, Kaviany P, Rastogi D et al. Obesity-related asthma in children and adolescents. *Lancet Child Adolesc Health* 2022; 6: 713-724. DOI: 10.1016/s2352-4642(22)00185-7
23. Thyagarajan B, Jacobs DR, Jr., Apostol GG et al. Longitudinal association of body mass index with lung function: the CARDIA study. *Respir Res* 2008; 9: 31. DOI: 10.1186/1465-9921-9-31

24. Haldar P, Pavord ID, Shaw DE et al. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 218-224. DOI: 10.1164/rccm.200711-1754OC
25. Torchio R, Gobbi A, Gulotta C et al. Mechanical effects of obesity on airway responsiveness in otherwise healthy humans. *J Appl Physiol* (1985) 2009; 107: 408-416. DOI: 10.1152/jappphysiol.00083.2009
26. Sears MR, Greene JM, Willan AR et al. A longitudinal, population-based, cohort study of childhood asthma followed to adulthood. *N Engl J Med* 2003; 349: 1414-1422. DOI: 10.1056/NEJMoa022363
27. Holt PG, Sly PD. Viral infections and atopy in asthma pathogenesis: new rationales for asthma prevention and treatment. *Nat Med* 2012; 18: 726-735. DOI: 10.1038/nm.2768
28. Platts-Mills T, Vaughan J, Squillace S et al. Sensitisation, asthma, and a modified Th2 response in children exposed to cat allergen: a population-based cross-sectional study. *Lancet* 2001; 357: 752-756. DOI: 10.1016/s0140-6736(00)04168-4
29. Lau S, Illi S, Platts-Mills TA et al. Longitudinal study on the relationship between cat allergen and endotoxin exposure, sensitization, cat-specific IgG and development of asthma in childhood--report of the German Multicentre Allergy Study (MAS 90). *Allergy* 2005; 60: 766-773. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2005.00781.x
30. Illi S, von Mutius E, Lau S et al. Perennial allergen sensitisation early in life and chronic asthma in children: a birth cohort study. *Lancet* 2006; 368: 763-770. DOI: 10.1016/s0140-6736(06)69286-6
31. Deiftl S, Bohle B. Factors influencing the allergenicity and adjuvanticity of allergens. *Immunotherapy* 2011; 3: 881-893. DOI: 10.2217/imt.11.69
32. Schaub B, Lauener R, von Mutius E. The many faces of the hygiene hypothesis. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 969-977; quiz 978. DOI: 10.1016/j.jaci.2006.03.003
33. Brunwasser SM, Snyder BM, Driscoll AJ et al. Assessing the strength of evidence for a causal effect of respiratory syncytial virus lower respiratory tract infections on subsequent wheezing illness: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med* 2020; 8: 795-806. DOI: 10.1016/s2213-2600(20)30109-0
34. Pavord ID, Beasley R, Agusti A et al. After asthma: redefining airways diseases. *Lancet* 2018; 391: 350-400. DOI: 10.1016/s0140-6736(17)30879-6
35. Jackson DJ, Evans MD, Gangnon RE et al. Evidence for a causal relationship between allergic sensitization and rhinovirus wheezing in early life. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185: 281-285. DOI: 10.1164/rccm.201104-0660OC
36. Thurston GD, Balmes JR, Garcia E et al. Outdoor Air Pollution and New-Onset Airway Disease. An Official American Thoracic Society Workshop Report. *Ann Am Thorac Soc* 2020; 17: 387-398. DOI: 10.1513/AnnalsATS.202001-046ST
37. von Mutius E, Smits HH. Primary prevention of asthma: from risk and protective factors to targeted strategies for prevention. *Lancet* 2020; 396: 854-866. DOI: 10.1016/s0140-6736(20)31861-4
38. Litonjua AA, Carey VJ, Laranjo N et al. Six-Year Follow-up of a Trial of Antenatal Vitamin D for Asthma Reduction. *N Engl J Med* 2020; 382: 525-533. DOI: 10.1056/NEJMoa1906137
39. Castro M, King TS, Kunselman SJ et al. Effect of vitamin D3 on asthma treatment failures in adults with symptomatic asthma and lower vitamin D levels: the VIDA randomized clinical trial. *Jama* 2014; 311: 2083-2091. DOI: 10.1001/jama.2014.5052
40. Jolliffe DA, Greenberg L, Hooper RL et al. Vitamin D supplementation to prevent asthma exacerbations: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Lancet Respir Med* 2017; 5: 881-890. DOI: 10.1016/s2213-2600(17)30306-5
41. Polosa R, Thomson NC. Smoking and asthma: dangerous liaisons. *Eur Respir J* 2013; 41: 716-726. DOI: 10.1183/09031936.00073312
42. Sunde RB, Thorsen J, Pedersen CT et al. Prenatal tobacco exposure and risk of asthma and allergy outcomes in childhood. *Eur Respir J* 2022; 59. DOI: 10.1183/13993003.00453-2021
43. Bal C, Idzko M, Škrat S et al. Fraction of exhaled nitric oxide is associated with disease burden in the German Asthma Net severe asthma cohort. *Eur Respir J* 2022; 59. DOI: 10.1183/13993003.01233-2021
44. Lommatzsch M, Klein M, Stoll P et al. Type 2 biomarker expression (FeNO and blood eosinophils) is higher in severe adult-onset than in severe early-onset asthma. *Allergy* 2021; 76: 3199-3202. DOI: 10.1111/all.14997

45. Klein DK, Silberbrandt A, Frøssing L et al. Impact of former smoking exposure on airway eosinophilic activation and autoimmunity in patients with severe asthma. *Eur Respir J* 2022; 60. DOI: 10.1183/13993003.02446-2021
46. Kopp MV, Mucbe-Borowski C, Abou-Dakn M et al. S3 guideline Allergy Prevention. *Allergol Select* 2022; 6: 61-97. DOI: 10.5414/alx02303e
47. Burrows B, Martinez FD, Halonen M et al. Association of asthma with serum IgE levels and skin-test reactivity to allergens. *N Engl J Med* 1989; 320: 271-277. DOI: 10.1056/nejm198902023200502
48. Tomassen P, Jarvis D, Newson R et al. Staphylococcus aureus enterotoxin-specific IgE is associated with asthma in the general population: a GA(2)LEN study. *Allergy* 2013; 68: 1289-1297. DOI: 10.1111/all.12230
49. Bousquet J, Anto JM, Bachert C et al. Allergic rhinitis. *Nat Rev Dis Primers* 2020; 6: 95. DOI: 10.1038/s41572-020-00227-0
50. Chipps BE, Haselkorn T, Paknis B et al. More than a decade follow-up in patients with severe or difficult-to-treat asthma: The Epidemiology and Natural History of Asthma: Outcomes and Treatment Regimens (TENOR) II. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 141: 1590-1597.e1599. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.07.014
51. Lommatzsch M, Korn S, Buhl R et al. Against all odds: anti-IgE for intrinsic asthma? *Thorax* 2014; 69: 94-96. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2013-203738
52. Arbes SJ, Jr. Do all asthmatics with atopy have atopic asthma? *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130: 1202-1204. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.06.040
53. Pfaar O, Ankermann T, Augustin M et al. Guideline on allergen immunotherapy in IgE-mediated allergic diseases: S2K Guideline of the German Society of Allergology and Clinical Immunology (DGAKI), Society of Pediatric Allergology and Environmental Medicine (GPA), Medical Association of German Allergologists (AeDA), Austrian Society of Allergology and Immunology (ÖGAI), Swiss Society for Allergology and Immunology (SSAI), German Dermatological Society (DDG), German Society of Oto-Rhino-Laryngology, Head and Neck Surgery (DGHNO-KHC), German Society of Pediatrics and Adolescent Medicine (DGKJ), Society of Pediatric Pulmonology (GPP), German Respiratory Society (DGP), German Professional Association of Otolaryngologists (BVHNO), German Association of Paediatric and Adolescent Care Specialists (BVKJ), Federal Association of Pneumologists, Sleep and Respiratory Physicians (BdP), Professional Association of German Dermatologists (BVDD). *Allergol Select* 2022; 6: 167-232. DOI: 10.5414/alx02331e
54. Brusselle GG, Koppelman GH. Biologic Therapies for Severe Asthma. *N Engl J Med* 2022; 386: 157-171. DOI: 10.1056/NEJMra2032506
55. Lommatzsch M, Klein M, Stoll P et al. Impact of an increase in the inhaled corticosteroid dose on blood eosinophils in asthma. *Thorax* 2019; 74: 417-418. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2018-212233
56. Global Initiative for Asthma (GINA). [www.ginasthma.com](http://www.ginasthma.com) 2022.
57. Jackson DJ, Busby J, Pfeffer PE et al. Characterisation of patients with severe asthma in the UK Severe Asthma Registry in the biologic era. *Thorax* 2021; 76: 220-227. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2020-215168
58. Chipps BE, Jarjour N, Calhoun WJ et al. A Comprehensive Analysis of the Stability of Blood Eosinophil Levels. *Ann Am Thorac Soc* 2021; 18: 1978-1987. DOI: 10.1513/AnnalsATS.202010-1249OC
59. Nair P, Surette MG, Virchow JC. Neutrophilic asthma: misconception or misnomer? *Lancet Respir Med* 2021; 9: 441-443. DOI: 10.1016/s2213-2600(21)00023-0
60. McGrath KW, Icitovic N, Boushey HA et al. A large subgroup of mild-to-moderate asthma is persistently noneosinophilic. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185: 612-619. DOI: 10.1164/rccm.201109-1640OC
61. Heaney LG, Perez de Llano L, Al-Ahmad M et al. Eosinophilic and Noneosinophilic Asthma: An Expert Consensus Framework to Characterize Phenotypes in a Global Real-Life Severe Asthma Cohort. *Chest* 2021; 160: 814-830. DOI: 10.1016/j.chest.2021.04.013
62. Fleming L, Tsartsali L, Wilson N et al. Sputum inflammatory phenotypes are not stable in children with asthma. *Thorax* 2012; 67: 675-681. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2011-201064
63. Hartl S, Breyer MK, Burghuber OC et al. Blood eosinophil count in the general population: typical values and potential confounders. *Eur Respir J* 2020; 55. DOI: 10.1183/13993003.01874-2019
64. Price DB, Rigazio A, Campbell JD et al. Blood eosinophil count and prospective annual asthma disease burden: a UK cohort study. *Lancet Respir Med* 2015; 3: 849-858. DOI: 10.1016/s2213-2600(15)00367-7



65. Brusselle GG, Maes T, Bracke KR. Eosinophils in the spotlight: Eosinophilic airway inflammation in nonallergic asthma. *Nat Med* 2013; 19: 977-979. DOI: 10.1038/nm.3300
66. Berry M, Morgan A, Shaw DE et al. Pathological features and inhaled corticosteroid response of eosinophilic and non-eosinophilic asthma. *Thorax* 2007; 62: 1043-1049. DOI: 10.1136/thx.2006.073429
67. Côté A, Russell RJ, Boulet LP et al. Managing Chronic Cough Due to Asthma and NAEB in Adults and Adolescents: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2020; 158: 68-96. DOI: 10.1016/j.chest.2019.12.021
68. Kardos P, Dinh QT, Fuchs KH et al. German Respiratory Society guidelines for diagnosis and treatment of adults suffering from acute, subacute and chronic cough. *Respir Med* 2020; 170: 105939. DOI: 10.1016/j.rmed.2020.105939
69. Holmes J, McGarvey LP, Biring SS et al. An observational study to determine the relationship between cough frequency and markers of inflammation in severe asthma. *Eur Respir J* 2022. DOI: 10.1183/13993003.03205-2021
70. Hopkins C. Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. *N Engl J Med* 2019; 381: 55-63. DOI: 10.1056/NEJMcp1800215
71. White AA, Stevenson DD. Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease. *N Engl J Med* 2018; 379: 1060-1070. DOI: 10.1056/NEJMra1712125
72. Rajan JP, Wineinger NE, Stevenson DD et al. Prevalence of aspirin-exacerbated respiratory disease among asthmatic patients: A meta-analysis of the literature. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135: 676-681.e671. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.08.020
73. Bachert C, Han JK, Desrosiers M et al. Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials. *Lancet* 2019; 394: 1638-1650. DOI: 10.1016/s0140-6736(19)31881-1
74. Xu X, Reitsma S, Wang Y et al. Updates in biologic therapy for chronic rhinosinusitis with nasal polyps and NSAID-exacerbated respiratory disease. *Allergy* 2022; 77: 3593-3605. DOI: 10.1111/all.15507
75. Quint T, Dahm V, Ramazanov D et al. Omalizumab-Induced Aspirin Tolerance in Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug-Exacerbated Respiratory Disease Patients Is Independent of Atopic Sensitization. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2022; 10: 506-516.e506. DOI: 10.1016/j.jaip.2021.09.050
76. Schneider S, Poglitsch K, Morgenstern C et al. Dupilumab increases aspirin tolerance in NSAID-exacerbated respiratory disease (N-ERD). *Eur Respir J* 2022. DOI: 10.1183/13993003.01335-2022
77. Taniguchi M, Heffler E, Olze H et al. The Role of Omalizumab in NSAID-Exacerbated Respiratory Disease: A Narrative Review. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2022; 10: 2570-2578. DOI: 10.1016/j.jaip.2022.06.016
78. Randolph C. An update on exercise-induced bronchoconstriction with and without asthma. *Curr Allergy Asthma Rep* 2009; 9: 433-438. DOI: 10.1007/s11882-009-0064-8
79. Carlsen KH. The breathless adolescent asthmatic athlete. *Eur Respir J* 2011; 38: 713-720. DOI: 10.1183/09031936.00068510
80. Lamprecht B, McBurnie MA, Vollmer WM et al. COPD in never smokers: results from the population-based burden of obstructive lung disease study. *Chest* 2011; 139: 752-763. DOI: 10.1378/chest.10-1253
81. Criée CP, Baur X, Berdel D et al. [Standardization of spirometry: 2015 update. Published by German Atemwegsliga, German Respiratory Society and German Society of Occupational and Environmental Medicine]. *Pneumologie* 2015; 69: 147-164. DOI: 10.1055/s-0034-1391345
82. Reed CE. Asthma in the elderly: diagnosis and management. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: 681-687; quiz 688-689. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.05.035
83. Lommatzsch M, Lindner Y, Edner A et al. Adverse effects of salmeterol in asthma: a neuronal perspective. *Thorax* 2009; 64: 763-769. DOI: 10.1136/thx.2008.110916
84. Fairs A, Agbetile J, Hargadon B et al. IgE sensitization to *Aspergillus fumigatus* is associated with reduced lung function in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182: 1362-1368. DOI: 10.1164/rccm.201001-0087OC
85. Rodrigues J, Caruthers C, Azmeh R et al. The spectrum of allergic fungal diseases of the upper and lower airways. *Expert Rev Clin Immunol* 2016; 12: 531-550. DOI: 10.1586/1744666x.2016.1142874

86. Lommatzsch M, Virchow JC. Severe asthma: definition, diagnosis and treatment. *Dtsch Arztebl Int* 2014; 111: 847-855. DOI: 10.3238/arztebl.2014.0847
87. Hekking PW, Wener RR, Amelink M et al. The prevalence of severe refractory asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135: 896-902. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.08.042
88. 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. DOI: 10.1183/09031936.00202013
89. Beasley R, Harper J, Bird G et al. Inhaled Corticosteroid Therapy in Adult Asthma. Time for a New Therapeutic Dose Terminology. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 199: 1471-1477. DOI: 10.1164/rccm.201810-1868CI
90. Majers I, Kearns N, Harper J et al. Oral steroid-sparing effect of high-dose inhaled corticosteroids in asthma. *Eur Respir J* 2020; 55. DOI: 10.1183/13993003.01147-2019
91. Milger K, Skowasch D, Hamelmann E et al. Bronchodilator reversibility in the GAN severe asthma cohort. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2022; 0. DOI: 10.18176/jiaci.0850
92. Kole TM, Vanden Berghe E, Kraft M et al. Predictors and associations of the persistent airflow limitation phenotype in asthma: a post-hoc analysis of the ATLANTIS study. *Lancet Respir Med* 2022. DOI: 10.1016/s2213-2600(22)00185-0
93. Götz M, Eber E, Frischer T et al. [Recurring obstructive bronchitis and asthmatic bronchitis in preschool aged children]. *Wien Klin Wochenschr* 2006; 118: 302-306. DOI: 10.1007/s00508-006-0589-y
94. Brand PL, Baraldi E, Bisgaard H et al. Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach. *Eur Respir J* 2008; 32: 1096-1110. DOI: 10.1183/09031936.00002108
95. Gappa M. Asthma bronchiale im Kleinkind- und Vorschulalter. *Der Pneumologe* 2018; 15 (2): 123-129.
96. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM et al. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. *N Engl J Med* 1995; 332: 133-138. DOI: 10.1056/nejm199501193320301
97. Brand PL, Caudri D, Eber E et al. Classification and pharmacological treatment of preschool wheezing: changes since 2008. *Eur Respir J* 2014; 43: 1172-1177. DOI: 10.1183/09031936.00199913
98. Criée CP, Sorichter S, Smith HJ et al. Body plethysmography--its principles and clinical use. *Respir Med* 2011; 105: 959-971. DOI: 10.1016/j.rmed.2011.02.006
99. Stanojevic S, Kaminsky DA, Miller MR et al. ERS/ATS technical standard on interpretive strategies for routine lung function tests. *Eur Respir J* 2022; 60. DOI: 10.1183/13993003.01499-2021
100. Brzozowska A, Majak P, Grzelewski T et al. Measurement of specific airway resistance decreased the risk of delay in asthma diagnosis in children. *Allergy Asthma Proc* 2009; 30: 47-54. DOI: 10.2500/aap.2009.30.3194
101. Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Respir J* 2012; 40: 1324-1343. DOI: 10.1183/09031936.00080312
102. Jenkins C, Seccombe L, Tomlins R. Investigating asthma symptoms in primary care. *Bmj* 2012; 344: e2734. DOI: 10.1136/bmj.e2734
103. Gaillard EA, Kuehni CE, Turner S et al. European Respiratory Society clinical practice guidelines for the diagnosis of asthma in children aged 5-16 years. *Eur Respir J* 2021; 58. DOI: 10.1183/13993003.04173-2020
104. Louis R, Satia I, Ojanguren I et al. European Respiratory Society Guidelines for the Diagnosis of Asthma in Adults. *Eur Respir J* 2022. DOI: 10.1183/13993003.01585-2021
105. Lommatzsch M. Airway hyperresponsiveness: new insights into the pathogenesis. *Semin Respir Crit Care Med* 2012; 33: 579-587. DOI: 10.1055/s-0032-1325617
106. Cockcroft DW, Davis BE, Blais CM. Direct bronchoprovocation test methods: history 1945-2018. *Expert Rev Respir Med* 2019; 13: 279-289. DOI: 10.1080/17476348.2019.1568245
107. Schneider A, Schwarzbach J, Faderl B et al. Whole-Body Plethysmography in Suspected Asthma: A Prospective Study of Its Added Diagnostic Value in 302 Patients. *Dtsch Arztebl Int* 2015; 112: 405-411. DOI: 10.3238/arztebl.2015.0405
108. Moeller A, Carlsen KH, Sly PD et al. Monitoring asthma in childhood: lung function, bronchial responsiveness and inflammation. *Eur Respir Rev* 2015; 24: 204-215. DOI: 10.1183/16000617.00003914
109. Lex C, Zacharasiewicz A, Schulze J et al. Bronchiale Provokation im Kindes- und Jugendalter. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 2015; 163: 826-832. DOI: 10.1007/s00112-015-3337-4

110. Hughes JM, Pride NB. Examination of the carbon monoxide diffusing capacity (DL(CO)) in relation to its KCO and VA components. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186: 132-139. DOI: 10.1164/rccm.201112-2160CI
111. Neder JA, Berton DC, O'Donnell DE. The Lung Function Laboratory to Assist Clinical Decision-making in Pulmonology: Evolving Challenges to an Old Issue. *Chest* 2020; 158: 1629-1643. DOI: 10.1016/j.chest.2020.04.064
112. Petsky HL, Cates CJ, Lasserson TJ et al. A systematic review and meta-analysis: tailoring asthma treatment on eosinophilic markers (exhaled nitric oxide or sputum eosinophils). *Thorax* 2012; 67: 199-208. DOI: 10.1136/thx.2010.135574
113. Zacharasiewicz A, Wilson N, Lex C et al. Clinical use of noninvasive measurements of airway inflammation in steroid reduction in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 1077-1082. DOI: 10.1164/rccm.200409-1242OC
114. Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC et al. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184: 602-615. DOI: 10.1164/rccm.9120-11ST
115. Rupani H, Kent BD. Using Fractional Exhaled Nitric Oxide Measurement in Clinical Asthma Management. *Chest* 2022; 161: 906-917. DOI: 10.1016/j.chest.2021.10.015
116. Loewenthal L, Menzies-Gow A. FeNO in Asthma. *Semin Respir Crit Care Med* 2022; 43: 635-645. DOI: 10.1055/s-0042-1743290
117. Khatri SB, Iaccarino JM, Barochia A et al. Use of Fractional Exhaled Nitric Oxide to Guide the Treatment of Asthma: An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2021; 204: e97-e109. DOI: 10.1164/rccm.202109-2093ST
118. Pedrosa M, Cancelliere N, Barranco P et al. Usefulness of exhaled nitric oxide for diagnosing asthma. *J Asthma* 2010; 47: 817-821. DOI: 10.3109/02770903.2010.491147
119. Karrasch S, Linde K, Rücker G et al. Accuracy of FENO for diagnosing asthma: a systematic review. *Thorax* 2017; 72: 109-116. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2016-208704
120. Kraft M, Brusselle G, FitzGerald JM et al. Patient characteristics, biomarkers and exacerbation risk in severe, uncontrolled asthma. *Eur Respir J* 2021; 58. DOI: 10.1183/13993003.00413-2021
121. Couillard S, Laugerud A, Jabeen M et al. Derivation of a prototype asthma attack risk scale centred on blood eosinophils and exhaled nitric oxide. *Thorax* 2022; 77: 199-202. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2021-217325
122. Pijnenburg MW, Hofhuis W, Hop WC et al. Exhaled nitric oxide predicts asthma relapse in children with clinical asthma remission. *Thorax* 2005; 60: 215-218. DOI: 10.1136/thx.2004.023374
123. Turner S, Cotton S, Wood J et al. Reducing asthma attacks in children using exhaled nitric oxide (RAACENO) as a biomarker to inform treatment strategy: a multicentre, parallel, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med* 2022; 10: 584-592. DOI: 10.1016/s2213-2600(21)00486-0
124. Butler CA, Heaney LG. Fractional exhaled nitric oxide and asthma treatment adherence. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2021; 21: 59-64. DOI: 10.1097/aci.0000000000000704
125. Couillard S, Shrimanker R, Lemaire-Paquette S et al. Longitudinal changes in sputum and blood inflammatory mediators during FeNO suppression testing. *Thorax* 2022; 77: 933-938. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2021-217994
126. Powell H, Murphy VE, Taylor DR et al. Management of asthma in pregnancy guided by measurement of fraction of exhaled nitric oxide: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2011; 378: 983-990. DOI: 10.1016/s0140-6736(11)60971-9
127. Lommatzsch M, Stoll P, Winkler J et al. Eosinophilic pleural effusion and stroke with cutaneous vasculitis: Two cases of dupilumab-induced hypereosinophilia. *Allergy* 2021; 76: 2920-2923. DOI: 10.1111/all.14964
128. FitzGerald JM, Bleecker ER, Menzies-Gow A et al. Predictors of enhanced response with benralizumab for patients with severe asthma: pooled analysis of the SIROCCO and CALIMA studies. *Lancet Respir Med* 2018; 6: 51-64. DOI: 10.1016/s2213-2600(17)30344-2
129. Castro M, Corren J, Pavord ID et al. Dupilumab Efficacy and Safety in Moderate-to-Severe Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med* 2018; 378: 2486-2496. DOI: 10.1056/NEJMoa1804092
130. Menzies-Gow A, Corren J, Bourdin A et al. Tezepelumab in Adults and Adolescents with Severe, Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med* 2021; 384: 1800-1809. DOI: 10.1056/NEJMoa2034975

131. Hanania NA, Wenzel S, Rosén K et al. Exploring the effects of omalizumab in allergic asthma: an analysis of biomarkers in the EXTRA study. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187: 804-811. DOI: 10.1164/rccm.201208-1414OC
132. Ewig S, Höffken G, Kern WV et al. [Management of Adult Community-acquired Pneumonia and Prevention - Update 2016]. *Pneumologie* 2016; 70: 151-200. DOI: 10.1055/s-0042-101873
133. Graif Y, Yigla M, Tov N et al. Value of a negative aeroallergen skin-prick test result in the diagnosis of asthma in young adults: correlative study with methacholine challenge testing. *Chest* 2002; 122: 821-825. DOI: 10.1378/chest.122.3.821
134. Chan EY, Dundas I, Bridge PD et al. Skin-prick testing as a diagnostic aid for childhood asthma. *Pediatr Pulmonol* 2005; 39: 558-562. DOI: 10.1002/ppul.20227
135. Kleine-Tebbe J, Jappe U. Molecular allergy diagnostic tests: development and relevance in clinical practice. *Allergol Select* 2017; 1: 169-189. DOI: 10.5414/alx01617e
136. Hemmer W, Altmann F, Holzweber F et al. ImmunoCAP cellulose displays cross-reactive carbohydrate determinant (CCD) epitopes and can cause false-positive test results in patients with high anti-CCD IgE antibody levels. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 141: 372-381.e373. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.04.028
137. Holzweber F, Svehla E, Fellner W et al. Inhibition of IgE binding to cross-reactive carbohydrate determinants enhances diagnostic selectivity. *Allergy* 2013; 68: 1269-1277. DOI: 10.1111/all.12229
138. Mehl A, Niggemann B, Keil T et al. Skin prick test and specific serum IgE in the diagnostic evaluation of suspected cow's milk and hen's egg allergy in children: does one replace the other? *Clin Exp Allergy* 2012; 42: 1266-1272. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2012.04046.x
139. Gauvreau GM, Davis BE, Scadding G et al. Allergen provocation tests in respiratory research: building on 50 years of experience. *Eur Respir J* 2022; 60. DOI: 10.1183/13993003.02782-2021
140. Heffler E, Pizzimenti S, Guida G et al. Prevalence of over-/misdiagnosis of asthma in patients referred to an allergy clinic. *J Asthma* 2015; 52: 931-934. DOI: 10.3109/02770903.2015.1026442
141. LindenSmith J, Morrison D, Deveau C et al. Overdiagnosis of asthma in the community. *Can Respir J* 2004; 11: 111-116. DOI: 10.1155/2004/276493
142. de Jong CCM, Pedersen ESL, Mozun R et al. Diagnosis of asthma in children: the contribution of a detailed history and test results. *Eur Respir J* 2019; 54. DOI: 10.1183/13993003.01326-2019
143. Chang AB, Oppenheimer JJ, Irwin RS. Managing Chronic Cough as a Symptom in Children and Management Algorithms: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2020; 158: 303-329. DOI: 10.1016/j.chest.2020.01.042
144. Pedersen ESL, Ardura-Garcia C, de Jong CCM et al. Diagnosis in children with exercise-induced respiratory symptoms: A multi-center study. *Pediatr Pulmonol* 2021; 56: 217-225. DOI: 10.1002/ppul.25126
145. Gibson PG, McDonald VM, Marks GB. Asthma in older adults. *Lancet* 2010; 376: 803-813. DOI: 10.1016/s0140-6736(10)61087-2
146. Skloot GS, Busse PJ, Braman SS et al. An Official American Thoracic Society Workshop Report: Evaluation and Management of Asthma in the Elderly. *Ann Am Thorac Soc* 2016; 13: 2064-2077. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201608-658ST
147. Rackemann FM. Intrinsic Asthma. *Bull N Y Acad Med* 1947; 23: 302-306.
148. Singh D, Agusti A, Anzueto A et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease: the GOLD science committee report 2019. *Eur Respir J* 2019; 53. DOI: 10.1183/13993003.00164-2019
149. Goussard P, Pohunek P, Eber E et al. Pediatric bronchoscopy: recent advances and clinical challenges. *Expert Rev Respir Med* 2021; 15: 453-475. DOI: 10.1080/17476348.2021.1882854
150. Eber E, Antón-Pacheco JL, de Blic J et al. ERS statement: interventional bronchoscopy in children. *Eur Respir J* 2017; 50. DOI: 10.1183/13993003.00901-2017
151. Bush A. This Child's Asthma Appears to Be Severe: But Where Actually Is the Severe Problem? *Acta Med Acad* 2020; 49: 103-116. DOI: 10.5644/ama2006-124.290
152. Teague WG, Lawrence MG, Shirley DT et al. Lung Lavage Granulocyte Patterns and Clinical Phenotypes in Children with Severe, Therapy-Resistant Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019; 7: 1803-1812.e1810. DOI: 10.1016/j.jaip.2018.12.027

153. Fernandez-Trujillo L, López-Castilla V, Morales EI et al. Unsuspected foreign-body aspiration in adult patient with status asthmaticus: Case report. *Ann Med Surg (Lond)* 2020; 56: 1-4. DOI: 10.1016/j.amsu.2020.05.026
154. Nuutinen J. Acquired tracheobronchomalacia. *Eur J Respir Dis* 1982; 63: 380-387.
155. Lang DM, Simon RA, Mathison DA et al. Safety and possible efficacy of fiberoptic bronchoscopy with lavage in the management of refractory asthma with mucous impaction. *Ann Allergy* 1991; 67: 324-330.
156. Millman M, Goodman AH, Goldstein IM et al. Status Asthmaticus: use of acetylcysteine during bronchoscopy and lavage to remove mucous plugs. *Ann Allergy* 1983; 50: 85-93.
157. Abia-Trujillo D, Majid A, Johnson MM et al. Central Airway Collapse, an Underappreciated Cause of Respiratory Morbidity. *Mayo Clin Proc* 2020; 95: 2747-2754. DOI: 10.1016/j.mayocp.2020.03.004
158. Kheir F, Majid A. Tracheobronchomalacia and Excessive Dynamic Airway Collapse: Medical and Surgical Treatment. *Semin Respir Crit Care Med* 2018; 39: 667-673. DOI: 10.1055/s-0038-1676571
159. Wahn U, Bachert C, Heinrich J et al. Real-world benefits of allergen immunotherapy for birch pollen-associated allergic rhinitis and asthma. *Allergy* 2019; 74: 594-604. DOI: 10.1111/all.13598
160. Zielen S, Devillier P, Heinrich J et al. Sublingual immunotherapy provides long-term relief in allergic rhinitis and reduces the risk of asthma: A retrospective, real-world database analysis. *Allergy* 2018; 73: 165-177. DOI: 10.1111/all.13213
161. Valovirta E, Petersen TH, Piotrowska T et al. Results from the 5-year SQ grass sublingual immunotherapy tablet asthma prevention (GAP) trial in children with grass pollen allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 141: 529-538.e513. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.06.014
162. Lommatzsch M, Brusselle GG, Canonica GW et al. Disease-modifying anti-asthmatic drugs. *Lancet* 2022; 399: 1664-1668. DOI: 10.1016/s0140-6736(22)00331-2
163. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Injection allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; Cd001186. DOI: 10.1002/14651858.CD001186.pub2
164. Calderon MA, Casale TB, Nelson HS et al. An evidence-based analysis of house dust mite allergen immunotherapy: a call for more rigorous clinical studies. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132: 1322-1336. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.09.004
165. Virchow JC, Backer V, Kuna P et al. Efficacy of a House Dust Mite Sublingual Allergen Immunotherapy Tablet in Adults With Allergic Asthma: A Randomized Clinical Trial. *Jama* 2016; 315: 1715-1725. DOI: 10.1001/jama.2016.3964
166. Mosbech H, Deckelmann R, de Blay F et al. Standardized quality (SQ) house dust mite sublingual immunotherapy tablet (ALK) reduces inhaled corticosteroid use while maintaining asthma control: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 134: 568-575.e567. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.03.019
167. Fritzsche B, Contoli M, Porsbjerg C et al. Long-term real-world effectiveness of allergy immunotherapy in patients with allergic rhinitis and asthma: Results from the REACT study, a retrospective cohort study. *Lancet Reg Health Eur* 2022; 13: 100275. DOI: 10.1016/j.lanepe.2021.100275
168. Woehlk C, Von Bülow A, Ghanizada M et al. Allergen immunotherapy effectively reduces the risk of exacerbations and lower respiratory tract infections in both seasonal and perennial allergic asthma: a nationwide epidemiological study. *Eur Respir J* 2022; 60. DOI: 10.1183/13993003.00446-2022
169. Zhang L, Prietsch SO, Ducharme FM. Inhaled corticosteroids in children with persistent asthma: effects on growth. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 2014: Cd009471. DOI: 10.1002/14651858.CD009471.pub2
170. Powell H, Gibson PG. Initial starting dose of inhaled corticosteroids in adults with asthma: a systematic review. *Thorax* 2004; 59: 1041-1045. DOI: 10.1136/thx.2004.023754
171. Administration USFD. Black Box Warning (Montelukast). <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-requires-boxed-warning-about-serious-mental-health-side-effects-asthma-and-allergy-drug-2020>.
172. Chrystyn H, van der Palen J, Sharma R et al. Device errors in asthma and COPD: systematic literature review and meta-analysis. *NPJ Prim Care Respir Med* 2017; 27: 22. DOI: 10.1038/s41533-017-0016-z
173. Wollsching-Strobel M, Butt U, Majorski DS et al. Evolution of Web-Based Training Videos Provided by the German Respiratory League for the Correct Inhalation Technique. *Respiration* 2022; 101: 757-765. DOI: 10.1159/000524712

174. Müller T, Müller A, Hübel C et al. Optimizing inhalation technique using web-based videos in obstructive lung diseases. *Respir Med* 2017; 129: 140-144. DOI: 10.1016/j.rmed.2017.06.009
175. Dekhuijzen PNR, Levy ML, Corrigan CJ et al. Is Inhaler Technique Adequately Assessed and Reported in Clinical Trials of Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease Therapy? A Systematic Review and Suggested Best Practice Checklist. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2022; 10: 1813-1824.e1811. DOI: 10.1016/j.jaip.2022.03.013
176. Usmani OS, Lavorini F, Marshall J et al. Critical inhaler errors in asthma and COPD: a systematic review of impact on health outcomes. *Respir Res* 2018; 19: 10. DOI: 10.1186/s12931-017-0710-y
177. Laube BL, Janssens HM, de Jongh FH et al. What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies. *Eur Respir J* 2011; 37: 1308-1331. DOI: 10.1183/09031936.00166410
178. Usmani OS, Hickey AJ, Guranlioglu D et al. The Impact of Inhaler Device Regimen in Patients with Asthma or COPD. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021; 9: 3033-3040.e3031. DOI: 10.1016/j.jaip.2021.04.024
179. Bosnic-Anticevich SZ, Sinha H, So S et al. Metered-dose inhaler technique: the effect of two educational interventions delivered in community pharmacy over time. *J Asthma* 2010; 47: 251-256. DOI: 10.3109/02770900903580843
180. van der Meer V, van Stel HF, Bakker MJ et al. Weekly self-monitoring and treatment adjustment benefit patients with partly controlled and uncontrolled asthma: an analysis of the SMASHING study. *Respir Res* 2010; 11: 74. DOI: 10.1186/1465-9921-11-74
181. Thomas M, Price D, Chrystyn H et al. Inhaled corticosteroids for asthma: impact of practice level device switching on asthma control. *BMC Pulm Med* 2009; 9: 1. DOI: 10.1186/1471-2466-9-1
182. Bjermer L. The importance of continuity in inhaler device choice for asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration* 2014; 88: 346-352. DOI: 10.1159/000363771
183. Leach CL, Colice GL. A pilot study to assess lung deposition of HFA-beclomethasone and CFC-beclomethasone from a pressurized metered dose inhaler with and without add-on spacers and using varying breathhold times. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2010; 23: 355-361. DOI: 10.1089/jamp.2009.0783
184. Nair A, Menzies D, Hopkinson P et al. In vivo comparison of the relative systemic bioavailability of fluticasone propionate from three anti-static spacers and a metered dose inhaler. *Br J Clin Pharmacol* 2009; 67: 191-198. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2008.03350.x
185. Small M, Anderson P, Vickers A et al. Importance of inhaler-device satisfaction in asthma treatment: real-world observations of physician-observed compliance and clinical/patient-reported outcomes. *Adv Ther* 2011; 28: 202-212. DOI: 10.1007/s12325-010-0108-4
186. Williams LK, Peterson EL, Wells K et al. A cluster-randomized trial to provide clinicians inhaled corticosteroid adherence information for their patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: 225-231, 231.e221-224. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.03.034
187. Mehuys E, Van Bortel L, De Bolle L et al. Effectiveness of pharmacist intervention for asthma control improvement. *Eur Respir J* 2008; 31: 790-799. DOI: 10.1183/09031936.00112007
188. Jia X, Zhou S, Luo D et al. Effect of pharmacist-led interventions on medication adherence and inhalation technique in adult patients with asthma or COPD: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Pharm Ther* 2020; 45: 904-917. DOI: 10.1111/jcpt.13126
189. Rodrigues AT, Romano S, Romão M et al. Effectiveness of a pharmacist-led intervention on inhalation technique for asthma and COPD patients: The INSPIRA pilot cluster-randomized controlled trial. *Respir Med* 2021; 185: 106507. DOI: 10.1016/j.rmed.2021.106507
190. Martin AR, Finlay WH. Nebulizers for drug delivery to the lungs. *Expert Opin Drug Deliv* 2015; 12: 889-900. DOI: 10.1517/17425247.2015.995087
191. Normansell R, Kew KM, Stovold E. Interventions to improve adherence to inhaled steroids for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 4: Cd012226. DOI: 10.1002/14651858.CD012226.pub2
192. Gregoriano C, Dieterle T, Breitenstein AL et al. Does a tailored intervention to promote adherence in patients with chronic lung disease affect exacerbations? A randomized controlled trial. *Respir Res* 2019; 20: 273. DOI: 10.1186/s12931-019-1219-3

193. Foster JM, Reddel HK, Usherwood T et al. Patient-perceived acceptability and behaviour change benefits of inhaler reminders and adherence feedback: A qualitative study. *Respir Med* 2017; 129: 39-45. DOI: 10.1016/j.rmed.2017.05.013
194. Jeminiwa R, Hohmann L, Qian J et al. Impact of eHealth on medication adherence among patients with asthma: A systematic review and meta-analysis. *Respir Med* 2019; 149: 59-68. DOI: 10.1016/j.rmed.2019.02.011
195. Moore A, Preece A, Sharma R et al. A randomised controlled trial of the effect of a connected inhaler system on medication adherence in uncontrolled asthmatic patients. *Eur Respir J* 2021; 57. DOI: 10.1183/13993003.03103-2020
196. Press VG, Arora VM, Trela KC et al. Effectiveness of Interventions to Teach Metered-Dose and Diskus Inhaler Techniques. A Randomized Trial. *Ann Am Thorac Soc* 2016; 13: 816-824. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201509-603OC
197. Hess DR. The mask for noninvasive ventilation: principles of design and effects on aerosol delivery. *J Aerosol Med* 2007; 20 Suppl 1: S85-98; discussion S98-89. DOI: 10.1089/jam.2007.0574
198. Dhand R. Aerosol delivery during mechanical ventilation: from basic techniques to new devices. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2008; 21: 45-60. DOI: 10.1089/jamp.2007.0663
199. Ditcham W, Murdzoska J, Zhang G et al. Lung deposition of 99mTc-radiolabeled albuterol delivered through a pressurized metered dose inhaler and spacer with facemask or mouthpiece in children with asthma. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2014; 27 Suppl 1: S63-75. DOI: 10.1089/jamp.2014.1139
200. Parsons JP, Hallstrand TS, Mastronarde JG et al. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: exercise-induced bronchoconstriction. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187: 1016-1027. DOI: 10.1164/rccm.201303-0437ST
201. Papi A, Canonica GW, Maestrelli P et al. Rescue use of beclomethasone and albuterol in a single inhaler for mild asthma. *N Engl J Med* 2007; 356: 2040-2052. DOI: 10.1056/NEJMoa063861
202. Beasley R, Holliday M, Reddel HK et al. Controlled Trial of Budesonide-Formoterol as Needed for Mild Asthma. *N Engl J Med* 2019; 380: 2020-2030. DOI: 10.1056/NEJMoa1901963
203. Crossingham I, Turner S, Ramakrishnan S et al. Combination fixed-dose  $\beta$  agonist and steroid inhaler as required for adults or children with mild asthma: a Cochrane systematic review. *BMJ Evid Based Med* 2022; 27: 178-184. DOI: 10.1136/bmjebm-2021-111764
204. Weiler JM, Brannan JD, Randolph CC et al. Exercise-induced bronchoconstriction update-2016. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 138: 1292-1295.e1236. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.05.029
205. Nwaru BI, Ekström M, Hasvold P et al. Overuse of short-acting  $\beta(2)$ -agonists in asthma is associated with increased risk of exacerbation and mortality: a nationwide cohort study of the global SABINA programme. *Eur Respir J* 2020; 55. DOI: 10.1183/13993003.01872-2019
206. Bateman ED, Reddel HK, O'Byrne PM et al. As-Needed Budesonide-Formoterol versus Maintenance Budesonide in Mild Asthma. *N Engl J Med* 2018; 378: 1877-1887. DOI: 10.1056/NEJMoa1715275
207. O'Byrne PM, FitzGerald JM, Bateman ED et al. Inhaled Combined Budesonide-Formoterol as Needed in Mild Asthma. *N Engl J Med* 2018; 378: 1865-1876. DOI: 10.1056/NEJMoa1715274
208. Hardy J, Baggott C, Fingleton J et al. Budesonide-formoterol reliever therapy versus maintenance budesonide plus terbutaline reliever therapy in adults with mild to moderate asthma (PRACTICAL): a 52-week, open-label, multicentre, superiority, randomised controlled trial. *Lancet* 2019; 394: 919-928. DOI: 10.1016/s0140-6736(19)31948-8
209. Reddel HK, FitzGerald JM, Bateman ED et al. GINA 2019: a fundamental change in asthma management: Treatment of asthma with short-acting bronchodilators alone is no longer recommended for adults and adolescents. *Eur Respir J* 2019; 53. DOI: 10.1183/13993003.01046-2019
210. Reddel HK, Busse WW, Pedersen S et al. Should recommendations about starting inhaled corticosteroid treatment for mild asthma be based on symptom frequency: a post-hoc efficacy analysis of the START study. *Lancet* 2017; 389: 157-166. DOI: 10.1016/s0140-6736(16)31399-x
211. Weinberger M, Hendeles L. Theophylline in asthma. *N Engl J Med* 1996; 334: 1380-1388. DOI: 10.1056/nejm199605233342107

212. Welsh EJ, Cates CJ. Formoterol versus short-acting beta-agonists as relief medication for adults and children with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 2010: Cd008418. DOI: 10.1002/14651858.CD008418.pub2
213. Beasley R, Bruce P, Houghton C et al. THE ICS/FORMOTEROL RELIEVER THERAPY REGIMEN IN ASTHMA: A REVIEW. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2023. DOI: 10.1016/j.jaip.2023.01.002
214. Clarridge K, Chin S, Eworuke E et al. A Boxed Warning for Montelukast: The FDA Perspective. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021; 9: 2638-2641. DOI: 10.1016/j.jaip.2021.02.057
215. Ni Chroinin M, Greenstone I, Lasserson TJ et al. Addition of inhaled long-acting beta2-agonists to inhaled steroids as first line therapy for persistent asthma in steroid-naive adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; Cd005307. DOI: 10.1002/14651858.CD005307.pub2
216. Sobieraj DM, Weeda ER, Nguyen E et al. Association of Inhaled Corticosteroids and Long-Acting  $\beta$ -Agonists as Controller and Quick Relief Therapy With Exacerbations and Symptom Control in Persistent Asthma: A Systematic Review and Meta-analysis. *Jama* 2018; 319: 1485-1496. DOI: 10.1001/jama.2018.2769
217. Buhl R, Tanase AM, Hosoe M et al. A randomized, double-blind study to compare the efficacy and safety of two doses of mometasone furoate delivered via Breezhaler® or Twisthaler® in patients with asthma. *Pulm Pharmacol Ther* 2020; 62: 101919. DOI: 10.1016/j.pupt.2020.101919
218. Kornmann O, Mucsi J, Kolosa N et al. Efficacy and safety of inhaled once-daily low-dose indacaterol acetate/mometasone furoate in patients with inadequately controlled asthma: Phase III randomised QUARTZ study findings. *Respir Med* 2020; 161: 105809. DOI: 10.1016/j.rmed.2019.105809
219. van Zyl-Smit RN, Krüll M, Gessner C et al. Once-daily mometasone plus indacaterol versus mometasone or twice-daily fluticasone plus salmeterol in patients with inadequately controlled asthma (PALLADIUM): a randomised, double-blind, triple-dummy, controlled phase 3 study. *Lancet Respir Med* 2020; 8: 987-999. DOI: 10.1016/s2213-2600(20)30178-8
220. Kew KM, Karner C, Mindus SM et al. Combination formoterol and budesonide as maintenance and reliever therapy versus combination inhaler maintenance for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 2013: Cd009019. DOI: 10.1002/14651858.CD009019.pub2
221. Papi A, Corradi M, Pigeon-Francisco C et al. Beclometasone-formoterol as maintenance and reliever treatment in patients with asthma: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2013; 1: 23-31. DOI: 10.1016/s2213-2600(13)70012-2
222. Patel M, Pilcher J, Pritchard A et al. Efficacy and safety of maintenance and reliever combination budesonide-formoterol inhaler in patients with asthma at risk of severe exacerbations: a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2013; 1: 32-42. DOI: 10.1016/s2213-2600(13)70007-9
223. Ducharme FM, Ni Chroinin M, Greenstone I et al. Addition of long-acting beta2-agonists to inhaled steroids versus higher dose inhaled steroids in adults and children with persistent asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; Cd005533. DOI: 10.1002/14651858.CD005533.pub2
224. Pauwels RA, Löfdahl CG, Postma DS et al. Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. Formoterol and Corticosteroids Establishing Therapy (FACET) International Study Group. *N Engl J Med* 1997; 337: 1405-1411. DOI: 10.1056/nejm199711133372001
225. Crompton GK, Ayres JG, Basran G et al. Comparison of oral bambuterol and inhaled salmeterol in patients with symptomatic asthma and using inhaled corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 824-828. DOI: 10.1164/ajrccm.159.3.9806117
226. Wallaert B, Brun P, Ostinelli J et al. A comparison of two long-acting beta-agonists, oral bambuterol and inhaled salmeterol, in the treatment of moderate to severe asthmatic patients with nocturnal symptoms. The French Bambuterol Study Group. *Respir Med* 1999; 93: 33-38. DOI: 10.1016/s0954-6111(99)90074-4
227. Bateman ED, Harrison TW, Quirce S et al. Overall asthma control achieved with budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy for patients on different treatment steps. *Respir Res* 2011; 12: 38. DOI: 10.1186/1465-9921-12-38
228. O'Byrne PM, Naya IP, Kallen A et al. Increasing doses of inhaled corticosteroids compared to adding long-acting inhaled beta2-agonists in achieving asthma control. *Chest* 2008; 134: 1192-1199. DOI: 10.1378/chest.08-1018



229. Lee LA, Bailes Z, Barnes N et al. Efficacy and safety of once-daily single-inhaler triple therapy (FF/UMEC/VI) versus FF/VI in patients with inadequately controlled asthma (CAPTAIN): a double-blind, randomised, phase 3A trial. *Lancet Respir Med* 2021; 9: 69-84. DOI: 10.1016/s2213-2600(20)30389-1
230. Kerstjens HA, Disse B, Schröder-Babo W et al. Tiotropium improves lung function in patients with severe uncontrolled asthma: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128: 308-314. DOI: 10.1016/j.jaci.2011.04.039
231. Kerstjens HA, Engel M, Dahl R et al. Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy. *N Engl J Med* 2012; 367: 1198-1207. DOI: 10.1056/NEJMoa1208606
232. Peters SP, Kunselman SJ, Icitovic N et al. Tiotropium bromide step-up therapy for adults with uncontrolled asthma. *N Engl J Med* 2010; 363: 1715-1726. DOI: 10.1056/NEJMoa1008770
233. Gessner C, Kornmann O, Maspero J et al. Fixed-dose combination of indacaterol/glycopyrronium/mometasone furoate once-daily versus salmeterol/fluticasone twice-daily plus tiotropium once-daily in patients with uncontrolled asthma: A randomised, Phase IIIb, non-inferiority study (ARGON). *Respir Med* 2020; 170: 106021. DOI: 10.1016/j.rmed.2020.106021
234. Watz H, Hohlfeld JM, Singh D et al. Letter to the editor: indacaterol/glycopyrronium/mometasone furoate compared with salmeterol/fluticasone propionate in patients with asthma: a randomized controlled cross-over study. *Respir Res* 2020; 21: 87. DOI: 10.1186/s12931-020-01349-5
235. Kerstjens HAM, Maspero J, Chapman KR et al. Once-daily, single-inhaler mometasone-indacaterol-glycopyrronium versus mometasone-indacaterol or twice-daily fluticasone-salmeterol in patients with inadequately controlled asthma (IRIDIUM): a randomised, double-blind, controlled phase 3 study. *Lancet Respir Med* 2020; 8: 1000-1012. DOI: 10.1016/s2213-2600(20)30190-9
236. Virchow JC, Kuna P, Paggiaro P et al. Single inhaler extrafine triple therapy in uncontrolled asthma (TRIMARAN and TRIGGER): two double-blind, parallel-group, randomised, controlled phase 3 trials. *Lancet* 2019; 394: 1737-1749. DOI: 10.1016/s0140-6736(19)32215-9
237. Malo JL, Cartier A, Ghezzi H et al. Comparison of four-times-a-day and twice-a-day dosing regimens in subjects requiring 1200 micrograms or less of budesonide to control mild to moderate asthma. *Respir Med* 1995; 89: 537-543. DOI: 10.1016/0954-6111(95)90154-x
238. Vogelmeier C, Kardos P, Hofmann T et al. Nebulised budesonide using a novel device in patients with oral steroid-dependent asthma. *Eur Respir J* 2015; 45: 1273-1282. DOI: 10.1183/09031936.00152014
239. Hill JM. Nebulised corticosteroids in the treatment of patients with asthma. *Thorax* 1999; 54: 661-663. DOI: 10.1136/thx.54.8.661
240. Blakey J, Chung LP, McDonald VM et al. Oral corticosteroids stewardship for asthma in adults and adolescents: A position paper from the Thoracic Society of Australia and New Zealand. *Respirology* 2021; 26: 1112-1130. DOI: 10.1111/resp.14147
241. Skov IR, Madsen H, Henriksen DP et al. Low-dose oral corticosteroids in asthma associates with increased morbidity and mortality. *Eur Respir J* 2022; 60. DOI: 10.1183/13993003.03054-2021
242. Heatley H, Tran TN, Bourdin A et al. Observational UK cohort study to describe intermittent oral corticosteroid prescribing patterns and their association with adverse outcomes in asthma. *Thorax* 2022. DOI: 10.1136/thorax-2022-219642
243. Mash B, Bheekie A, Jones PW. Inhaled vs oral steroids for adults with chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; Cd002160. DOI: 10.1002/14651858.Cd002160
244. Thomasius F, Baum E, Bernecker P et al. DVO Leitlinie 2017 zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen und Männern. *Kurzversion* 2018; 27: 154-160. DOI: 10.1055/s-0038-1673537
245. Davies H, Olson L, Gibson P. Methotrexate as a steroid sparing agent for asthma in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 1998: Cd000391. DOI: 10.1002/14651858.Cd000391
246. Martinez FD, Chinchilli VM, Morgan WJ et al. Use of beclomethasone dipropionate as rescue treatment for children with mild persistent asthma (TREXA): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2011; 377: 650-657. DOI: 10.1016/s0140-6736(10)62145-9
247. Papi A, Chipps BE, Beasley R et al. Albuterol-Budesonide Fixed-Dose Combination Rescue Inhaler for Asthma. *N Engl J Med* 2022; 386: 2071-2083. DOI: 10.1056/NEJMoa2203163

248. Buhl R, Bel E, Bourdin A et al. Effective Management of Severe Asthma with Biologic Medications in Adult Patients: A Literature Review and International Expert Opinion. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2022; 10: 422-432. DOI: 10.1016/j.jaip.2021.10.059
249. Normansell R, Walker S, Milan SJ et al. Omalizumab for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; Cd003559. DOI: 10.1002/14651858.CD003559.pub4
250. Garcia G, Magnan A, Chiron R et al. A proof-of-concept, randomized, controlled trial of omalizumab in patients with severe, difficult-to-control, nonatopic asthma. *Chest* 2013; 144: 411-419. DOI: 10.1378/chest.12-1961
251. Voskamp AL, Gillman A, Symons K et al. Clinical efficacy and immunologic effects of omalizumab in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015; 3: 192-199. DOI: 10.1016/j.jaip.2014.12.008
252. Li JX, Fan LC, Li MH et al. Beneficial effects of Omalizumab therapy in allergic bronchopulmonary aspergillosis: A synthesis review of published literature. *Respir Med* 2017; 122: 33-42. DOI: 10.1016/j.rmed.2016.11.019
253. Jin M, Douglass JA, Elborn JS et al. Omalizumab in allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA): A systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2022. DOI: 10.1016/j.jaip.2022.12.012
254. Holguin F, Cardet JC, Chung KF et al. Management of severe asthma: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. *Eur Respir J* 2020; 55. DOI: 10.1183/13993003.00588-2019
255. Humbert M, Taillé C, Mala L et al. Omalizumab effectiveness in patients with severe allergic asthma according to blood eosinophil count: the STELLAIR study. *Eur Respir J* 2018; 51. DOI: 10.1183/13993003.02523-2017
256. Farne HA, Wilson A, Milan S et al. Anti-IL-5 therapies for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2022; 7: Cd010834. DOI: 10.1002/14651858.CD010834.pub4
257. Wechsler ME, Akuthota P, Jayne D et al. Mepolizumab or Placebo for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *N Engl J Med* 2017; 376: 1921-1932. DOI: 10.1056/NEJMoa1702079
258. Han JK, Bachert C, Fokkens W et al. Mepolizumab for chronic rhinosinusitis with nasal polyps (SYNAPSE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med* 2021; 9: 1141-1153. DOI: 10.1016/s2213-2600(21)00097-7
259. Agache I, Song Y, Rocha C et al. Efficacy and safety of treatment with dupilumab for severe asthma: A systematic review of the EAACI guidelines-Recommendations on the use of biologicals in severe asthma. *Allergy* 2020; 75: 1058-1068. DOI: 10.1111/all.14268
260. Bacharier LB, Maspero JF, Katelaris CH et al. Dupilumab in Children with Uncontrolled Moderate-to-Severe Asthma. *N Engl J Med* 2021; 385: 2230-2240. DOI: 10.1056/NEJMoa2106567
261. Rabe KF, Nair P, Brusselle G et al. Efficacy and Safety of Dupilumab in Glucocorticoid-Dependent Severe Asthma. *N Engl J Med* 2018; 378: 2475-2485. DOI: 10.1056/NEJMoa1804093
262. Blauvelt A, de Bruin-Weller M, Gooderham M et al. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017; 389: 2287-2303. DOI: 10.1016/s0140-6736(17)31191-1
263. Dellon ES, Rothenberg ME, Collins MH et al. Dupilumab in Adults and Adolescents with Eosinophilic Esophagitis. *N Engl J Med* 2022; 387: 2317-2330. DOI: 10.1056/NEJMoa2205982
264. Parnes JR, Molfino NA, Colice G et al. Targeting TSLP in Asthma. *J Asthma Allergy* 2022; 15: 749-765. DOI: 10.2147/jaa.S275039
265. Roan F, Obata-Ninomiya K, Ziegler SF. Epithelial cell-derived cytokines: more than just signaling the alarm. *J Clin Invest* 2019; 129: 1441-1451. DOI: 10.1172/jci124606
266. Gauvreau GM, Sehmi R, Ambrose CS et al. Thymic stromal lymphopoietin: its role and potential as a therapeutic target in asthma. *Expert Opin Ther Targets* 2020; 24: 777-792. DOI: 10.1080/14728222.2020.1783242
267. Porsbjerg CM, Sverrild A, Lloyd CM et al. Anti-alarmins in asthma: targeting the airway epithelium with next-generation biologics. *Eur Respir J* 2020; 56. DOI: 10.1183/13993003.00260-2020
268. Diver S, Khalfaoui L, Emson C et al. Effect of tezepelumab on airway inflammatory cells, remodelling, and hyperresponsiveness in patients with moderate-to-severe uncontrolled asthma (CASCADE): a double-blind,

- randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Respir Med* 2021; 9: 1299-1312. DOI: 10.1016/s2213-2600(21)00226-5
269. Wechsler ME, Menzies-Gow A, Brightling CE et al. Evaluation of the oral corticosteroid-sparing effect of tezepelumab in adults with oral corticosteroid-dependent asthma (SOURCE): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Respir Med* 2022; 10: 650-660. DOI: 10.1016/s2213-2600(21)00537-3
270. Chapman KR, Albers FC, Chipps B et al. The clinical benefit of mepolizumab replacing omalizumab in uncontrolled severe eosinophilic asthma. *Allergy* 2019; 74: 1716-1726. DOI: 10.1111/all.13850
271. Abbas F, Georas S, Cai X et al. Asthma biologics: Real-world effectiveness, impact of switching biologics, and predictors of response. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2021; 127: 655-660.e651. DOI: 10.1016/j.anai.2021.08.416
272. Mümmler C, Munker D, Barnikel M et al. Dupilumab Improves Asthma Control and Lung Function in Patients with Insufficient Outcome During Previous Antibody Therapy. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021; 9: 1177-1185.e1174. DOI: 10.1016/j.jaip.2020.09.014
273. Lommatzsch M, Suhling H, Korn S et al. Safety of combining biologics in severe asthma: Asthma-related and unrelated combinations. *Allergy* 2022; 77: 2839-2843. DOI: 10.1111/all.15379
274. Brennan V, Martin-Grace J, Greene G et al. The Contribution of Oral and Inhaled Glucocorticoids to Adrenal Insufficiency in Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2022; 10: 2614-2623. DOI: 10.1016/j.jaip.2022.05.031
275. Menzies-Gow A, Gurnell M, Heaney LG 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; 10: 47-58. DOI: 10.1016/s2213-2600(21)00352-0
276. Bornstein SR, Allolio B, Arlt W et al. Diagnosis and Treatment of Primary Adrenal Insufficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101: 364-389. DOI: 10.1210/jc.2015-1710
277. Wechsler ME, Laviolette M, Rubin AS et al. Bronchial thermoplasty: Long-term safety and effectiveness in patients with severe persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132: 1295-1302. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.08.009
278. Pretolani M, Dombret MC, Thabut G et al. Reduction of airway smooth muscle mass by bronchial thermoplasty in patients with severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 190: 1452-1454. DOI: 10.1164/rccm.201407-1374LE
279. Castro M, Rubin AS, Laviolette M et al. Effectiveness and safety of bronchial thermoplasty in the treatment of severe asthma: a multicenter, randomized, double-blind, sham-controlled clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181: 116-124. DOI: 10.1164/rccm.200903-0354OC
280. Chupp G, Kline JN, Khatri SB et al. Bronchial Thermoplasty in Patients With Severe Asthma at 5 Years: The Post-FDA Approval Clinical Trial Evaluating Bronchial Thermoplasty in Severe Persistent Asthma Study. *Chest* 2022; 161: 614-628. DOI: 10.1016/j.chest.2021.10.044
281. Chaudhuri R, Rubin A, Sumino K et al. Safety and effectiveness of bronchial thermoplasty after 10 years in patients with persistent asthma (BT10+): a follow-up of three randomised controlled trials. *Lancet Respir Med* 2021; 9: 457-466. DOI: 10.1016/s2213-2600(20)30408-2
282. Vogelberg C, Moroni-Zentgraf P, Leonaviciute-Klimantaviciene M et al. A randomised dose-ranging study of tiotropium Resimat® in children with symptomatic asthma despite inhaled corticosteroids. *Respir Res* 2015; 16: 20. DOI: 10.1186/s12931-015-0175-9
283. Hamelmann E, Bateman ED, Vogelberg C et al. Tiotropium add-on therapy in adolescents with moderate asthma: A 1-year randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 138: 441-450.e448. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.01.011
284. Hamelmann E, Bernstein JA, Vandewalker M et al. A randomised controlled trial of tiotropium in adolescents with severe symptomatic asthma. *Eur Respir J* 2017; 49. DOI: 10.1183/13993003.01100-2016
285. Szeffler SJ, Murphy K, Harper T, 3rd et al. A phase III randomized controlled trial of tiotropium add-on therapy in children with severe symptomatic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 140: 1277-1287. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.01.014
286. Vogelberg C, Engel M, Laki I et al. Tiotropium add-on therapy improves lung function in children with symptomatic moderate asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018; 6: 2160-2162.e2169. DOI: 10.1016/j.jaip.2018.04.032

287. Liu L, Zhou P, Wang Z et al. Efficacy and Safety of Omalizumab for the Treatment of Severe or Poorly Controlled Allergic Diseases in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Pediatr* 2022; 10: 851177. DOI: 10.3389/fped.2022.851177
288. Jackson DJ, Bacharier LB, Gergen PJ et al. Mepolizumab for urban children with exacerbation-prone eosinophilic asthma in the USA (MUPPITS-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. *Lancet* 2022; 400: 502-511. DOI: 10.1016/s0140-6736(22)01198-9
289. Wetzke M, Funken D, Ahrens FO et al. Mepolizumab Treatment in Severe Pediatric Asthma: First Multicentric Real-World Data. *Klin Padiatr* 2022; 234: 305-308. DOI: 10.1055/a-1717-2234
290. Bush A. How to Choose the Correct Drug in Severe Pediatric Asthma. *Front Pediatr* 2022; 10: 902168. DOI: 10.3389/fped.2022.902168
291. Yao TC, Wang JY, Chang SM et al. Association of Oral Corticosteroid Bursts With Severe Adverse Events in Children. *JAMA Pediatr* 2021; 175: 723-729. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2021.0433
292. Gibson PG, Powell H, Coughlan J et al. Self-management education and regular practitioner review for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; Cd001117. DOI: 10.1002/14651858.Cd001117
293. Gibson PG, Powell H, Coughlan J et al. Limited (information only) patient education programs for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; Cd001005. DOI: 10.1002/14651858.Cd001005
294. Schacher C, Dhein Y, Müns-Lederer C et al. [Evaluation of a structured outpatient education program for adult asthmatics]. *Dtsch Med Wochenschr* 2006; 131: 606-610. DOI: 10.1055/s-2006-933702
295. Wang L, Timmer S, Rosenman K. Assessment of a University-Based Outpatient Asthma Education Program for Children. *J Pediatr Health Care* 2020; 34: 128-135. DOI: 10.1016/j.pedhc.2019.09.004
296. Petro W, Wettengel R, Worth H. [Recommendations for structured patient training in obstructive respiratory tract diseases. Patient Education Study group of the German Society of Pneumology and the German Respiratory Tract League of the German Society of Pneumology]. *Med Klin (Munich)* 1995; 90: 515-519.
297. Powell H, Gibson PG. Options for self-management education for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 2002: Cd004107. DOI: 10.1002/14651858.Cd004107
298. Pinnock H, Epiphaniou E, Pearce G et al. Implementing supported self-management for asthma: a systematic review and suggested hierarchy of evidence of implementation studies. *BMC Med* 2015; 13: 127. DOI: 10.1186/s12916-015-0361-0
299. Denford S, Taylor RS, Campbell JL et al. Effective behavior change techniques in asthma self-care interventions: systematic review and meta-regression. *Health Psychol* 2014; 33: 577-587. DOI: 10.1037/a0033080
300. Kirk S, Beatty S, Callery P et al. The effectiveness of self-care support interventions for children and young people with long-term conditions: a systematic review. *Child Care Health Dev* 2013; 39: 305-324. DOI: 10.1111/j.1365-2214.2012.01395.x
301. Marcano Belisario JS, Huckvale K, Greenfield G et al. Smartphone and tablet self management apps for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 2013: Cd010013. DOI: 10.1002/14651858.CD010013.pub2
302. de Jongh T, Gurol-Urganci I, Vodopivec-Jamsek V et al. Mobile phone messaging for facilitating self-management of long-term illnesses. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 12: Cd007459. DOI: 10.1002/14651858.CD007459.pub2
303. Kohler B, Kellerer C, Schultz K et al. An Internet-Based Asthma Self-Management Program Increases Knowledge About Asthma. *Dtsch Arztebl Int* 2020; 117: 64-71. DOI: 10.3238/arztebl.2020.0064
304. Ainsworth B, Greenwell K, Stuart B et al. Feasibility trial of a digital self-management intervention 'My Breathing Matters' to improve asthma-related quality of life for UK primary care patients with asthma. *BMJ Open* 2019; 9: e032465. DOI: 10.1136/bmjopen-2019-032465
305. Bundesvereinigung. K. DMP Asthma. Qualitätsziele und Qualitätsindikatoren. 2020.
306. Siroux V, Pin I, Oryszczyn MP et al. Relationships of active smoking to asthma and asthma severity in the EGEA study. *Epidemiological study on the Genetics and Environment of Asthma. Eur Respir J* 2000; 15: 470-477. DOI: 10.1034/j.1399-3003.2000.15.08.x
307. Ehrlich RI, Du Toit D, Jordaan E et al. Risk factors for childhood asthma and wheezing. Importance of maternal and household smoking. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 681-688. DOI: 10.1164/ajrccm.154.3.8810605

308. Bush A. Lung Development and Aging. *Ann Am Thorac Soc* 2016; 13 Suppl 5: S438-s446. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201602-112AW
309. Wang Z, May SM, Charoenlap S et al. Effects of secondhand smoke exposure on asthma morbidity and health care utilization in children: a systematic review and meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2015; 115: 396-401.e392. DOI: 10.1016/j.anai.2015.08.005
310. Jones LL, Hashim A, McKeever T et al. Parental and household smoking and the increased risk of bronchitis, bronchiolitis and other lower respiratory infections in infancy: systematic review and meta-analysis. *Respir Res* 2011; 12: 5. DOI: 10.1186/1465-9921-12-5
311. Lazarus SC, Chinchilli VM, Rollings NJ et al. Smoking affects response to inhaled corticosteroids or leukotriene receptor antagonists in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 783-790. DOI: 10.1164/rccm.200511-1746OC
312. Chaudhuri R, Livingston E, McMahan AD et al. Effects of smoking cessation on lung function and airway inflammation in smokers with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 127-133. DOI: 10.1164/rccm.200510-1589OC
313. Been JV, Nurmatov UB, Cox B et al. Effect of smoke-free legislation on perinatal and child health: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2014; 383: 1549-1560. DOI: 10.1016/s0140-6736(14)60082-9
314. AWMF. S3-Leitlinie Rauchen und Tabakabhängigkeit: Screening, Diagnostik und Behandlung. 2021; Registernummer 076 - 006.
315. Bals R, Boyd J, Esposito S et al. Electronic cigarettes: a task force report from the European Respiratory Society. *Eur Respir J* 2019; 53. DOI: 10.1183/13993003.01151-2018
316. Hajek P, Phillips-Waller A, Przulj D et al. A Randomized Trial of E-Cigarettes versus Nicotine-Replacement Therapy. *N Engl J Med* 2019; 380: 629-637. DOI: 10.1056/NEJMoa1808779
317. Santino TA, Chaves GS, Freitas DA et al. Breathing exercises for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 3: Cd001277. DOI: 10.1002/14651858.CD001277.pub4
318. Balkissoon R, Kenn K. Asthma: vocal cord dysfunction (VCD) and other dysfunctional breathing disorders. *Semin Respir Crit Care Med* 2012; 33: 595-605. DOI: 10.1055/s-0032-1326959
319. Ritz T, Rosenfield D, Steele AM et al. Controlling asthma by training of Capnometry-Assisted Hypoventilation (CATCH) vs slow breathing: a randomized controlled trial. *Chest* 2014; 146: 1237-1247. DOI: 10.1378/chest.14-0665
320. Barker NJ, Jones M, O'Connell NE et al. Breathing exercises for dysfunctional breathing/hyperventilation syndrome in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; Cd010376. DOI: 10.1002/14651858.CD010376.pub2
321. Bruton A, Lee A, Yardley L et al. Physiotherapy breathing retraining for asthma: a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2018; 6: 19-28. DOI: 10.1016/s2213-2600(17)30474-5
322. Wilson JJ, Theis SM, Wilson EM. Evaluation and management of vocal cord dysfunction in the athlete. *Curr Sports Med Rep* 2009; 8: 65-70. DOI: 10.1249/JSR.0b013e31819def3d
323. Barker NJ, Elphick H, Everard ML. The impact of a dedicated physiotherapist clinic for children with dysfunctional breathing. *ERJ Open Res* 2016; 2. DOI: 10.1183/23120541.00103-2015
324. Sandnes A, Andersen T, Clemm HH et al. Exercise-induced laryngeal obstruction in athletes treated with inspiratory muscle training. *BMJ Open Sport Exerc Med* 2019; 5: e000436. DOI: 10.1136/bmjsem-2018-000436
325. Weise S, Kardos P, Pfeiffer-Kascha D et al. Empfehlungen zur Atemphysiotherapie. *Dustri-Verlag Dr Karl Feistle* 2019; ISBN 978-3-87185-545-0.
326. Lehrer PM, Vaschillo E, Vaschillo B et al. Biofeedback treatment for asthma. *Chest* 2004; 126: 352-361. DOI: 10.1378/chest.126.2.352
327. Thomas M, McKinley RK, Mellor S et al. Breathing exercises for asthma: a randomised controlled trial. *Thorax* 2009; 64: 55-61. DOI: 10.1136/thx.2008.100867
328. Lingner H, Ernst S, Großhennig A et al. Asthma control and health-related quality of life one year after inpatient pulmonary rehabilitation: the ProKAR Study. *J Asthma* 2015; 52: 614-621. DOI: 10.3109/02770903.2014.996650

329. Spruit MA, Singh SJ, Garvey C et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188: e13-64. DOI: 10.1164/rccm.201309-1634ST
330. Ries AL, Bauldoff GS, Carlin BW et al. Pulmonary Rehabilitation: Joint ACCP/AACVPR Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2007; 131: 4s-42s. DOI: 10.1378/chest.06-2418
331. Wolff B, Cieza A, Parentin A et al. Identifying the concepts contained in outcome measures of clinical trials on four internal disorders using the International Classification of Functioning, Disability and Health as a reference. *J Rehabil Med* 2004; 37-42. DOI: 10.1080/16501960410015407
332. Szczepanski R, Jaeschke R, Spindler T et al. Preschoolers' and parents' asthma education trial (P2AET)--a randomized controlled study. *Eur J Pediatr* 2010; 169: 1051-1060. DOI: 10.1007/s00431-010-1173-z
333. Warschburger P, Busch S, Bauer CP et al. Health-related quality of life in children and adolescents with asthma: results from the ESTAR Study. *J Asthma* 2004; 41: 463-470. DOI: 10.1081/jas-120033989
334. Schneeberger T, Jarosch I, Moll J et al. Increased asthma control after a 3-week inpatient pulmonary rehabilitation program. *Respir Med* 2020; 165: 105930. DOI: 10.1016/j.rmed.2020.105930
335. Schultz K, Wittmann M, Wagner R et al. In-Patient Pulmonary Rehabilitation to Improve Asthma Control--A Randomized Controlled Study (EPRA, Effectiveness of Pulmonary Rehabilitation for Patients with Asthma). *Dtsch Arztebl Int* 2021; 118: 23-30. DOI: 10.3238/arztebl.m2021.0003
336. Carson KV, Chandratilleke MG, Picot J et al. Physical training for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; Cd001116. DOI: 10.1002/14651858.CD001116.pub4
337. Mendes FA, Gonçalves RC, Nunes MP et al. Effects of aerobic training on psychosocial morbidity and symptoms in patients with asthma: a randomized clinical trial. *Chest* 2010; 138: 331-337. DOI: 10.1378/chest.09-2389
338. Turner S, Eastwood P, Cook A et al. Improvements in symptoms and quality of life following exercise training in older adults with moderate/severe persistent asthma. *Respiration* 2011; 81: 302-310. DOI: 10.1159/000315142
339. Dogra S, Kuk JL, Baker J et al. Exercise is associated with improved asthma control in adults. *Eur Respir J* 2011; 37: 318-323. DOI: 10.1183/09031936.00182209
340. Beggs S, Foong YC, Le HC et al. Swimming training for asthma in children and adolescents aged 18 years and under. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; Cd009607. DOI: 10.1002/14651858.CD009607.pub2
341. Mickleborough TD, Lindley MR, Turner LA. Comparative effects of a high-intensity interval warm-up and salbutamol on the bronchoconstrictor response to exercise in asthmatic athletes. *Int J Sports Med* 2007; 28: 456-462. DOI: 10.1055/s-2006-924583
342. Slader CA, Reddel HK, Jenkins CR et al. Complementary and alternative medicine use in asthma: who is using what? *Respirology* 2006; 11: 373-387. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2006.00861.x
343. Blackhall K, Appleton S, Cates CJ. Ionisers for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 2012: Cd002986. DOI: 10.1002/14651858.CD002986.pub2
344. Yang ZY, Zhong HB, Mao C et al. Yoga for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 4: Cd010346. DOI: 10.1002/14651858.CD010346.pub2
345. Yorke J, Fleming S, Shuldham C et al. Nonpharmacological interventions aimed at modifying health and behavioural outcomes for adults with asthma: a critical review. *Clin Exp Allergy* 2015; 45: 1750-1764. DOI: 10.1111/cea.12511
346. Ernst E. Homeopathy: what does the "best" evidence tell us? *Med J Aust* 2010; 192: 458-460. DOI: 10.5694/j.1326-5377.2010.tb03585.x
347. Li H, Chen H, Morgan L et al. A narrative review of clinical studies of herbal treatment of difficult to manage asthma. *Complement Ther Clin Pract* 2021; 44: 101433. DOI: 10.1016/j.ctcp.2021.101433
348. Rodrigo GJ, Castro-Rodriguez JA. Anticholinergics in the treatment of children and adults with acute asthma: a systematic review with meta-analysis. *Thorax* 2005; 60: 740-746. DOI: 10.1136/thx.2005.040444
349. Cates CJ, Welsh EJ, Rowe BH. Holding chambers (spacers) versus nebulisers for beta-agonist treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 2013: Cd000052. DOI: 10.1002/14651858.CD000052.pub3

350. Kew KM, Kirtchuk L, Michell CI. Intravenous magnesium sulfate for treating adults with acute asthma in the emergency department. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; Cd010909. DOI: 10.1002/14651858.CD010909.pub2
351. Camargo CA, Jr., Spooner CH, Rowe BH. Continuous versus intermittent beta-agonists in the treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 2003: Cd001115. DOI: 10.1002/14651858.Cd001115
352. Craven D, Kercksmar CM, Myers TR et al. Ipratropium bromide plus nebulized albuterol for the treatment of hospitalized children with acute asthma. *J Pediatr* 2001; 138: 51-58. DOI: 10.1067/mpd.2001.110120
353. Vézina K, Chauhan BF, Ducharme FM. Inhaled anticholinergics and short-acting beta(2)-agonists versus short-acting beta2-agonists alone for children with acute asthma in hospital. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; Cd010283. DOI: 10.1002/14651858.CD010283.pub2
354. Travers AH, Milan SJ, Jones AP et al. Addition of intravenous beta(2)-agonists to inhaled beta(2)-agonists for acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 12: Cd010179. DOI: 10.1002/14651858.Cd010179
355. Normansell R, Kew KM, Mansour G. Different oral corticosteroid regimens for acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 2016: Cd011801. DOI: 10.1002/14651858.CD011801.pub2
356. Bhogal SK, McGillivray D, Bourbeau J et al. Early administration of systemic corticosteroids reduces hospital admission rates for children with moderate and severe asthma exacerbation. *Ann Emerg Med* 2012; 60: 84-91.e83. DOI: 10.1016/j.annemergmed.2011.12.027
357. Ream RS, Loftis LL, Albers GM et al. Efficacy of IV theophylline in children with severe status asthmaticus. *Chest* 2001; 119: 1480-1488. DOI: 10.1378/chest.119.5.1480
358. Wheeler DS, Jacobs BR, Kenreigh CA et al. Theophylline versus terbutaline in treating critically ill children with status asthmaticus: a prospective, randomized, controlled trial. *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6: 142-147. DOI: 10.1097/01.Pcc.0000154943.24151.58
359. Travers AH, Jones AP, Camargo CA, Jr. et al. Intravenous beta(2)-agonists versus intravenous aminophylline for acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 12: Cd010256. DOI: 10.1002/14651858.Cd010256
360. Andrews T, McGintee E, Mittal MK et al. High-dose continuous nebulized levalbuterol for pediatric status asthmaticus: a randomized trial. *J Pediatr* 2009; 155: 205-210.e201. DOI: 10.1016/j.jpeds.2009.01.073
361. Griffiths B, Kew KM. Intravenous magnesium sulfate for treating children with acute asthma in the emergency department. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 4: Cd011050. DOI: 10.1002/14651858.CD011050.pub2
362. Nievas IF, Anand KJ. Severe acute asthma exacerbation in children: a stepwise approach for escalating therapy in a pediatric intensive care unit. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2013; 18: 88-104. DOI: 10.5863/1551-6776-18.2.88
363. Brenner B, Corbridge T, Kazzi A. Intubation and mechanical ventilation of the asthmatic patient in respiratory failure. *J Emerg Med* 2009; 37: S23-34. DOI: 10.1016/j.jemermed.2009.06.108
364. Good JT, Jr., Kolakowski CA, Groshong SD et al. Refractory asthma: importance of bronchoscopy to identify phenotypes and direct therapy. *Chest* 2012; 141: 599-606. DOI: 10.1378/chest.11-0741
365. Soroksky A, Klinowski E, Ilgyev E et al. Noninvasive positive pressure ventilation in acute asthmatic attack. *Eur Respir Rev* 2010; 19: 39-45. DOI: 10.1183/09059180.00006109
366. Westhoff M, Schönhofer B, Neumann P et al. [Noninvasive Mechanical Ventilation in Acute Respiratory Failure]. *Pneumologie* 2015; 69: 719-756. DOI: 10.1055/s-0034-1393309
367. Fichtner F, Moerer O, Laudi S et al. Mechanical Ventilation and Extracorporeal Membrane Oxygenation in Acute Respiratory Insufficiency. *Dtsch Arztebl Int* 2018; 115: 840-847. DOI: 10.3238/arztebl.2018.0840
368. Althoff MD, Holguin F, Yang F et al. Noninvasive Ventilation Use in Critically Ill Patients with Acute Asthma Exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 202: 1520-1530. DOI: 10.1164/rccm.201910-2021OC
369. Basnet S, Mander G, Andoh J et al. Safety, efficacy, and tolerability of early initiation of noninvasive positive pressure ventilation in pediatric patients admitted with status asthmaticus: a pilot study. *Pediatr Crit Care Med* 2012; 13: 393-398. DOI: 10.1097/PCC.0b013e318238b07a
370. Mayordomo-Colunga J, Medina A, Rey C et al. Non-invasive ventilation in pediatric status asthmaticus: a prospective observational study. *Pediatr Pulmonol* 2011; 46: 949-955. DOI: 10.1002/ppul.21466
371. Lewis SR, Baker PE, Parker R et al. High-flow nasal cannulae for respiratory support in adult intensive care patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2021; 3: Cd010172. DOI: 10.1002/14651858.CD010172.pub3

372. D'Cruz RF, Hart N, Kaltsakas G. High-flow therapy: physiological effects and clinical applications. *Breathe* (Sheff) 2020; 16: 200224. DOI: 10.1183/20734735.0224-2020
373. Raeisi S, Fakharian A, Ghorbani F et al. Value and Safety of High Flow Oxygenation in the Treatment of Inpatient Asthma: A Randomized, Double-blind, Pilot Study. *Iran J Allergy Asthma Immunol* 2019; 18: 615-623. DOI: 10.18502/ijaai.v18i6.2174
374. Geng W, Batu W, You S et al. High-Flow Nasal Cannula: A Promising Oxygen Therapy for Patients with Severe Bronchial Asthma Complicated with Respiratory Failure. *Can Respir J* 2020; 2020: 2301712. DOI: 10.1155/2020/2301712
375. Ruangsomboon O, Limsuwat C, Praphruetkit N et al. Nasal High-flow Oxygen Versus Conventional Oxygen Therapy for Acute Severe Asthma Patients: A Pilot Randomized Controlled Trial. *Acad Emerg Med* 2021; 28: 530-541. DOI: 10.1111/acem.14187
376. Butland BK, Ghosh R, Strachan DP et al. Job choice and the influence of prior asthma and hay fever. *Occup Environ Med* 2011; 68: 494-501. DOI: 10.1136/oem.2010.058065
377. Radon K, Riu E, Dressel H et al. Adolescents' jobs and the course of dermatitis symptoms throughout puberty. *Scand J Work Environ Health* 2006; 32: 132-137. DOI: 10.5271/sjweh.988
378. Wei J, Gerlich J, Vogelberg C et al. Do young adults with atopic dermatitis avoid harmful workplace exposure at their first job? A prospective cohort study. *Int Arch Occup Environ Health* 2016; 89: 397-406. DOI: 10.1007/s00420-015-1078-2
379. Dumas O, Smit LA, Pin I et al. Do young adults with childhood asthma avoid occupational exposures at first hire? *Eur Respir J* 2011; 37: 1043-1049. DOI: 10.1183/09031936.00057610
380. Radon K, Nowak D, Vogelberg C et al. Career Advice for Young Allergy Patients. *Dtsch Arztebl Int* 2016; 113: 519-524. DOI: 10.3238/arztebl.2016.0519
381. Moscato G, Pala G, Boillat MA et al. EAACI position paper: prevention of work-related respiratory allergies among pre-apprentices or apprentices and young workers. *Allergy* 2011; 66: 1164-1173. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2011.02615.x
382. De Zotti R, Bovenzi M. Prospective study of work related respiratory symptoms in trainee bakers. *Occup Environ Med* 2000; 57: 58-61. DOI: 10.1136/oem.57.1.58
383. Quirce S, Diaz-Perales A. Diagnosis and management of grain-induced asthma. *Allergy Asthma Immunol Res* 2013; 5: 348-356. DOI: 10.4168/aaair.2013.5.6.348
384. Blanc PD, Annesi-Maesano I, Balmes JR et al. The Occupational Burden of Nonmalignant Respiratory Diseases. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Statement. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 199: 1312-1334. DOI: 10.1164/rccm.201904-0717ST
385. Mapp CE, Boschetto P, Maestrelli P et al. Occupational asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 280-305. DOI: 10.1164/rccm.200311-1575SO
386. Kogevinas M, Zock JP, Jarvis D et al. Exposure to substances in the workplace and new-onset asthma: an international prospective population-based study (ECRHS-II). *Lancet* 2007; 370: 336-341. DOI: 10.1016/s0140-6736(07)61164-7
387. Burge PS, Moore VC, Robertson AS. Sensitization and irritant-induced occupational asthma with latency are clinically indistinguishable. *Occup Med (Lond)* 2012; 62: 129-133. DOI: 10.1093/occmed/kqr211
388. Nowak D. Chemosensory irritation and the lung. *Int Arch Occup Environ Health* 2002; 75: 326-331. DOI: 10.1007/s00420-002-0317-5
389. Le Moual N, Siroux V, Pin I et al. Asthma severity and exposure to occupational asthrogens. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 440-445. DOI: 10.1164/rccm.200501-1110C
390. Baur X. A compendium of causative agents of occupational asthma. *J Occup Med Toxicol* 2013; 8: 15. DOI: 10.1186/1745-6673-8-15
391. Wilken D, Baur X, Barbinova L et al. What are the benefits of medical screening and surveillance? *Eur Respir Rev* 2012; 21: 105-111. DOI: 10.1183/09059180.00005011
392. Preisser AM. Verbleib im Beruf mit Atemwegserkrankung – Lösungsansätze für die Individualprävention. *Arbeitsmed Sozialmed Umweltmed* 2021; 56:194-195.
393. Ochmann U, Kotschy-Lang N, Raab W et al. Long-term efficacy of pulmonary rehabilitation in patients with occupational respiratory diseases. *Respiration* 2012; 84: 396-405. DOI: 10.1159/000337271



394. Reichenhaller Empfehlung. 2023.
395. Vandenplas O, Ghezzi H, Munoz X et al. What are the questionnaire items most useful in identifying subjects with occupational asthma? *Eur Respir J* 2005; 26: 1056-1063. DOI: 10.1183/09031936.05.00024705
396. Lemiere C, S NG, Sava F et al. Occupational asthma phenotypes identified by increased fractional exhaled nitric oxide after exposure to causal agents. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 134: 1063-1067. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.08.017
397. Engel J, van Kampen V, Lotz A et al. An increase of fractional exhaled nitric oxide after specific inhalation challenge is highly predictive of occupational asthma. *Int Arch Occup Environ Health* 2018; 91: 799-809. DOI: 10.1007/s00420-018-1325-4
398. Engel J, van Kampen V, Gering V et al. Non-invasive tools beyond lung function before and after specific inhalation challenges for diagnosing occupational asthma. *Int Arch Occup Environ Health* 2019; 92: 1067-1076. DOI: 10.1007/s00420-019-01439-y
399. Preisser AM, Koschel D, Merget R et al. Workplace-related inhalation test - Specific inhalation challenge: S2k Guideline of the German Society for Occupational and Environmental Medicine e.V. (DGAUM), the German Society for Pneumology and Respiratory Medicine e.V. (DGP) and the German Society for Allergology and Clinical Immunology e.V. (DGAKI). *Allergol Select* 2021; 5: 315-334. DOI: 10.5414/alx02280e
400. Vandenplas O, D'Alpaos V, Heymans J et al. Sputum eosinophilia: an early marker of bronchial response to occupational agents. *Allergy* 2009; 64: 754-761. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2008.01896.x
401. Malo JL, Cardinal S, Ghezzi H et al. Association of bronchial reactivity to occupational agents with methacholine reactivity, sputum cells and immunoglobulin E-mediated reactivity. *Clin Exp Allergy* 2011; 41: 497-504. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2010.03659.x
402. Vandenplas O, Dressel H, Nowak D et al. What is the optimal management option for occupational asthma? *Eur Respir Rev* 2012; 21: 97-104. DOI: 10.1183/09059180.00004911
403. Vandenplas O, Dressel H, Wilken D et al. Management of occupational asthma: cessation or reduction of exposure? A systematic review of available evidence. *Eur Respir J* 2011; 38: 804-811. DOI: 10.1183/09031936.00177510
404. Henneberger PK, Patel JR, de Groene GJ et al. Workplace interventions for treatment of occupational asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 10: Cd006308. DOI: 10.1002/14651858.CD006308.pub4
405. Henneberger PK, Patel JR, de Groene GJ et al. The effectiveness of removal from exposure and reduction of exposure for managing occupational asthma: Summary of an updated Cochrane systematic review. *Am J Ind Med* 2021; 64: 165-169. DOI: 10.1002/ajim.23208
406. Heederik D, Henneberger PK, Redlich CA. Primary prevention: exposure reduction, skin exposure and respiratory protection. *Eur Respir Rev* 2012; 21: 112-124. DOI: 10.1183/09059180.00005111
407. Baur X, Sigsgaard T, Aasen TB et al. Guidelines for the management of work-related asthma. *Eur Respir J* 2012; 39: 529-545. DOI: 10.1183/09031936.00096111
408. Schatz M, Dombrowski MP. Clinical practice. Asthma in pregnancy. *N Engl J Med* 2009; 360: 1862-1869. DOI: 10.1056/NEJMcp0809942
409. Gluck JC, Gluck PA. The effect of pregnancy on the course of asthma. *Immunol Allergy Clin North Am* 2006; 26: 63-80. DOI: 10.1016/j.iac.2005.10.008
410. Murphy VE, Gibson PG, Smith R et al. Asthma during pregnancy: mechanisms and treatment implications. *Eur Respir J* 2005; 25: 731-750. DOI: 10.1183/09031936.05.00085704
411. Murphy VE, Clifton VL, Gibson PG. Asthma exacerbations during pregnancy: incidence and association with adverse pregnancy outcomes. *Thorax* 2006; 61: 169-176. DOI: 10.1136/thx.2005.049718
412. Cydulka RK, Emerman CL, Schreiber D et al. Acute asthma among pregnant women presenting to the emergency department. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 887-892. DOI: 10.1164/ajrccm.160.3.9812138
413. Murphy VE, Powell H, Wark PAB et al. A prospective study of respiratory viral infection in pregnant women with and without asthma. *Chest* 2013; 144: 420-427. DOI: 10.1378/chest.12-1956
414. Mendola P, Laughon SK, Männistö TI et al. Obstetric complications among US women with asthma. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 208: 127.e121-128. DOI: 10.1016/j.ajog.2012.11.007
415. Murphy VE, Gibson PG. Asthma in pregnancy. *Clin Chest Med* 2011; 32: 93-110. DOI: 10.1016/j.ccm.2010.10.001

416. Salihu HM, Wilson RE. Epidemiology of prenatal smoking and perinatal outcomes. *Early Hum Dev* 2007; 83: 713-720. DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2007.08.002
417. Hodyl NA, Stark MJ, Scheil W et al. Perinatal outcomes following maternal asthma and cigarette smoking during pregnancy. *Eur Respir J* 2014; 43: 704-716. DOI: 10.1183/09031936.00054913
418. Lumley J, Chamberlain C, Dowswell T et al. Interventions for promoting smoking cessation during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; Cd001055. DOI: 10.1002/14651858.CD001055.pub3
419. Lim AS, Stewart K, Abramson MJ et al. Multidisciplinary Approach to Management of Maternal Asthma (MAMMA): a randomized controlled trial. *Chest* 2014; 145: 1046-1054. DOI: 10.1378/chest.13-2276
420. Lim A, Stewart K, König K et al. Systematic review of the safety of regular preventive asthma medications during pregnancy. *Ann Pharmacother* 2011; 45: 931-945. DOI: 10.1345/aph.1P764
421. Vogt H, Lindström K, Bråbäck L et al. Preterm birth and inhaled corticosteroid use in 6- to 19-year-olds: a Swedish national cohort study. *Pediatrics* 2011; 127: 1052-1059. DOI: 10.1542/peds.2010-3083
422. Schatz M, Leibman C. Inhaled corticosteroid use and outcomes in pregnancy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005; 95: 234-238. DOI: 10.1016/s1081-1206(10)61219-7
423. C LR, Namazy J. Monoclonal Antibodies (Biologics) for Allergic Rhinitis, Asthma, and Atopic Dermatitis During Pregnancy and Lactation. *Immunol Allergy Clin North Am* 2023; 43: 187-197. DOI: 10.1016/j.iac.2022.07.001
424. Shakuntulla F, Chiarella SE. Safety of Biologics for Atopic Diseases During Pregnancy. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2022. DOI: 10.1016/j.jaip.2022.08.013
425. Namazy J, Cabana MD, Scheuerle AE et al. The Xolair Pregnancy Registry (EXPECT): the safety of omalizumab use during pregnancy. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135: 407-412. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.08.025
426. Namazy JA, Blais L, Andrews EB et al. Pregnancy outcomes in the omalizumab pregnancy registry and a disease-matched comparator cohort. *J Allergy Clin Immunol* 2020; 145: 528-536.e521. DOI: 10.1016/j.jaci.2019.05.019
427. Mylonas I. Antibiotic chemotherapy during pregnancy and lactation period: aspects for consideration. *Arch Gynecol Obstet* 2011; 283: 7-18. DOI: 10.1007/s00404-010-1646-3
428. Gottlieb J, Capetian P, Hamsen U et al. German S3 Guideline: Oxygen Therapy in the Acute Care of Adult Patients. *Respiration* 2022; 101: 214-252. DOI: 10.1159/000520294
429. Lommatzsch M, Brusselle GG, Levy ML et al. A<sup>2</sup>BCD: a concise guide for asthma management. *Lancet Respir Med* 2023. DOI: 10.1016/s2213-2600(22)00490-8
430. Havemann BD, Henderson CA, El-Serag HB. The association between gastro-oesophageal reflux disease and asthma: a systematic review. *Gut* 2007; 56: 1654-1664. DOI: 10.1136/gut.2007.122465
431. Tsai MC, Lin HL, Lin CC et al. Increased risk of concurrent asthma among patients with gastroesophageal reflux disease: a nationwide population-based study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010; 22: 1169-1173. DOI: 10.1097/MEG.0b013e32833fb68c
432. Chan WW, Chiou E, Obstein KL et al. The efficacy of proton pump inhibitors for the treatment of asthma in adults: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2011; 171: 620-629. DOI: 10.1001/archinternmed.2011.116
433. Holbrook JT, Wise RA, Gold BD et al. Lansoprazole for children with poorly controlled asthma: a randomized controlled trial. *Jama* 2012; 307: 373-381. DOI: 10.1001/jama.2011.2035
434. Mastrorade JG, Anthonisen NR, Castro M et al. Efficacy of esomeprazole for treatment of poorly controlled asthma. *N Engl J Med* 2009; 360: 1487-1499. DOI: 10.1056/NEJMoa0806290
435. Zheng Z, Luo Y, Li J et al. Randomised trials of proton pump inhibitors for gastro-oesophageal reflux disease in patients with asthma: an updated systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2021; 11: e043860. DOI: 10.1136/bmjopen-2020-043860
436. Todd DC, Armstrong S, D'Silva L et al. Effect of obesity on airway inflammation: a cross-sectional analysis of body mass index and sputum cell counts. *Clin Exp Allergy* 2007; 37: 1049-1054. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2007.02748.x
437. Kim KM, Kim SS, Kwon JW et al. Association between subcutaneous abdominal fat and airway hyperresponsiveness. *Allergy Asthma Proc* 2011; 32: 68-73. DOI: 10.2500/aap.2011.32.3407
438. Dixon AE, Peters U. The effect of obesity on lung function. *Expert Rev Respir Med* 2018; 12: 755-767. DOI: 10.1080/17476348.2018.1506331

439. Farah CS, Kermode JA, Downie SR et al. Obesity is a determinant of asthma control independent of inflammation and lung mechanics. *Chest* 2011; 140: 659-666. DOI: 10.1378/chest.11-0027
440. Dixon AE, Holguin F. Diet and Metabolism in the Evolution of Asthma and Obesity. *Clin Chest Med* 2019; 40: 97-106. DOI: 10.1016/j.ccm.2018.10.007
441. Farah CS, Boulet LP, Reddel HK. Obesity and asthma control in an urban population. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 769-770; author reply 770. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.12.992
442. Eneli IU, Skybo T, Camargo CA, Jr. Weight loss and asthma: a systematic review. *Thorax* 2008; 63: 671-676. DOI: 10.1136/thx.2007.086470
443. Thomsen SF, Ulrik CS, Kyvik KO et al. Association between obesity and asthma in a twin cohort. *Allergy* 2007; 62: 1199-1204. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2007.01480.x
444. Sood A. Sex differences: implications for the obesity-asthma association. *Exerc Sport Sci Rev* 2011; 39: 48-56. DOI: 10.1097/JES.0b013e318201f0c4
445. Musaad SM, Patterson T, Ericksen M et al. Comparison of anthropometric measures of obesity in childhood allergic asthma: central obesity is most relevant. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123: 1321-1327.e1312. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.03.023
446. Forno E, Lescher R, Strunk R et al. Decreased response to inhaled steroids in overweight and obese asthmatic children. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 741-749. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.12.010
447. Cardet JC, Ash S, Kusa T et al. Insulin resistance modifies the association between obesity and current asthma in adults. *Eur Respir J* 2016; 48: 403-410. DOI: 10.1183/13993003.00246-2016
448. van Huisstede A, Rudolphus A, Castro Cabezas M et al. Effect of bariatric surgery on asthma control, lung function and bronchial and systemic inflammation in morbidly obese subjects with asthma. *Thorax* 2015; 70: 659-667. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2014-206712
449. Julien JY, Martin JG, Ernst P et al. Prevalence of obstructive sleep apnea-hypopnea in severe versus moderate asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124: 371-376. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.05.016
450. Prasad B, Nyenhuis SM, Imayama I et al. Asthma and Obstructive Sleep Apnea Overlap: What Has the Evidence Taught Us? *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 201: 1345-1357. DOI: 10.1164/rccm.201810-1838TR
451. Mayer G, Arzt M, Braumann B et al. German S3 Guideline Nonrestorative Sleep/Sleep Disorders, chapter "Sleep-Related Breathing Disorders in Adults," short version: German Sleep Society (Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin, DGSM). *Somnologie (Berl)* 2017; 21: 290-301. DOI: 10.1007/s11818-017-0136-2
452. Pfeffer PE, Hawrylowicz CM. Vitamin D in Asthma: Mechanisms of Action and Considerations for Clinical Trials. *Chest* 2018; 153: 1229-1239. DOI: 10.1016/j.chest.2017.09.005
453. Forno E, Bacharier LB, Phipatanakul W et al. Effect of Vitamin D3 Supplementation on Severe Asthma Exacerbations in Children With Asthma and Low Vitamin D Levels: The VDKA Randomized Clinical Trial. *Jama* 2020; 324: 752-760. DOI: 10.1001/jama.2020.12384
454. Hardin M, Silverman EK, Barr RG et al. The clinical features of the overlap between COPD and asthma. *Respir Res* 2011; 12: 127. DOI: 10.1186/1465-9921-12-127
455. Bonten TN, Kasteleyn MJ, de Mutsert R et al. Defining asthma-COPD overlap syndrome: a population-based study. *Eur Respir J* 2017; 49. DOI: 10.1183/13993003.02008-2016
456. Adrish M, Anand MP, Hanania NA. Phenotypes of Asthma-Chronic Obstructive Pulmonary Disease Overlap. *Immunol Allergy Clin North Am* 2022; 42: 645-655. DOI: 10.1016/j.iac.2022.04.009
457. Pleasants RA, Ohar JA, Croft JB et al. Chronic obstructive pulmonary disease and asthma-patient characteristics and health impairment. *Copd* 2014; 11: 256-266. DOI: 10.3109/15412555.2013.840571
458. Diaz-Guzman E, Khosravi M, Mannino DM. Asthma, chronic obstructive pulmonary disease, and mortality in the U.S. population. *Copd* 2011; 8: 400-407. DOI: 10.3109/15412555.2011.611200
459. Brightling CE, McKenna S, Hargadon B et al. Sputum eosinophilia and the short term response to inhaled mometasone in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005; 60: 193-198. DOI: 10.1136/thx.2004.032516
460. Singh D, Agusti A, Martinez FJ et al. Blood Eosinophils and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease Science Committee 2022 Review. *Am J Respir Crit Care Med* 2022; 206: 17-24. DOI: 10.1164/rccm.202201-0209PP

461. Annangi S, Nutalapati S, Sturgill J et al. Eosinophilia and fractional exhaled nitric oxide levels in chronic obstructive lung disease. *Thorax* 2022; 77: 351-356. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2020-214644
462. Fokkens W, Reitsma S. Unified Airway Disease: A Contemporary Review and Introduction. *Otolaryngol Clin North Am* 2023; 56: 1-10. DOI: 10.1016/j.otc.2022.09.001
463. Brożek JL, Bousquet J, Agache I et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines-2016 revision. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 140: 950-958. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.03.050
464. Bachert C, Han JK, Wagenmann M et al. EUFOREA expert board meeting on uncontrolled severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) and biologics: Definitions and management. *J Allergy Clin Immunol* 2021; 147: 29-36. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.11.013
465. Marple BF. Allergic rhinitis and inflammatory airway disease: interactions within the unified airspace. *Am J Rhinol Allergy* 2010; 24: 249-254. DOI: 10.2500/ajra.2010.24.3499
466. Huovinen E, Kaprio J, Laitinen LA et al. Incidence and prevalence of asthma among adult Finnish men and women of the Finnish Twin Cohort from 1975 to 1990, and their relation to hay fever and chronic bronchitis. *Chest* 1999; 115: 928-936. DOI: 10.1378/chest.115.4.928
467. Guerra S, Sherrill DL, Martinez FD et al. Rhinitis as an independent risk factor for adult-onset asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 419-425. DOI: 10.1067/mai.2002.121701
468. Pinart M, Benet M, Annesi-Maesano I et al. Comorbidity of eczema, rhinitis, and asthma in IgE-sensitised and non-IgE-sensitised children in MeDALL: a population-based cohort study. *Lancet Respir Med* 2014; 2: 131-140. DOI: 10.1016/s2213-2600(13)70277-7
469. Ciprandi G, Cirillo I, Tosca MA et al. Bronchial hyperreactivity and spirometric impairment in patients with seasonal allergic rhinitis. *Respir Med* 2004; 98: 826-831. DOI: 10.1016/j.rmed.2004.02.021
470. Ciprandi G, Cirillo I, Tosca MA et al. Bronchial hyperreactivity and spirometric impairment in patients with perennial allergic rhinitis. *Int Arch Allergy Immunol* 2004; 133: 14-18. DOI: 10.1159/000075249
471. Braunstahl GJ, Kleinjan A, Overbeek SE et al. Segmental bronchial provocation induces nasal inflammation in allergic rhinitis patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 2051-2057. DOI: 10.1164/ajrccm.161.6.9906121
472. Braunstahl GJ, Overbeek SE, Kleinjan A et al. Nasal allergen provocation induces adhesion molecule expression and tissue eosinophilia in upper and lower airways. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 469-476. DOI: 10.1067/mai.2001.113046
473. Gaga M, Lambrou P, Papageorgiou N et al. Eosinophils are a feature of upper and lower airway pathology in non-atopic asthma, irrespective of the presence of rhinitis. *Clin Exp Allergy* 2000; 30: 663-669. DOI: 10.1046/j.1365-2222.2000.00804.x
474. Crystal-Peters J, Neslusan C, Crown WH et al. Treating allergic rhinitis in patients with comorbid asthma: the risk of asthma-related hospitalizations and emergency department visits. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 57-62. DOI: 10.1067/mai.2002.120554
475. Corren J, Manning BE, Thompson SF et al. Rhinitis therapy and the prevention of hospital care for asthma: a case-control study. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 415-419. DOI: 10.1016/j.jaci.2003.11.034
476. Gevaert P, Omachi TA, Corren J et al. Efficacy and safety of omalizumab in nasal polyposis: 2 randomized phase 3 trials. *J Allergy Clin Immunol* 2020; 146: 595-605. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.05.032
477. Rhodes HL, Sporik R, Thomas P et al. Early life risk factors for adult asthma: a birth cohort study of subjects at risk. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 720-725. DOI: 10.1067/mai.2001.119151
478. Fiocchi A, Terracciano L, Bouygue GR et al. Incremental prognostic factors associated with cow's milk allergy outcomes in infant and child referrals: the Milan Cow's Milk Allergy Cohort study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 101: 166-173. DOI: 10.1016/s1081-1206(10)60205-0
479. Friedlander JL, Sheehan WJ, Baxi SN et al. Food allergy and increased asthma morbidity in a School-based Inner-City Asthma Study. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2013; 1: 479-484. DOI: 10.1016/j.jaip.2013.06.007
480. Wang J, Visness CM, Sampson HA. Food allergen sensitization in inner-city children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 1076-1080. DOI: 10.1016/j.jaci.2005.02.014
481. Roberts G, Patel N, Levi-Schaffer F et al. Food allergy as a risk factor for life-threatening asthma in childhood: a case-controlled study. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 168-174. DOI: 10.1067/mai.2003.1569

482. Berns SH, Halm EA, Sampson HA et al. Food allergy as a risk factor for asthma morbidity in adults. *J Asthma* 2007; 44: 377-381. DOI: 10.1080/02770900701364031
483. Amat F, Soria A, Tallon P et al. New insights into the phenotypes of atopic dermatitis linked with allergies and asthma in children: An overview. *Clin Exp Allergy* 2018; 48: 919-934. DOI: 10.1111/cea.13156
484. Paller AS, Spergel JM, Mina-Osorio P et al. The atopic march and atopic multimorbidity: Many trajectories, many pathways. *J Allergy Clin Immunol* 2019; 143: 46-55. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.11.006
485. Lee JK, Han D. Atopic dermatitis is an important comorbidity in severe asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2018; 120: 661-662. DOI: 10.1016/j.anai.2018.02.026
486. Chida Y, Hamer M, Steptoe A. A bidirectional relationship between psychosocial factors and atopic disorders: a systematic review and meta-analysis. *Psychosom Med* 2008; 70: 102-116. DOI: 10.1097/PSY.0b013e31815c1b71
487. Wamboldt MZ, Hewitt JK, Schmitz S et al. Familial association between allergic disorders and depression in adult Finnish twins. *Am J Med Genet* 2000; 96: 146-153. DOI: 10.1002/(sici)1096-8628(20000403)96:2<146::aid-ajmg4>3.0.co;2-j
488. Ressler KJ, Mercer KB, Bradley B et al. Post-traumatic stress disorder is associated with PACAP and the PAC1 receptor. *Nature* 2011; 470: 492-497. DOI: 10.1038/nature09856
489. Rosenberg SL, Miller GE, Brehm JM et al. Stress and asthma: novel insights on genetic, epigenetic, and immunologic mechanisms. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 134: 1009-1015. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.07.005
490. Suglia SF, Duarte CS, Sandel MT et al. Social and environmental stressors in the home and childhood asthma. *J Epidemiol Community Health* 2010; 64: 636-642. DOI: 10.1136/jech.2008.082842
491. Wright RJ. Stress and atopic disorders. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116: 1301-1306. DOI: 10.1016/j.jaci.2005.09.050
492. Rod NH, Kristensen TS, Lange P et al. Perceived stress and risk of adult-onset asthma and other atopic disorders: a longitudinal cohort study. *Allergy* 2012; 67: 1408-1414. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2012.02882.x
493. Kullowatz A, Rosenfield D, Dahme B et al. Stress effects on lung function in asthma are mediated by changes in airway inflammation. *Psychosom Med* 2008; 70: 468-475. DOI: 10.1097/PSY.0b013e31816f9c2f
494. Ritz T, Ayala ES, Trueba AF et al. Acute stress-induced increases in exhaled nitric oxide in asthma and their association with endogenous cortisol. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 26-30. DOI: 10.1164/rccm.201005-0691OC
495. Chen E, Strunk RC, Bacharier LB et al. Socioeconomic status associated with exhaled nitric oxide responses to acute stress in children with asthma. *Brain Behav Immun* 2010; 24: 444-450. DOI: 10.1016/j.bbi.2009.11.017
496. Bockelbrink A, Heinrich J, Schäfer I et al. Atopic eczema in children: another harmful sequel of divorce. *Allergy* 2006; 61: 1397-1402. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2006.01186.x
497. Lietzén R, Virtanen P, Kivimäki M et al. Stressful life events and the onset of asthma. *Eur Respir J* 2011; 37: 1360-1365. DOI: 10.1183/09031936.00164609
498. Spitzer C, Koch B, Grabe HJ et al. Association of airflow limitation with trauma exposure and post-traumatic stress disorder. *Eur Respir J* 2011; 37: 1068-1075. DOI: 10.1183/09031936.00028010
499. Scott KM, Von Korff M, Alonso J et al. Childhood adversity, early-onset depressive/anxiety disorders, and adult-onset asthma. *Psychosom Med* 2008; 70: 1035-1043. DOI: 10.1097/PSY.0b013e318187a2fb
500. Brackbill RM, Hadler JL, DiGrande L et al. Asthma and posttraumatic stress symptoms 5 to 6 years following exposure to the World Trade Center terrorist attack. *Jama* 2009; 302: 502-516. DOI: 10.1001/jama.2009.1121
501. Wright RJ, Fay ME, Suglia SF et al. War-related stressors are associated with asthma risk among older Kuwaitis following the 1990 Iraqi invasion and occupation. *J Epidemiol Community Health* 2010; 64: 630-635. DOI: 10.1136/jech.2009.090795
502. Goodwin RD, Stein MB. Association between childhood trauma and physical disorders among adults in the United States. *Psychol Med* 2004; 34: 509-520. DOI: 10.1017/s003329170300134x
503. Douwes J, Brooks C, Pearce N. Stress and asthma: Hippocrates revisited. *J Epidemiol Community Health* 2010; 64: 561-562. DOI: 10.1136/jech.2009.101337
504. Andersson NW, Hansen MV, Larsen AD et al. Prenatal maternal stress and atopic diseases in the child: a systematic review of observational human studies. *Allergy* 2016; 71: 15-26. DOI: 10.1111/all.12762

505. Cookson H, Granell R, Joinson C et al. Mothers' anxiety during pregnancy is associated with asthma in their children. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123: 847-853.e811. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.01.042
506. de Marco R, Pesce G, Girardi P et al. Foetal exposure to maternal stressful events increases the risk of having asthma and atopic diseases in childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 2012; 23: 724-729. DOI: 10.1111/j.1399-3038.2012.01346.x
507. Grizenko N, Osmanliu E, Fortier M et al. Increased Risk of Asthma in Children with ADHD: Role of Prematurity and Maternal Stress during Pregnancy. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry* 2015; 24: 109-115.
508. Guxens M, Sonnenschein-van der Voort AM, Tiemeier H et al. Parental psychological distress during pregnancy and wheezing in preschool children: the Generation R Study. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133: 59-67.e51-12. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.04.044
509. Lange NE, Bunyavanich S, Silberg JL et al. Parental psychosocial stress and asthma morbidity in Puerto Rican twins. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 734-740.e731-737. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.11.010
510. Choi HG, Kim JH, Park JY et al. Association Between Asthma and Depression: A National Cohort Study. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019; 7: 1239-1245.e1231. DOI: 10.1016/j.jaip.2018.10.046
511. Meister J. Biopsychosoziale Entwicklung bei Kindern und Jugendlichen mit Allergien. Verschiedene Lebensphasen und ihre Bewältigungsanforderungen. *Pädiatrische Allergologie* 2021; 24 (3): 6-14.
512. Miyazaki C, Koyama M, Ota E et al. Allergic diseases in children with attention deficit hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry* 2017; 17: 120. DOI: 10.1186/s12888-017-1281-7
513. Kittel-Schneider S, Arteaga-Henriquez G, Vasquez AA et al. Non-mental diseases associated with ADHD across the lifespan: Fidgety Philipp and Pippi Longstocking at risk of multimorbidity? *Neurosci Biobehav Rev* 2022; 132: 1157-1180. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2021.10.035
514. Gupta MA, Gupta AK, Schork NJ et al. Depression modulates pruritus perception: a study of pruritus in psoriasis, atopic dermatitis, and chronic idiopathic urticaria. *Psychosom Med* 1994; 56: 36-40. DOI: 10.1097/00006842-199401000-00005
515. Chen E, Hermann C, Rodgers D et al. Symptom perception in childhood asthma: the role of anxiety and asthma severity. *Health Psychol* 2006; 25: 389-395. DOI: 10.1037/0278-6133.25.3.389
516. Cluley S, Cochrane GM. Psychological disorder in asthma is associated with poor control and poor adherence to inhaled steroids. *Respir Med* 2001; 95: 37-39. DOI: 10.1053/rmed.2000.0968
517. McQuaid EL, Kopel SJ, Nassau JH. Behavioral adjustment in children with asthma: a meta-analysis. *J Dev Behav Pediatr* 2001; 22: 430-439. DOI: 10.1097/00004703-200112000-00011
518. Vila G, Hayder R, Bertrand C et al. Psychopathology and quality of life for adolescents with asthma and their parents. *Psychosomatics* 2003; 44: 319-328. DOI: 10.1176/appi.psy.44.4.319
519. Tzeng NS, Chang HA, Chung CH et al. Increased Risk of Psychiatric Disorders in Allergic Diseases: A Nationwide, Population-Based, Cohort Study. *Front Psychiatry* 2018; 9: 133. DOI: 10.3389/fpsy.2018.00133
520. Cortese S, Sun S, Zhang J et al. Association between attention deficit hyperactivity disorder and asthma: a systematic review and meta-analysis and a Swedish population-based study. *Lancet Psychiatry* 2018; 5: 717-726. DOI: 10.1016/s2215-0366(18)30224-4
521. Schans JV, Çiçek R, de Vries TW et al. Association of atopic diseases and attention-deficit/hyperactivity disorder: A systematic review and meta-analyses. *Neurosci Biobehav Rev* 2017; 74: 139-148. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2017.01.011
522. Chen MH, Su TP, Chen YS et al. Higher risk of mood disorders among adolescents with ADHD and asthma: a nationwide prospective study. *J Affect Disord* 2014; 156: 232-235. DOI: 10.1016/j.jad.2013.10.053
523. Chan A, De Simoni A, Wileman V et al. Digital interventions to improve adherence to maintenance medication in asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2022; 6: Cd013030. DOI: 10.1002/14651858.CD013030.pub2
524. Himes BE, Leszinsky L, Walsh R et al. Mobile Health and Inhaler-Based Monitoring Devices for Asthma Management. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019; 7: 2535-2543. DOI: 10.1016/j.jaip.2019.08.034
525. Braun M, Schmidt O, Schultz T et al. [Experiences with digital care of patients with chronic and acute lung diseases during the SARS-CoV-2 pandemic]. *Internist (Berl)* 2022; 63: 255-265. DOI: 10.1007/s00108-022-01266-3

526. Burgess SW, Sly PD, Devadason SG. Providing feedback on adherence increases use of preventive medication by asthmatic children. J Asthma 2010; 47: 198-201. DOI: 10.3109/02770900903483840
527. Ireland AM, Wiklund I, Hsieh R et al. An electronic diary is shown to be more reliable than a paper diary: results from a randomized crossover study in patients with persistent asthma. J Asthma 2012; 49: 952-960. DOI: 10.3109/02770903.2012.724754
528. Kupczyk M, Haque S, Sterk PJ et al. Detection of exacerbations in asthma based on electronic diary data: results from the 1-year prospective BIOAIR study. Thorax 2013; 68: 611-618. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2012-201815
529. Kupczyk M, Hofman A, Kołtowski Ł et al. Home self-monitoring in patients with asthma using a mobile spirometry system. J Asthma 2021; 58: 505-511. DOI: 10.1080/02770903.2019.1709864
530. Foster JM, Usherwood T, Smith L et al. Inhaler reminders improve adherence with controller treatment in primary care patients with asthma. J Allergy Clin Immunol 2014; 134: 1260-1268.e1263. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.05.041
531. Chan AH, Stewart AW, Harrison J et al. The effect of an electronic monitoring device with audiovisual reminder function on adherence to inhaled corticosteroids and school attendance in children with asthma: a randomised controlled trial. Lancet Respir Med 2015; 3: 210-219. DOI: 10.1016/s2213-2600(15)00008-9
532. Barrett MA, Humblet O, Marcus JE et al. Effect of a mobile health, sensor-driven asthma management platform on asthma control. Ann Allergy Asthma Immunol 2017; 119: 415-421.e411. DOI: 10.1016/j.anai.2017.08.002
533. Kosse RC, Bouvy ML, de Vries TW et al. Effect of a mHealth intervention on adherence in adolescents with asthma: A randomized controlled trial. Respir Med 2019; 149: 45-51. DOI: 10.1016/j.rmed.2019.02.009
534. Mosnaim GS, Stempel DA, Gonzalez C et al. The Impact of Patient Self-Monitoring Via Electronic Medication Monitor and Mobile App Plus Remote Clinician Feedback on Adherence to Inhaled Corticosteroids: A Randomized Controlled Trial. J Allergy Clin Immunol Pract 2021; 9: 1586-1594. DOI: 10.1016/j.jaip.2020.10.064

**Versionsnummer: 3.0**

**Erstveröffentlichung: 06/2006**

**Überarbeitung von: 03/2023**

**Nächste Überprüfung geplant: 02/2028**

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Inbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online