

# Management von schwierigem und schwerem Asthma bei Kindern und Jugendlichen

Registernummer: 026-027,

Entwicklungsstufe: S1

**Federführende Fachgesellschaft:**

Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie e.V. (GPP)

**Koordination**

Univ.-Prof. Dr. med. Eckard Hamelmann  
Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin  
Evangelisches Klinikum Bethel  
Universitätsklinikum OWL | Universität Bielefeld  
Grenzweg 10 | D-33617 Bielefeld  
eckard.hamelmann@uni-bielefeld.de

**Ko-Koordination**

Prof. Dr. med. Monika Gappa  
Evangelisches Krankenhaus Düsseldorf  
Klinik für Kinder und Jugendliche  
Kirchfeldstraße 40 | 40217 Düsseldorf  
monika.gappa@evk-duesseldorf.de

Prof. Dr. med. Antje Schuster  
ehemals: Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin  
Universitätsklinikum Düsseldorf  
Moorenstr. 5 | 40225 Düsseldorf  
schuster@med.uni-duesseldorf.de

**Wissenschaftliches Sekretariat**

Dr. med. Christina Schorlemer  
Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin  
Evangelisches Klinikum Bethel  
Universitätsklinikum OWL | Universität Bielefeld  
Grenzweg 10 | D-33617 Bielefeld  
christina.schorlemer@evkb.de

## **Autoren**

**Derichs, Nico,**

Bundesarbeitsgemeinschaft Pädiatrische Pneumologie, BAPP

**Eber, Ernst**

Österreichische Gesellschaft für Pneumologie, ÖGP

**Gappa, Monika**

Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie, GPP (Ko- Koordinatorin)

**Gerstlauer, Michael**

Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin, GPAU

**Hamelmann, Eckard**

Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie, GPP (Koordinator)

**Jung, Andreas**

Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie, GPP

**Kabesch, Michael**

Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie, DGAKI

**Kopp, Matthias**

Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin, DGKJ

**Lau, Susanne**

Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie, DGAKI

**Lex, Christiane**

Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin, GPAU

**Möller, Alexander**

ohne offizielles Mandat einer Schweizerischen Gesellschaft

**Schaub, Bianca**

Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie, DGAKI

**Schorlemer, Christine**

Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie, GPP (wissenschaftliche Sekretärin)

**Schuster, Antje**

Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie, GPP (Ko-Koordinatorin)

Schwerk, Nicolaus

Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie, GPP

Spindler, Thomas

Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Rehabilitation und Prävention, DGPRP

Taube, Christian

Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin, DGP

Vogelberg, Christian

Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin, GPAU

Zacharariewicz, Angela

Österreichische Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin, ÖGKJ

Zielen, Stefan

Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie, GPP

#### **Nutzungsrechte:**

Die am Leitlinienprojekt beteiligten Fachgesellschaften/Organisationen haben eine schriftliche Vereinbarung zu den Verwertungsrechten der Leitlinieninhalte getroffen, die besagt, dass die Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie die Autor\*innen (Leitliniengruppe) in Hinsicht auf die weitere Verwertung vertritt.

Die Autor\*innen, vertreten durch die federführenden Fachgesellschaften, räumen der AWMF das Nutzungsrecht für die elektronische Publikation im Informationssystem „AWMF online“ im World Wide Web (WWW) des Internet ein.

#### **Schlüsselwörter für die Verschlagwortung der Leitlinie:**

Asthma, Schweres Asthma, schwieriges Asthma, schwer behandelbares Asthma, Kinder, Jugendliche, Diagnose von Asthma, Management von Asthma, Biologika bei Asthma

**Verabschiedung durch die Vorstände der beteiligten Fachgesellschaften:** 30.04.2025

**Stand:** 23.06.2025

**Gültigkeitsdauer:** 30.04.2030

## Inhaltsverzeichnis

1. Zielsetzung der Leitlinie.....	6
2. Einführung und Definitionen .....	7
3. Epidemiologie von schwierigem/ schwerem Asthma in Deutschland, Österreich und der Schweiz 11	
3.1. Datenlage .....	11
3.2. Andere europäische Länder .....	12
4. Management von schwierigem und schwerem Asthma.....	14
4.1 Adhärenz .....	14
4.2 Sicherung der Diagnose schweres Asthma, Ausschluss von Differenzialdiagnosen .....	17
4.3 Komorbiditäten erkennen und behandeln.....	23
4.4 Monitoring bei schwerem Asthma.....	27
4.4.1 Symptome und Exazerbationen .....	27
4.4.2 Atemwegsobstruktion und bronchiale Hyperreagibilität mittels Lungenfunktion .....	27
4.4.3 Atemwegsinfektion .....	28
4.4.4 Bluteosinophile.....	30
4.4.5 Lebensqualität erfassen .....	31
4.5 Medikamentöse Therapie .....	32
4.5.1 Initiale Therapie und step-up Therapie (ohne Biologika).....	32
4.5.2 Biologika richtig wählen und einsetzen.....	35
4.5.3. Therapie unterschiedlicher Asthma-Phänotypen .....	40
4.5.4 Klein- und Vorschulkinder (1-5 Lebensjahre) .....	45
4.6 Rehabilitation .....	48
4.7. Transition der Versorgung.....	51
5. Zukünftige Therapien von schwerem Asthma bei Kindern .....	55
6. Perspektiven und Handlungsempfehlungen .....	56
Literaturverzeichnis.....	62

## Abkürzungsverzeichnis:

ACT	Asthmakontrolltest
AD	Atopische Dermatitis
ATS	American Thoracic Society
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
BHR	bronchiale Hyperreagibilität
BMBF	Bundesministerium für Bildung und Forschung
BMI	Body Mass Index
BPD	bronchopulmonale Dysplasie
cACT	Childhood Asthma Control Test
CF	zystische Fibrose
child	interstitielle Lungenerkrankungen des Kindesalters
CHO	chinesischen Hamsterovalzellen
CI	Confidence Interval
CS	Kortikosteroide
CT	Computertomographie
DMP	Disease-Management-Programm
DRV	Deutsche Rentenversicherung
EAACI	European Academy of Allergy and Clinical Immunology
ECS	Exacerbation Clinical Score
EILO	exercise induced laryngeal obstruction
ERS	European Respiratory Society
FeNO	fraktioniertes exhalierendes Stickstoffmonoxid
FEV1	Messung der maximal ausgeatmeten Luft in der ersten Sekunde einer forcierten Ausatmung
GINA	Global Initiative for Asthma
GKV	gesetzlichen Krankenversicherung
GÖR	Gastro-ösophagealer Reflux
ICS	inhalative Kortikosteroide
IL	Interleukin
ILO	Inducible laryngeal obstruction
ISAAC	International Study of Asthma and Allergies in Childhood
LABA	langwirksame $\beta_2$ -Sympathomimetika
LAMA	langwirksames Anticholinergikum
LCI	Lung Clearance Index
LL	Leitlinie
LTRA	Leukotrienrezeptor-Antagonist
nNO	Nasales Stickstoff-Monoxid
NVL	Nationale Versorgungsleitlinie Asthma
OCS	oral corticosteroids
PAQLQ	Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire
PBB	protrahierte bakterielle Bronchitis
PCD	primäre ziliäre Dyskinesie
PIBO	Postinfektiöse Bronchiolitis obliterans
ppb	parts per billion
rAspf	rekombinante Aspergillus-Antigene
SMART-Konzepts	single inhaler maintenance and reliever therapy
TSLP	Thymic stromal lymphopoietin
VCD	früher vocal cord dysfunction
WHO	Weltgesundheitsorganisation

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird im Folgenden auf die gleichzeitige Verwendung weiblicher und männlicher Sprachformen verzichtet und das generische Maskulinum verwendet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten gleichermaßen für alle Geschlechter.

## 1. Zielsetzung der Leitlinie

*Eckard Hamelmann, Monika Gappa,*

Die vorliegende Leitlinie (LL) zu schwerem und schwierigem Asthma im Kindes- und Jugendalter (ICD-10: J45.95) wurde im Auftrag der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie erstellt als erste deutschsprachige LL zu diesem Thema. Sie wurde gemäß den methodischen Vorgaben der Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) als S1-Leitlinie konzipiert. Auf der Internetseite der AWMF ([www.awmf.org](http://www.awmf.org)) findet sich ein ausführlicher Leitlinien-Report nach dem AWMF-Regelwerk (1).

Ziel der vorliegenden LL ist es, aktuelle Aspekte zu Epidemiologie und Pathophysiologie des schweren Asthmas bei Kindern und Jugendlichen zu präsentieren, praktisch relevante Handlungsempfehlungen zur Differentialdiagnose schwieriges/schweres Asthmas zu geben und auf der Basis der verfügbaren Evidenz einen Therapiealgorithmus zum Einsatz von Biologika bei Kindern und Jugendlichen mit schwerem Asthma für den deutschsprachigen Raum zu empfehlen.

An der Erstellung der Leitlinie waren außer den Koordinatoren (Hamelmann, Gappa, Schuster) Mitglieder folgender Verbände bzw. Fachgesellschaften beteiligt: Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie, GPP (Jung, Schwerk, Zielen), Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie, DGAKI (Kabesch, Lau, Schaub), Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin, DGKJ (Kopp), Deutsche Gesellschaft für Pneumologie, DGP (Tauben), Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Rehabilitation und Prävention, DGPRP (Spindler), Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin, GPA (Gerstlauer, Lex, Vogelberg), Bundesarbeitsgemeinschaft Pädiatrische Pneumologie, BAPP (Derichs), Österreichische Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin, ÖGKJ (Zacharasiewicz), Österreichische Gesellschaft für Pneumologie, ÖGP (Eber) und ohne offizielles Mandat einer Schweizerischen Gesellschaft Alexander Möller (Zürich, Schweiz).

Die Erstellung der Leitlinie erfolgte über mehrere Konsensuskonferenzen. Die finale Konsentierung durch alle Ko-Autoren/Delegierten erfolgte am 14.03.2025. Hiernach wurde die Vorlage bei allen verantwortlichen Vorständen der beteiligten Fachgesellschaften zur Autorisierung und Empfehlung zur Übernahme der final erstellten Leitlinie vorgelegt. Diese finale Autorisierung durch die Vorstände aller beteiligten Fachgesellschaften wurde bis zum 30.04.2025 formal abgeschlossen.

Die LL richtet sich an alle Ärzte mit der Schwerpunkt- bzw. Zusatzbezeichnung Pädiatrische Pneumologie (Kinder- und Jugendpneumologie) sowie an alle Ärzte, die Kinder und Jugendliche mit schwierigem oder schwerem Asthma versorgen oder betreuen, i.d.R. also Ärzten aus den Gebieten Pädiatrie und Pneumologie. Die LL ist auf alle pädiatrischen Patienten mit schwierigem oder schwerem allergischem und nicht-allergischem Asthma bronchiale anwendbar.

Die LL ist frühestens drei, spätestens fünf Jahre nach ihrer Publikation von den Autoren zu überprüfen. Verantwortlich für dieses Vorgehen sind die Leitlinien-Koordinatoren.

Die Leitlinie wird durch die Fachgesellschaft für Pädiatrische Pneumologie (GPP) in dem assoziierten Publikationsorgan und auf der Webseite der AWMF veröffentlicht und verbreitet, anderen interessierten Fachgesellschaften zur Übernahme empfohlen und interessierten Fachzeitschriften mit (Kinder-) pneumologischen und allergologischen Inhalten zum Nachdruck zur Verfügung gestellt.

## 2. Einführung und Definitionen

*Eckard Hamelmann, Monika Gappa,*

Asthma ist eine heterogene Erkrankung, die durch eine chronische Entzündung der Atemwege charakterisiert ist und sich durch das Auftreten zeitlich und in ihrer Intensität variierender Symptome wie Atemnot, Giemen, Brustenge und Husten sowie einer bronchialen Hyperreagibilität äußert. (2, 3) Auslöser (Trigger) von Asthma-Attacken können spezifische (Allergene) oder unspezifische (Kälte, Wärme, Anstrengung, Stress) Faktoren sein. Asthma bronchiale stellt die häufigste chronische Atemwegserkrankung im Kindes- und Jugendalter und nach Atopischer Dermatitis die häufigste chronische Erkrankung dieser Altersgruppen überhaupt dar (4). Während die Mehrzahl der Patienten unter 18 Jahren mit Asthma bronchiale unter einer Leitlinien-gerechten Asthmatherapie eine gute oder zumindest überwiegend gute Symptomkontrolle erreichen, haben ein Teil der Patienten eine unzureichende Symptomkontrolle, eine anhaltende Einschränkung der Lungenfunktion und/oder Asthma-Exazerbationen und/oder erreichen diese nur unter Einsatz von hochdosierten inhalativen oder systemischen Kortikosteroiden (CS) oder Biologika.

Die Definition des schweren Asthmas ist uneinheitlich, hier folgen die Definitionen der wesentlichen Leitlinien bzw. Positionspapiere anderer Fachgesellschaften zu diesem Thema:

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) unterscheidet bei diesen Patienten drei Untergruppen (5):

- Unbehandeltes schweres Asthma („untreated severe asthma“):  
bedingt durch fehlende medikamentöse Therapie

- Schwierig zu behandelndes Asthma („difficult-to-treat asthma“):  
bedingt durch inkorrekte Medikamenteneinnahme (fehlende Adhärenz), schwerwiegende Komorbiditäten oder unzureichende Elimination von Triggerfaktoren
- Therapierefraktäres schweres Asthma („treatment-resistant severe asthma“):  
fehlende Asthmakontrolle trotz korrekter Einnahme einer Leitlinien-gerechten Therapie

Das unbehandelte schwere Asthma sollte im Versorgungsraum dieser Leitlinie allenfalls bei Erstdiagnose anzutreffen sein und ist nach korrekter Diagnose in der Regel erfolgreich zu therapieren. Das schwierig zu behandelnde Asthma ist dagegen eine wesentliche Differentialdiagnose in der Abgrenzung zum therapierefraktären schweren Asthma und soll in dieser Leitlinie entsprechend abgehandelt werden. Das nach Ausschluss entsprechender Komorbiditäten und Triggerfaktoren noch verbliebene genuine schwere Asthma ist bei Kindern und Jugendlichen selten, bedarf jedoch einer besonderen medikamentösen und therapeutischen Herangehensweise.

In einer Konsensusempfehlung 2014 der europäischen und amerikanischen Fachgesellschaften (European Respiratory Society (ERS) und American Thoracic Society (ATS)) wurde schweres Asthma wie folgt definiert (6):

Schweres Asthma („severe asthma“) bedeutet, dass zum Erreichen einer guten Asthmakontrolle eine Therapie mit hochdosierten inhalativen Kortikosteroiden (inhaled corticosteroids, ICS) in Kombination mit mindestens einem zweiten Controller (zum Beispiel langwirksame  $\beta$ 2-Sympathomimetika (long acting beta-2 agonist, LABA)) oder einer systemischen Kortikosteroid-Therapie erforderlich sind, oder dass trotz einer solchen Therapie keine ausreichende Asthmakontrolle erreicht werden kann beziehungsweise wiederholte Exazerbationen auftreten oder eine erhebliche Atemwegsobstruktion persistiert.

Auch in dem ERS/ATS Dokument wird gefordert, die Diagnose von Asthma zunächst zu sichern und Differenzialdiagnosen auszuschließen, die wie schweres Asthma imponieren können. Weiter wurde betont, dass schweres Asthma ein heterogenes Erkrankungsbild ist und verschiedene Phänotypen/ Endotypen, wie z.B. eosinophiles oder allergisches Asthma einschließt; entsprechend sind Biomarker (z. B. Eosinophile im Sputum und fraktioniertes exhalierendes Stickstoffmonoxid (FeNO)) für eine zielgerichtete Therapie notwendig. Eine detaillierte Zusammenstellung der klinischen Studiendaten zu den verfügbaren Biologika findet sich in einem Update (7). Im Anschluss wurden Empfehlungen zum Einsatz von Biologika zur Therapie des schweren Asthmas von der European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) publiziert; in beiden Publikationen sind neben Erwachsenen- auch Daten von Kindern und Jugendlichen zusammengestellt (8).



Im jüngsten Update der Global Initiative for Asthma (GINA) aus dem Jahr 2021 wurde die Definition für schweres Asthma wie folgt überarbeitet (9).

Schweres Asthma wird definiert als Asthma, welches unkontrolliert bleibt trotz Therapie mit hohen Dosen ICS in Kombination mit LABA oder welches für eine ausreichende Therapiekontrolle einer entsprechenden Therapie bedarf.

Hiervon unterschieden wird das schwer zu behandelnde Asthma („difficult-to-treat asthma“), bei dem eine gute Kontrolle unter Therapie mit mittelhoch- oder hochdosierten ICS in Kombination mit LABA nicht erreicht wird oder bei dem eine gute Asthmakontrolle nur mit einer solchen Therapie erreicht werden kann. Die schwierige Behandlung kann sich hierbei also auch daraus ableiten, dass die Therapieadhärenz bei Fach-/ Leitlinien-gerechter Therapie nicht gut oder zumindest ausreichend ist.

Erst wenn die Therapie entsprechend optimiert und eine gute Therapieadhärenz sichergestellt wird, aber dennoch die Symptomkontrolle nicht oder nur unter Einsatz von hochdosiertem ICS-LABA-Therapie erreicht werden kann, wird nach GINA 2021 die Diagnose eines schweren Asthmas vergeben.

Nach dem neuesten Update der Nationalen Versorgungsleitlinie Asthma (NVL) aus dem Jahr 2024 liegt bei Kindern und Jugendlichen ein schweres Asthma vor, wenn nach fachgerechter und adäquat durchgeführter Therapie mit dem Ziel einer guten Asthmakontrolle dauerhaft (>6 Monate) eine Add-on-Therapie mit einem langwirkendem Anticholinergikum (long acting muscarinic antagonist, LAMA) oder einem monoklonalen Antikörper erfolgen und/oder eine hohe ICS-Tagesdosis verabreicht werden muss (2).

In dieser Definition aus der NVL wird ersichtlich, dass von „echtem schwerem Asthma“ nur gesprochen werden soll, wenn eine Leitlinien-gerechte Therapie eingesetzt und auch adäquat durchgeführt wird. Weiterhin hält diese Definition fest, dass ein schweres Asthma bei Kindern und Jugendlichen auch dann vorliegt, wenn zwar eine gute oder ausreichend gute Asthmakontrolle erreicht wird, dieses Ziel jedoch nur unter Einsatz einer entsprechenden Therapieschwere, nämlich durch hochdosierte inhalative Kortikosteroide und/oder Biologika oder den zusätzlichen Einsatz von LAMA zusätzlich zu mittel- oder hochdosierten ICS erreicht werden kann. Die Definition einer hohen Dosis von ICS wurde in der letzten Version der NVL dadurch geschärft, dass die Dosisangaben der GINA für ICS kritisch betrachtet und angepasst wurden. Die Berücksichtigung der ICS-Dosis ist also für die Definition des schweren Asthmas von hoher Bedeutung.

Unter Berücksichtigung der o.g. Definitionen definieren wir in dieser Leitlinie also wie folgt (Abb. 1):

## EMPFEHLUNG 1

**Schwieriges Asthma** soll Asthma bei Kindern und Jugendlichen genannt werden, **wenn unter einer Therapie mindestens der Stufe 4 (NVL) >6 Monate keine gute Symptomkontrolle** und/oder eine anhaltende Einschränkung der Lungenfunktion besteht, oder wenn unter dieser Therapie Exazerbationen ( $\geq 1$  pro Jahr) auftreten.

Konsensusgrad: 100%

## EMPFEHLUNG 2

**Wird ein schwieriges Asthma** diagnostiziert, sollen zunächst die Diagnose überprüft und alle beeinflussbaren Faktoren, die zu einer Verschlechterung der Kontrolle beitragen können (Inhalationstechnik; Schulungsbedarf; Therapieadhärenz; Allergie- und Umweltkontrolle; Komorbiditäten; aggravierende Faktoren; Diagnose Asthma) adressiert werden, bevor die Diagnose Schweres Asthma gestellt werden kann.

Konsensusgrad: 100%

## EMPFEHLUNG 3

Wenn die Diagnose Asthma gesichert ist und diese beeinflussbaren Faktoren hauptsächlich für die unzureichende Asthmakontrolle sind, soll das Asthma **schwer-behandelbar** genannt werden.

Konsensusgrad 100%

## EMPFEHLUNG 4

**Schweres Asthma** soll Asthma bei Kindern und Jugendlichen genannt werden, wenn - nach Ausschluss von Differenzialdiagnosen und Adressierung beeinflussbarer Faktoren für unzureichende Asthmakontrolle - unter fachgerechter und adäquat durchgeführter Therapie mit dem Ziel einer guten Asthmakontrolle dauerhaft (>6 Monate) eine Add-on-Therapie mit einem langwirkendem Anticholinergikum (LAMA) oder einem Biologikum erfolgen und/oder eine hohe ICS-Tagesdosis verabreicht werden muss (Therapietufe 5 oder 6) .

Konsensusgrad 100%

### 3. Epidemiologie von schwierigem/ schwerem Asthma in Deutschland, Österreich und der Schweiz

*Bianca Schaub, Susanne Lau, Matthias Kopp, Angela Zacharariewicz*

#### 3.1. Datenlage

Umfassende epidemiologische Daten zur aktuellen Prävalenz des schweren Asthmas im Kindesalter existieren derzeit weder in Deutschland, Österreich noch der Schweiz. Folgende Studien und Publikationen sind dennoch interessant:

Im German Severe Asthma Register (GAN) sind bisher n=163 Kinder und Jugendliche bis 18 Jahre mit schwerem Asthma aus Deutschland inkludiert, welche 8% der Gesamtpopulation von GAN darstellen (10). 62% der Kinder in GAN sind männlich, mit einem mittleren Alter von 12,4 Jahren und mittlerem Alter bei Diagnosestellung Asthma von 5,2 Jahren. 78% bekamen ICS und 81% langwirksame  $\beta_2$ -Sympathomimetika (LABA). Ein Langzeit-Follow-up ist geplant.

Für Österreich existieren keine aktuellen Zahlen, die die Prävalenz von schwerem Asthma bei Kindern beschreiben. Die Prävalenz von „jemals Asthma“ war 1998 mittels Fragebogen der International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) erhoben worden und war zwischen 4,4% (6-8-Jährige) und 6,3% (12-15-Jährige) angegeben worden und in dieser Erhebung war schweres Asthma (anders als in den oben genannten Definitionen) mit mehr als 12 Attacken innerhalb des letzten Jahres definiert. Bei einer Gesamtstudienpopulation von n = 3371 Kindern zeigte sich in der Gruppe der Asthmatiker bei 80% ein mildes Asthma (weniger als 5 Asthma Attacken im letzten Jahr), bei 13% ein moderates Asthma (4-12 Attacken) und nur ein kleiner Anteil von 7 % der Kinder mit Asthma fiel in die Gruppe der schweren Asthmatiker. Die Prävalenz von *Wheezing* -Symptomen war doppelt so hoch wie die Diagnose Asthma in dieser Studienpopulation, sodass eine Unterdiagnostik zu diesem Zeitpunkt vor mehr als 20 Jahren wahrscheinlich erscheint (11).

In das GAN Register werden nun auch österreichische pädiatrische Patienten eingeschlossen, daher ist zu erwarten, dass in Zukunft bessere Daten zur Prävalenz von schwerem Asthma bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland und Österreich zur Verfügung stehen.

In der vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) geförderten CHAMP-Studie (Childhood Allergy and Tolerance: bioMarkers and Predictors) findet aktuell die Auswertung von einer Subgruppe von Kindern aus GAN bezüglich molekularer Marker von Kindern mit schwerem Asthma statt (12).

In der Schweiz konnten im Rahmen der Studie „Unbiased Biomarkers for the Prediction of Respiratory Disease Outcomes“ (U-BIOPRED) nur wenige Kinder mit schwerem Asthma identifiziert werden (13).

Dabei ist davon auszugehen, dass die Prävalenz des schweren Asthmas in Deutschland, der Schweiz und Österreich in etwa vergleichbar ist.

### 3.2. Andere europäische Länder

In Schweden ist die lebenslange Erfassung von Diagnosen und Medikamentenverbrauch sehr viel leichter als in den deutschsprachigen Ländern, da alle Daten mit einer lebenslangen ID-Nummer von Geburt an gespeichert werden und für epidemiologische Zwecke ein vollständiger Datensatz prospektiv erhoben wird.

Nachdem die Weltgesundheitsorganisation (WHO) 2013 eine neue Definition von „severe Asthma“ zur besseren epidemiologischen Erfassung der Prävalenz und standardisierteren Charakterisierung von Patienten vorschlug, untersuchten Nordlund et al. die Prävalenz von Asthma und schwerem Asthma im Alter von 12 Jahren in der BAMSE Kohorte, die als Geburtskohorte 1994-1996 bei Geburt 4089 Kinder eingeschlossen hatte (14). 3015 standen zur Auswertung mit 12 Jahren zur Verfügung.

Es wurden für die Analysen Fragebogendaten zu Symptomen und der Diagnose „Asthma bronchiale“ und Asthmamedikation berücksichtigt. 329 Kinder erfüllten die Kriterien für ein Asthma bronchiale, während nur 7 Kinder die Definition von „schwerem Asthma“ erfüllten. Das entspricht 0,23% (95% CI, 0,06-0,4) der Bevölkerung bzw. 2,1% der Kinder mit der Diagnose Asthma bronchiale (95% CI 0,5-3,7). 3/7 Kindern mit schwerem Asthma hatten kontrolliertes Asthma, 4/7 hatten teilkontrolliertes oder unkontrolliertes Asthma. Schweres Asthma war definiert als: Arzt diagnose Asthma bzw. entsprechende Symptome und die Einnahme von Asthmamedikamenten, die dann einer hochdosierten ICS/LABA-Therapie entsprechen mussten ( $\geq 500$  µg Fluticason oder  $\geq 800$  µg Budesonid). Die Information zur Medikamentendosierung und -verordnung entstammt dem Schwedischen Medikamentenregister, das seit 2005 geführt wird.

In einer anderen Studie, die 586.436 erwachsene Asthmapatienten aus 5 europäischen elektronischen Datenbanken (Italien, Niederlande, Belgien, England, Spanien, Rekrutierung 2008-2013) einschloss, berichteten 81.691, dass ihre Asthmaerkrankung bereits seit Kindheit/Adoleszenz bestand (15). 7,3% der Gesamt-Kohorte erfüllte die Kriterien für schweres Asthma, da sie mehr als 120 Tage eine antiasthmatische Therapie mit hochdosierten inhalativen Kortikosteroiden einnahmen. Der Anteil von „schwerem Asthma“ war in der Gruppe der Patienten am niedrigsten, die bereits in der Kindheit oder Adoleszenz bestehendes Asthma hatten. Unkontrolliertes Asthma bestand bei 0,4% der Patienten mit

frühem Beginn des Asthma bronchiale (<18 Jahre), zu 6% bei den Patienten, deren Asthmad Diagnose zwischen dem Alter von 18-40 Jahren gestellt wurde und bei 8% bei Patienten mit einer Diagnosestellung jenseits des 40. Geburtstages.

**Zusammenfassend** ist die Evidenz epidemiologischer Daten zum schweren Asthma im Kindesalter in Deutschland, Österreich und der Schweiz gering. Einige Studien und Register sind derzeit aktiv, um die Evidenz bzgl. der Epidemiologie von schwerem Asthma bei Kindern und Jugendlichen zu verbessern und letztlich auch die zugrundeliegenden Mechanismen besser zu verstehen mit dem Ziel, durch eine detailliertere molekulare Phänotypisierung mittelfristig mögliche neue oder patienten-spezifischere therapeutische Optionen für diese schwer betroffenen Kinder und Jugendlichen zu erreichen (16). Es ist wahrscheinlich, dass ein relevanter Anteil an Kindern und Jugendlichen mit schwerem Asthma in diesen Registern nicht erfasst sind, bislang möglicherweise nicht diagnostiziert sind und nicht leitliniengerecht therapiert werden.

#### **EMPFEHLUNG 5**

**Kinder und Jugendliche mit schwerem Asthma** sollten in entsprechenden Registern für schweres Asthma (z.B. im German Asthma Net) erfasst werden, um eine bessere Datenlage zur Epidemiologie und Versorgung zu erreichen.

Konsensusgrad: 100%

## 4. Management von schwierigem und schwerem Asthma

*Monika Gappa, Eckard Hamelmann, Antje Schuster*

### 4.1 Adhärenz

*Michael Gerstlauer, Christian Vogelberg, Nico Derichs*

Ungenügende Asthmasymptomkontrolle ist der häufigste Grund für eine Therapieeskalation. Andererseits ist unzureichende Asthmasymptomkontrolle häufig durch unregelmäßige oder fehlerhafte Einnahme der Dauertherapie (sog. Controller-Therapie) erklärt. Deshalb soll vor einer Intensivierung der Asthmadauertherapie zunächst identifiziert werden, ob und in welchem Umfang die Anwendung der bisher verordneten Therapie zuverlässig und korrekt erfolgt (17). Wird die Regelmäßigkeit der Therapieanwendungen über elektronische Hilfsmittel objektiv erfasst und in Relation zur über Tagebucheinträge erfassten Einnahme gesetzt, zeigt sich in Studien ein ernüchterndes Bild. In einer Studie aus den Vereinigten Staaten von Amerika wurde bei 75% von 140 Kindern eine Therapieadhärenz unter 80% mittels objektiver Kontrolle nachgewiesen; die Auswertung von Tagebüchern zeigte dagegen bei nur 6% der Kinder eine Adhärenz unter 80% (18).

Entsprechend dem aktuellen Verständnis zur Therapieadhärenz bei chronischen Erkrankungen wird eine nachhaltige Therapietreue durch ein therapeutisches Bündnis zwischen Patienten, bei Kindern natürlich auch der Familie, und Behandler erreicht. Grundlage für dieses Bündnis ist, dass Patient und Familie die Erkrankung, Wirkweise der Behandlung und die Therapieziele verstanden haben. Gemeinsam soll die Therapie festgelegt werden, wobei die Wünsche, aber auch Aversionen der Patienten/Familien berücksichtigt werden. Der Therapieplan soll danach schriftlich fixiert, ausgehändigt und nochmals detailliert durchgesprochen werden. In der Asthmabehandlung empfiehlt es sich dabei, nicht nur die Präparatenamen, sondern auch die Inhalationstechnik zu dokumentieren. Diese soll in Anwesenheit der wichtigsten Bezugspersonen eingeübt werden, um im häuslichen Umfeld die Möglichkeit zu geben, die Inhalation zu überprüfen und gegebenenfalls zu korrigieren. Im Rahmen der Verlaufskontrollen muss die richtige Anwendung des Medikamentes stets erneut überprüft und gegebenenfalls optimiert werden. Die Kombination von Instruktions- und Schulungsansätzen war in einer Cochrane Analyse allen anderen Interventionen überlegen (19). Zur Unterstützung bei einer guten Therapieadhärenz stehen auch das Disease-Management-Programm (DMP) Asthma bronchiale (ab dem vollendeten 1. Lebensjahr) und die darin enthaltenen Schulungsoptionen zur Verfügung.

Kinder, aber auch Jugendliche, werden häufig zu früh mit der Inhalation allein gelassen. Viel länger als gedacht wird die konsequente Unterstützung und Motivation durch die Bezugspersonen im Alltag

benötigt. Es empfiehlt sich deshalb, bereits bei der Besprechung des Therapieplans auch die Hilfestellungen durch die Eltern zu vereinbaren. Sie werden so in die Verantwortung mit eingebunden und handeln im besten Fall als Motivator und Coach für ihr Kind. Problematisch wird diese Konstellation aber oft bei Jugendlichen, die keine Kontrolle mehr zulassen. In diesen Fällen empfiehlt es sich, das Maß der Unterstützung und Kontrolle, welches die Eltern leisten und die Jugendlichen zulassen wollen, unter ärztlicher Moderation festzulegen. Eine neue Generation elektronischer „Erfassungssysteme“ könnte in Zukunft helfen, verlässlichere Informationen über Zeitpunkt und Regelmäßigkeit der Inhalationen zu erhalten, falls sich Patienten und Familien darauf einlassen (20).

Im Rahmen jeder Reevaluation soll die Therapieadhärenz angesprochen werden. Dabei wird eine offene und positive Kommunikation angestrebt, um Ressourcen der Familie zu erfassen und Hindernisse evtl. ausräumen zu können. Angenehmere oder einfachere Therapien mit weniger Einnahmen pro Tag erleichtern immer die Adhärenz im Alltag.

Eine Kontrolle der Einnahme der Dauertherapie im Alltag soll wie oben angedeutet nicht nur die Häufigkeit, sondern auch die suffiziente Technik erfassen. Alleiniges Ablesen des Zählwerks am Inhalator garantiert nicht die ausreichende Lungendeposition des Medikaments. Regelmäßig soll bei ungenügender Asthmakontrolle trotz adäquater Dauertherapie auch im Alltag die richtige Inhalationstechnik überprüft werden. Je nach familiärer Situation und Entwicklungsstand der Patienten kann mit Dokumentation und positiver Verstärkung nach Erreichen von „kleinen Zielen“ eine verbesserte Therapieadhärenz erreicht werden, was zu einer stabilen Asthmakontrolle wesentlich beiträgt.

Asthmaschulungen unterstützen Adhärenz nachhaltig, erfassen sie doch sämtliche hier aufgezählten Punkte vom Wissen über Erkrankung und Wirkung der Medikamente bis zur richtigen Anwendung und Verbesserung der Krankheitsakzeptanz. Patienten und Familien erleben, sie sind nicht allein mit ihrer chronischen Erkrankung und können sich gegenseitig Tipps geben und motivieren.

Wo eine ambulante Schulung nicht verfügbar oder nicht ausreichend ist, kann eine stationäre Rehabilitation helfen. Hier sind noch intensivere Interaktion, Motivation und Anleitung möglich. Die tägliche Durchführung der Dauertherapie unter fachlicher Überwachung kann den Patienten die Wirksamkeit der Therapie aufzeigen oder aber auch die Notwendigkeit einer Therapieeskalation beweisen.

#### **EMPFEHLUNG 6**

Zur Verbesserung der Therapieadhärenz soll ein therapeutisches Bündnis zwischen Patient/ Familien/ Sorgeberechtigten und Behandlern geschlossen werden.

Konsensgrad 100%

#### **EMPFEHLUNG 7**

Bei jedem Kontakt zwischen Patient/ Familien/ Sorgeberechtigten und Behandlern soll die Therapieadhärenz inklusive der Inhalationstechnik aktiv überprüft werden.

Konsensgrad 100%

#### **EMPFEHLUNG 8**

Die konsentierten Therapie soll als schriftlicher Therapieplan mit Dokumentation der Anwendungstechnik (Inhalationstechnik) festgehalten und dem Patienten/ der Familie/ den Sorgeberechtigten ausgehändigt werden.

Konsensgrad 100%

#### **EMPFEHLUNG 9**

Patienten/ Familien/ Sorgeberechtigten soll eine Asthmaschulung angeboten werden.

Konsensgrad 100%

#### **EMPFEHLUNG 10**

Patienten/ Familien/ Sorgeberechtigten sollte eine qualifizierte kinderpneumologische Rehabilitationsmaßnahme angeboten werden.

Konsensgrad 100%



## 4.2 Sicherung der Diagnose schweres Asthma, Ausschluss von Differenzialdiagnosen

*Ernst Eber, Monika Gappa, Nicolaus Schwerk*

Auch bei Verdacht auf schweres Asthma im Kindes- und Jugendalter gilt es zunächst, die Diagnose Asthma zu überprüfen. Grundsätzlich wird dazu auf die deutschsprachige fachärztliche S2k-Leitlinie (in Deutschland, Österreich und Schweiz) und die NVL Asthma (in Deutschland) verwiesen, die auch die europäischen Empfehlungen einbezieht (2, 3, 21).

Andere Gesundheitsstörungen, die Asthma imitieren oder mit Asthma assoziiert sein können, sind unbedingt in umfassende differenzialdiagnostische Überlegungen mit einzubeziehen (6). Die Diagnose Asthma soll insbesondere bei schwierigem/schwerem Verlauf immer wieder kritisch hinterfragt werden, wenn:

1. Die Atemwegsobstruktion bereits in den ersten Lebensmonaten auftritt
2. Die Symptome stark ausgeprägt sind und wiederholte Krankenhausaufenthalte notwendig machen
3. Die Symptome plötzlich und ohne erkennbare Ursache bei einem zuvor gesunden Kind auftreten
4. Die Atemwegsobstruktion nicht reversibel ist und nicht auf eine Asthmatherapie anspricht
5. Zusätzliche Symptome bestehen, die nicht typisch für ein Asthma sind
6. Die klinischen Befunde nicht typisch für ein Asthma sind (z.B. einseitige Atemwegsobstruktion, Entfaltungsknistern, Uhrglasnägel, Trommelschlegelfinger, Gedeihstörungen)
7. Auffällige radiologische Befunde vorliegen, die nicht typisch für ein Asthma sind
8. Die Lungenfunktion nicht typisch für ein Asthma ist

Je nach vorliegenden Zeichen und Symptomen, den klinischen Befunden oder auch dem Alter des Kindes ergeben sich hier zum Teil unterschiedliche Gewichtungen (22). Tabelle 1 gibt einen Überblick über wichtige Differenzialdiagnosen des Asthmas im Kindes- und Jugendalter, Tabelle 2 über häufigere diffuse Lungenerkrankungen als wichtige Differenzialdiagnosen bei schweren, persistierenden Atemwegsobstruktionen.

**Tabelle 1** Wichtige Differenzialdiagnosen des Asthmas im Kindes- und Jugendalter (modifiziert nach 2, 3, 23).

Hinweise		Mögliche Diagnosen
<b>Anamnese</b>	Zeichen/Symptome seit der Geburt, peripartale respiratorische Auffälligkeiten	Chronische Lungenerkrankung nach Frühgeburtlichkeit/bronchopulmonale Dysplasie (BPD), kongenitale Fehlbildungen des Respirationstrakts und/oder des kardiovaskulären Systems, primäre ziliäre Dyskinesie (PCD), zystische Fibrose (CF), diffuse parenchymatöse Lungenerkrankungen/ interstitielle Lungenerkrankungen des Kindesalters (chILD)
	Positive Familienanamnese bezüglich Erkrankungen des Respirationstrakts	CF, neuromuskuläre Erkrankungen, Immundefekte, PCD
	Akutes Auftreten von Zeichen/Symptomen	Fremdkörperaspiration, habituellem Husten, kongenitale Fehlbildungen des Respirationstrakts (inkl. Larynxspalte, isolierte tracheo-ösophageale Fistel)
<b>Zeichen und Symptome</b>	Akut aufgetretene Zeichen/Symptome wie Husten und/oder Dyspnoe ggf. mit Fieber	Akuter respiratorischer Infekt (Bronchitis, Bronchiolitis, Pneumonie)
	Persistierende ausgeprägte Atemwegsobstruktion im Anschluss an eine untere Atemwegsinfektion	Postinfektiöse Bronchiolitis obliterans (PIBO)
	Chronischer (>4 Wochen) feuchter, produktiver Husten mit oder ohne Zeichen einer bronchialen Obstruktion	CF, non-CF Bronchiektasen (inkl. chronische Fremdkörperaspiration, Immundefekte, PCD), protrahierte bakterielle Bronchitis (PBB), rekurrende Aspirationen
	Nächtliche Symptome, verstärkte Spuckneigung	Gastro-ösophagealer Reflux (GÖR) mit rekurrenden Aspirationen
	Anfallsartiger Husten	Kongenitale Fehlbildungen des Respirationstrakts (inkl. Larynxspalte, isolierte tracheo-ösophageale Fistel), Pertussis, postinfektiöse Hyperreagibilität, Schluckstörung

	Anfallsartiger Husten mit appelativem Klangcharakter und Sistieren im Schlaf	Habitueeller Husten
	Kurzatmigkeit mit Schwindel, Kribbelparästhesien	Dysfunktionelle Atmung (z.B. Hyperventilation)
	In- und/oder expiratorischer Stridor	Inducible laryngeal obstruction (ILO bzw. exercise induced laryngeal obstruction, EILO; früher vocal cord dysfunction, VCD), kongenitale Fehlbildungen des Respirationstrakts (fixierte Stenose oder Malazie in den zentralen Atemwegen) und/oder des kardiovaskulären Systems, Laryngitis, Tracheitis, Tumore
	Abnorme Stimme, Heiserkeit	GÖR, laryngeale Pathologie (z.B. Stimmbandlähmung)
	Einseitig? lokalisierte thorakale Befunde	Kongenitale Fehlbildungen des Respirationstrakts und/oder des kardiovaskulären Systems, postinfektiöse Veränderungen, Tuberkulose
	Trommelschlägelfinger, Uhrglasnägel	Bronchiolitis obliterans, CF, non-CF Bronchiektasen, diffuse parenchymatöse Lungenerkrankungen/ interstitielle Lungenerkrankungen des Kindesalters (chILD)
	Gedeihstörung	CF, non-CF Bronchiektasen, GÖR, Immundefekte, diffuse parenchymatöse Lungenerkrankungen/interstitielle Lungenerkrankungen des Kindesalters (chILD)
<b>Untersuchungs- befunde</b>	Lokalisierte radiologische Veränderungen	CF, non-CF Bronchiektasen, Fremdkörperaspiration, kongenitale Fehlbildungen des Respirationstrakts und/oder des kardiovaskulären Systems, postinfektiöse Veränderungen, rekurrierende Aspirationen, Tuberkulose, Tumore (z.B. pleuropulmonales Blastom)
	Auffälligkeiten in der Lungenfunktionsdiagnostik (z.B. Plateau in der maximalen in- und/oder expiratorischen Fluss- Volumen-Kurve)	ILO, kongenitale Fehlbildungen des Respirationstrakts (fixierte Stenose oder Malazie in den zentralen Atemwegen) und/oder des kardiovaskulären Systems, Tumore

**Tabelle 2** Häufigere diffuse Lungenerkrankungen als wichtige Differenzialdiagnosen bei schweren, persistierenden Atemwegsobstruktionen

Diagnose	Zeichen/Symptome	Typischer Krankheitsbeginn	Beispiele für weiterführende Untersuchungen
Angeborene oder erworbene Erkrankungen der Atemwege	Stridor, Giemen, Husten, Dyspnoe	Peripartal (wenn angeboren), in jedem Alter (wenn erworben)	Bronchoskopie
Angeborene thorakale Malformationen	Dyspnoe, Einziehungen, Hypoxämie, einseitig abgeschwächtes Atemgeräusch	Peripartal, aber in jedem Alter möglich	Röntgen-Thorax, Computertomographie (CT)
Zystische Fibrose	Chronischer feuchter Husten, rekurrierende Pneumonien, Gedeihstörung, fettige, übelriechende Stühle	In der Regel im ersten Lebensjahr	Neugeborenen-Screening, Schweißtest, Genetik, elektrophysiologische Untersuchungen
Primäre ziliäre Dyskinesie	Unklares Atemnotsyndrom nach Geburt, chronischer feuchter Husten, Situs inversus (bei 50%), chronische Rhinitis, rekurrierende Otitiden	Peripartal oder auch später	Nasales Stickstoff-Momoxud (nNO), Hochfrequenzvideomikroskopie, Elektronenmikroskopie, Genetik, Immunfluoreszenzuntersuchungen
Herzfehler	Ernährungsschwierigkeiten, Gedeihstörung, Tachykardie, Tachypnoe, Hypoxämie, schlechte Belastbarkeit	Innerhalb der ersten 4 Lebenswochen (bei kritischen Herzfehlern) bis hin zu jedem Alter	Echokardiographie
Angeborene oder erworbene Immundefekte	Rekurrierende (nicht nur, aber oft opportunistische) schwere und chronische Infektionen	Jedes Alter	Differenzialblutbild, Immunglobuline inklusive Subklassen, Impfantikörper
Protrahierte bakterielle Bronchitis	Chronischer feuchter Husten	Vorschulalter, nicht selten im Anschluss an einen banalen Infekt	Sputum (wenn möglich), bronchoalveoläre Lavage, 'diagnostische' antibiotische Therapie (z.B. Amoxicillin) über mindestens 14 Tage
Bronchiektasen	Chronischer feuchter Husten (besonders in den Morgenstunden), rekurrierende Pneumonien, sehr oft assoziiert mit obstruktiver Ventilationsstörung	Jedes Alter	Röntgen-Thorax (CAVE: in bis zu 60% falsch unauffällig), CT, Tuberkulin Hauttest, Sputum, Bronchoskopie, Ausschluss von CF, PCD und Immundefekten
Rekurrierende Aspirationen	Chronischer Husten, rekurrierende Pneumonien, schlechter	Jedes Alter	Röntgen-Thorax, ggf. CT, 24h-pH-Metrie, Impedanzmessung, Sonographie, Breischluck

	Zahnstatus, häufiges Erbrechen (bei Reflux)		
Allergische bronchopulmonale Aspergillose	Therapierefraktäre Verschlechterung bei vorbestehendem Asthma, rekurrende Pneumonien, chronischer Husten (Expektorat oft bräunlich verfärbt)	Jugendliche	Röntgen-Thorax (neu aufgetretene Infiltrate), CT, gesamt-IgE, spezifisches IgE auf rekombinante Aspergillus-Antigene (rAspf2,4,6), spezifisches IgG gegen Aspergillus fumigatus, Ausschluss CF
Bronchopulmonale Dysplasie	Frühgeborenes, nach Langzeitbeatmung und/oder Sauerstofftherapie, rekurrende, zum Teil schwere Atemwegsobstruktionen	Säuglingsalter	Anamnese, Bestimmung der BPD-Kriterien, Ausschluss anderer Ursachen
Fremdkörper-Aspiration	Plötzlicher Beginn mit Husten und Atemnot, einseitig abgeschwächtes Atemgeräusch, rekurrende Pneumonien und persistierende Infiltrate	Kleinkindalter, aber in jedem Lebensalter möglich	Bronchoskopie. CAVE: ein unauffälliges Röntgenbild schließt eine Fremdkörperaspiration nicht aus
Thorakale Tumore	Husten, Dyspnoe, Gewichtsabnahme, einseitig abgeschwächtes Atemgeräusch, Zeichen der Atemwegsobstruktion (durch Kompression)	Jedes Alter	Röntgen-Thorax, Ultraschall, CT, Magnetresonanztomographie

Mehrere Asthma Leitlinien haben objektive Tests zur Sicherung der Diagnose Asthma bei symptomatischen Patienten empfohlen (2, 23, 24, 25). Zu diesen Tests zählen die Spirometrie (Volumen-Zeit-Kurve sowie maximale inspiratorische und expiratorische Fluss-Volumen-Kurve) vor und nach einem Bronchodilatator (Erfassung der Reversibilität einer Bronchialobstruktion), bzw. vor und nach einer unspezifischen Provokation, Ganzkörperplethysmographie, Messungen der Peak Flow Variabilität und die Bestimmung des fraktionierten exhaliierten Stickstoffmonoxids. Mit dem Fehlen eines sogenannten Goldstandard Tests zur Sicherung der Diagnose Asthma wurden in unterschiedlichen Leitlinien und Settings unterschiedliche Vorgehensweisen empfohlen. Für diese Leitlinie wird auf die fachärztliche Leitlinie (3) verwiesen.

An dieser Stelle muss, wenn die Diagnose Asthma zunächst bestätigt oder vorgegeben ist und eine anhaltend schlechte Kontrolle (Symptome, Exazerbationen, Lungenfunktion) trotz Stufe 4 Therapie (mittelhoch in Kombination mit LABA und/oder LAMA und/oder Leukotrienrezeptor-Antagonist

(LTRA)) bzw. Stufe 5 Therapie (hoch dosiertes ICS plus mindestens ein weiterer Controller) besteht, zunächst die weitere Unterscheidung von „schwer-behandelbarem Asthma“, „schwerem Asthma“ und anderen Erkrankungen als Asthma erfolgen.

Die weitere Evaluation **soll(te)** durch einen spezialisierten Arzt oder ein spezialisiertes Zentrum erfolgen. In diesem Rahmen erfolgt erneut die Überprüfung der Therapieumsetzung (siehe Kapitel 4.1 Ähärenz). Nach Optimierung der Therapie soweit möglich und dennoch anhaltend unzureichender Kontrolle des Asthmas sollte weitergehende Diagnostik (Bronchoskopie, Bildgebung z.B. Computer-Tomografie (CT) vom Thorax, Evaluation im multiprofessionellen Team mit Physiotherapeuten und Psychologen) erwogen werden. Mittels Bildgebung können Art und Ausmaß struktureller Veränderungen erfasst werden; eine Bronchoskopie mit bronchoalveolärer Lavage dient dem sicheren Ausschluss anatomischer Ursachen, dem Ausschluss oder Nachweis von modifizierbaren Faktoren und Komorbiditäten (z.B. persistierende bakterielle Infektion, Hinweise auf rekurrende Mikroaspirationen in der Bildgebung) und der Beurteilung von Art und Ausmaß der endobronchialen Entzündung (Differenzialzytologie: lymphozytär, eosinophil, neutrophil). Wenn alle modifizierbaren Faktoren behandelt wurden und die Asthmakontrolle unzureichend bleibt, wird die Diagnose eines schweren Asthmas gestellt und damit die Indikation für eine Stufe 4-6 Therapie. Das gilt auch, wenn modifizierbare Faktoren gefunden werden, diese aber im individuellen Fall nicht modifizierbar sind (soziales Umfeld, nicht-modifizierbare Umgebungsfaktoren). Die weitere Therapieentscheidung erfolgt dann wie in Abb. 2 beschrieben.

#### **EMPFEHLUNG 11**

Bei Verdacht auf schweres Asthma soll zuerst die Diagnose Asthma überprüft und gegebenenfalls erneut gesichert werden.

Konsensgrad 100%

#### **EMPFEHLUNG 12**

Zur Sicherung der Diagnose Asthma sollen die Empfehlungen der aktuellen Leitlinien (fachärztliche S2K-LL, Nationale Versorgungsleitlinie) umgesetzt werden.

Konsensgrad 100%

### EMPFEHLUNG 13

Die Diagnosesicherung des schweren Asthmas bei Kindern und Jugendlichen soll durch einen Kinderarzt mit Zusatzqualifikation in Kinder- und Jugend-Pneumologie erfolgen.

Konsensgrad 100%

### EMPFEHLUNG 14

Zusätzlich zu den grundlegenden diagnostischen Methoden sollen spezielle Untersuchungsverfahren (z.B. Bronchoskopie, CT, erweiterte Lungenfunktions- und Labordiagnostik) erwogen und bei Notwendigkeit durch einen Kinder- und Jugendarzt mit Zusatzqualifikation in Kinder- und Jugend-Pneumologie durchgeführt bzw. beurteilt werden.

Konsensgrad 100%

## 4.3 Komorbiditäten erkennen und behandeln

*Michael Gerstlauer, Christian Vogelberg*

Schweres Asthma im Kindesalter ist häufig mit allergischen Komorbiditäten („Asthma plus“), insbesondere Atopischer Dermatitis, allergischer Rhinitis/Rhinokonjunktivitis und Nahrungsmittelallergie, verbunden (26, 27). Weitere Komorbiditäten umfassen Gastroösophagealen Reflux, Adipositas, seltener auch nasale Polypen, Sinusitis, Angststörungen, Depression und das obstruktive Schlafapnoesyndrom. Dysfunktionelle respiratorische Symptome (DRS) wie die belastungsinduzierte laryngeale Obstruktion (exercise induced laryngeal obstruction EILO) können sowohl als Komorbidität als auch als Differentialdiagnose wahrgenommen werden (28).

Insbesondere die allergische Rhinitis beeinflusst unmittelbar den Schweregrad des Asthmas und damit verbunden den Medikamentenbedarf (29, 30, 31). Dementsprechend führt eine suffiziente Behandlung einer allergischen Rhinitis zum Rückgang von Asthmasymptomen (29). In einer Kohorte von 48 Kindern und Jugendlichen mit schwerem Asthma hatten 50% eine allergische Komorbidität, 31,2% zwei oder drei allergische Komorbiditäten (32). Vor diesem Hintergrund ist die sorgfältige Abklärung möglicher Komorbidität von hoher Relevanz und umfasst die in Tab. 3 aufgeführten Maßnahmen.

**Tabelle 3:** Mögliche Komorbiditäten bei Asthma

Vermutete Komorbidität	Diagnostische Maßnahme
Allergische Rhinitis/ Rhinokonjunktivitis	Klinische Untersuchung, anteriore Rhinoskopie, ggf. nasale/ konjunktivale Provokation, ggf. HNO-ärztliches Konsil z.A. Polyposis nasi
Atopische Dermatitis	Klinische Untersuchung, ggf. dermatologische Untersuchung
Nahrungsmittelallergie	Sensibilisierungsdiagnostik inkl. Allergenkomponenten, ggf. Nahrungsmittelprovokation
Gastroösophagealer Reflux	pH-Metrie oder Impedanzmessung, Ösophagogastroduodenoskopie
Sinusitis	Nasale Endoskopie, Sinus-CT
Nasale Polypen	Nasale Endoskopie
Adipositas	Body Mass Index (BMI)-Messung
Obstruktives Schlafapnoesyndrom	Polysomnographie
Angststörung/Depression	Kinderpsychologische/-psychiatrische Evaluation
Dysfunktionelle respiratorische Symptome	Funktionsuntersuchungen unter/ unmittelbar nach Belastung (Lungenfunktion und/ oder Laryngooskopie), plus Videodokumentation

Die Koexistenz von Allergischer Rhinitis und Asthma bronchiale ist hoch, eine frühe allergische Sensibilisierung mit Rhinitissymptomen ist vermehrt mit schwerem Asthma assoziiert (33). Besonders ausgeprägt ist die Assoziation zwischen der schwersten Form einer Rhinitis - perenniale allergische Rhinitis mit saisonalen Exazerbationen – zu schwer behandelbarem / difficult-to-treat Asthma (34). Die Diagnose der allergischen Rhinitis bzw. Rhinokonjunktivitis ist primär eine klinische. Neben dem Symptom der behinderten Nasenatmung ist die juckende Entzündung der geschwollenen und geröteten Nasenschleimhaut bzw. der Konjunktiven führendes klinisches Merkmal. Ziel der medikamentösen Behandlung ist der Erhalt der normalen nasalen Atmung. Die Symptomschwere orientiert sich an der Beeinträchtigung des Schlafes, der körperlichen Aktivität, des Schulbesuches bzw. der Arbeit sowie störender Symptome (35). Je nach Schweregrad begrenzt sich die symptomatische Therapie entsprechend der ARIA-Guideline auf systemische oder topische Antihistaminika oder topische Steroide (35).



Die Atopische Dermatitis (AD) tritt häufig als „Index-Erkrankung“ aus dem atopischen Formenkreis noch vor Manifestation des Asthma bronchiale auf, wenngleich zeitlich betrachtet verschiedene Konstellationen beobachtet werden (36). Verschiedene Studien weisen darauf hin, dass eine atopische Familienanamnese, ein früher Beginn der Atopischen Dermatitis, ein höherer initialer Schweregrad, eine Hühnereiweißsensibilisierung im Säuglingsalter sowie das männliche Geschlecht Risikofaktoren für das spätere Auftreten eines Asthma bronchiale darstellen, ferner gibt es eine enge Assoziation zwischen dem Schweregrad der Atopischen Dermatitis und dem des Asthma bronchiale (37, 38). Sie wird vornehmlich durch die klinische Symptomatik diagnostiziert, die Therapie orientiert sich an dem Schweregrad ausgerichteten Stufen (39). Die topische Basistherapie bildet die Grundlage neben Vermeidung bzw. Reduktion von Triggerfaktoren. Bei leichtem Ekzem werden zusätzlich niedrig potente topische Glukokortikosteroide und/oder topische Calcineurininhibitoren appliziert, bei moderatem Ekzem entsprechend höher potente Substanzen. Persistierende schwer ausgeprägte Ekzeme bedürfen der systemischen Therapie, u.a. mit Biologika (40). Letzteres kann bei der Auswahl des Biologikums für die Asthmatherapie möglicherweise eine Rolle spielen, sofern eine Zulassung sowohl für die Indikation Asthma als auch Atopische Dermatitis (AD) besteht.

Kinder mit einer Allergie gegen mindestens 1 Nahrungsmittel haben bei Manifestation eines Asthmas ein erhöhtes Risiko für einen schwereren Asthmaverlauf mit schlechterer Lungenfunktion, höherer Hospitalisationsrate, Notfallvorstellung, systemischem Steroidbedarf oder invasiver Beatmung (37). Die konsequente Meidung des entsprechenden Nahrungsmittels ist bislang die wesentliche Konsequenz bei entsprechender Allergie, erste Therapieoptionen für einzelne Allergene wie die Erdnuss sind bzw. werden aktuell in Form der oralen Immuntherapie oder der epikutanen Therapie verfügbar.

Der genaue Zusammenhang zwischen Gastroösophagealem Reflux und schwerem Asthma ist bislang nicht vollständig verstanden, wenngleich Studien auf eine möglicherweise auch pathophysiologische Interaktion hinweisen (41). Eine Therapie mit Protonenpumpeninhibitoren sollte aber dennoch versucht werden. In besonders ausgeprägten Fällen ist nach erweiterter Diagnostik eine Fundoplicatio in Erwägung zu ziehen (42).

Der Zusammenhang zwischen Asthma und Adipositas ist komplex. Inflammatorische Phänotypen variieren bei Adipositas, Adipositas hat ferner einen Einfluss auf das Mikrobiom, auf eine mögliche Steroidresistenz und durch das erhöhte Körpergewicht auch einen mechanischen Einfluss auf die Atemwege (28). Die Behandlung der Adipositas ist insbesondere bei Kindern und Jugendlichen mit schwerem Asthma häufig frustrierend, dennoch sind fachdisziplin-übergreifende Ansätze einschließlich entsprechender Adipositasprogramme und Rehabilitationsmaßnahmen als therapeutischer Ansatz wichtig. Ein Gewichtsverlust führt in aller Regel zu einer Verbesserung des Asthmaschweregrades.

Nasale Polypen stellen im Kindes- und Jugendalter eher eine Rarität dar und sollten differentialdiagnostisch an Erkrankungen wie CF (Cystische Fibrose) oder PCD (primäre ziliäre Dyskinesie) denken lassen. Neben operativen Behandlungsmöglichkeiten ist die Therapie, allerdings nur im Erwachsenenalter, mit den Biologika Omalizumab, Dupilumab und Mepolizumab zugelassen, eine Zulassung für Tezepelumab steht noch aus. Spätestens, falls trotz konsequenter nasaler Steroidtherapie über 4 Wochen keine Besserung der blockierten Nasenatmung erreicht wird, sollte eine HNO-ärztliche Konsiliaruntersuchung erfolgen.

#### **EMPFEHLUNG 15**

**Wird ein schwieriges Asthma** diagnostiziert, soll vor Intensivierung der Therapie (inkl. möglicher Einführung einer Biologikatherapie) eine strukturierte Abklärung möglicher Komorbiditäten erfolgen.

Konsensgrad 100%

## 4.4 Monitoring bei schwerem Asthma

*Christiane Lex, Angela Zacharasiewicz*

Monitoring bei schwerem Asthma bronchiale bezieht sich auf verschiedene Charakteristika der Erkrankung: 1. Symptome, 2. Atemwegsobstruktion, 3. bronchiale Hyperreagibilität (BHR) und 4. Atemwegsinfektion.

### 4.4.1 Symptome und Exazerbationen

Die aktuellen Asthmasymptome, wie z.B. nächtliches Erwachen und Aktivitätseinschränkungen können mit verschiedenen Fragebögen evaluiert werden. Am besten validiert ist der sogenannte Asthmakontrolltest, der auch international anerkannt ist (43). Zusätzlich sollte für jeden Patienten auch eine Risikoanalyse für zukünftige Asthmaexazerbationen erfolgen (44). Für die Risikoanalyse sollen u.a. frühere Exazerbationen abgefragt werden. Leider gibt es keine validierten Fragebögen, die im Kindesalter sowohl die aktuellen Symptome als auch die Anzahl an Exazerbationen des letzten Jahres abfragen. Immerhin wurde von Forno et al. ein sogenannter Exacerbation Clinical Score (ECS) für Kinder entwickelt (45). Neben Fragen zu generellen Symptomen, aktueller Medikation und Comorbiditäten enthält der Fragebogen u.a. auch die Frage, ob der Patient in den letzten 12 Monaten eine Exazerbation hatte und ob jemals eine intensivpflichtige Exazerbation aufgetreten war. Anhand des Scores (maximal 17 Punkte) werden die Patienten in drei Risikogruppen für zukünftige Exazerbationen (niedriges, mittleres, hohes Risiko) eingeteilt. Hiermit konnte mit einer Sensitivität von 0,69 eine Asthmaexazerbation in den folgenden 12 Monaten vorhergesagt werden (45). Aktuell fehlen allerdings noch Studien zur Validität gerade bei Kindern mit schwerem Asthma.

### 4.4.2 Atemwegsobstruktion und bronchiale Hyperreagibilität mittels Lungenfunktion

*Christiane Lex*

Lungenfunktionsuntersuchungen, insbesondere die Messung der maximal ausgeatmeten Luft in der ersten Sekunde einer forcierten Ausatmung (FEV1 Einsekundenkapazität), sind wertvolle Tools zur Quantifizierung der Atemwegsobstruktion. Eine reduzierte Lungenfunktion ist ein Prädiktor für ein schlechtes Asthmaoutcome (46, 47). Die European Respiratory Society empfiehlt in ihrer Task Force die Durchführung eines Lungenfunktionstests mindestens einmal jährlich (48), bei Auffälligkeiten sollen die Intervalle verkürzt werden. Generell fehlt allerdings der Nachweis, dass eine regelmäßige

Lungenfunktionuntersuchung im Monitoring einen Vorteil bzgl. des Outcome bewirkt. Die einzige randomisierte Studie zur Spirometrie wurde mittels Homespirometrie und nicht mittels klinikbasierter Spirometrie durchgeführt: DeSchildre et al. untersuchten, ob 2 x täglich durchgeführte Homespirometrien inklusive Feedback über einen Zeitraum von 12 Monaten bei Kindern mit einem schweren Asthma bronchiale verschiedene Outcomeparameter verbesserten (26). Sie konnten keinen Vorteil hinsichtlich der Anzahl an schweren Exazerbationen, ungeplanten Notfallvorstellungen, der Höhe der FEV1, der inhalativen Cortocosteroiddosis und der Lebensqualität nachweisen.

Eine weitere randomisierte Studie untersuchte den Wert einer regelmäßigen Hyperreagibilitätsmessung, allerdings nicht bei Patienten mit schwerem Asthma. Eine Behandlung basierend auf den Ergebnissen einer Metacholinprovokation bei moderatem Asthma führte zwar nicht zu einer Reduktion der symptomfreien Tage, allerdings zu einer höheren FEV1 in der Interventionsgruppe (49).

Randomisierte Studien zu unterschiedlichen weiteren Lungenfunktionsverfahren stehen aus. Eine Querschnittsstudie zeigte allerdings Hinweise, dass spezielle Parameter besonders bei Kindern mit schwerem Asthma pathologische Werte zeigen (50). Nuttall et al. konnten nachweisen, dass der Lung Clearance Index (LCI) mittels Multiple Breath Washout in der Gruppe der Kinder und Jugendlichen mit schwerem Asthma bronchiale erhöht ist (50). Korten et al. zeigten, dass die Kombination aus Bodyplethysmographie und Spirometrie eine bessere Übereinstimmung mit Asthmasymptomkontrolle ergab, als die Spirometrie alleine. Die Durchführung einer Bodyplethysmographie zusätzlich zur Spirometrie könnte daher bei Kindern und Jugendlichen mit Asthma bronchiale von Vorteil sein. (51). Eine Untersuchung von Kindern mit schwerem Asthma bronchiale erfolgte in dieser Studie allerdings nicht.

Zusammenfassend gehören Messungen der Lungenfunktion zum etablierten Monitoring bei Asthma; randomisierte Studien mit dem Ziel, den Nutzen bzgl. des Outcomes zu untersuchen, sind kaum zu erwarten.

#### 4.4.3 Atemwegsinfektion

##### **Art der Inflammation**

Asthma ist sowohl in seiner klinischen, phänotypischen Ausprägung mit Husten, Atemnot und wheezing individuell unterschiedlich als auch im Muster der Atemwegsobstruktion, bronchialen Hyperreagibilität und Atemwegsinfektion. Von den unterschiedlichen Ausprägungen und Formen der Atemwegsinfektion ist die am meisten untersuchte Inflammation die Typ 2 Inflammation,

welche allergischem Asthma zugrunde liegt und zumeist bei schwerem, kindlichen Asthma vorhanden ist. Interleukin 4, Interleukin 5 und 13 spielen hier eine besonders wichtige Rolle (52). Zu den Risikofaktoren für Exazerbationen und schlechte Asthmakontrolle gehört die persistierende eosinophile Inflammation; diese ist direkt im Sputum messbar (siehe unten) und bei schwerem, nicht kontrolliertem Asthma oft vorhanden; dabei ist exhalierendes Stickstoffmonoxid ebenso erhöht (53).

### **FeNO Messungen**

Zur Diagnosestellung eines kindlichen Asthma bronchiale wird FeNO laut der Leitlinie der European Respiratory Society erstmals empfohlen (21). Unklar ist, wie hoch die Assoziation zwischen erhöhten FeNO und schwerem Asthma ist. Zur Vorhersage eines Therapieansprechens auf inhalative Kortokosteroide kann es eingesetzt werden (54).

Dabei kann eine FeNO-geleitete Therapie die Exazerbationsrate unter manchen Voraussetzungen senken (55). Eine aktuelle Studie sieht allerdings keinen Nutzen in der routinemäßigen FeNO Messung (56). In einer Studie mit schwer zu beherrschendem Asthma konnte nachgewiesen werden, dass FeNO-Messungen eine Unterscheidung zwischen „Therapie adhärennten“ und „nicht-Therapie adhärennten“ Patienten ermöglichte (57). Natürlich ist FeNO auch bei anderen Atemwegserkrankungen wie der eosinophilen Bronchitis oder allergischen atopischen Erkrankungen erhöht (58). Daher muss die Messung immer im Zusammenhang mit der Klinik gesehen werden.

In einer populationsbezogenen Studie aus Dänemark konnte jüngst gezeigt werden, dass ein erhöhter FeNO-Wert assoziiert ist mit der höheren Wahrscheinlichkeit, einen verfrühten/ verstärkten Verlust an Lungenfunktion zu erleiden, insbesondere bei Patienten mit Asthma (59). In der post-hoc Analyse von Kindern mit mittelschwerem bis schwerem Asthma, die zusätzlich zur Standardtherapie mit Dupilumab oder Placebo behandelt wurden, zeigte sich, dass höhere FeNO-Werte mit der Wahrscheinlichkeit von Exazerbationen korrelierten und einen guten prädiktiven Wert für die Wirksamkeit der Therapie mit diesem Biologikum darstellten (60). Besonders aus diesen beiden letztgenannten Studien kann gefolgert werden, dass eine regelmäßige Überwachung von FeNO für die Steuerung der Therapie einen wertvolle Zusatznutzen erbringt.

### **Induziertes Sputum**

Zur Messung der Inflammation ist die Analyse des induzierten Sputums ebenso möglich, dies ist allerdings zeitaufwändig und gehört nicht zur Routinediagnostik. Es wird zumeist im Rahmen von Forschungsfragestellungen eingesetzt. Die Messung der Entzündungszellen ist eine non-invasive Methode, um die Art des Entzündungsmusters in den Atemwegen zu evaluieren und ebenso Zytokine

im Überstand zu messen. Dabei ist die Methode auch bei Kindern anwendbar, sicher (61) und es gibt standardisierte Protokolle (62, 63). Der Prozentsatz an Eosinophilen ist der häufigste analysierte Marker in Studien und zeigte einen prädiktiven Wert für Exazerbation nach ICS Reduktion bei mildem bis moderatem Asthma (64, 65). Bei schwerem Asthma brachte die zusätzliche Bestimmung von Sputumeosinophilen in einem Algorithmus keine signifikante Reduktion der Exazerbationsrate und auch keine Verbesserung der Asthmakontrolle (66). Das könnte damit zusammenhängen, dass Asthma-Phänotypen nicht stabil über die Zeit bleiben (67). Allerdings kann auch eine neutrophile Inflammation eine Rolle spielen bei schwerem Asthma; erhöhte Neutrophile in den Atemwegen sind bei Asthma-Exazerbationen, vor allem im Zusammenhang mit viralen Infekten, gefunden worden (68, 69, 70, 71, 72, 73).

Die Assoziation zwischen Asthma-Exazerbation und erhöhter Anzahl von Neutrophilen wurde bei erwachsenen Patienten auch ohne Virusinfekt gefunden (70). Kürzlich veröffentlichte Daten zeigen auch einen Zusammenhang zwischen neutrophiler Atemwegsentszündung und schwerem Asthma-Phänotypen bei Kindern mit schlechtem Ansprechen auf inhalative Kortikosteroide (74).

#### 4.4.4 Bluteosinophile

Bei Kindern erwiesen sich in einer Studie Eosinophile im Blut vor allem in Kombination mit allergischer Sensibilisierung als signifikanter Prädiktor für das positive Ansprechen auf inhalative Steroide (75).

#### **Zusammenfassung:**

In Anbetracht der Verfügbarkeit mehrerer Biologika zur Behandlung des schweren Asthmas ist neben der Messung der Lungenfunktion mindestens mittels Spirometrie und Bronchodilatation die Bestimmung von Eosinophilen im Differentialblutbild und die Messung von FeNO als Biomarker sinnvoll, um die Inflammation und die Veränderungen unter Therapie zu monitorieren.

#### **EMPFEHLUNG 16**

Zum Monitoring der Asthmakontrolle beim schweren Asthma sollen klinische Symptome (z.B. durch den Childhood Asthma Control Test, cACT oder den Asthmakontrolltest ACT), Exazerbationen und die Lungenfunktion (mind. durch Spirometrie) regelmäßig (i.d.R. alle 3 Monate) quantifiziert werden.

Konsensgrad 100%

#### **EMPFEHLUNG 17**

Zum Monitoring einer allergischen und/ oder eosinophilen Atemwegsinfektion beim schweren Asthma sollte wiederholt FeNO gemessen werden.

Konsensgrad 100%

#### **EMPFEHLUNG 18**

Zum Monitoring der Lebensqualität beim schweren Asthma sollte mindestens einmal jährlich ein validierter Fragebogen (z.B. PAQLQ (Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire)) eingesetzt werden (76).

Konsensgrad 100%

#### **EMPFEHLUNG 19**

Zum Monitoring beim schweren Asthma sollen regelmäßig (i.d.R. alle 3 Monate/ mindestens zweimal jährlich) Größe und Körpergewicht gemessen und der Verlauf anhand von Perzentilen verfolgt werden.

Konsensgrad 100%

### **4.4.5 Lebensqualität erfassen**

Fragebögen über die Lebensqualität können unter Umständen genauso aussagekräftig sein wie der cACT, um problematisches, schweres Asthma und kontrolliertes Asthma zu unterscheiden (77). Generell ist schweres Asthma mit einer schlechteren Lebensqualität assoziiert (78). Dabei kann die Lebensqualität der Patienten am besten mit speziellen pädiatrischen Lebensqualitäts-Fragebögen und Fragebögen für die Patienten und Betreuer erfasst werden (79). Der pädiatrische Fragebogen (Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire-Adapted, PAQLQ-A) ist in 40 Sprachen erhältlich (76). Dabei konnte gezeigt werden, dass insbesondere Exazerbationen, eine schlechte Lungenfunktion und ein schlechter ACT mit einer niedrigen Lebensqualität bei Patienten mit schwerem Asthma aller Altersgruppen assoziiert ist (79). Luskin et al. zeigten, dass häufige und schwere Exazerbationen die Lebensqualität besonders deutlich herabsetzen (80). Der Asthma-Schweregrad beeinflusst die Lebensqualität insgesamt negativ, schweres Asthma ist mit schlechter Lebensqualität verbunden, das konnte in einigen Studien bei Patienten gezeigt werden (81, 82) gleiches gilt auch für betroffene Familien und Betreuer (83). Die Lebensqualität der Familie eines asthmatischen Kindes wird jedoch

durch viele weitere Faktoren beeinflusst und nicht-Asthma assoziierte Faktoren wie Armut spielen vermutlich eine noch wichtigere Rolle (84).

## 4.5 Medikamentöse Therapie

*Antje Schuster, Matthias Kopp*

### 4.5.1 Initiale Therapie und step-up Therapie (ohne Biologika)

*Antje Schuster*

Ziel der Asthma-Langzeittherapie ist eine gute Asthmakontrolle (siehe Kapitel. 4.4 Monitoring bei schwerem Asthma), um dadurch für die betroffenen Kinder und Jugendlichen eine uneingeschränkte Teilhabe an altersgemäßen Aktivitäten sicherzustellen. In der Nationalen Versorgungsleitlinie Asthma sowie in der aktuellen fachärztlichen S2k-Leitlinie findet sich der aktuelle, für Kinder/Jugendliche sechsstufige Stufentherapieplan, der die zum Erzielen der Asthmakontrolle stufenweise intensivierbare Dauertherapie darlegt (2, 3), nach dem Prinzip „So viel wie nötig, so wenig wie möglich“. Angesichts der dem Asthma bronchiale zugrundeliegenden chronischen bronchialen Inflammation ist das Prinzip der antiinflammatorischen Behandlung der Grundpfeiler der Dauertherapie. Die wichtigsten antiinflammatorischen Wirkstoffe für die Dauertherapie sind inhalative Kortikosteroide, welche sowohl Asthmasymptome als auch Exazerbationsrate als auch Lungenfunktion verbessern (85). Die Einteilung der verschiedenen ICS in einen Niedrig-, Mittel- und Hochdosisbereich ist der NVL Asthma zu entnehmen (2). Auch Leukotrienantagonisten sind antiinflammatorisch wirksam, jedoch deutlich schwächer als ICS; in Deutschland ist nur der Leukotrienrezeptor-Antagonist Montelukast zugelassen. Zur medikamentösen Therapie des nicht-schweren Asthmas sei auf die o.g. Leitlinien verwiesen. Für die Behandlung des schweren Asthmas bestehen folgende Empfehlungen:

Stufe 4: Wenn mit einer ICS-Therapie in mittlerer Tagesdosis keine Asthmakontrolle erzielt werden kann, ist der Übergang auf Therapiestufe 4 indiziert. Hier kommen die ICS weiterhin in mittlerer Tagesdosis zum Einsatz, auf dieser Therapiestufe allerdings in Kombination mit anderen Asthmathérapeutika: mit einem langwirkenden bronchodilatatorischen in  $\beta_2$ -Sympathomimetikum oder/und dem LTRA Montelukast. LABAs (Salmeterol, Formoterol, Vilanterol) sollten vorzugsweise als ICS-LABA-Fixkombination verordnet werden. Wird auch unter ICS/ LABA/ LTRA keine Asthmakontrolle erzielt, so soll eine erweiterte Kombinationstherapie mit dem langwirkenden Anticholinergikum Tiotropiumbromid (1x tgl. 5 $\mu$ g inhalieren.) erfolgen. Inhaltlich diskussionswürdig ist die - der Tiotropiumbromid-Zulassung geschuldeten - geforderte Kombinationstherapie aus ICS in mittlerer



Tagesdosis + LABA + LTRA, bevor ein LAMA eingesetzt wird; sinnvoll erscheint die zusätzliche Behandlung mit dem schwach antiinflammatorisch wirksamen LTRA auf dieser Therapiestufe nur, wenn der LTRA sich auf einer niedrigeren Therapiestufe bei dem individuellen Patienten bereits als wirksam erwiesen hat.

Bei Jugendlichen mit Asthma (ab 12 Jahren) gibt es alternativ ab Stufe 4 noch die therapeutische Option des sog. SMART-Konzepts (single inhaler maintenance and reliever therapy), mit Einsatz einer Fixkombination aus ICS + Formoterol sowohl zur regelmäßigen Langzeittherapie als auch zur bedarfsorientierten Anwendung. Dieses Konzept bietet angesichts seiner Einfachheit durchaus günstige Aspekte und hat sich in Studien gut bewährt (86).

Stufe 5: Wenn unter Ausnutzung aller medikamentöser Optionen der Stufe 4 keine Asthmakontrolle erzielt werden kann, kommen ICS in hoher Tagesdosis zur Anwendung, welche ein erhöhtes Risiko für systemische Nebenwirkungen bergen. Der Einsatz der hochdosierten ICS auf Therapiestufe 5 erfolgt leitliniengemäß immer in Kombination mit anderen Asthmatherapeutika (LABA, LTRA, LAMA).

Spätestens ab Stufe 5, definitionsgemäß bereits beim LAMA-Einsatz in Stufe 4, liegt die Diagnose eines „schweren Asthmas“ vor: Laut NVL-Definition besteht bei Kindern und Jugendlichen ein schweres Asthma, „wenn bei sachgerecht und adäquat durchgeführter Therapie mit dem Ziel einer guten Asthmakontrolle dauerhaft (>6 Monate) eine Add-on-Therapie mit einem langwirkenden Anticholinergikum oder einem monoklonalen Antikörper erfolgen und/oder eine hohe ICS-Tagesdosis verabreicht werden muss“ (2).

Stufe 6: Der langfristige Einsatz oraler Kortikosteroide (oral corticosteroids, OCS) bei schwerem Asthma im Kindes- und Jugendalter ist angesichts modernerer Therapeutika heutzutage erfreulicherweise nahezu obsolet.

Zu diskutieren ist die Frage, ob der Einsatz von Biologika wirklich - gemäß Leitlinien - erst bei Versagen einer Therapie mit hochdosierten ICS indiziert ist. Angesichts des Nebenwirkungsrisikos einer Dauertherapie mit hochdosierten ICS und des günstigen Wirkungsprofils der Biologika bei nach aktuellem Wissensstand guter Verträglichkeit erscheint es sinnvoll, den Einsatz von Biologika bereits in Erwägung zu ziehen, wenn mit einer Kombinationstherapie mit ICS in mittlerer Tagesdosis keine Asthmakontrolle erzielt werden kann.

#### **EMPFEHLUNG 20**

Kinder und Jugendliche mit schwerem Asthma sollen nicht langfristig (i. d. R. nicht länger als 1 Woche) OCS erhalten.

Konsensgrad 100%

#### **EMPFEHLUNG 21**

Bei Versagen einer Langzeittherapie mit ICS in mittlerer Tagesdosis + LABA soll zunächst ein Therapieversuch mit LAMA erfolgen.

Konsensgrad 100%

#### **EMPFEHLUNG 22**

Bei Entscheidung zu einer Therapie mit Hochdosis-ICS + LABA (ggf. + LAMA) soll dem Nebenwirkungspotential der Hochdosis-ICS Therapie durch engmaschige Kontrollen (i. d. R. mind. alle 3 Monate) und zeitliche Befristung der Therapie mit Hochdosis-ICS Rechnung getragen werden.

Konsensgrad 100%

#### **EMPFEHLUNG 23**

Bei Versagen einer Langzeittherapie mit ICS in mittlerer Tagesdosis + LABA (ggf. + LAMA) sollte unter Beachtung zulassungsrelevanter Kriterien eine Biologika-Therapie auch vor Einsatz einer Hochdosis-ICS Therapie erwogen werden.

Konsensgrad 100%

#### **EMPFEHLUNG 24**

Bei Patienten mit allergischem Asthma ist zu prüfen, ob nach Stabilisierung der Asthmakontrolle eine Indikation zur Allergen-spezifischen Immuntherapie (AIT) vorliegt. Die AIT ist dann in allen Therapiestufen durchführbar.

Konsensgrad 100%

## 4.5.2 Biologika richtig wählen und einsetzen

*Matthias Kopp, Alexander Möller, Nicolaus Schwert, Christian Taube*

Für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit schwerem Asthma sind Biologika die Therapie der Wahl, wenn sich unter medikamentöser Therapie der Stufe 5 der Nationalen Versorgungsleitlinie Asthma (2) bzw. S2k-Leitlinie Asthma (3) keine gute Asthmakontrolle erreichen lässt.

Folgende monoklonale Antikörper sind aktuell für die Verwendung bei Kindern zugelassen (Tabelle 1, Zulassungskriterien aus der NVL)

1. Anti-IgE-Antikörper: Omalizumab (ab 6 Jahren)
2. Anti-IL-4/IL-13-Rezeptorantikörper: Dupilumab (in der Indikation Asthma ab 6 Jahren)
3. Anti-IL-5-Antikörper: Mepolizumab (ab 6 Jahren; in der Schweiz ab 12 Jahren)
4. Anti-TSLP-Antikörper: Tezepelumab (ab 12 Jahren, in der Schweiz ab 18 Jahren)

Weitere in Deutschland ab einem Alter von 18 Jahren zugelassene monoklonale Antikörper sind Reslizumab (Anti-IL-5-Antikörper) und Benralizumab (Anti-IL-5-Rezeptorantikörper), auf die jedoch aufgrund fehlender verfügbarer valider Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit bei Patienten unter 18 Lebensjahren und fehlender Zulassung unter 18 Jahren nicht weiter eingegangen wird. Derzeit in Studien eingesetzte Biologika für die Therapie des schweren Asthmas im Kindes- und Jugendalter werden im Kapitel 5. Zukünftige Therapieoptionen bei schwerem Asthma besprochen.

Im Folgenden wird ein Überblick über den Wirkmechanismus, die klinische Evidenz und eine Zusammenstellung der relevanten Kinderstudien für die zugelassenen Biologika gegeben.

### 4.5.2.1 Anti-IgE-Antikörper (Omalizumab)

#### **Wirkmechanismus**

Omalizumab ist ein monoklonaler humanisierter IgE-Antikörper, der durch rekombinante DNA-Technologie aus chinesischen Hamsterovalenzellen (CHO) hergestellt wird. Omalizumab blockiert selektiv humanes freies Immunglobulin (Ig) E und verhindert damit dessen Bindung an den IgE-Rezeptor auf Basophilen und Mastzellen.

## **Klinische Evidenz und relevante Kinderstudien**

Für Omalizumab gibt es von allen Biologika die längste klinische Erfahrung und breiteste klinische Evidenz im Kindesalter. Es gibt zwei kürzlich publizierte systematische Reviews mit Metaanalysen der klinischen Studien zu Omalizumab im Kindesalter. Die erste Metaanalyse inkludierte vier Studien mit einer Gesamtanzahl von 1239 Kindern mit schwerem Asthma und einer Studiendauer zwischen 17 und 105 Wochen (87). Der zweite Review inkludierte sechs Studien mit einer Gesamtanzahl von 1234 mit Omalizumab behandelten und 797 mit Placebo behandelten Kindern. Die Omalizumab Therapie war assoziiert mit einer Reduktion der Exazerbationen, der täglichen Dosis der ICS, der Symptom Scores und des Bedarfs an schnell-wirksamen Betamimetika als Rescue-Medikation, die Qualität der Evidenz wurde als moderat eingestuft (88).

## **Zulassungs- und Anwendungskriterien**

Omalizumab ist als Zusatztherapie mit dem Ziel einer verbesserten Asthmakontrolle bei Kindern ab 6 Jahren mit schwerem, unkontrolliertem, persistierendem allergischem Asthma zugelassen. Vorbedingung dabei ist, dass die Patienten einen positiven Hauttest oder In-vitro-Reaktivität gegen ein ganzjährig auftretendes Aeroallergen haben (z.B. gegen Hausstaubmilben). Zudem muss das Gesamt-IgE für den Einsatz von Omalizumab zwischen 75 kU/l und 1500 kU/l liegen, was den Einsatz dieses Antikörpers bei Patienten mit höheren IgE-Werten limitiert. Für die Verschreibung ist weiterhin notwendig, dass die Patienten unter häufigen Symptomen am Tag oder nächtlichem Erwachen leiden. Darüber hinaus wird gefordert, dass trotz täglicher Therapie mit hoch dosierten inhalativen Glukokortikosteroiden (ICS) und einem lang wirkenden inhalativen  $\beta_2$ -Agonisten mehrfach dokumentierte schwere Asthma-Exazerbationen aufgetreten sind. Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren müssen zusätzlich eine eingeschränkte Lungenfunktion ( $FEV_1 < 80\%$  des Solls) aufweisen. Dieses Kriterium gilt für Kinder im Alter von 6 – 11 Jahren nicht. Der Hintergrund dieser altersabhängigen Unterscheidung ist, dass junge Patienten mit einem schweren Asthma bronchiale im beschwerdefreien Intervall häufig eine normale Lungenfunktion aufweisen. Das Medikament wird in 2 bis 4-wöchentlichen Abständen subkutan verabreicht. Die Dosis und das Dosisintervall richten sich nach dem Gesamt-IgE Wert und dem Körpergewicht, hierzu verweisen wir auf die Fachinformation.

#### 4.5.2.2. Anti-IL-4/IL-13-Rezeptor-Antikörper (Dupilumab)

##### **Wirkmechanismus**

Dupilumab ist ein humanisierter monoklonaler IgG4-Antikörper, der spezifisch die Alpha-Kette des Interleukin-4-Rezeptors (IL-4R $\alpha$ ) blockiert, welche den beiden IL-4R-Komplexen gemeinsam ist: Typ 1 (IL-4R $\alpha$ / $\gamma$ c; IL-4-spezifisch) und Typ 2 (IL-4R $\alpha$ /IL-13R $\alpha$ 1; IL-4 und IL-13-spezifisch). Dadurch werden die biologischen Effekte der beiden Th2-Zytokine, Interleukin-4 und Interleukin-13, aufgehoben, die an der T2-Entzündungssignatur wesentlich beteiligt sind.

##### **Klinische Evidenz und relevante Kinderstudien**

Die ursprünglichen Pivotal Studien (89), welche zur Zulassung von Dupilumab für Jugendliche führten, schloss insgesamt nur 87 (QUEST: 32 Jugendliche mit Placebo und 55 mit Verum), respektive 2 (VENTURE) Jugendliche von 12- 18 Jahren ein. Deutliche bessere Evidenz gibt es für die Altersgruppe der 6-11-jährigen Kinder. In der VOYAGE Studie (90, 91) wurden 408 Kinder eingeschlossen und erhielten gewichtsadaptiert Dosen von 100mg ( $\leq$ 30Kg) oder 200mg ( $>$ 30Kg) alle 2 Wochen. Eingeschlossen wurden Kinder, die zumindest mit einem mittelhoch-dosierten ICS und einem „zweiten Controller“, d. h. zum Beispiel einem langwirksamen Betamimetikum (LABA) oder einem Leukotrienrezeptor-Antagonisten (LTRA) vorbehandelt waren. Auch ein dritter Controller bzw. ein hochdosiertes ICS als Monotherapie (mit oder ohne 2. Controller) waren erlaubt.

Es wurden zwei Subpopulationen bezüglich der primären Effektivitäts-Endpunkten untersucht: erstens Kinder mit Typ 2 inflammatorischem Asthma (definiert durch Bluteosinophile  $\geq$ 150 Zellen pro Mikroliter und/ oder einem FeNO von  $\geq$ 20 parts per billion (ppb); dies erfüllten 236 Kinder mit Dupilumab und 114 Kinder mit Placebo); zweitens Kinder mit Eosinophilen im peripheren Blut von  $\geq$ 300/ $\mu$ l (175 Patienten mit Dupilumab und 84 mit Placebo). Die jährliche Exazerbationsrate wurde signifikant reduziert (relative Risiko-Reduktion in der Subgruppe mit Typ-2-Entzündung: 59.3% (CI 39.5 to 72.6;  $P<0.001$ ), außerdem verbesserte sich die Lungenfunktion signifikant schnell und anhaltend (für FEV1 10.5% $\pm$ 1.0 mit Dupilumab vs. 5.3% $\pm$ 1.4 mit Placebo;  $P<0.001$ ). Ebenfalls verbesserte Dupilumab die Asthmakontrolle signifikant gegenüber Placebo ( $P<0.001$ ). Die Resultate unter der Therapie mit Dupilumab waren vergleichbar für die beiden untersuchten Subpopulationen (T2-Inflammation, High-Eosinophilie).

Eine post-hoc Analyse der Voyage Studie (92) untersuchte das Ansprechen in einer Subpopulation von Kindern mit und ohne Evidenz eines allergischen Asthmas (allergisches Asthma definiert als totales IgE  $\geq$ 30 IU/mL and Nachweis von  $\geq$ 1 perennialer Aeroallergen-Sensibilisierung (IgE  $\geq$ 0.35 kU/L). Es zeigten sich bei beiden Gruppen eine signifikante Verminderung der Exazerbationsrate und Verbesserung der

Lungenfunktion, wenn auch die Effekte bei der Gruppe ohne allergisches Asthma etwas kleiner waren, aber in der letzteren Gruppe verbesserte sich die Asthmakontrolle nicht signifikant gegenüber Placebo.

In der 1-Jahres-Follow-up-Studie zu Voyage (Excursion) wurden Patienten eingeschlossen, die in Voyage für 1 Jahr mit Dupilumab oder Placebo Add-on Therapie behandelt worden waren, und für ein weiteres Jahr mit Dupilumab behandelt wurden (offene Studie, keine Kontrolle). Hier zeigte sich, dass die vorher mit Placebo behandelten Patienten nun unter Dupilumab ebenfalls eine schnelle und anhaltende Verbesserung der Lungenfunktion und signifikante Abnahme der Exazerbationsrate im Vergleich zu den Ausgangswerten erfuhren, zusätzlich nahm die Zahl der Patienten ab, die mit systemischen Steroiden behandelt werden mussten (93, 94). Diese beiden Studien mit Dupilumab an Kindern lassen hoffen, dass zukünftig durch einen früheren Einsatz von Endotyp-spezifischer anti-entzündlicher Therapie eine gewisse Krankheitsmodulation erreicht und der frühzeitige Verlust an Lungenfunktion aufgehalten werden kann, der bei vielen Kindern mit Asthma beobachtet werden kann (95).

#### **Zulassungs- und Anwendungskriterien**

Bei Kindern ab 6 Jahren mit schwerem Asthma und Typ-2-Inflammation ist Dupilumab als Add-on-Erhaltungstherapie zugelassen. Diese wurde in den zur Zulassung führenden Studien definiert durch eine erhöhte Anzahl der Eosinophilen im peripheren Blut ( $>150/\mu\text{l}$ ) und/oder einer erhöhten exhalierten Stickstoffmonoxid-Fraktion (FeNO) von  $>20$  ppb. Das Asthma muss außerdem trotz einer Therapie mit mindestens mittelhoch dosierten inhalativen Kortikosteroiden und einem weiteren, zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert sein. Die Verbesserung der Lungenfunktion trat in den Studien bereits innerhalb der ersten 2 Wochen unter Dupilumab-Therapie auf. Für Patienten mit der Co-Morbidität Atopische Dermatitis (AD) und/oder für Patienten bei denen aufgrund eines gesamt IgE-Spiegels von  $>1500$  I.E./ml eine Therapie mit Omalizumab nicht möglich ist, ist Dupilumab ein sehr interessanter Therapieansatz. Das Medikament wird subkutan in 2- oder 4-wöchentlichen Abständen in Abhängigkeit vom Körpergewicht verabreicht.

#### **4.5.2.3. Anti-IL-5-Antikörper (Mepolizumab)**

##### **Wirkmechanismus**

Aktuell sind drei monoklonale Antikörper verfügbar, die die Wirkung des Zytokins IL-5 inhibieren. Mepolizumab (subkutane Gabe; zugelassen ab 6 Jahren) und Reslizumab (intravenöse Gabe; zugelassen ab 18 Jahre) neutralisieren zirkulierendes IL-5. Der dritte monoklonale Antikörper,

Benralizumab (subkutane Gabe; zugelassen ab 18 Jahre), blockiert den IL-5-Rezeptor. Aktuell liegen für die Anti-IL-5 Strategien wenige klinische Daten im Kindes- und Jugendalter vor.

## **Mepolizumab**

### **Klinische Evidenz und relevante Kinderstudien**

Bisher liegt eine klinische Phase III Studie vor (96), die n= 335 Kinder und Jugendliche im Alter von 6–17 Jahren, die aus sozioökonomisch benachteiligten Verhältnissen kamen und überwiegend afro-amerikanischer beziehungsweise hispanischer Herkunft waren, untersucht. Sie hatten ein unkontrolliertes Asthma bronchiale mit mindestens zwei Exazerbationen im Vorjahr und eine Eosinophile ( $> 150/\mu\text{L}$ ). Placebo bzw. Mepolizumab (40 bzw. 100 mg) wurde alle vier Wochen gegeben. Der primäre Endpunkt, Asthma-Exazerbationen nach 52 Wochen, war in der Mepolizumab-Gruppe signifikant reduziert (RR 0.73; 95%CI 0.56-0.96;  $p= 0.027$ ). Lungenfunktion und Asthmakontrolle wurden durch die Add-on Therapie mit Mepolizumab im Vergleich zu Placebo nicht signifikant verbessert.

In einer «real world evidence» -Studie (97) wurden retrospektiv Daten zu insgesamt 18 Kindern ausgewertet, die mit Mepolizumab behandelt wurden. Dabei konnte ein signifikanter Abfall der Bluteosinophilen und eine leichtgradige Verbesserung der Lungenfunktion (FEV1) nach Beginn der Therapie gezeigt werden. Die Anzahl an Asthma-Exazerbationen unterschied sich vor und unter Therapie mit Mepolizumab jedoch nicht.

### **Zulassungs- und Anwendungskriterien**

Mepolizumab ist als Zusatzbehandlung bei schwerem refraktärem eosinophilem Asthma zugelassen. Die Zulassung ist beschränkt auf Patienten, die unter einer hochdosierten ICS-Therapie mindestens zwei Exazerbationen in 12 Monaten hatten und Eosinophilenzahlen im Blut von  $\geq 0.15 \text{ G/L}$  (entspricht  $\geq 150 \text{ Zellen}/\mu\text{L}$ ) bei Behandlungsbeginn oder von  $\geq 0.3 \text{ G/L}$  (entspricht  $\geq 300 \text{ Zellen}/\mu\text{L}$ ) in den vorausgegangenen 12 Monaten aufwiesen.

#### **4.5.2.4. Anti-Thymus-Stroma-Lymphopoietin (TSLP) Antikörper (Tezepelumab)**

### **Wirkmechanismus**

Thymic stromal lymphopoietin (TSLP) ist ein Zytokin aus der Gruppe der Alarmine, das als Reaktion auf eine Reihe von Stimuli (z. B. Allergene, Viren, Bakterien, Luftschadstoffe) aus Epithelzellen freigesetzt wird. TSLP initiiert die nachgelagerte angeborene und adaptive Immunantworten, die auch an Asthmaentzündungen beteiligt sind (98). Aktuell wird postuliert, dass die Hemmung von TSLP einen

neuen Ansatz zur Behandlung der verschiedenen Phänotypen und Endotypen von Asthma darstellt. Tezepelumab ist ein humaner monoklonaler Antikörper (IgG2λ), der spezifisch an TSLP bindet und die Wechselwirkung von TSLP mit seinem heterodimeren Rezeptor verhindert.

#### **Klinische Evidenz und relevante Kinderstudien**

Tezepelumab zeigte eine breite anti-inflammatorische Wirkung und reduziert das Mukus-Plugging (99, 100) und in klinischen Studien eine Reduktion von Asthma-Exazerbationen und eine Verbesserung der Lungenfunktion (101, 102, 103) bei guter Sicherheit (104).

Die Pivotal Studie (105) schloss insgesamt 1061 Patienten ein. Davon waren aber lediglich 82 Patienten im Kindes- und Jugendalter (12-18 Jahre, je 41 mit Tezepelumab und 41 mit Placebo). Die Ergebnisse der Gesamtpopulation (inkl. der Patienten über 18 Jahren) waren durchaus positiv: Asthma-Exazerbationen als primärer und die Veränderung der Lungenfunktion (FEV1) als sekundärer Endpunkt in der Tezepelumabgruppe waren signifikant verbessert im Vergleich zu Placebo. Die Asthma-Exazerbationen pro Jahr und Patient lagen in der Tezepelumab-Gruppe bei 0.93 (95% CI, 0.80-1.07) im Vergleich zu 2.10 (95% CI, 1.84- 2.39) in der Placebo-Gruppe (RR 0.44; 95% CI, 0.37 - 0.53; p<0.001). In der Subgruppenanalyse für die kleine Studienpopulation unter 18 Jahren konnten diese signifikanten Ergebnisse nicht bestätigt werden.

#### **Zulassungs- und Anwendungskriterien**

Tezepelumab ist für Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren in der Indikation Asthma bronchiale zugelassen. In der Schweiz ist Tezepelumab erst ab 18 Jahren zugelassen aufgrund der fehlenden Evidenz für Patienten unter 18 Jahren.

Auf Grund der etwas schlechteren Datenlage zur Effektivität von Mepolizumab und Tezepelumab im Kindes- und Jugendalter bei europäischen Kindern wird aktuell primär die Gabe von Biologika empfohlen, von denen Daten aus klinischen Phase III Studien in dieser Altersgruppe vorliegen (Omalizumab, Dupilumab).

### **4.5.3. Therapie unterschiedlicher Asthma-Phänotypen**

*Matthias Kopp, Alexander Möller, Nicolaus Schwerk, Christian Taube*

Bislang liegen keine direkten Vergleichsstudien zu der Frage vor, welcher monoklonale Antikörper in der Therapie von Kindern oder Jugendlichen mit schwerem Asthma bronchiale für welche eingesetzt werden soll. In der retrospektiven US-amerikanischen ADVANTAGE-Studie wurden Daten der elektronischen Patientenakte von TriNetX Dataworks verwendet, um Patienten mit Asthma im Alter



von  $\geq 12$  Jahren zu identifizieren. Diese Real-World-Studie zeigte eine signifikante Verringerung der schweren Asthma-Exazerbationen und der Verschreibungen systemischer CS bei Patienten, denen Dupilumab verschrieben wurde, im Vergleich zu Patienten, denen Omalizumab während der 12-monatigen Nachbeobachtungszeit verschrieben wurde (106).

Eine Phänotypisierung von Asthmatikern im Kindes- und Jugendalter ist bisher überwiegend im Rahmen von Kohortenstudien erfolgt (107). Für den Praxisalltag können folgende Parameter handlungsleitend eingesetzt werden:

- Absolute Anzahl der Bluteosinophilen
- exhalirtes NO (FeNO)
- Serumspiegel der spezifischen IgE-Antikörper gegen Inhalationsallergene (sIgE)
- Serumspiegel des Gesamt IgE

Mit Hilfe dieser Biomarker/ Parameter können **Phänotypen** beschrieben werden:

- Liegt eine hohe isolierte Bluteosinophilie ( $> 1.500$  Eosinophile/  $\mu\text{l}$ ) ohne begleitende allergische Sensibilisierung vor, liegt der Phänotyp „Eosinophiles Asthma“ vor.
- Liegt eine spezifische allergische Sensibilisierung (sIgE inhalatives Allergen  $\geq 0.7$  kU/l auf  $\geq 1$  Aeroallergen) ohne isolierte Bluteosinophilie vor, wird von einem „Allergischen/Atopischen Asthma“ gesprochen.
- Eine Bluteosinophilie ( $> 150$  Zellen pro  $\mu\text{l}$ ) in Kombination mit einer spezifischen allergischen Sensibilisierung (sIgE  $\geq 0.7$  auf  $\geq 1$  Aeroallergen) definiert einen Phänotyp mit „hoher Typ-2-Entzündung (T2-high)“ (107). Alternativ zur allergischen Sensibilisierung wurde in klinischen Studien das erhöhte FeNO ( $> 20$  ppb) zur Charakterisierung einer Typ-2-Inflammation herangezogen (90).
- Liegt weder eine spezifische Sensibilisierung noch eine Bluteosinophilie vor, spricht man von einem „Typ-2-low-Phänotyp (T2-low)“.

Aus der Perspektive der Pädiatrie spricht die langjährige klinische Erfahrung für einen primären Einsatz von Omalizumab als Anti-IgE-Antikörper, wenn eine ganzjährig relevante allergische Sensibilisierung vorliegt und auch die weiteren Indikationen der Zulassung erfüllt sind. Endotypen, die erfahrungsgemäß auf Omalizumab ansprechen, sind primär der „Atopische/ allergische Phänotyp“ und der „Typ-2 Endotyp“. Das Vorliegen typischer allergischer Krankheitsbilder, wie einer allergischen Rhinitis/ Rhinokonjunktivitis (AR) oder einer Nahrungsmittelallergie (NMA) machen den Erfolg einer Therapie mit Omalizumab wahrscheinlicher. Ein Therapieansprechen bei einem „T2-low-Phänotyp“ ist hingegen weniger wahrscheinlich (Expertenkonsens).

Mittlerweile liegen Daten zur Effektivität und Sicherheit – auch im Langzeitverlauf – auch für den monoklonalen Anti-IL-4/IL-13-Rezeptor-Antikörper Dupilumab vor. Phänotypen, die auf Dupilumab ansprechen, sind primär der „T2-high-Phänotyp“ und der „Atopische Phänotyp“. Ein Therapieansprechen bei einem „T2-low-Phänotyp“ ist hingegen weniger wahrscheinlich (Expertenkonsens). Neben der Therapiewahl anhand der beschriebenen Endotypen spricht die gute Wirksamkeit von Dupilumab gegen die Atopische Dermatitis (AD) für einen primären Einsatz dieses Biologikums bei Patienten mit komorbidem AD. Als ein weiteres Kriterium für einen primären Einsatz von Dupilumab kann eine eingeschränkte Lungenfunktion mit einem erniedrigten FEV1-Wert dienen, da für Dupilumab gezeigt werden konnte, dass die Zunahme der Lungenfunktion hier deutlicher ausfällt als für Omalizumab (108) oder Mepolizumab (96). Eine echte Vergleichsstudie („head-to-head“) zwischen den verfügbaren Biologika gibt es bislang allerdings nicht. In der Abbildung 3 ist ein Vorschlag für den gezielten initialen Einsatz spezifischer monoklonaler Antikörper anhand der Einteilung in bestimmte Phänotyp dargestellt.

#### **EMPFEHLUNG 25**

Bei der Auswahl von monoklonalen Antikörpern in der Therapie des schweren, unkontrollierten Asthmas im Kindes- und Jugendalter soll berücksichtigt werden, ob Daten aus klinischen Phase III Studien in der entsprechenden Altersgruppe vorliegen, die neben der klinischen Wirksamkeit auch die Sicherheit und Verträglichkeit zeigen. Es soll primär immer die für die entsprechenden Altersgruppen zugelassenen Präparate eingesetzt werden.

Konsensgrad 100%

#### **EMPFEHLUNG 26**

Für die Auswahl eines geeigneten Biologikums bei der Behandlung von Kindern und Jugendlichen sollen folgende Biomarker erhoben und bewertet werden: absolute Eosinophilen-Anzahl im Blutbild; Gesamt-IgE und spezifisches IgE (oder positiver Nachweis einer Sensibilisierung im Haut-Pricktest) gegen Inhalationsallergene, FEV1, FeNO.

Konsensgrad 100%

#### **EMPFEHLUNG 27**

Die Auswahl von monoklonalen Antikörpern in der Therapie des schweren, unkontrollierten Asthmas im Kindes- und Jugendalter soll sich nach der Indikation und dem Phänotyp des individuellen Patienten

richten, der sich aus der Zusammenschau aus Klinik, Biomarkern und Komorbiditäten ergibt.  
Konsensgrad 100%

#### **STATEMENT 1**

Für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit unkontrolliertem Asthma bronchiale stellen Omalizumab und Dupilumab aufgrund der aktuellen Evidenz zu Wirksamkeit und Sicherheit in dieser Altersklasse die Therapeutika der ersten Wahl dar.

Konsensgrad: 100%

#### **EMPFEHLUNG 28**

Für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit unkontrolliertem Asthma bronchiale, die  
1) eine nachgewiesene Sensibilisierung gegen ein perenniales Allergen mit klinischer Relevanz aufweisen und 2) deren Gesamt-IgE-Spiegel in dem empfohlenen therapeutischen Bereich liegt, sollte primär Omalizumab zum Einsatz kommen.

Konsensgrad: 100%

#### **EMPFEHLUNG 29**

Für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit unkontrolliertem Asthma bronchiale, die  
1) eine Co-Morbidität mit einer Atopischen Dermatitis und/ oder  
2) ein Gesamt-IgE > 1500 IE/ml und/ oder  
3) eine Polyposis nasi (PN) aufweisen, sollte primär Dupilumab zum Einsatz kommen.

Konsensgrad: 100%

#### **STATEMENT 2**

Auf Grund der begrenzten Datenlage für Kinder und Jugendliche kann für Mepolizumab und Tezepelumab aktuell keine abschließende Empfehlung ausgesprochen werden.

Konsensgrad: 100%

### **EMPFEHLUNG 30**

Bei Kindern und Jugendlichen mit unkontrolliertem schwerem Asthma bronchiale, die eine Hypereosinophilie im Blut ( $>1.500/\mu\text{l}$ ) ohne relevante Allergie und keine komorbide AD aufweisen, sollte ein Therapieversuch mit Mepolizumab (eher als second-line Biologikum) erwogen werden.

Konsensgrad: 100%

#### **4.5.3.1 Therapieevaluation unter Biologika**

##### **Definition Responder/ Non-Responder Kriterien 3-6 Monate**

Die Definition, ob ein Patient mit Asthma auf eine Behandlung anspricht oder nicht, ist nach wie vor nicht eindeutig geklärt. Hierzu gibt es eine große internationale Evaluation (3). Dennoch gibt es keine Evidenz, welche Parameter als best geeignete Kriterien für ein Therapieansprechen verwendet werden sollen. Grundsätzlich gehört Evaluation der Therapie aber zum Asthmamanagement. Das gilt auch oder besonders für die Therapie mit Biologika, die besonders aufwendig und kostspielig ist.

Auch hier ist im Moment ein individuelles Vorgehen üblich. Wichtig ist, dass für die Entscheidung, ob die Therapie wirksam ist oder nicht, die Datenlage zur Effektivität berücksichtigt wird. So ist die Evidenz für eine Lungenfunktionsverbesserung bei Omalizumab geringer, so dass dieses Kriterium eher weniger in die Entscheidung miteinbezogen werden sollte, sondern eher die weiteren Faktoren wie Reduktion von Exazerbationen oder ICS Dosis, respektive Patienten-rapportierte Outcomes wie subjektives Ansprechen, Symptome und Lebensqualität berücksichtigt werden. Bei Dupilumab kann hingegen mit einer Verbesserung der Lungenfunktion gerechnet werden, weshalb diese in die Entscheidung einfließen sollte. (Meistens ist es nach 3 Monaten bereits offensichtlich, ob die Therapie mit Biologika wirkt. Für die Entscheidung, ob die Therapie nicht wirkt, sollte eine größere Zeitspanne (6 Monate) eingeräumt werden.

Die Therapiedauer sollte nicht kürzer als 12 Monate bei Ansprechen gewählt werden, ein Auslassversuch kann dann nach 24 Monaten erfolgen.

#### **4.5.3.2 Empfehlung zu Reduktion / Absetzen von Biologika; Evidenz**

Es gibt bisher keine Evidenz für die richtige/ beste Dauer einer Biologikumtherapie von Kindern und Jugendlichen mit schwerem Asthma respektive für den richtigen Zeitpunkt zur Reduktion bzw. Absetzen der Biologika.

Klinische Erfahrung liegt am ehesten für Omalizumab vor. Hier kann initial versucht werden, die Frequenz der Gaben zu reduzieren, indem die Injektionsabstände schrittweise auf bis beispielsweise 8 wöchentliche Gaben vergrößert werden. Wenn darunter eine stabile Asthmakontrolle bestehen bleibt, kann ein Absetzversuch durchgeführt werden.

Minimalkriterien für einen Step-down einer Therapie mit Biologika sind:

- 1) keine Asthma-Exazerbationen innerhalb der letzten 12 Monate;
- 2) keine Asthmabeschwerden im Alltag;
- 3) Normalisierung/Stabilisierung der Lungenfunktion (Expertenkonsens).

### **EMPFEHLUNG 31**

Nach Beginn der Therapie mit einem Biologikum sollte mit diesem zunächst über mindestens 3 Monate behandelt werden, bevor das Ansprechen beurteilt werden kann.

Konsensgrad: 100%

### **EMPFEHLUNG 32**

Nach positivem Ansprechen auf ein Biologikum sollte die Therapie über mindestens 12, besser 24 Monate erfolgen, bevor ein Absetzen erwogen werden soll (109) (Expertenkonsens).

Konsensgrad: 100%

### **EMPFEHLUNG 33**

Nach positivem Ansprechen auf ein Biologikum soll bei Patienten unter Hochdosis-ICS-Therapie zunächst auf eine Dauertherapie mit mittelhochdosiertem ICS gewechselt werden.

Konsensgrad: 100%

## **4.5.4 Klein- und Vorschulkinder (1-5 Lebensjahre)**

### *Stefan Zielen*

Obstruktive Erkrankungen der unteren Atemwege betreffen 20–30 % der Kinder im Alter von 1–5 Jahren, verursachen eine beträchtliche Morbidität und beeinträchtigen die Lebensqualität (110). Dabei

ist die Grenze zwischen rezidivierenden, meist Infekt-getriggerten akuten Episoden und einem Asthma schwer zu ziehen. Entscheidend für die Wahl der Therapie sind Häufigkeit und Schweregrad der Episoden, Symptome der Atemwegsobstruktion und bronchialen Hyperreagibilität im infektfreien Intervall, sowie Risikofaktoren, die ein Asthma als chronische, entzündliche Erkrankung der Atemwege mit in der Ausprägung variabler Obstruktion wahrscheinlich machen. Je jünger die Patienten, desto wichtiger ist der Ausschluss von Differentialdiagnosen wie Tracheobronchomalazie oder -stenose oder chronisch eitrigen Lungenerkrankungen. Eine sichere Vorhersage, ob die Probleme nur vorübergehend sind oder der Beginn eines persistierenden Asthmas, ist nicht möglich. Eine positive Familienanamnese für atopische Erkrankungen, polyvalente Sensibilisierung gegen inhalative Allergene und die Manifestation anderer atopischer Erkrankungen scheinen die beste Vorhersage zu ermöglichen; die Eosinophilen im Blut und der Nachweis spezifischer IgE-Antikörper können als Biomarker zur Phänotypisierung bereits im Kleinkind- und Vorschulalter herangezogen werden (111, 112, 113, 114, 115)

Schwere Episoden obstruktiver Atemwegserkrankungen mit Notfallbesuchen und Krankenhauseinweisungen sind im Vorschulalter überproportional häufig (116, 117, 118). Eine Untersuchung in England zeigte (119), dass 74% aller Kinder mit der Einweisungsdiagnose einer obstruktiven Atemwegserkrankung zwischen 1-5 Jahren alt waren. Besonders in den ersten Lebensjahren begünstigt die Anatomie mit kleineren Atemwegen und geringerer ventilatorischer Reserve das Auftreten von Atemnot und respiratorischer Insuffizienz, die rasch bedrohlich werden kann (120). Damit kann die relativ hohe Inanspruchnahme von Notfallambulanzen und Häufigkeit stationärer Behandlungen bei Vorschulkindern gut erklärt werden.

Auch wiederholte stationäre Aufenthalte wegen akuter obstruktiver Episoden sind im Vorschulalter häufig. In einer aktuellen deutschen Untersuchung (121) lag die Re-Hospitalisierungsrate bei über 20%; damit höher als in Frankreich (15 %) und England (5 %) (121, 122, 123).

Wenn ein Asthma diagnostiziert wurde, entsprechen die Prinzipien der Therapie denen bei älteren Patienten. Zu den derzeit verfügbaren entzündungshemmenden Behandlungen für die Erstlinientherapie bei Asthma im Vorschulalter gehören inhalative Kortikosteroide (ICS) und der Leukotrienrezeptor-Antagonist (LTRA) Montelukast. Auch im Kleinkind- und Vorschulalter ist eine antiinflammatorische Therapie mit ICS indiziert, wenn Häufigkeit und Schwere der Symptome dies erfordern. Allerdings ist die Dosis der ICS niedriger zu wählen und der Therapieerfolg frühzeitig nach 6-8 Wochen zu überprüfen. Alternativ kann ein Therapieversuch mit Montelukast unternommen werden; die Wirksamkeit ist allerdings bei weniger Kindern zu erwarten als unter einer ICS Therapie, vor allem bei Hinweis auf eine Atopie. Obwohl die Studienlage zu diesem Thema begrenzt ist, deuten Daten darauf hin, dass Zeichen einer asthma-typischen Entzündung (Vorhandensein von Eosinophilen

und allergische Sensibilisierung) bei einigen Kindern mit rezidivierendem Giemen bereits in einem sehr frühen Alter nachweisbar sein kann (118, 124). Ziel einer frühzeitigen Intervention mit entzündungshemmenden Mitteln ist es, die Symptomlast zu verbessern und häufige Exazerbationen mit Inanspruchnahme der medizinischen Versorgung zu vermindern (118, 125, 126). Allerdings spricht die Studienlage dafür, dass die Wirksamkeit dieser antientzündlichen Therapie auf die Dauer der Maßnahmen begrenzt ist und die Gesamtprognose nach Ende einer solchen Therapie nicht beeinflusst (127). Für Montelukast hat sich in einer Metaanalyse ein vermehrtes Auftreten von neuropsychiatrischen unerwünschten Wirkungen gezeigt. Darüber sollen die Eltern vor Beginn einer Therapie aufgeklärt werden, damit ggf. frühzeitig eine Beendigung erfolgt (128).

ICS können die Rate schwerer Exazerbationen im Vorschulalter reduzieren (118, 129). Eine Vervierfachung der ICS-Dosis bei frühen Anzeichen des Verlusts der Asthmakontrolle reduzierte die Rate schwerer Asthma-Exazerbationen nicht signifikant, kann aber zu einem verminderten linearen Wachstum führen und kann nicht empfohlen werden (130). Bei einer Untergruppe von Kindern mit rezidivierenden obstruktiven Episoden im Rahmen von viralen Atemwegsinfekten kann die ausschließlich episodische Gabe von ICS den klinischen Verlauf verbessern. Bei schwierigem Verlauf soll der Versuch mit täglicher ICS Therapie über einen längeren Zeitraum (>6-8 Wochen) erfolgen.

Wenn es unter einer leitlinien-gerechten Therapie mit ICS nicht zu einer ausreichenden Symptomkontrolle kommt, sollte die ICS Dosis versuchsweise verdoppelt werden (mittelhohe ICS, s. Dosierungstabelle der NVL Asthma (2)); auch darunter soll eine Re-Evaluation erfolgen nach 6- 8 Wochen. Bei fehlender Besserung sollten vor einer Dosissteigerung Differentialdiagnosen ausgeschlossen werden, die Therapieadhärenz und die Inhalationstechnik überprüft werden und eine kinder pneumologische Vorstellung erfolgen.

Die kombinierte Therapie von ICS mit LABA ist im Klein- und Vorschulalter nicht ausreichend validiert (131, 132). Darüber hinaus sind LABA erst ab dem 4. Geburtstag zugelassen. Damit sind die Behandlungsmöglichkeiten deutlich eingeschränkt. Biologika zur Behandlung des Asthmas sind für die Altersgruppe der unter 6-jährigen bislang nicht zugelassen.

#### **EMPFEHLUNG 34**

Bei unzureichender Kontrolle des Asthmas (Symptome, Exazerbationen) unter ICS in mittelhoher Dosis kann bereits vor dem 4. Geburtstag nach Ausschluss von Differentialdiagnosen eine Therapie mit LABA

als Add-on zu ICS versucht werden. Der Therapieerfolg soll nach spätestens 6 Wochen überprüft werden. Die Eltern sollen über den off-label Gebrauch aufgeklärt werden.

Konsensgrad: 100%

## 4.6 Rehabilitation

*Andreas Jung, Thomas Spindler*

Die stationäre Rehabilitation für Kinder und Jugendliche stellt einen integralen Bestandteil des Managements des schweren oder schwierigen Asthma bronchiale dar. Die Wirksamkeit einer stationären Rehabilitationsmaßnahme wurde in mehreren Studien erwiesen (2, 133). Nach der Klassifikation der ICF (International Classification of Functioning, Disability and Health) der Weltgesundheitsorganisation ist eine Rehabilitationsbedürftigkeit bei einer chronisch kranken Person gegeben, wenn ihre Funktion, Aktivität und/oder soziale Teilhabe eingeschränkt ist (134). Die Nationale Versorgungsleitlinie Asthma (NVL) empfiehlt, vor der medikamentösen Behandlung in Therapiestufe 5 und 6 oder im Fall einer rezidivierenden Asthma-Exazerbation die Indikation zu einer stationären Rehabilitation zu prüfen (2). Die konkreten Empfehlungen zur Indikation der stationären Rehabilitation bei Asthma bronchiale der NVL sind in Tabelle 1 dargestellt.

Patienten mit Asthma soll eine pneumologische Rehabilitation angeboten werden, wenn trotz adäquater ambulanter ärztlicher Betreuung beeinträchtigende körperliche, soziale oder psychische Krankheitsfolgen bestehen, die die Möglichkeiten von normalen Aktivitäten bzw. der Teilhabe am normalen beruflichen und privaten Leben behindern. Dies gilt insbesondere bei folgenden Konstellationen (1):

- Persistierende asthmatische Beschwerden bzw. fehlende Asthmakontrolle
- Fixierte Obstruktion mit entsprechender Symptomatik
- Gefährdung der Berufs- und Erwerbsfähigkeit, eines geeigneten und angemessenen Schulabschlusses bzw. einer Berufsausbildung
- Drohende Pflege- und Hilfsbedürftigkeit
- Differenzierung zwischen schwerem und „schwierigem“ Asthma bzw. dysfunktioneller Atmung
- Notwendigkeit von nicht-medikamentösen Therapieverfahren, wenn diese ambulant nicht im erforderlichen Ausmaß erfolgen können, z. B. Schulung, Atemphysiotherapie, Physiotherapie,



medizinische Trainingstherapie, Tabakentwöhnung, psychotherapeutische Hilfen, Allergen- und Schadstoffkarenz

- Faktoren im Bereich des familiär-sozialen Umfeldes, die den Krankheitsverlauf negativ beeinflussen und im Rahmen eines multiprofessionellen Rehabilitationssettings bearbeitet werden können;
- Komorbiditäten, die einen multiprofessionellen Therapieansatz benötigen, der ambulant so nicht vorhanden oder umsetzbar ist.

Die stationäre Rehabilitation ist hierbei definiert als eine möglichst evidenzbasierte, multidisziplinäre und zeitgemäße Intervention für Patienten mit konsekutiv verminderter Aktivität oder sozialer Teilhabe, welche in das individuelle Behandlungskonzept des Patienten integriert ist und eine Symptomreduktion, eine Optimierung des Funktionsstatus, eine verbesserte Teilhabe und verminderte Gesundheitskosten zum Ziel hat (135). Zudem soll in einer stationären Rehabilitationsmaßnahme die Therapieadhärenz der Betroffenen im Sinne einer kontrollierten Therapie beobachtet und das Verhalten geschult werden (2). Weitere Schwerpunkte sind die Verbesserung des Selbstmanagements der Patienten und ihrer Familien sowie die Verbesserung der krankheitsbezogenen Lebensqualität. Übergeordnete Rehabilitationsziele sind in Tabelle 2 dargestellt (136).

Rehabilitationsziele bei Kindern und Jugendlichen mit Asthma bronchiale sind:

- Erhalt oder Wiederherstellung der sozialen und schulischen bzw. beruflichen Aktivität und Leistungsfähigkeit
- Verbesserung des Gesundheitszustands
- Präventive Maßnahmen in Bezug auf akuter Symptomverschlechterung und gesundheitlichen Langzeitfolgen
- Beeinflussung von Krankheitsbewusstsein und –Management, insbesondere die Identifikation fördernder und hemmender Faktoren aus dem psychosozialen Umfeld
- Therapieadhärenz (ggf. Korrektur mangelnder Therapieadhärenz)
- Erreichen der bestmöglichen altersentsprechenden Aktivität und sozialen Teilhabe
- Gfs. Änderungen der Lebensführung (Lifestyle)

Damit Rehabilitation nachhaltig erfolgreich sein kann, muss die durchführende Einrichtung in der Lage sein, den Alltag des Kindes bzw. des Jugendlichen so abzubilden, dass das während des Aufenthaltes bzgl. der Erkrankung Erreichte zu Hause umsetzbar ist. Dies erfordert neben einem hohen

medizinischen Standard auch entsprechende psychologische und pädagogische Kompetenz in einem interdisziplinären Team. Entsprechend sollen Rehabilitationsprogramme auf gut definierten, multidisziplinären Interventionen basieren und nur von Einrichtungen mit einem breiten Spektrum an hochqualifizierten Spezialisten aus verschiedensten Gesundheitsberufen durchgeführt werden, welche breit gefächerte Ressourcen in den Bereichen Diagnostik, medizinische Behandlung und Schulungsmaßnahmen bereithalten können (137). Moderne Rehabilitationsprogramme richten sich inhaltlich nach den evidenzbasierten Leitlinien der zuständigen Fachgesellschaften (2) und in Deutschland zusätzlich formal nach den evidenzbasierten Therapiemodulen der Deutschen Rentenversicherung (138). Durch eine intensive Beobachtung der Patienten im stationären Rahmen sollen Symptome, individuelle Risikofaktoren und psychosozial fördernde und hemmende Faktoren erfasst, weiterführende diagnostische Schritte eingeleitet und Therapiemodifikationen implementiert werden. Auf diese Weise können individuelle Rehabilitationsziele optimal verfolgt und gleichzeitig allgemeinen Anforderungen der Kostenträger Rechnung getragen werden.

Krankheitsspezifische Patienten- und Elternschulungsprogramme im Gruppen- und Einzelsetting stellen einen essentiellen Bestandteil von Rehabilitationsprogrammen dar. Sie müssen auf einen Wissenstransfer in Bezug auf Krankheitsverständnis, Erkennung von individuellen Risikofaktoren, Bewältigungsstrategien, und der praktischen Anwendungen von medikamentösen und nicht-medikamentösen Interventionen abzielen. Die positiven Auswirkungen von Patientenschulungen auf Selbstmanagement der Erkrankung, Therapiecompliance und Krankheitsergebnis wurden mehrfach in Studien belegt. Das Asthaschulungsprogramm der AG Asthaschulung im Kindes- und Jugendalter e.V. ist gut evaluiert und standardisiert und sollte in den Rehabilitationseinrichtungen eingesetzt werden (139). Die Aktualisierung erfolgt gemäß dem in regelmäßigen Abständen überarbeitete Qualitätshandbuch der AG Asthaschulung (140).

Die Rehabilitation muss im Sinne einer „Versorgungskette“ eingebunden sein in eine Vernetzung zwischen niedergelassenen Ärzten, spezialisierten Zentren und Rehabilitationseinrichtungen. Die Rehabilitationsklinik soll zur Vorbereitung, Durchführung und Nachsorge der Rehabilitation fallweise neben der Familie und dem niedergelassenen Kinder- bzw. Hausarzt bzw. dem spezialisierten Zentrum auch weitere Hilfestrukturen (z.B. psychologische Nachbetreuung) einbeziehen. Wichtig ist hierbei der enge Informationsaustausch der beteiligten Einrichtungen.

Das Flexi-Rentengesetz von 2017 ermöglicht finanzierte Reha-Nachsorge auch erstmals gesetzlich für Kinder und Jugendliche. Hier werden in Zusammenarbeit mit den Kostenträgern Deutsche Rentenversicherung (DRV) und der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) strukturierte und

ausreichend finanzierte Modelle in Zusammenarbeit mit den pädiatrischen Berufs- und Fachgesellschaften entwickelt bzw. befinden sich bereits in einer aktiven Erprobungsphase.

#### **EMPFEHLUNG 35**

Bei allen Kindern und Jugendlichen mit schwierigem Asthma sollte vor der Behandlung auf Therapiestufe 5 oder 6 (NVL) bzw. 4 oder 5 (GINA) oder im Fall rezidivierender Asthma-Exazerbationen oder anhaltend schlechter Asthmakontrolle eine stationäre Rehabilitation erwogen werden, insbesondere bei krankheitsbedingter Einschränkung der Aktivität und der sozialen Teilhabe. Die stationäre Maßnahme soll in einer spezialisierten Einrichtung im Rahmen einer standardisierten multidisziplinären Intervention einschließlich Asthma-Schulungsmaßnahmen durchgeführt werden.

Konsensgrad: 100%

### **4.7. Transition der Versorgung**

*Susanne Lau, Christian Taube, Christian Vogelberg*

Die Transition vom Kinder- und Jugendarzt bzw. einem Kinderpneumologen gestaltet sich im deutschsprachigen Raum häufig schwierig und es fehlen nach wie vor etablierte und verzahnte Konzepte zwischen Jugend- und Erwachsenenmediziner:innen.

In Kanada, USA, England, Australien gibt es differenziert ausgearbeitete Transitionsprogramme, die zum Teil in nationale Konsenspapiere eingebettet sind. In Deutschland war das „Berliner Transitionsprogramm e.V.“ das erste strukturierte Transitionsprogramm, das sowohl auf verschiedene Indikationen als auch auf verschiedene Regionen und Einrichtungstypen (Krankenhäuser, Ambulanzen, Sozialpädiatrische Zentren) übertragen werden kann. Es gibt aber in Deutschland mittlerweile zahlreiche Einzelinitiativen, die einzelne Komponenten einer Transition, wie z. B. gemeinsame Sprechstunden von Kinder- und Erwachsenenexperten oder Schulungsprogramme zum Thema Transition, anbieten. Für das schwere Asthma bronchiale sind solche Konzepte noch nicht ausreichend etabliert, wahrscheinlich auch, weil die Anzahl der Patienten so gering ist.

Etabliertere krankheitsspezifische Programme gibt es z.B. schon für die Diagnose CF, zum Teil implementiert in den Christiane Herzog-Zentren.

Die deutsche S3-Leitlinie „Transition von der Pädiatrie in die Erwachsenenmedizin“ (gültig 03/2021-03-2024) sagt dazu: Die Transition stellt vorrangig für Jugendliche mit besonderem gesundheitlichen

Versorgungsbedarf, in Deutschland fast 14% der Jugendlichen, eine Herausforderung dar (141). In einer Phase, die ohnehin von vielfältigen Umbrüchen und sich auflösenden Strukturen geprägt ist, fällt ihnen der Wechsel häufig schwer und führt teilweise zu einer Verschlechterung der gesundheitlichen Versorgung. Bis zu 40% der jugendlichen Patienten verlieren während des Übergangs von der Kinder- und Jugendmedizin in die Erwachsenenmedizin den Anschluss an eine entsprechende Spezialversorgung (142).

Aus dem Abschlussbericht des von Rüdiger Sczepanski bis 2017 geleiteten und über das Bundesgesundheitsministerium geförderten Projektes „Erwachsen werden mit ModuS: Fit für den Wechsel – Transitionsmodul im Modularen Schulungsprogramm für chronisch kranke Kinder und Jugendliche **ModuS**“ (143) entnehmen wir:

„Für chronisch kranke Jugendliche ist der Übergang in das Erwachsenenalter mit besonderen Herausforderungen verbunden. Neben den normalen Entwicklungsaufgaben dieser Altersgruppe wie Identitätsfindung, Ablösung vom Elternhaus und berufliche Orientierung müssen sie lernen, ihre krankheitsbedingten Besonderheiten und Einschränkungen zu akzeptieren. Zudem müssen sie zunehmend die Verantwortung für ihre Erkrankung übernehmen und eigenständig die medizinische Versorgung organisieren. Der Übergang vom behandelten Kind/Jugendlichen hin zum eigenverantwortlich handelnden jungen Erwachsenen gelingt bei weitem nicht immer reibungslos, ebenso der Wechsel von der pädiatrischen Behandlung zu einer entsprechend qualifizierten Versorgung in der Erwachsenenmedizin. Um Jugendliche und ihre Eltern auf die Transition vorzubereiten, bedarf es daher einer gezielten Unterstützung und Beratung. Ein Ansatz dazu ist die Patientenschulung. Während traditionell unter Schulung meist reine Informationsvermittlung verstanden wird, stellen aktuelle Konzepte Handlungskompetenzen und motivationale Faktoren in den Mittelpunkt. Moderne Patientenschulungen haben das Ziel, die Patienten zum Experten für ihre Erkrankung zu machen und sie zu einer eigenverantwortlichen Therapie zu motivieren. Wirksame Schulungsprogramme vermitteln nicht nur handlungsrelevantes Wissen im Hinblick auf Ursachen, Therapie und Folgen der Erkrankung. Sie fördern vor allem sogenannte Selbstmanagementfertigkeiten, um die diagnostischen und therapeutischen Erfordernisse eigenständig umzusetzen und den Alltag mit der Erkrankung zu meistern und greifen emotionale Probleme im Zusammenhang mit der Krankheit auf und unterstützen deren Bewältigung. Solche am Selbstmanagement orientierte Schulungen führen zu Verbesserungen von somatischen, psychosozialen und gesundheitsökonomischen Parametern und werden bei vielen Indikationen in den Behandlungsleitlinien als Bestandteil der Langzeittherapie genannt (s. [www.awmf.org](http://www.awmf.org))“.

Schulungen von Patienten mit Asthma werden im Erwachsenenalter im Rahmen von strukturierten Programmen, z.B. „NASA - Nationales Ambulantes Schulungsprogramm für erwachsene Asthmatiker“

im Rahmen des DMP Asthma. Eine separate Schulung von erwachsenen Patienten mit schwerem Asthma existiert nicht.

In England beschäftigt sich die Gruppe um Graham Roberts seit längerem mit dem Problem der erfolgreichen Asthmatherapie bei Jugendlichen und speziell auch mit der Frage, wie man die Transition ins Erwachsenenalter am besten vorbereiten könnte. In einem Positionspapier der EAACI heißt es „zwischen 11 und 13 Jahren, je nach Entwicklungsstufe“. Im internationalen Kontext existieren dafür verschiedene „Readiness Tools“, wie beispielsweise das „ReadySteadyGO“, eine Art Fragebogen bzw. Checkliste, die die Patienten selbst bearbeiten. Jahr für Jahr haken sie Skills und Wissensmeilensteine ab, die sie zum Thema Asthma erreicht haben (144).

In der Schweiz im Kanton Zürich gibt es einen wegweisenden Ansatz im deutschsprachigen Raum, die Transition bei chronischen Lungenerkrankungen wie z.B. Asthma bronchiale bzw. schwerem Asthma bronchiale strukturiert zu verbessern. Das „Transitionsprogramm Zürcher Pneumologen“ ist ein standardisiertes Transitionsprogramm für Jugendliche bzw. jungen Erwachsenen mit pneumologischen Erkrankungen vom Kinderpneumologen zum Erwachsenenpneumologen im Kanton Zürich. Leiter der Arbeitsgruppe ist Andreas Jung. Ziele des Programms sind:

1. Vorbereitung und Begleitung des Jugendlichen auf bzw. in die Erwachsenenmedizin,
2. Sicherstellung einer kontinuierlichen fachärztlichen Betreuung,
3. Optimierung des Informationsflusses zwischen pädiatrischen und adulten Versorgern,
4. Vermeidung von «lost to follow-up»-Situationen.

Faktoren für eine erfolgreiche Transition sind ein strukturiertes Programm, der Beginn des Transitionsprozesses im frühen Jugendlichenalter, schrittweises Vorgehen, der Einbezug der Eltern, Partner und Geschwister, die Zusammenarbeit und Einbezug der beiden involvierten Zentren. Ggf. auch Durchführung einer gemeinsamen Transitionssprechstunde.

Solche Verzahnungen und Programme zwischen Jugendmedizinern und Erwachsenenpneumologen sollten Schule machen und zumindest im Umfeld universitärer Lungenmedizin vermehrt für Patienten mit schwerem Asthma bronchiale etabliert werden, um dann auch mit niedergelassenen Spezialisten im Bereich Pneumologie ein Netzwerk für die betroffenen jungen Erwachsenen aufzubauen.

### **EMPFEHLUNG 36**

Der behandelnde Kinder- und Jugendlichenpneumologe sollte im Rahmen der Transition eine Zusammenarbeit mit internistischen Pneumologen etablieren.

Konsensgrad: 100%

#### **EMPFEHLUNG 37**

Jugendliche mit schwerem Asthma sollen frühzeitig für die Transition in die pneumologische Erwachsenen-Versorgung vorbereitet werden.

Konsensgrad: 100%

#### **EMPFEHLUNG 38**

Für die Transition soll ein zusammenfassender epikritischer Arztbericht erstellt werden....

Konsensgrad: 100%

## 5. Zukünftige Therapien von schwerem Asthma bei Kindern

*Eckard Hamelmann, Michael Kabesch*

Die Erkenntnis, dass es sich bei Asthma nicht um eine singuläre Erkrankung handelt, sondern eher um ein Syndrom, an dem viele verschiedene Mechanismen, Zellen und Mediatoren -bei jedem einzelnen Patienten individuell unterschiedlich ausgeprägt- beteiligt sind, hat sich mittlerweile durchgesetzt und betrifft auch das schwere Asthma (Abb. 4). Daraus leiten sich auch direkte Konsequenzen auf derzeitige und zukünftige Therapieoptionen ab. Hier liegt der Fokus derzeit und in den nächsten Jahren auf der Markteinführung von Biologika, die vor allem auf das von TH2 Zellen und einer Eosinophilie dominierte Asthma abzielen, das im Kindesalter noch verbreiteter ist als im Erwachsenenalter.

Weitere in der pharmazeutischen Pipeline befindlichen Biologika zielen ebenfalls auf den TSLP Signalweg, indem sie IL-33 (Itepekimab) bzw. den ST2-Rezeptor angehen. Dabei wird die IL-13 Freisetzung aus ILC2 Zellen und Mastzellen blockiert, was vor allem die bronchiale Hyperreagibilität beeinflussen soll. Eine Verbesserung der Lungenfunktion und der Asthmakontrolle wurde in klinischen Studien bei Erwachsenen bereits gezeigt (145).

Antikörper gegen IL-23 (Risankizumab) sind ebenfalls bereits in der klinischen Erprobung angelangt, haben aber in den letzten klinischen Studien nicht die erhoffte Wirkung bei schwerem Asthma gezeigt (146). Auch ein oraler Antagonist (Fevipirant) von Prostaglandin D<sub>2</sub>, das bei der Aktivierung und Migration von proinflammatorischen Th2 Zellen in der Lunge eine Rolle spielt, konnte die Erwartungen in klinischen Studien nicht erfüllen und zeigte keinen Effekt auf die Reduktion von Asthma-Exazerbationen oder andere klinische Parameter bei schwerem Asthma (147). Ob bei diesen Substanzen ein falsches Zielmolekül gewählt wurde oder ob die Patientengruppe, die davon profitieren würde, nicht präzise ausgewählt wurde, ist derzeit noch Gegenstand der Debatte (148). Überhaupt wird es mit der zunehmenden Anzahl von verfügbaren Biologika immer wichtiger, eine präzise Definition der beim einzelnen Patienten zugrundeliegenden Pathomechanismen vorzunehmen um das am besten passende Biologikum mit der größten Erfolgchance schon primär auszuwählen. Hier bestehen noch riesige Lücken in der Diagnostik und der Verfügbarkeit von verlässlichen Biomarkern.

Bei neuen Biologika ist auch zu erwarten, dass Sie primär für Erwachsene zugelassen sein werden und anfangs bestenfalls für Jugendliche ab 12 einsetzbar sind. Die Zahl der klinischen Studien, die sich auf Kinder mit schwerem Asthma konzentrieren, sind weiterhin an einer Hand abzählbar und einzelne Studien (90) immer noch die löbliche Ausnahme in einem System der Nicht-Beachtung von Kinderinteressen. Damit ist auch bei den neu auf den Markt kommenden Entwicklungen zu rechnen aber auch bei den bereits vorhandenen Biologika. Zu den offenen Fragen gehören neben der Wahl des individuell erfolversprechendsten Biologikums auch Kriterien für den Therapieerfolg und die Dauer

der Behandlung. Studien an Erwachsenen sind dabei nur bedingt hilfreich und die Unsicherheit vieler Behandler und der Kostenträger ist weiterhin groß. Es besteht großer Bedarf, Kinder-spezifische Daten zu gewinnen, um die Behandlung von schwerem Asthma in dieser Altersgruppe zu optimieren.

## 6. Perspektiven und Handlungsempfehlungen

*Eckard Hamelmann, Monika Gappa, Antje Schuster, Ernst Eber*

Die vorliegende Leitlinie zum Management von schwerem Asthma bei Kindern und Jugendlichen bietet eine strukturierte Grundlage für die Diagnostik, Therapie und Betreuung dieser Patientengruppe. Im Schlusskapitel sollen die wichtigsten Erkenntnisse zusammengefasst, offene Fragen benannt und Perspektiven für Forschung sowie klinische Praxis aufgezeigt werden.

### **Zusammenfassung der zentralen Empfehlungen**

1. **Frühzeitige und präzise Diagnostik:** Die frühzeitige Identifikation von schwerem Asthma und die Differenzierung zu anderen chronischen Atemwegserkrankungen sind essenziell. Der diagnostische Prozess sollte standardisiert unter Einsatz etablierter Methoden erfolgen.
2. **Individuelle Therapieansätze:** Die Behandlung von schwerem Asthma erfordert einen personalisierten Ansatz, der die individuelle Pathophysiologie, Komorbiditäten und psychosoziale Faktoren berücksichtigt. Biologika stellen eine wichtige therapeutische Option dar.
3. **Interdisziplinäres Management:** Eine enge Zusammenarbeit zwischen hausärztlichen Kinder- und Jugendärzten, Kinder- und Jugend-Pneumologen, Allergologen, Psychologen und weiteren Fachkräften ist für eine ganzheitliche Betreuung entscheidend.
4. **Patienten- und Familienorientierung:** Die Schulung von Patienten und deren Familien im Umgang mit der Erkrankung sowie die Stärkung der Selbstmanagementkompetenzen sind zentrale Bestandteile der Versorgung.

### **Notwendigkeit neuer Erkenntnisse und Anpassung der Versorgungsstrukturen**

Trotz signifikanter Fortschritte bestehen weiterhin Lücken im Wissen und in der Versorgungspraxis. Besondere Schwerpunkte sind:

1. **Verbesserung der Kenntnisse zur Epidemiologie:** Es bedarf umfassenderer epidemiologischer Daten, um die Prävalenz und Charakteristika von schwerem Asthma in verschiedenen Populationen besser zu verstehen. Hierbei spielen Register wie das German Asthma Net (GAN) eine zentrale Rolle.
2. **Anpassung der Versorgungsstrukturen:**



- **Stärkung kinder- und jugendpneumologischer Zentren:** Diese Einrichtungen müssen personell und infrastrukturell besser ausgestattet werden, um eine spezialisierte Versorgung sicherzustellen.
  - **Verbesserung der Abrechnungsmöglichkeiten im ambulanten Bereich:** Es bedarf spezifischer Abrechnungsziffern, um zeitintensive und komplexe Betreuungsleistungen adäquat abzubilden.
  - **Erfassung von Patientendaten:** Eine systematische Datenerfassung in Registern wie dem GAN ist notwendig, um Behandlungsverläufe zu analysieren und Therapieerfolge zu bewerten.
3. **Förderung multizentrischer Studien:** Studien sowohl an Kindern als auch Jugendlichen sind erforderlich, um die Evidenzbasis für neue Therapieoptionen zu erweitern und das Management zu optimieren.

### **Zielsetzung der Therapie**

Ziele der Asthmatherapie sind Symptomkontrolle und Vermeidung von Risiken, um eine altersgerechte Teilhabe zu ermöglichen und die Prognose hinsichtlich langfristiger Lungengesundheit zu verbessern. In Bezug auf schweres Asthma soll die Behandlung mit systemischen Steroiden möglichst vermieden werden und hochdosierte inhalative Steroide nur im geringstmöglichen Umfang eingesetzt werden. Stattdessen sollte nach der Diagnosestellung zügig nach individuell passenden Optionen zur Krankheitsbeeinflussung (Disease Modification) gesucht und diese eingesetzt werden. Hierzu ist eine gründliche Charakterisierung der Patienten erforderlich, die auch die Erfassung von Biomarkern einschließt.

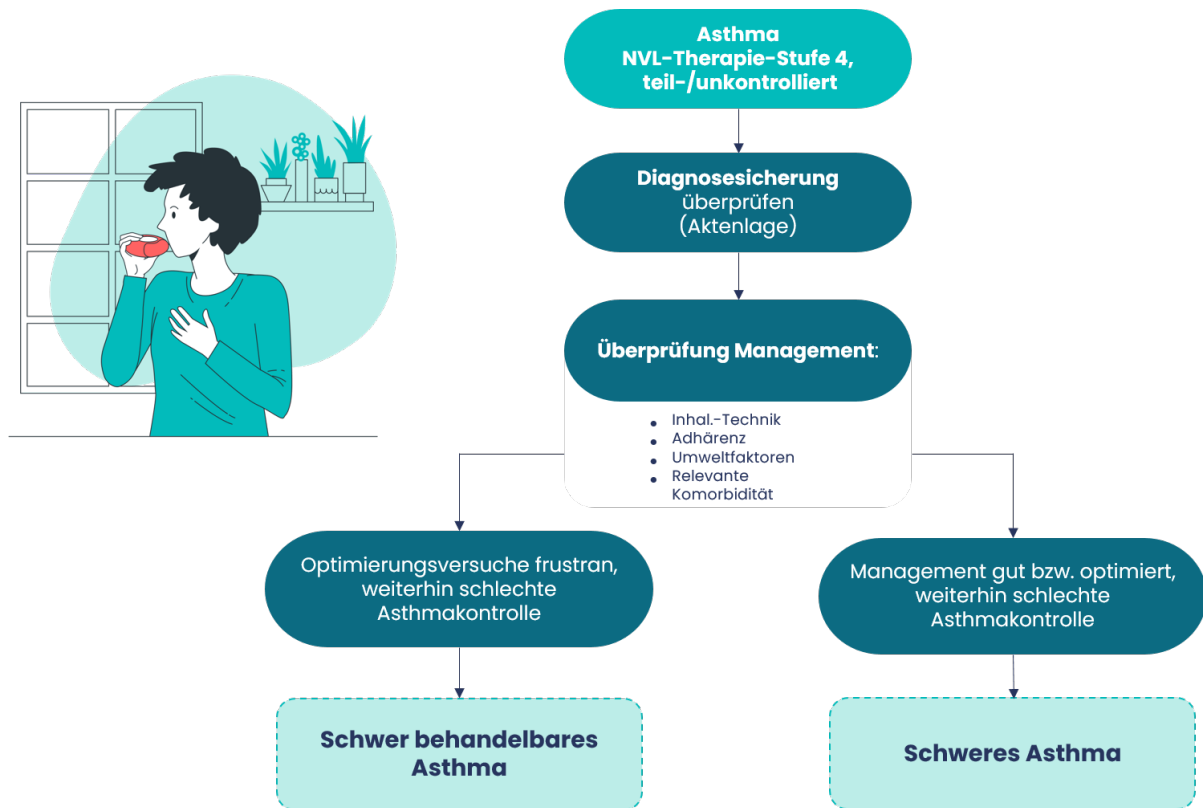
### **Schlusswort**

Schweres Asthma bei Kindern und Jugendlichen stellt eine erhebliche medizinische und gesellschaftliche Herausforderung dar. Die Umsetzung dieser Leitlinie erfordert ein gemeinsames Engagement aller Beteiligten im Gesundheitswesen. Nur durch interdisziplinäre Zusammenarbeit, Forschung und den Einsatz innovativer Ansätze können wir die Versorgung nachhaltig verbessern und den Betroffenen ein besseres Leben ermöglichen.

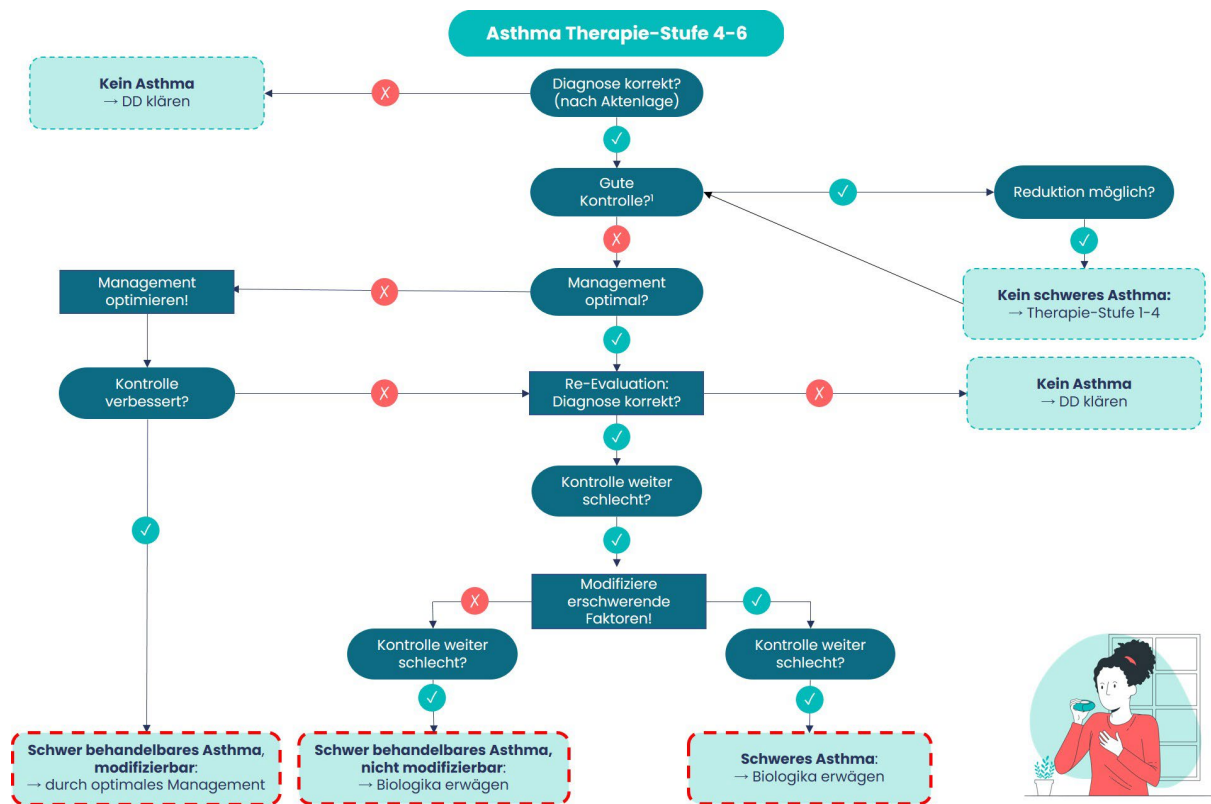
Die Autoren der Leitlinie danken allen Fachpersonen, die durch ihre Expertise und ihr Engagement zu dieser Leitlinie beigetragen haben. Gemeinsam können wir die Zukunft für Kinder und Jugendliche mit schwerem Asthma positiv gestalten.

## Abbildungen

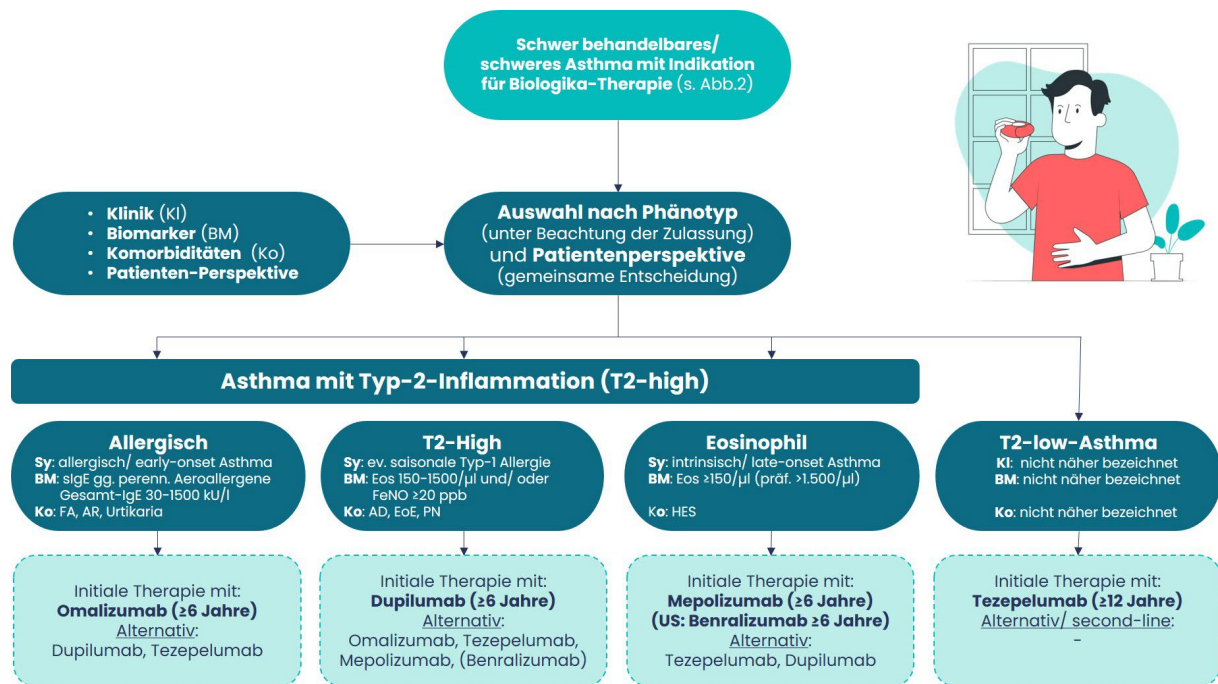
**Abbildung 1:** Unterscheidung von schwer-behandelbarem und schwerem Asthma



**Abbildung 2:** Abklärung und Therapieentscheidung bei schwer-behandelbarem und schwerem Asthma

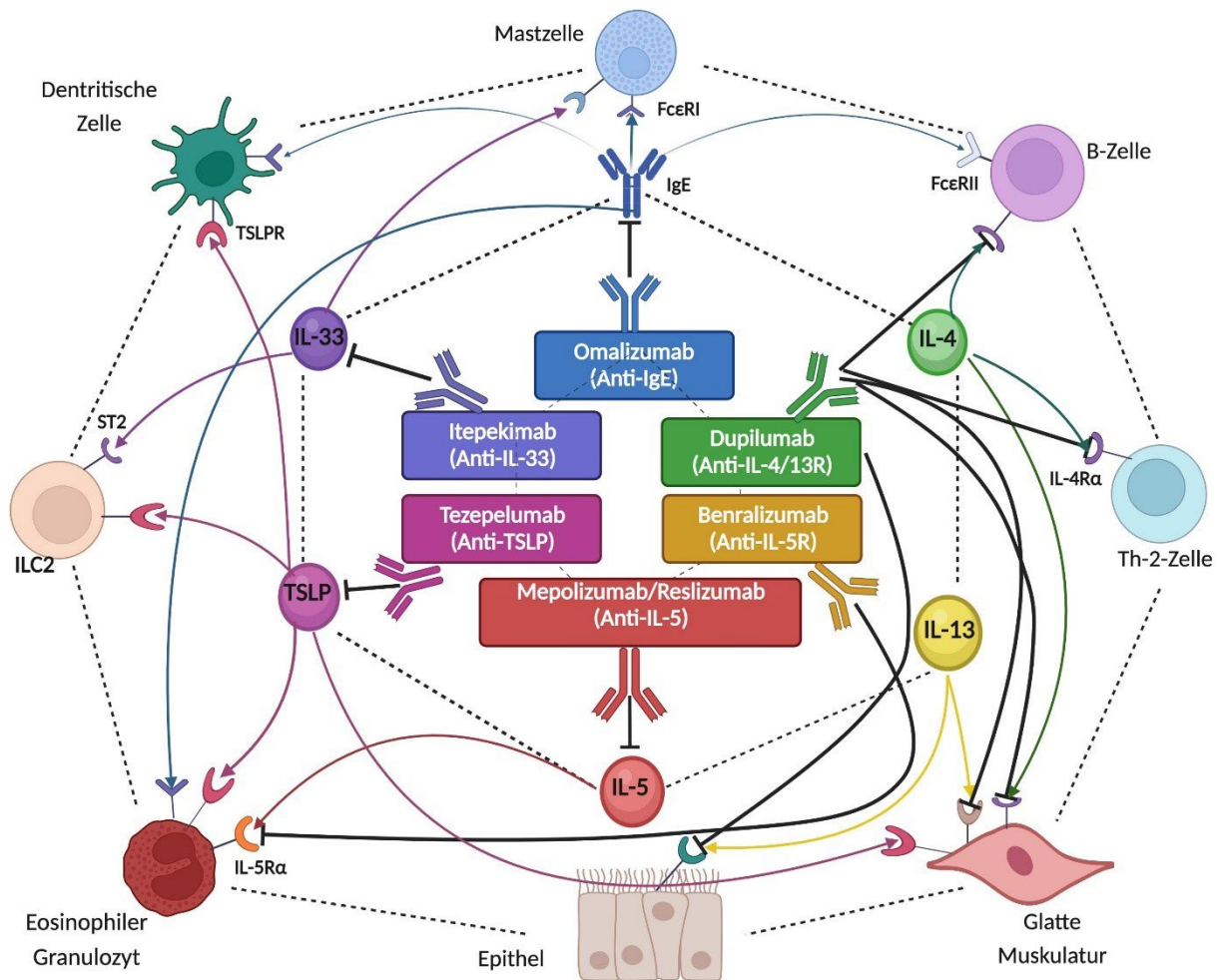


**Abbildung 3:** Initiale Therapie mit Biologikum anhand der Endotypisierung



Abk. NMA: Nahrungsmittelallergie; AR: Allergische Rhinitis; Eos: Eosinophile im Blut; FeNO: exhalieres NO; AD: Atopische Dermatitis; EoE: exogen allergische Ösophagitis; PN: polyposis nasi; HES: hypereosinophile Syndrom

**Abbildung 4:** Schematische Darstellung der molekularen Mechanismen und Zielstrukturen von unterschiedlichen, derzeit verfügbaren oder in der Entwicklung befindlichen Biologika für den Einsatz bei schwerem Typ-2-Asthma. Die Abbildung wurde mit BioRender.com nach der Originalabbildung aus Referenz (149) generiert.



## Literaturverzeichnis

1. Kopp, I. (2010). Perspektiven der Leitlinienentwicklung und -implementation aus der Sicht der AWMF. *Z Rheumatol.* 2010;69:298–304.
2. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) (Hrsg.). (2024). *Nationale Versorgungsleitlinie Asthma – Langfassung - Version 5.0.* [https://register.awmf.org/assets/guidelines/nvl-002l\\_S3\\_Asthma\\_2024-08.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/nvl-002l_S3_Asthma_2024-08.pdf)
3. Lommatzsch, M., Criée, C.P., de Jong, C.C.M., et al. (2023). *S2k-Leitlinie zur fachärztlichen Diagnostik und Therapie von Asthma 2023* [Diagnosis and treatment of asthma: a guideline for respiratory specialists 2023 - published by the German Respiratory Society (DGP) e. V.]. *Pneumologie.* 2023 Aug;77(8):461-543. German. doi: 10.1055/a-2070-2135. Epub 2023 Jul 5. Erratum in: *Pneumologie.* 2023 Aug;77(8):e3. doi: 10.1055/a-2284-8593. PMID: 37406667.
4. Bergmann, K.C., Heinrich, J., Niemann, H. (2016). *Current status of allergy prevalence in Germany: Position paper of the Environmental Medicine Commission of the Robert Koch Institute.* *Allergo J Int.* 2016;25:6-10. doi: 10.1007/s40629-016-0092-6. Epub 2016 Feb 11. PMID: 27069844; PMCID: PMC4792334.
5. Bousquet, J., Mantzouranis, E., Cruz, A.A., et al. (2010). *Uniform definition of asthma severity, control, and exacerbations: document presented for the World Health Organization Consultation on Severe Asthma.* *J Allergy Clin Immunol.* 2010 Nov;126(5):926-38. doi: 10.1016/j.jaci.2010.07.019. PMID: 20926125.
6. Chung, K.F., Wenzel, S.E., Brozek, J.L., et al. (2013). *International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma.* *Eur Respir J.* 2014 Feb;43(2):343-73. doi: 10.1183/09031936.00202013. Epub 2013 Dec 12.
7. Holguin, F., Cardet, J.C., Chung, K.F., et al. (2020). *Management of severe asthma: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline.* *Eur Respir J.* 2020 Jan 2;55(1):1900588. doi: 10.1183/13993003.00588-2019. PMID: 31558662.
8. Agache, I., Akdis, C.A., Akdis, M., et al. (2020). *EAACI Biologicals Guidelines-Recommendations for severe asthma.* *Allergy.* 2021 Jan; 76(1):14-44. doi: 10.1111/all.14425. Epub 2020 Aug 10. PMID: 32484954.
9. Reddel, H.K., Bacharier, L.B., Bateman, E.D., et al. (2021). *Global Initiative for Asthma Strategy 2021: executive summary and rationale for key changes.* *Eur Respir J.* 2021 Dec 31;59(1):2102730. doi: 10.1183/13993003.02730-2021. PMID: 34667060; PMCID: PMC8719459.
10. Korn, S., Milger, K., Skowasch, D., et al. (2022). *The German severe asthma patient: Baseline characteristics of patients in the German Severe Asthma Registry, and relationship with exacerbations and control.* *Respir Med.* 2022 Feb 26;195:106793. doi: 10.1016/j.rmed.2022.106793. Online ahead of print. PMID: 35248804.
11. Eder, W., Gamper, A., Oberfeld, G., et al. (1998). *Prevalence and severity of bronchial asthma, allergic rhinitis and atopic dermatitis in Salzburg school children.* *Wien Klin Wochenschr.* 1998 Oct 16;110(19):669-77. PMID: 9823620.

12. Eckert, J.K., Kahle, J., Böck, A., et al. (2022). *CHAMP Consortium. Childhood Allergy and tolerance: Biomarkers and Predictors (CHAMP) and quality of life*. *Pediatr Allergy Immunol*. 2022 Jan;33(1):e13652. doi: 10.1111/pai.13652. Epub 2021 Aug 30. PMID: 34396594.
13. Fleming, L., Murray, C., Bansal, A.T., et al. (2015). U-BIOPRED Study Group. *The burden of severe asthma in childhood and adolescence: results from the paediatric U-BIOPRED cohorts*. *Eur Respir J*. 2015 Nov;46(5):1322-33. doi: 10.1183/13993003.00780-2015. Epub 2015 Sep 24. Erratum in: *Eur Respir J*. 2017 Jun 22;49(6): PMID: 26405287.
14. Nordlund, B., Melén, E., Schultz, E.S., et al. (2014). *Prevalence of severe childhood asthma according to WHO*. *Respiratory Medicine* 2014; 108: 1234-1237. PMID: 24939389.
15. Baan, E.J., de Roos, E.W., Engelkes, M., et al. (2022). *Characterization of Asthma by Age of Onset: A Multi-Database Cohort Study*. *J Allergy Clin Immunol In Practice* July 2022. Doi.org/10.1016/j.jaip.2022.03.019. PMID: 35398554.
16. Laubhahn, K., Schaub, B. (2019). *Paediatric severe asthma: a need for novel innate molecular phenotypes*. *Eur Respir J*. 2019 Aug 29;54(2):1901459. doi: 10.1183/13993003.01459-2019. Print 2019 Aug. PMID: 31467187.
17. Pijnenburg, M.W., Fleming, L. (2020). *Advances in understanding and reducing the burden of severe asthma in children*. *Lancet Respir Med*. 2020 PMID: 32910897
18. Krishnan, J.A., Bender, B.G., Wamboldt, F.S., Szeffler, S.J., Adkinson, N.F., Jr., Zeiger, R.S., et al. (2012). *Adherence to inhaled corticosteroids: an ancillary study of the Childhood Asthma Management Program clinical trial*. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2012;129(1):112-8.
19. Normansell, R., Kew, K.M., Stovold, E. (2017). *Interventions to improve adherence to inhaled steroids for asthma*. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;4: CD012226.
20. Makhecha, S., Chan, A., Pearce, C., et al. (2020). *Novel electronic adherence monitoring devices in children with asthma: a mixed-methods study*. *BMJ Open Respir Res*. 2020;7(1).
21. Gaillard, E.A., Kuehni, C.E., Turner, S., et al. (2021). *European Respiratory Society clinical practice guidelines for the diagnosis of asthma in children aged 5-16 years*. *Eur Respir J*. 2021 Nov 4;58(5):2004173. doi: 10.1183/13993003.04173-2020.
22. Horak, F., Doberer, D., Eber, E., et al. (2016). *Diagnosis and management of asthma - Statement on the 2015 GINA Guidelines*. *Wien Klin Wochenschr*. 2016 Aug;128(15-16):541-54. doi: 10.1007/s00508-016-1019-4. Epub 2016 Jul 1.
23. Global Initiative for Asthma (GINA). (2022). *Global Strategy for Asthma Management and Prevention* (2022 update). <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2022/07/GINA-Main-Report-2022-FINAL-22-07-01-WMS.pdf>
24. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) / British Thoracic Society (BTS). (2019). *British guideline on the management of asthma*. <https://www.sign.ac.uk/media/1773/sign158-updated.pdf>
25. National Institute for Health and Care Excellence. (2017). *Asthma: Diagnosis, Monitoring and Chronic Asthma Management. NICE Guideline [NG80]*. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng80/resources/asthma-diagnosis-monitoring-and-chronic-asthma-management-pdf-1837687975621>. Last updated: 22 March 2021.

26. DeSchildre, A., Béghin, L., Salleron, J., et al. (2012). *Home telemonitoring (forced expiratory volume in 1 s) in children with severe asthma does not reduce exacerbations*. Eur Respir J. 2012 Feb;39(2):290-6.
27. Lødrup Carlsen K.C., Hedlin, G., Bush, A., et al. (2011). *Assessment of problematic severe asthma in children*. Eur Respir J 2011;37:432-440.
28. Bush, A., Fleming, L., Saglani, S. (2017). *Severe asthma in children*. Respirology 2017;22:886-897.
29. Deliu, M., Belgrave, D., Simpson, A., et al. (2014). *Impact of rhinitis on asthma severity in school-age children*. Allergy. 2014;69:1515-1521.
30. Schwindt, C.D., Tjoa, T., Floro, J.N., et al. (2006). *Association of atopy to asthma severity and medication use in children*. J Asthma. 2006;43:439-446.
31. Friedlander, J.L., Sheehan, W.J., Baxi, S.N., et al. (2013). *Food allergy and increased asthma morbidity in a school-based inner-city asthma study*. J Allergy Clin Immunol Pract. 2013;1:479-84.
32. Pamuk, G., Le Bourgeois, M., Taam, R.A., et al. (2021). *The economic burden of allergic comorbidities in pediatric severe asthma*. Pediatr Allergy Immunol. 2021;32(7):1559-1565.
33. Moore, W.C., Meyers, D.A., Wenzel, S.E et al. (2010). *Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program*. Am J Respir Crit Care Med. 2010;181:315–323.
34. Togias, A., Gergen, P.J., Hu, J.W., et al. (2019). *Rhinitis in children and adolescents with asthma: ubiquitous, difficult to control, and associated with asthma outcomes*. J Allergy Clin Immunol. 2019;143:1003-1011.
35. Klimek, L., Bachert, C., Pfaar, O., et al. (2019). *ARIA guideline 2019: treatment of allergic rhinitis in the German health system*. Allergo J Int 2019;28:255-276.
36. Punekar, Y.S., Sheikh, A. (2009). *Establishing the sequential progression of multiple allergic diagnoses in a UK birth cohort using the General Practice Research Database*. Clinical & Experimental Allergy 2009;39:1889–1895.
37. Arasi, S., Porcaro, F., Cutrera, R., et al. (2019). *Severe asthma and allergy: a pediatric perspective*. Front Pediatr. 2019;7:28
38. Lee, J.K., Han, D. (2018). *Atopic dermatitis is an important comorbidity in severe asthma*. Ann Allergy Asthma Immunol. (2018) 120:661–71
39. Werfel, T., Heratizadeh, A., Aberer, W., et al. (2016). *Leitlinie Neurodermitis [atopisches Ekzem; atopische Dermatitis]*. J Dtsch Dermatol Ges 2016;14: e1– e75
40. Werfel, T., Heratizadeh, A., Aberer, W., et al. (2021). *Aktualisierung „Systemtherapie bei Neurodermitis“ zur S2k-Leitlinie Neurodermitis*. JDDG 2021;19:151-169
41. Harding, S.M., Guzzo, M.R., Richter, J.E. (2000). *The prevalence of gastroesophageal reflux in asthma patients without reflux symptoms*. Am J Respir Crit Care Med 2000;162:34e9
42. Rothenberg, S.S., Bratton, D. (2008). *The effects of laparoscopic Nissen fundoplication to enhance pulmonary function in the treatment of a patient with severe asthma and gastroesophageal reflux disease*. J Allergy Clin Immunol 2008;121:1069e70.



43. Cloutier, M.M., Schatz, M., Castro, M., et al. (2012). *Asthma outcomes: Composite scores of asthma control*. J Allergy Clin Immuno 129, 24-33
44. Hamelmann, E., von Mutius, E., Bush, A., et al. (2020). *Adressing the risk domain in the long-term managment of pediatric asthma*. Pediatr Allergy Immunol 2020; 31:233-242
45. Forno, E., Fuhlbrigge, A., Soto-Quirós, M.E., et al. (2010). *Risk Factors and Predictive Clinical Scores for Asthma Exacerbations in Childhood*. Chest 138, 1156.
46. Oswald, H., Phelan, P.D., Lanigan, A., et al. (1997). *Childhood asthma and lung function in mid-adult life*. Pediatr Pulmonol 1997; 23: 14–20
47. Sears, M.R., Greene, J.M., Willan, A.R., et al. (2003). *A longitudinal, population-based, cohort study of childhood asthma followed to adulthood*. N Engl J Med 2003; 349: 1414–1422
48. Pijnenburg, M.W., Baraldi, E., Brand, P.L., et al. (2015). *Monitoring asthma in children*. Eur Respir J. 2015 Apr;45(4):906-25. doi: 10.1183/09031936.00088814. Epub 2015 Mar 5. PMID: 25745042.
49. Nuijsink, M., Hop, W.C., Sterk, P.J., et al. (2007). *Long-term asthma treatment guided by airway hyperresponsiveness in children: a randomised controlled trial*. Eur Respir J 2007; 30: 457–466
50. Nuttall, A.G., Beardsmore, C.S., Gaillard, E.A. (2021). *Ventilation heterogeneity in children with severe asthma*. Eur J Pediatr. 2021 Nov;180(11):3399-3404. doi: 10.1007/s00431-021-04101-3. Epub 2021 May 13. PMID: 33987684; PMCID: PMC8502735.
51. Korten, I., Zacharasiewicz, A., Bittkowski, N., et al. (2019). *Asthma control in children: Body plethysmography in addition to spirometry*. Pediatr Pulmonol. 2019 Aug;54(8):1141-1148.
52. Menzies-Gow, A., Mansur, A.H., Brightling, C.E. (2020). *Clinical utility of fractional exhaled nitric oxide in severe asthma management*. Respir J 2020;55(3):1901633. DOI: 10.1183/13993003.01633-2019
53. Robinson, D., Humbert, M., Buhl, R., et al. (2017). *Revisiting Type 2-high and Type 2-low airway inflammation in asthma: current knowledge and therapeutic implications* Clin Exp Allergy 2017;47(2):161-175. doi: 10.1111/cea.12880.
54. Berry, M., Morgan, A., Shaw, D.E., et al. (2007). *Pathological features and inhaled corticosteroid response of eosinophilic and non-eosinophilic asthma*. Thorax. 2007;62(12):1043-1049. doi: 10.1136/thx.2006.073429.
55. Fielding, S.S., Pijnenburg, M.W., de Jongste, J., et al. (2020). *Does treatment guided by exhaled nitric oxide fraction improve outcomes in subgroups of children with asthma?* Eur Respir J 2020 May 21;55(5):1901879. doi: 10.1183/13993003.01879-2019.
56. Turner, S., Cotton, S., Wood, J., et al. (2022). *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*. The Lancet Respiratory Medicine, Volume 10, Issue 6, 584 – 592. Doi10.1016/S2213-2600(21)00486-0
57. McNicholl, D.M., Stevenson, M., McGarvey, L.P., et al. (2012). *The utility of fractional exhaled nitric oxide suppression in the identification of nonadherence in difficult asthma*. Am J Respir Crit Care Med 2012;186(11):1102-1108. doi: 10.1164/rccm.201204-0587OC.

58. Kalm-Stephens, P., Malinovschi, A., Janson, C., et al. (2020). *Concurrence of elevated FeNO and airway hyperresponsiveness in nonasthmatic adolescents*. *Pediatr Pulmonol*. 2020 Mar;55(3):571-579. doi: 10.1002/ppul.24578. Epub 2020 Jan 15
59. Çolak Y., Afzal, S., Marott, J.L., et al. (2024). *Type-2 inflammation and lung function decline in chronic airway disease in the general population*. *Thorax*. 2024 Mar 15;79(4):349-358. doi: 10.1136/thorax-2023-220972. PMID: 38195642; PMCID: PMC10958305.
60. Bacharier, L.B., Pavord, I.D., Maspero, J.F., et al. (2024). *Blood eosinophils and fractional exhaled nitric oxide are prognostic and predictive biomarkers in childhood asthma*. *J Allergy Clin Immunol*. 2024 Jul;154(1):101-110. doi: 10.1016/j.jaci.2023.09.044. Epub 2024 Jan 23. PMID: 38272375.
61. Lex, C., Payne, D.N., Zacharasiewicz, A., et al. (2005). *Sputum induction in children with difficult asthma: safety, feasibility, and inflammatory cell pattern*. *Pediatr Pulmonol* 2005; 39: 318–324. doi: 10.1002/ppul.20159.
62. Efthimiadis, A., Jayaram, L., Weston, S., et al. (2002). *Induced sputum: time from expectoration to processing*. *Eur Respir J* 2002; 19: 706–708. DOI: 10.1183/09031936.02.00104002
63. Gibson, P.G., Grootendor, D.C., Henry, R.L., et al. (2002). *Sputum induction in children*. *Eur Respir J* 2002; 20: Suppl. 37, 44s–46s. doi: 10.1183/09031936.02.00004402.
64. Zacharasiewicz, A., Wilson, N., Lex, C., et al. (2005). *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
65. Li, M., Tsang, T.W., Lam, H.S., et al. (2008). *Predictors for failed dose reduction of inhaled corticosteroids in childhood asthma*. *Respirology* 2008; 13: 400–407. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2007.01222.x
66. Fleming, L., Wilson, N., Regamey, N., et al. (2012). *Use of sputum eosinophil counts to guide management in children with severe asthma*. *Thorax* 2012; 67: 193–198. doi: 10.1136/thx.2010.156836
67. Fleming, L., Tsartsali, L., Wilson, N., et al. (2012). *Sputum inflammatory phenotypes are not stable in children with asthma*. *Thorax* 2012; 67: 675–681. doi: 10.1136/thoraxjnl-2011-201064.
68. Sur, S., Crotty, T.B., Kephart, G.M., et al. (1993). *Sudden-onset fatal asthma. A distinct entity with few eosinophils and relatively more neutrophils in the airway submucosa?* *Am Rev Respir Dis*. 1993;148(3):713–9. doi: 10.1164/ajrccm/148.3.713.
69. Gibson, P.G., Simpson, J., Saltos, N. (2001). *Heterogeneity of airway inflammation in persistent asthma: evidence of neutrophilic inflammation and increased sputum interleukin-8*. *Chest*. 2001;119(5):1329–36. doi: 10.1378/chest.119.5.1329.
70. Fahy, J.V., Kim, K.W., Liu, J., Boushey, H.A. (1995). *Prominent neutrophilic inflammation in sputum from subjects with asthma exacerbation*. *J Allergy Clin Immunol*. 1995;95(4):843–52. doi: 10.1016/s0091-6749(95)70128-1.
71. Teran, L.M., Johnston, S.L., Schröder, J.M., et al. (1997). *Role of nasal interleukin-8 in neutrophil recruitment and activation in children with virus-induced asthma*. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;155(4):1362–6. doi: 10.1164/ajrccm.155.4.9105080.

72. Jatakanon, A., Uasuf, C., Maziak, W., et al. (1999). *Neutrophilic inflammation in severe persistent asthma*. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160(5 Pt 1):1532–9. doi: 10.1164/ajrccm.160.5.9806170.
73. Norzila, M.Z., Fakes, K., Henry, R.L., et al. (2000). *Interleukin-8 secretion and neutrophil recruitment accompanies induced sputum eosinophil activation in children with acute asthma*. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161(3 Pt 1):769–74. doi: 10.1164/ajrccm.161.3.9809071.
74. Su, M.W., Lin, W.C., Tsai, C.H., et al. (2018). *Childhood asthma clusters reveal neutrophil-predominant phenotype with distinct gene expression*. *Allergy*. 2018;73(10):2024–2032. doi: 10.1111/all.13439.
75. Fitzpatrick, A.M., Jackson, D.J., Mauger, D.T., et al. (2016). *Individualized therapy for persistent asthma in young children*. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(6):1608–1618. doi: 10.1016/j.jaci.2016.09.028.
76. Juniper, E.F., Guyatt, G.H., Feeny, D.H., et al. (1996). *Measuring quality of life in children with asthma*. *Qual Life Res* 1996; 5: 35–46.
77. Nordlund, B., Konradsen, J.R., Pedroletti, C., et al. (2011). *The clinical benefit of evaluating health-related quality-of-life in children with problematic severe asthma* DOI: 10.1111/j.1651-2227.2011.02359.x *Acta Paediatr* 2011 Nov;100(11):1454–60.
78. Moy, M.L., Israel, E., Weiss, S.T., et al. (2010). *NHLBI Asthma Clinical Research Network. Clinical predictors of health-related quality of life depend on asthma severity*. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(4):924–9
79. Fleming, L., Murray, C., Bansal, A.T., et al. (2015). *The burden of severe asthma in childhood and adolescence: results from the paediatric U-BIOPRED cohorts*. *Eur Respir J*, 46 (2015), pp. 1322–1333
80. Luskin, A.T., Chipps, B.E., Rasouliyan, L., et al. (2014). *Impact of asthma exacerbations and asthma triggers on asthma-related quality of life in patients with severe or difficult-to-treat asthma*. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014;2(5):544–52.
81. Matsunaga, N.Y., Ribeiro, M.A., Saad, I.A., et al. (2015). *Evaluation of quality of life according to asthma control and asthma severity in children and adolescents*. *J Bras Pneumol*. 2015;41(6):502–8.
82. Goldbeck, L., Koffmane, K., Lecheler, J., et al. (2007). *Disease severity, mental health, and quality of life of children and adolescents with asthma*. *Pediatr Pulmonol*. 2007;42(1):15–22.
83. Cerdan, N.S., Alpert, P.T., Moonie, S., et al. (2012). *Asthma severity in children and the quality of life of their parents*. *Appl Nurs Res*. 2012;25(3):131–7.
84. Taminskiene, V., Alasevicius, T., Valiulis, A., et al. (2019). *Quality of life of the family of children with asthma is not related to asthma severity* *Eur J Pediatr*. 2019 Mar;178(3):369–376. doi: 10.1007/s00431-018-3306-8. Epub 2019 Jan 4.
85. Adams, N.P., Bestall, J.C., Lasserson, P.W., et al. (2008). *Fluticasone versus Placebo for chronic asthma in adults and children*. *Cochrane Database Syst. Rev* <https://doi.org/10.1002/4651858.CD003135.pub4>, 2008
86. Cates, C.J., Karner, C. (2013). *Combination formoterol and budesonide as maintenance and reliever therapy versus current best practice (including inhaled steroid maintenance), for*

- chronic asthma in adults and children*. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Apr 30;(4):CD007313. doi: 10.1002/14651858.CD007313.pub3, 2013
87. Fenu, G., La Tessa, A., Calogero, C., Lombardi, E. (2023). *Severe pediatric asthma therapy: Omalizumab-A systematic review and meta-analysis of efficacy and safety profile*. Front Pediatr. 2023 Mar 3;10:1033511.
  88. Liu, L., Zhou, P., Wang, Z., et al. (2022). *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 Mar 15;10:851177.
  89. Wechsler, M.E., Ford, L.B., Maspero, J.F., et al. (2022). *Long-term safety and efficacy of dupilumab in patients with moderate-to-severe asthma (TRAVERSE): an open-label extension study*. Lancet Respir Med. 2022 Jan;10(1):11-25.
  90. Bacharier, L.B., Maspero, J.F., Katelaris, C.H., et al. (2021). *Liberty Asthma VOYAGE Investigators. Dupilumab in Children with Uncontrolled Moderate-to-Severe Asthma*. N Engl J Med. 2021 Dec 9;385(24):2230-2240. doi: 10.1056/NEJMoa2106567. PMID: 34879449.
  91. Fiocchi, A.G., Phipatanakul, W., Zeiger, R.S., et al. (2023). *Dupilumab leads to better-controlled asthma and quality of life in children: the VOYAGE study*. Eur Respir J. 2023 Nov 2;62(5):2300558
  92. Papadopoulos, N.G., Szefer, S.J., Bacharier, L.B., et al. (2023). *Assessment of dupilumab in children with moderate-to-severe type 2 asthma with or without evidence of allergic asthma*. Allergy. 2023 Aug;78(8):2157-2167
  93. Bacharier, L.B., Maspero, J.F., Katelaris, C.H., et al. (2023). *Liberty Asthma EXCURSION Investigators. Assessment of long-term safety and efficacy of dupilumab in children with asthma (LIBERTY ASTHMA EXCURSION): an open-label extension study*. Lancet Respir Med. 2024 Jan;12(1):45-54. doi: 10.1016/S2213-2600(23)00303-X. Epub 2023 Nov 10. PMID: 37956679
  94. Phipatanakul, W., Vogelberg, C., Bacharier, L.B., et al. (2024). *Dupilumab 200 mg was efficacious in children (6-11 years) with moderate-to-severe asthma for up to 2 years: EXCURSION open-label extension study*. Pediatr Pulmonol. 2024 Nov;59(11):2976-2983. doi: 10.1002/ppul.27167. Epub 2024 Jul 17. PMID: 39016623
  95. McGeachie, M.J., Yates, K.P., Zhou, X., et al. (2016). *Patterns of Growth and Decline in Lung Function in Persistent Childhood Asthma*. N Engl J Med. 2016 May 12;374(19):1842-1852. doi: 10.1056/NEJMoa1513737. PMID: 27168434; PMCID: PMC5032024.
  96. Jackson, D.J., Bacharier, L.B., Gergen, P.J., et al. (2022). *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 Aug 13;400(10351):502-511. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01198-9. PMID: 35964610; PMCID: PMC9623810.
  97. Wetzke, M., Funken, D., Ahrens, F.O., et al. (2022). *Mepolizumab Treatment in Severe Pediatric Asthma: First Multicentric Real-World Data*. Klin Padiatr. 2022 Sep;234(5):305-308
  98. Joulia, R., Lloyd, C.M. (2025) *Location, Location, Location: Spatial Immune-Stroma Crosstalk Drives Pathogenesis in Asthma*. Immunol Rev. 2025 Mar;330(1):e70013. doi: 10.1111/imr.70013. PMID: 39991870; PMCID: PMC11848993.

99. Panettieri, R. Jr., Lugogo, N., Corren, J., et al. (2024). *Tezepelumab for Severe Asthma: One Drug Targeting Multiple Disease Pathways and Patient Types*. J Asthma Allergy. 2024 Mar 19;17:219-236. doi: 10.2147/JAA.S342391. PMID: 38524099; PMCID: PMC10960583.
100. Diver, S., Khalfaoui, L., Emson, C., et al. (2021). CASCADE study investigators. *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 Nov;9(11):1299-1312. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00226-5. Epub 2021 Jul 10. Erratum in: Lancet Respir Med. 2021 Nov;9(11):e106. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00446-X. PMID: 34256031.
101. Menzies-Gow, A., Colice, G., Griffiths, J.M., et al. (2020). *NAVIGATOR: a phase 3 multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial to evaluate the efficacy and safety of tezepelumab in adults and adolescents with severe, uncontrolled asthma*. Respir Res. 2020 Oct 13;21(1):266. doi: 10.1186/s12931-020-01526-6. PMID: 33050934; PMCID: PMC7550847.
102. Menzies-Gow, A., Ponnarambil, S., Downie, J., et al. (2020). *DESTINATION: a phase 3, multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial to evaluate the long-term safety and tolerability of tezepelumab in adults and adolescents with severe, uncontrolled asthma*. Respir Res. 2020 Oct 21;21(1):279. doi: 10.1186/s12931-020-01541-7. PMID: 33087119; PMCID: PMC7576983.
103. Corren, J., Menzies-Gow, A., Chupp, G., et al. (2023). *Efficacy of Tezepelumab in Severe, Uncontrolled Asthma: Pooled Analysis of the PATHWAY and NAVIGATOR Clinical Trials*. Am J Respir Crit Care Med. 2023 Jul 1;208(1):13-24. doi: 10.1164/rccm.202210-2005OC. PMID: 37015033; PMCID: PMC10870853
104. Qin, J., Wang, G., Han, D. (2024). *Long-term safety of tezepelumab in patients with asthma: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials*. J Asthma. 2025 Jan;62(1):4-13. doi: 10.1080/02770903.2024.2385973. Epub 2024 Aug 2. PMID: 39067012.
105. Menzies-Gow, A., Ambrose, C.S., Colice, G., et al. (2023). *Effect of Tezepelumab on Lung Function in Patients With Severe, Uncontrolled Asthma in the Phase 3 NAVIGATOR Study*. Adv Ther. 2023 Nov;40(11):4957-4971. doi: 10.1007/s12325-023-02659-y. Epub 2023 Sep 19. PMID: 37723356; PMCID: PMC10567907.
106. Bleecker, E., Blaiss, M., Jacob-Nara, J., et al. (2024). *Comparative effectiveness of dupilumab and omalizumab on asthma exacerbations and systemic corticosteroid prescriptions: Real-world US ADVANTAGE study*. J Allergy Clin Immunol. 2024 Dec;154(6):1500-1510. doi: 10.1016/j.jaci.2024.07.029. Epub 2024 Aug 24. PMID: 39186985.
107. Maison, N., Omony, J., Illi, S., et al. (2022). *T2-high asthma phenotypes across lifespan*. Eur Respir J 2022; 24:2102288
108. Busse, W.W., Szefler, S.J., Haselkorn, T., et al., (2021). *Possible Protective Effect of Omalizumab on Lung Function Decline in Patients Experiencing Asthma Exacerbations*. J Allergy Clin Immunol Pract, 2021; 9(3): p. 1201-1211
109. Golebski, K., Dankelman, L.H.M., Björkander, S., et al. (2021). *Expert meeting report: towards a joint European roadmap to address the unmet needs and priorities of paediatric asthma patients on biologic therapy*. ERJ Open Res. 2021 Nov 1;7(4):00381-2021. doi: 10.1183/23120541.00381-2021. PMID: 34729368; PMCID: PMC8558470.

110. Bloom, C.I., Franklin, C., Bush, A., et al. (2021). *Burden of preschool wheeze and progression to asthma in the UK: Population-based cohort 2007 to 2017*. J Allergy Clin Immunol. 2021;147(5):1949-1958.
111. Martinez, F.D., Wright, A.L., Taussig, L.M., et al. (1995). *Asthma and wheezing in the first six years of life*. N Engl J Med 1995; 332; 113-82.
112. Carlsen K.H. (1997). *What distinguishes the asthmatic amongst the infant wheezers?* Pediatr Allergy Immunol. 1997;8(10 Suppl):40-5. PMID: 9455779.
113. Kurukulaaratchy, R.J., Matthews, S., Holgate, S.T., et al. (2003). *Predicting persistent disease among children who wheeze during early life*. Eur Respir J. 2003;22(5):767-71.
114. Inoue, Y., Shimojo, N. (2013). *Epidemiology of virus-induced wheezing/asthma in children*. Front Microbiol. 2013; 4: 391.
115. Kilanowski, A., Thiering, E., Wang, G., et al. (2023). *Allergic disease trajectories up to adolescence: Characteristics, early-life, and genetic determinants*. Allergy. 2023 Mar;78
116. Akinbami L; Centers for Disease Control and Prevention National Center for Health Statistics. (2006). *The state of childhood asthma, United States, 1980-2005*. Adv Data. 2006 Dec 12;(381):1-24. PMID: 17180851.
117. Akinbami, L., Moorman, J., Garbe, P., Sondik, E. (2009). *Status of childhood asthma in the United States, 1980–2007*. Pediatrics. 2009;123:S131–S45.
118. Beigelman, A., Bacharier, L.B. (2017). *Management of preschool recurrent wheezing and asthma: a phenotype-based approach*. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2017;17(2):131-138.
119. Morris, I., Lyttle, M.D., O'Sullivan, R., et al. (2015). *Which intravenous bronchodilators are being administered to children presenting with acute severe wheeze in the UK and Ireland?* Thorax. 2015 Jan;70(1):88-91. doi: 10.1136/thoraxjnl-2014-206041. Epub 2014 Oct 10. PMID: 25303945.
120. Hogg, J.C., Paré, P.D., Hackett, T.-L. (2017). *The Contribution of small airway obstruction to the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease*. Physiol Rev. 2017; 97(2): 529–552.
121. Donath, H., Kluge, S., Sideri, G., et al. (2020). *Hospitalization, asthma phenotypes, and readmission rates in pre-school asthma*. Front Pediatr. 2020 20;8:562843.
122. Kerkhof, M., Tran, T.N., van den Berge, et al. (2018). *Association between blood eosinophil count and risk of readmission for patients with asthma: Historical cohort study*. PLoS One. 2018 25; 13(7):e0201143.
123. Delmas, M.C., Marguet, C., Raherison, C., et al. (2011). *Readmissions for asthma in France in 2002–2005*. Rev Mal Respir. 2011;28:e115–22. 10.1016.
124. Fitzpatrick, A.M., Bacharier, L.B., Guilbert, T.W., et al. (2019). *Phenotypes of Recurrent Wheezing in preschool children: Identification by latent class analysis and utility in prediction of future exacerbation*. J Allergy Clin Immunol Pract. 2019;7(3):915-924.
125. Laitinen, L.A., Altraja, A., Karjalainen, E.M. et al. (2000). *Early interventions in asthma with inhaled corticosteroids*. J Allergy Clin Immunol 2000; 105(2 Pt 2):S582-5.

126. Pauwels, R.A., Pedersen, S., Busse, W.W., et al. (2003). *Early intervention with budesonide in mild persistent asthma: a randomised, double-blind trial*. Lancet. 2003 29;361(9363):1071-6.
127. Guilbert, T.W., Morgan, W.J., Zeiger, R.S., (2006). *Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma*. N Engl J Med. 2006 May 11;354(19):1985-97. doi: 10.1056/NEJMoa051378. PMID: 16687711.
128. Ernst, P., Ernst, G. (2017). *Neuropsychiatric adverse effects of montelukast in children*. Eur Respir J. 2017 Aug 17;50(2):1701020. doi: 10.1183/13993003.01020-2017. PMID: 28818877.
129. Kaiser, S.V., Huynh, T., Bacharier, L.B., et al. (2016). *Preventing exacerbations in pre-schoolers with recurrent wheeze: A meta-analysis*. Pediatrics. 2016:137.
130. Ducharme, F.M., Lemire, C., Noya, F.J., et al. (2009). *Preemptive use of high-dose fluticasone for virus-induced wheezing in young children*. N Engl J Med. 2009 Jan 22;360(4):339-53. doi: 10.1056/NEJMoa0808907. PMID: 19164187
131. Chauhan, B.F., Chartrand, C., Ni Chroinin, M., et al. (2015). *Addition of long-acting beta2-agonists to inhaled corticosteroids for chronic asthma in children*. Cochrane Database Syst Rev. 2015 24;(11).
132. Yoshihara, S., Tsubaki, T., Ikeda, M., et al. (2019). *The efficacy and safety of fluticasone/salmeterol compared to fluticasone in children younger than four years of age*. Pediatr Allergy Immunol. 2019;30(2):195-203.
133. Bersuch, E., Gräf, F., Renner, E.D., et al. (2017). *Lung function improvement and airways inflammation reduction in asthmatic children after a rehabilitation program at moderate altitude*. Pediatr Allergy Immunol 2017, 8:768-775.
134. World Health Organization. (2013). *How to use the ICF: A practical manual for using the International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF)*. Exposure draft for comment. 2013, Geneva: WHO; verfügbar unter <http://www.who.int/classifications/icf/en/> (zuletzt aufgerufen 30.06.2022).
135. Nici, L., Donner, C., Wouters, E., et al. (2006). *American thoracic society/European respiratory society statement on pulmonary rehabilitation*. Am J Respir Crit Care Med 2006, 173: 1390-1413.
136. Jung, A., Heinrichs, I., Geidel, C., et al. (2012). *Inpatient paediatric rehabilitation in chronic respiratory disorders*. Paediatr Respir Rev 2012, 13:123-9.
137. Spindler, T. (2010). *Was kann und muss eine Rehabilitation bei Kindern und Jugendlichen mit schweren Atemwegserkrankungen leisten?* Kinder- und Jugendarzt 2010, 41:28-32.
138. Ahnert, J., Löffler, S., Müller, J., et al. (2014). *Paediatric rehabilitation treatment standards: a method for quality assurance in Germany*. J Public Health Res 2014, 3:275.
139. Ernst, G., Szczepanski, R. (Hrsg.). (2016). *Modulare Patientenschulung*. Pabst Science Publishers, 3. Auflage 2016.
140. Arbeitsgemeinschaft Asthmaschulung im Kindes- und Jugendalter e.V. *Qualitätsmanagement in der Asthmaschulung von Kindern und Jugendlichen*. iKuh Verlag, 5. Auflage 2018.

141. Scheidt-Nave, C., Kamtsiuris, P., Gößwald, A., et al. (2012). *German health interview and examination survey for adults (DEGS) - design, objectives and implementation of the first data collection wave*. BMC Public Health. 2012 Sep 1;12:730. doi: 10.1186/1471-2458-12-730. PMID: 22938722; PMCID: PMC3490742.
142. Wallegghem, N., MacDonald, C.A., Dean, H.J. (2008). *Evaluation of a Systems Navigator Model for Transition from Pediatric to Adult Care for Young Adults With Type 1 Diabetes*. Diabetes Care 31:1529–1530, 2008
143. Szczepanski, R. (2017). *ABSCHLUSSBERICHT: Erwachsen werden mit ModuS: Fit für den Wechsel – Transitionsmodul im Modularen Schulungsprogramm für chronisch kranke Kinder und Jugendliche*. S.7.  
[https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/5\\_Publikationen/Gesundheit/Berichte/Abschlussbericht\\_ModuS\\_Transition\\_Endf\\_2018-07-09.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/5_Publikationen/Gesundheit/Berichte/Abschlussbericht_ModuS_Transition_Endf_2018-07-09.pdf)22018 (zuletzt aufgerufen am 13.04.2025)
144. Roberts, G., Vazquez-Ortiz, M., Knibb, R., et al. (2020). *EAACI Guidelines on the effective transition of adolescents and young adults with allergy and asthma*. Allergy 2020; DOI:10.1111/all.14459.
145. Wechsler, M.E., Ruddy, M.K., Pavord, I.D., et al. (2021). *Efficacy and Safety of Itepekimab in Patients with Moderate-to-Severe Asthma*. N Engl J Med. 2021 Oct 28;385(18):1656-1668. doi: 10.1056/NEJMoa2024257. PMID: 34706171.
146. Brightling, C.E., Nair, P., Cousins, D.J., et al. (2021). *Risankizumab in Severe Asthma - A Phase 2a, Placebo-Controlled Trial*. N Engl J Med. 2021 Oct 28;385(18):1669-1679. doi: 10.1056/NEJMoa2030880. PMID: 34706172.
147. Brightling, C.E., Gaga, M., Inoue, H., et al. (2021). *Effectiveness of fevipiprant in reducing exacerbations in patients with severe asthma (LUSTER-1 and LUSTER-2): two phase 3 randomised controlled trials*. Lancet Respir Med. 2021 Jan;9(1):43-56. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30412-4. Epub 2020 Sep 24. PMID: 32979986.
148. Cahill, K.N. (2022). *Fevipiprant in CRSwNP and comorbid asthma: Wrong target population or wrong PGD2 receptor?* J Allergy Clin Immunol. 2022 May;149(5):1587-1589. doi: 10.1016/j.jaci.2022.03.001. Epub 2022 Mar 15. PMID: 35304159.
149. Pelaia, C., Pelaia, G., Crimi, C., et al. (2022). *Novel Biological Therapies for Severe Asthma Endotypes*. Biomedicines. 2022 May 4;10(5):1064. doi: 10.3390/biomedicines10051064. PMID: 35625801; PMCID: PMC9138687.

**Versionsnummer: 1.1**

**Erstveröffentlichung: 06/2025**

**Nächste Überprüfung geplant: 04/2030**

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