

## S2k-Leitlinie

### Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit Asthma (2017)

#### Addendum 2020

herausgegeben von der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. und der Deutschen Atemwegsliga e.V., unter Beteiligung der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie e.V. und der Österreichischen Gesellschaft für Pneumologie.

Unter Mitwirkung der folgenden Wissenschaftlichen Fachgesellschaften:

Deutsche Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e.V., Deutsche Gesellschaft für Rehabilitationswissenschaften e.V. und Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V.

#### Autoren

R. Buhl<sup>1</sup>, R. Bals<sup>2</sup>, X. Baur<sup>3</sup>, D. Berdel<sup>4</sup>, C.-P. Criée<sup>5</sup>, M. Gappa<sup>6</sup>, A. Gillissen<sup>7</sup>, T. Greulich<sup>8</sup>, P. Haidl<sup>9</sup>, E. Hamelmann<sup>10</sup>, F. Horak<sup>11</sup>, P. Kardos<sup>12</sup>, K. Kenn<sup>13</sup>, L. Klimek<sup>14</sup>, S. Korn<sup>1</sup>, H. Magnussen<sup>15</sup>, T. Nicolai<sup>16</sup>, D. Nowak<sup>17</sup>, O. Pfaar<sup>18</sup>, K. F. Rabe<sup>19</sup>, J. Riedler<sup>20</sup>, T. Ritz<sup>21</sup>, K. Schultz<sup>22</sup>, A. Schuster<sup>23</sup>, T. Spindler<sup>24</sup>, C. Taube<sup>25</sup>, K. Taube<sup>26</sup>, C. Vogelmeier<sup>8</sup>, A. von Leupold<sup>27</sup>, F. Wantke<sup>28</sup>, S. Weise<sup>29</sup>, J. Wildhaber<sup>30</sup>, H. Worth<sup>31</sup>, A. Zacharasiewicz<sup>32</sup>, M. Lommatzsch<sup>33</sup>.

1. Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Schwerpunkt Pneumologie, III. Medizinische Klinik, Mainz
2. Universitätsklinikum des Saarlandes, Klinik für Innere Medizin V, Homburg/Saar
3. Haut- und Laserzentrum, Standort Berlin, Berlin
4. Im Ruhestand
5. Evangelisches Krankenhaus Göttingen Weende, Abteilung für Pneumologie, Bovenden-Lengeln
6. Evangelisches Krankenhaus, Klinik für Kinder und Jugendmedizin, Düsseldorf
7. Klinikum Am Steinenberg, Ermstaklinik, Medizinische Klinik III/Innere Medizin und Pneumologie, Reutlingen-Bad Urach
8. Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Klinik für Innere Medizin mit Schwerpunkt Pneumologie, Marburg
9. Fachkrankenhaus Kloster Grafschaft GmbH, Abteilung Pneumologie II, Schmallenberg
10. Evangelisches Klinikum Bethel, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Bielefeld
11. Allergiezentrum Wien West, Wien
12. Lungenpraxis an der Klinik Maingau vom Roten Kreuz, Frankfurt am Main
13. Philips Universität Marburg, Lehrstuhl für pneumologische Rehabilitation, Marburg
14. Zentrum für Rhinologie und Allergologie, Wiesbaden
15. Pneumologisches Forschungsinstitut an der LungenClinic Grosshansdorf GmbH, Großhansdorf
16. Klinikum der Universität München, Kinderklinik und Kinderpoliklinik, LMU München

17. Klinikum der Universität München, Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin, LMU München
18. HNO-Universitätsklinik Mannheim, Medizinische Fakultät Mannheim, Universität Heidelberg, Mannheim
19. LungenClinic Grosshansdorf GmbH, Abteilung für Pneumologie, Großhansdorf
20. Kardinal Schwarzenberg Klinikum, Kinder- und Jugendmedizin, Schwarzach im Pongau, Österreich
21. Southern Methodist University, Department of Psychology, Dallas, USA
22. Klinik Bad Reichenhall, Zentrum für Rehabilitation, Pneumologie und Orthopädie, Bad Reichenhall
23. Universitätsklinikum Düsseldorf, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Düsseldorf
24. Waldburg-Zeil Kliniken, Fachkliniken Wangen, Klinik für Pädiatrische Pneumologie und Allergologie, Rehabilitationsklinik für Kinder und Jugendliche, Wangen
25. Universitätsmedizin Essen, Ruhrlandklinik, Klinik für Pneumologie, Essen
26. Im Ruhestand
27. University of Leuven, Health Psychology, Leuven, Belgien
28. Floridsdorfer Allergiezentrum, Wien, Österreich
29. Atem- und Physiotherapie Solln, München
30. HFR Freiburg, Kantonsspital, Klinik für Pädiatrie, Freiburg, Schweiz
31. Facharztzentrum Fürth, Fürth
32. Wilhelminenspital, Lehrkrankenhaus der Medizinischen Universität Wien, Abteilung für Kinder- und Jugendheilkunde, Wien, Österreich
33. Universitätsmedizin Rostock, Abteilung Pneumologie, Rostock

## **Zusammenfassung**

Das vorliegende Addendum zur Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit Asthma (2017) ergänzt wichtige neue Erkenntnisse zur Diagnostik und Therapie von Asthma sowie zu neu für die Therapie des Asthmas zugelassenen Medikamenten. Die Aktualisierung beruht auf der Fachexpertise der Autoren und der vorhandenen Evidenz. Eine vollständige Neufassung der Leitlinie ist für 2022 geplant. Es werden sowohl für Kinder und Jugendliche als auch für Erwachsene mit Asthma die aktuellen, Evidenz-basierten diagnostischen und therapeutischen Empfehlungen dargelegt.

## **Vorgehensweise**

Ein Entwurf für das Addendum 2020 der Leitlinie Asthma Bronchiale, die Änderungen in den ausgewählten Textpassagen aus der Leitlinie 2017 beinhaltet, wurde erstellt. Dieses wurde im Rahmen eines Delphiverfahrens unter den Mitgliedern der Leitliniengruppe per Email abgestimmt. Aus der Leitliniengruppe erhaltenen Rückmeldungen wurden in das Dokument eingearbeitet und das Addendum wurde in Konsens angenommen. Der von der Leitliniengruppe verabschiedete Addendumtext wurde den Vorständen der federführenden und beteiligten Fachgesellschaften und Institutionen zur Erörterung und Kommentierung bzw. Verabschiedung übersandt. Das Addendum wurde von den Vorständen positiv beurteilt und freigegeben.

## **Übersicht über die Änderungen im Addendum 2020**

**Änderung Nr. 1: Biomarker von Typ-2-Asthma**

**Änderung Nr. 2: Asthma-Therapie-Empfehlungen 13, 14, 21, 23**

**Änderung Nr. 3: Therapie-Empfehlung in Stufe 1**

**Änderung Nr. 4: Therapie-Empfehlung in Stufe 2**

**Änderung Nr. 5: Therapie-Empfehlung in Stufe 3**

**Änderung Nr. 6: Therapie-Empfehlung in Stufe 4**

**Änderung Nr. 7: Therapie-Empfehlung in Stufe 5**

## Änderung Nr. 1: Biomarker von Typ-2-Asthma

### 3.3.2 „Type-2-High“ versus „Type-2-Low“ Asthma

#### Bisheriger Text, Seite 856

Die Erkenntnis, dass bestimmte Zytokine wie IL-5 und IL-13 nicht nur von Allergen-spezifischen T-Helfer-Zellen, sondern auch von Allergen-unspezifischen „innate lymphoid cells“ (ILC2) freigesetzt werden können (siehe Tabelle 1), führte zu dem Konzept, beide Inflammations-Typen zum Überbegriff „Type-2“ bzw. „Type-2-High“ Asthma zusammenzufassen [15,99]. Klinisch bedeutsam könnte der Phänotyp eines „Type-2-High“ Asthmas für das Ansprechen auf eine Therapie mit inhalativen Glucocorticosteroiden oder bestimmten Anti-Interleukin-Biologika sein. Umstritten ist jedoch, welcher klinische Biomarker (wie z. B. exhaliertes NO oder Periostin) ein „Type-2-High“ Asthma am besten identifiziert und ob es gemeinsame genetische Signaturen für diesen Sammelbegriff gibt [99]. Desweiteren ist umstritten, inwieweit ein „Type-2-Low“ Asthma überhaupt einem Asthma (welches typischerweise auf eine Glucocorticosteroid-Therapie anspricht) entspricht oder ob es eine eigenständige Atemwegserkrankung darstellt.

#### Neuer Text

Die Erkenntnis, dass bestimmte Zytokine, insbesondere IL-5 und IL-13, nicht nur von Allergen-spezifischen T-Helfer-Zellen des adaptiven Immunsystems, sondern auch von Allergen-unspezifischen „innate lymphoid cells“ (ILC2) des angeborenen Immunsystems freigesetzt werden können, führte zu dem Konzept, beide Phänotypen der asthmatischen Entzündung unter dem Oberbegriff „Type-2“ bzw. „Type-2-High“ Asthma zusammenzufassen [15,99]<sup>1,2</sup>. Eine Typ-2-Entzündung weist typischerweise vermehrt eosinophile Granulozyten im Blut und Sputum auf und spricht therapeutisch meist gut auf inhalative und systemische Glucocorticoide an. Eine Allergie-Diagnostik (Prick-Hauttest und/oder spezifisches IgE im Serum), die Bestimmung der eosinophilen Granulozyten (Differentialblutbild und/oder Sputumdiagnostik) bzw. die Bestimmung von Stickstoffmonoxid im Atemexhalat (FeNO) sind daher Bestandteile der initialen Asthma-Diagnostik<sup>3,4</sup>. Die Therapie mit inhalativen oder systemischen Glucocorticoiden kann diese Biomarker beeinflussen<sup>5</sup>, so dass die Bestimmung ggf. wiederholt werden sollte, idealerweise in einer stabilen Erkrankungsphase vor Beginn oder unter niedrigstmöglicher Glucocorticoid-Dosis. Klinisch bedeutsam ist der Phänotyp des „Type-2-High“ Asthma insbesondere auch für das Ansprechen auf eine Therapie mit bestimmten Biologika<sup>3,4</sup>. Folgende Grenzwerte für eine Typ-2-Entzündung wurden für Patienten mit Asthma unter bestehender ICS-Therapie seitens der GINA vorgeschlagen (Cave: diese sind nicht identisch mit den Biomarker-Zulassungs-Kriterien für die einzelnen Biologika)<sup>4</sup>:

- Eosinophile Granulozyten im Blut  $\geq 150/\mu\text{l}$

**und / oder**

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

**und / oder**

- Eosinophile Granulozyten im Sputum  $\geq 2\%$

**und / oder**

- allergische Pathogenese (Anamnese, Komorbiditäten, Allergie-Tests, spezifisches IgE).

Die seitens der GINA vorgeschlagenen Grenzwerte für die einzelnen Biomarker stellen arbiträre Grenzen dar, hier sind individuelle Verläufe und Erfahrungen aus der Praxis zu berücksichtigen.

## Änderung Nr. 2: Asthma-Therapie-Empfehlungen 13, 14, 21, 23

### **5.0 Medikamentöse Therapie des Asthmas: Empfehlungen**

#### Bisheriger Text, Seite 868

**E13** In jeder Therapiestufe soll zur Symptomkontrolle ein kurzwirksames Beta-2-Sympathomimetikum eingesetzt werden. Ab Therapiestufe 3 kann bei Jugendlichen und Erwachsenen alternativ eine Fixkombination aus ICS und Formoterol im Rahmen eines (S)MART-Konzeptes zur Symptomkontrolle eingesetzt werden.

#### Neuer Text

**E13** In jeder Therapiestufe kann zur Symptomkontrolle ein kurzwirksames Beta-2-Sympathomimetikum eingesetzt werden. Bei Erwachsenen in den Therapiestufen 1 und 2 sind Fixkombinationen aus ICS und Formoterol eine gleichwertige Alternative. Bei Jugendlichen in den Therapiestufen 1 und 2 sind Fixkombinationen aus ICS und Formoterol eine mögliche Alternative, insbesondere bei Problemen mit fehlender Adhärenz zur Langzeittherapie. Ab Therapiestufe 3 kann bei Jugendlichen und Erwachsenen eine Fixkombination aus ICS und Formoterol im Rahmen eines (S)MART-Konzeptes zur Symptomkontrolle eingesetzt werden. Bei Einsatz der Fixkombination zur Symptomkontrolle ist zur Vermeidung unerwünschter Nebenwirkungen die über die Zeit verabreichte ICS-Dosis zu kontrollieren.

#### Bisheriger Text, Seite 868

**E14** Bei unbehandelten Patienten sollte eine Asthmatherapie wie folgt initiiert werden:

- Bei teilweise kontrolliertem Asthma mit einem niedrig dosierten ICS (Therapiestufe 2)
- Bei unkontrolliertem Asthma mindestens mit einer Therapie der Stufe 3

#### Neuer Text

**E14** Bei unbehandelten Patienten sollte eine Asthmatherapie wie folgt initiiert werden:

- Bei Erwachsenen mit teilweise kontrolliertem Asthma mit einer Fixkombinationen aus ICS und Formoterol nur bei Bedarf oder einem niedrig dosierten ICS und einem SABA nur bei Bedarf (Therapiestufe 2)
- Bei Kindern und Jugendlichen mit teilweise kontrolliertem Asthma bevorzugt mit niedrigdosiertem ICS als Langzeittherapie (Therapiestufe 2)
- Bei unkontrolliertem Asthma in allen Altersstufen mindestens mit einer Therapie der Stufe 3.

#### Bisheriger Text, Seite 868

**E21** In Therapiestufe 4 soll ICS in mittlerer bis hoher Dosis in freier oder fixer Kombination mit einem LABA gegeben werden, ggf. ergänzt mit Tiotropium. Ein Theophyllin-Präparat mit verzögerter Wirkstoff-Freisetzung kann in begründeten Fällen alternativ oder additiv gegeben werden.

Neuer Text

**E21** In Therapiestufe 4 sollen ICS in mittlerer bis hoher Dosis (dies schließt eine Höchstdosis mit ein) in Kombination mit einem LABA gegeben werden (präferentiell als Fixkombination), ggf. ergänzt durch ein LAMA.

Bei Kindern und Jugendlichen soll in Therapiestufe 4 zunächst eine Kombinationstherapie aus einem mitteldosierten ICS mit einem LABA oder/und einem LTRA gegeben werden, bei unzureichender Kontrolle kann hier zusätzlich ein LAMA hinzugefügt werden (Stufe 4a: mitteldosiertes ICS). Bei unzureichender Kontrolle unter dieser Therapie (4a) soll eine Kombinationstherapie aus einem hochdosierten ICS mit einem LABA oder/und einem LTRA oder eine Kombinationstherapie aus einem hochdosierten ICS mit einem LABA und einem LAMA gegeben werden (Stufe 4b: hochdosiertes ICS). Für den Einsatz von LTRA alleine oder in Kombination wurde von der FDA eine Warnung („blackbox warning“) bezüglich potentieller neurologischer und/oder psychiatrischer Nebenwirkungen ausgesprochen. Daher ist für diese Präparateklasse zum jetzigen Zeitpunkt zumindest eine kritische Abwägung der Indikationsstellung erforderlich.

Bisheriger Text, Seite 868

**E23** Additiv zu den Medikamenten der Therapiestufe 4 sollen in der Therapiestufe 5 Tiotropium und/oder Biologika (Anti-IgE oder Anti-IL5) bei partiell kontrolliertem oder unkontrolliertem Asthma eingesetzt werden, sofern die Indikation für diese Präparate erfüllt wird. Die Langzeittherapie mit systemischen Glucocorticosteroiden soll wegen der Gefahr schwerer Nebenwirkungen intermittierend oder dauerhaft in der niedrigsten noch effektiven Dosis nur dann empfohlen werden, wenn Biologika nicht indiziert sind, nicht ausreichend wirken bzw. wenn trotz des kombinierten Einsatzes der verschiedenen Therapieoptionen in Stufe 4 und 5 das Asthma unkontrolliert ist.

Neuer Text

**E23** Additiv zu den Medikamenten der Therapiestufe 4 sollen in der Therapiestufe 5 bei Erwachsenen ein LAMA und/oder ein Biologikum (Anti-IgE, Anti-IL-5 bzw. Anti-IL-5-Rezeptor oder Anti-IL-4-Rezeptor) bei partiell kontrolliertem oder unkontrolliertem Asthma eingesetzt werden, sofern die Indikation für diese Präparate erfüllt wird. Die Langzeittherapie mit systemischen Glucocorticosteroiden soll wegen der Gefahr schwerer Nebenwirkungen intermittierend oder dauerhaft in der niedrigsten noch effektiven Dosis nur dann empfohlen werden, wenn Biologika nicht indiziert sind, nicht ausreichend wirken bzw. wenn trotz des kombinierten Einsatzes der verschiedenen Therapieoptionen in Stufe 4 und 5 das Asthma unkontrolliert ist.

Neue Empfehlung

**EXX** Erwachsene: Bei unzureichender Asthma-Kontrolle unter hoch- bzw. höchstdosierter ICS/LABA-Dauertherapie sollte ein Therapieversuch mit einem zusätzlichen LAMA (entweder in freier oder fixer Kombination) unternommen werden, bevor eine Zusatz-Therapie mit einem Biologikum geprüft wird.

Kinder und Jugendliche: Bei unzureichender Asthmakontrolle unter mittelhochdosierten ICS in Kombination mit LABA und/oder LTRA sollte vor weiterer Dosissteigerung der ICS ein Therapieversuch mit LAMA als zusätzliche Therapie erfolgen. Ein LAMA ist für Kinder unter 6 Lebensjahren nicht zugelassen und steht für Kinder und Jugendliche nicht als Fixkombination mit ICS, sondern nur als Zusatz-Präparat in einem zusätzlichem Inhalator (Respimat®) zur Verfügung.

### **Änderung Nr. 3: Therapie-Empfehlung in Stufe 1**

#### **5.1.2 Therapiestufe 1: Kurzwirksames Bedarfstherapeutikum**

##### *Bisheriger Text, Seite 872*

Als bevorzugte Therapieoption soll Patienten in Therapiestufe I die bedarfsweise Inhalation eines kurzwirksamen inhalativen Beta-2-Sympathomimetikums (SABA) empfohlen werden [202]. Diese Medikamente sind sehr effektiv zur raschen Linderung von Asthma-Beschwerden. Die Evidenz im Hinblick auf die langfristige Effektivität und Verträglichkeit einer Asthma-Therapie nur mit einem SABA ist ungenügend, so dass diese Option Patienten mit nur gelegentlichen (z. B. seltener als 2x pro Monat) oder kurzdauernden (z. B. wenige Stunden) Asthma-Beschwerden, ohne nächtliches Erwachen wegen Asthma und mit normaler Lungenfunktion vorbehalten bleiben sollte. Häufigere Symptome, oder zusätzliche Risikofaktoren einer künftigen Exazerbation (z. B.  $FEV_1 < LLN$ ) oder eine Exazerbation im zurückliegenden Jahr stützen die Indikation einer regelmäßigen Erhaltungstherapie [203-205]. Diesen Patienten sollte zusätzlich zu einem SABA bei Bedarf eine regelmäßige Erhaltungstherapie mit niedrigen Dosen inhalative Glucocorticosteroide empfohlen werden [203,204], umso mehr als die positiven klinischen Effekte von ICS bei leichtgradigem Asthma unabhängig von der Symptommhäufigkeit sind [206].

##### *Neuer Text:*

Erwachsene: Eine Therapieoption bei Patienten in Therapiestufe 1 (Beschwerden seltener als zweimal pro Woche) ist die bedarfsweise Inhalation eines kurzwirksamen inhalativen Beta-2-Sympathomimetikums (SABA) [202]. Eine gehäufte Anwendung einer reinen SABA-Bedarfstherapie ist jedoch mit dem Risiko eines Verlustes an Asthma-Kontrolle, einer Zunahme der bronchialen Hyperreagibilität und einer erhöhten Mortalität verbunden <sup>6</sup>. Aktuelle Studien belegen, dass eine reine Bedarfstherapie mit einer Fixkombination aus einem ICS und dem rasch- und langwirksamen  $\beta$ 2-Agonisten Formoterol (ICS/Formoterol-Fixkombination) sicherer und effektiver als eine reine SABA-Bedarfstherapie in Therapiestufe 1 ist <sup>7-10</sup>. Die aktuellen GINA-Empfehlungen (2020) sehen daher eine reine ICS/Formoterol-Bedarfstherapie als bevorzugte Therapie-Option in Stufe 1 an <sup>3,11</sup>. Eine Zulassung dieser Therapie-Option besteht in Europa derzeit nicht (Stand: Juli 2020). Eine reine ICS/Formoterol-Bedarfstherapie wäre, bei vorliegender Zulassung, in Stufe 1 als bevorzugte Therapie-Option zu erwägen <sup>3,11</sup>.

Niedrig-dosierte ICS sind effektiv zur Reduktion von Asthma-Exazerbationen und -Mortalität. Selbst bei leichtgradigem Asthma (Stufe 1) reduziert eine niedrigdosierte ICS-Therapie das Risiko schwergradiger Asthma-bezogener Ereignisse ebenso wie den Verlust an Lungenfunktion im Verlauf und verbessert gleichzeitig die Symptom-Kontrolle <sup>12</sup>. Eine niedrigdosierte ICS-Dauertherapie sollte daher bereits bei

Patienten mit Symptomen seltener als zweimal pro Woche, als Alternative zu den oben genannten Optionen, in Betracht gezogen werden <sup>3</sup>.

Kinder und Jugendliche: Im Unterschied zu Erwachsenen werden bei Kindern und Jugendlichen deutlich weniger Symptome akzeptiert, um das Asthma als kontrolliert einzustufen. Eine bedarfsorientierte Inhalation eines kurzwirksamen inhalativen Beta-2-Sympathomimetikums (SABA) reicht zur Symptomkontrolle aus. Treten häufigere oder regelmäßige Beschwerden auf, ist eine Dauertherapie mit niedrigdosierten ICS indiziert, da diese das Risiko schwerer Asthmaexazerbationen, des Abfalls der Lungenfunktion und des Kontrollverlustes reduzieren können<sup>12</sup>. Bei Jugendlichen (nicht jedoch bei Kindern) gibt es begrenzte Hinweise, dass eine Bedarfstherapie mit einer Fixkombination aus einem ICS und Formoterol (ICS/Formoterol-Fixkombination) die Wahrscheinlichkeit reduziert, mittelschwere bis schwere Asthma-Exazerbationen zu erleiden <sup>7,8</sup>.

## **Änderung Nr. 4: Therapie-Empfehlung in Stufe 2**

### **5.1.3 Therapiestufe 2: Langzeittherapeutikum plus kurzwirksames Bedarfstherapeutikum**

#### *Bisheriger Text, Seiten 873 - 874*

Als bevorzugte Therapieoption soll Patienten in Therapiestufe 2 eine regelmäßige Therapie mit einem inhalativen Glucocorticosteroid in niedriger Dosis und die bedarfsweise Anwendung eines kurzwirksamen inhalativen Beta-2-Sympathomimetikums (SABA) empfohlen werden. Patienten mit häufigen Asthma-Symptomen ( $\geq 2$ /Woche; bei Kindern und Jugendlichen jegliche wiederkehrende Beschwerden) trotz Therapie mit einem raschwirksamen Bronchodilatator bei Bedarf benötigen eine entzündungshemmende Dauertherapie, um die Erkrankung akut zu kontrollieren und die Asthma-Kontrolle langfristig aufrechtzuerhalten [187,188,194,209-212]. Diesen Patienten soll daher eine regelmäßige, tägliche Behandlung mit einem entzündungshemmenden Wirkstoff empfohlen werden. Mittel der ersten Wahl sind inhalative Glucocorticosteroide in niedriger Dosis [204,213], aufgeteilt in zwei tägliche Dosen oder als Einmaldosis [190] (Tabelle 8). Inhalative Glucocorticosteroide bessern die entzündlichen Schleimhautveränderungen in den Atemwegen und die bronchiale Hyperreagibilität [187,191-194,214]. Klinisch kommt es zu einer Verbesserung der Lungenfunktion, einer Abnahme der bronchialen Hyperreagibilität [215], der Frequenz von Asthma-Symptomen, der Frequenz und dem Schweregrad von Exazerbationen, Asthma-bedingter Hospitalisierungen und Todesfällen sowie zu einer Verbesserung der Asthma-bezogenen Lebensqualität [188,190-192,203,204,216,217]. Zusätzlich zur entzündungshemmenden Langzeittherapie sollte auch in Therapiestufe 2 zur Symptomkontrolle ein kurzwirksames inhalatives Beta-2-Sympathomimetikum nur bei Bedarf angewandt werden. Eine regelmäßige oder sogar tägliche Anwendung eines solchen Präparats deutet auf eine unzureichende Asthma-Kontrolle hin. In solchen Fällen sollte die Therapieintensität gesteigert und die Patienten ggf. nach den Empfehlungen der nächsthöheren Therapiestufe behandelt werden.

#### *Neuer Text*

#### *Erwachsene:*

Patienten in Therapiestufe 2 soll eine regelmäßige Therapie mit einem inhalativen Glucocorticosteroid in niedriger Dosis und die bedarfsorientierte Anwendung eines kurzwirksamen inhalativen Beta-2-Sympathomimetikums (SABA) oder als Alternative eine reine Bedarfstherapie mit einer Fixkombination

aus einem ICS und Formoterol (ICS/Formoterol-Fixkombination) empfohlen werden <sup>3,7-11</sup>. Eine Zulassung der letzteren Therapie-Option besteht in Europa derzeit nicht (Stand: September 2020). Patienten mit häufigen Asthma-Symptomen ( $\geq 2$ /Woche; bei Kindern und Jugendlichen jegliche wiederkehrende Beschwerden) benötigen eine entzündungshemmende Therapie, um die Erkrankung akut zu kontrollieren und die Asthma-Kontrolle langfristig aufrechtzuerhalten [187,188,194,209-212]. Diesen Patienten soll daher eine regelmäßige, tägliche oder nur bedarfsorientierte Behandlung mit einem entzündungshemmenden Wirkstoff empfohlen werden. Mittel der ersten Wahl sind ICS in niedriger Dosis [204,213], aufgeteilt in zwei tägliche Dosen, als einmal tägliche Dosis oder nur bei Bedarf [190](Tabelle 8). ICS bessern die entzündlichen Schleimhautveränderungen in den Atemwegen [187,191-194,214]. Klinisch kommt es zu einer Verbesserung der Lungenfunktion, einer Abnahme der bronchialen Hyperreagibilität [215], der Frequenz von Asthma-Symptomen, der Frequenz und dem Schweregrad von Exazerbationen, Asthma-bedingten Hospitalisierungen und Todesfällen sowie zu einer Verbesserung der Asthma-bezogenen Lebensqualität [188,190-192,203,204,216,217]. Patienten in Therapiestufe 2, die eine niedrigdosierte ICS-Mono-Dauertherapie nutzen, sollten zur Symptomkontrolle ein SABA nur bei Bedarf anwenden. Eine regelmäßige oder sogar tägliche Anwendung eines SABA deutet auf eine unzureichende Asthma-Kontrolle hin. In solchen Fällen sollte die Therapieintensität gesteigert und die Patienten ggf. nach den Empfehlungen der nächsthöheren Therapiestufe behandelt werden <sup>3</sup>.

#### Kinder und Jugendliche:

Bei Kindern und Jugendlichen mit wiederkehrenden Beschwerden jeglicher Häufigkeit soll in Therapiestufe 2 eine regelmäßige antiinflammatorische Therapie empfohlen werden. Alltagsaktivitäten sollen ohne Bedarfsmedikation möglich sein. Mittel der ersten Wahl sind ICS in niedriger Dosis und die zusätzliche bedarfsorientierte Anwendung eines SABA. In ausgewählten Fällen kann für Jugendliche ab 12 Jahren, z. B. bei fehlender Therapieadhärenz für eine regelmäßige niedrigdosierte ICS-Therapie, als Alternative eine reine Bedarfstherapie mit einer Fixkombination aus einem ICS und Formoterol (ICS/Formoterol-Fixkombination) empfohlen werden <sup>3,7-11</sup> (dabei ist zu beachten, dass für diese Altersgruppen keine eigenen Studienergebnisse vorliegen, der Anteil der Jugendlichen in den zitierten Studien lag bei 9,9 und 12,5%). Bei Verwendung einer ICS/Formoterol-Kombination als Bedarfstherapie ist eine zusätzliche Bedarfsmedikation mit einem SABA nicht notwendig. Es ist zu beachten, dass ein häufiger Einsatz von ICS/LABA, abhängig von der verabreichten ICS-Dosis, ebenso zu unerwünschten Wirkungen führen kann wie eine regelmäßige Langzeittherapie. Für Kinder und Jugendliche bis zum Alter von 15 Jahren ist als langfristige Therapie in der Therapiestufe 2 als Alternative eine Monotherapie mit LTRA möglich. Dabei ist zu beachten, dass die antiinflammatorische Wirkung geringer ist als die von ICS. Außerdem gibt es für den Einsatz von LTRA alleine oder in Kombination eine Warnung der FDA („blackbox warning“) bezüglich potentieller neurologischer und/oder psychiatrischer Nebenwirkungen. Daher ist für diese Präparateklasse zum jetzigen Zeitpunkt zumindest eine kritische Abwägung der Indikationsstellung erforderlich.

### Änderung Nr. 5: Therapie-Empfehlung in Stufe 3

#### **5.1.4 Therapiestufe 3: 2 Langzeittherapeutika plus raschwirksames Bedarfstherapeutikum**

##### Bisheriger Text, Seiten 873 - 874

Patienten, deren Asthma mit einer täglichen Therapie nur mit einem inhalativen Glucocorticosteroid in niedriger Dosis nicht zu kontrollieren ist, wird entweder eine regelmäßige Langzeittherapie mit einer (freien oder) fixen Kombination eines niedrig dosierten ICS mit einem LABA und die bedarfsweise Anwendung eines kurzwirksamen inhalativen Beta2-Sympathomimetikums (SABA) oder eine fixe Kombination eines niedrig dosierten ICS mit dem LABA Formoterol zur Langzeit- und Bedarfstherapie ((S)MART: (Single inhaler) Maintenance And Reliever Therapy) empfohlen. Zur Behandlung in Therapiestufe 3 stehen freie und fixe ICS/LABA-Kombinationen aus Fluticason propionat/Formoterol, Fluticason propionat/Salmeterol, Beclomethason/Formoterol und Budesonid/Formoterol sowie zur ausschließlich einmal täglichen Applikation Fluticason furoat/Vilanterol nur in fixer Kombination zur Verfügung. Zur Langzeit- und Bedarfstherapie ((S)MART) können die fixen Beclomethason/Formoterol und Budesonid/Formoterol-Kombinationen verwendet werden, jeweils mit den ICS-Komponenten in niedriger Dosis. Im Kindesalter stehen allerdings nur die Kombinationen Budesonid/Formoterol und Fluticason/Salmeterol als zugelassene Präparate zur Verfügung.

##### Neuer Text

Erwachsenen Patienten, deren Asthma mit einer täglichen Therapie nur mit einem inhalativen Glucocorticosteroid in niedriger Dosis nicht zu kontrollieren ist, wird entweder eine regelmäßige Langzeittherapie mit einer Fix-Kombination eines niedrig dosierten ICS mit einem LABA und die bedarfsweise Anwendung eines SABA oder eine Fix-Kombination eines niedrig dosierten ICS mit dem LABA Formoterol zur Langzeit- und Bedarfstherapie ((S)MART: (Single inhaler) Maintenance And Reliever Therapy) empfohlen<sup>13</sup>. Zur Behandlung in Therapiestufe 3 stehen folgende ICS/LABA-Fix-Kombinationen zur Verfügung:

- Fluticasonpropionat/Formoterol (zweimal tägliche Applikation),
- Fluticasonpropionat/Salmeterol (zweimal tägliche Applikation),
- Beclomethason/Formoterol (zweimal tägliche Applikation),
- Budesonid/Formoterol (zweimal tägliche Applikation),
- Fluticasonfuroat/Vilanterol (einmal tägliche Applikation),
- Mometasonfuroat/Indacaterol (einmal tägliche Applikation)<sup>14-16</sup>.

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

Für das Kindesalter stehen nur die Kombinationen Budesonid/Formoterol und Fluticason/Salmeterol als zugelassene Präparate zur Verfügung. Wenn bei Kindern und Jugendlichen das Asthma mit einer täglichen Therapie mit einem inhalativen Glucocorticosteroid (ICS) in niedriger Dosis nicht zu kontrollieren ist, soll eine Erhöhung der ICS-Tagesdosis erfolgen und die Therapie mit ICS in mittlerer Tagesdosierung erfolgen (Stufe 3).

## Änderung Nr. 6: Therapie-Empfehlung in Stufe 4

### **5.1.5 Therapiestufe 4: 2 oder mehr Langzeittherapeutika plus raschwirksames Bedarfstherapeutikum**

#### Bisheriger Text, Seite 874 - 875

Eine Option zur Therapie-Eskalation ist Tiotropium im Sprühvernebler als additive bronchodilatatorische Langzeittherapie für Erwachsene mit ungenügender Asthma-Kontrolle trotz Behandlung mit ICS ( $\geq 800$   $\mu\text{g}$  Budesonid pro Tag oder Äquivalent) und LABA sowie  $\geq 1$  Exazerbation im letzten Jahr [281-283]. Für Kinder und Jugendliche liegen Daten zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Tiotropium vor [284-286], es besteht aber keine Zulassung in Deutschland. Weitere Optionen zur Therapie-Eskalation sind hochdosierte ICS/LABA-Kombinationen, obwohl die Steigerung der ICS-Dosis einen meist nur geringen zusätzlichen Therapie-Effekt bewirkt [70,213,249,266], bei einem erhöhten Risiko von Nebenwirkungen. Eine hochdosierte ICS/LABA-Kombination kann versuchsweise für 3-6 Monate eingesetzt werden, wenn mit einer mittleren ICS/LABA-Kombination und einem 3. Langzeittherapeutikum (Tiotropium, Montelukast oder einem Theophyllin-Präparat mit verzögerter Wirkstoff-Freisetzung) keine ausreichende Asthma-Kontrolle erzielt werden kann [241,271,275,281-283,287]. Die Wirksamkeit des ICS Budesonid in mittlerer und hoher Dosis kann im Vergleich zur zweimal täglichen durch viermal tägliche Inhalation gesteigert werden, eine adäquate Adhärenz vorausgesetzt [288,289]. Für alle anderen ICS wird eine zweimal tägliche Applikation empfohlen. Neben einem LABA können mit geringerer Effektstärke mittel- und hochdosierte ICS auch mit Montelukast [273-275,290,291] oder einem Theophyllin-Präparat mit verzögerter Wirkstoff-Freisetzung kombiniert werden [241].

#### Neuer Text

##### Erwachsene:

Eine Option zur Therapie-Eskalation ist die Zusatztherapie mit dem LAMA Tiotropium im Sprühvernebler (mechanischer Einstoffdüsenvernebler; Respimat) als additive bronchodilatatorische Langzeittherapie [281-283]. Eine weitere Option ist eine LAMA-Zusatztherapie im Rahmen einer ICS/LABA/LAMA-Fixkombinations-Therapie (derzeit zugelassen: Mometasonfuroat/Indacaterol/Glycopyrronium) bei ungenügender Asthma-Kontrolle trotz Behandlung mit ICS ( $\geq 800$   $\mu\text{g}$  Budesonid pro Tag oder Äquivalent) und LABA sowie  $\geq 1$  Exazerbation im letzten Jahr<sup>17-19</sup>. Weitere ICS/LABA/LAMA-Fixkombinations-Therapien zur Behandlung von Asthma ab Stufe 4 befinden sich im Zulassungsprozess (Beclomethason/Formoterol/Glycopyrronium<sup>20</sup> und Fluticasonfuroat/Vilanterol/Umeclidinium<sup>21</sup>). Weitere Optionen zur Therapie-Eskalation sind hoch- bzw. höchstdosierte ICS/LABA-Kombinationen, obwohl die Steigerung der ICS-Dosis einen meist nur geringen zusätzlichen Therapie-Effekt bewirkt [70,213,249,266], bei einem erhöhten Risiko von Nebenwirkungen. Eine hoch- bzw. höchstdosierte ICS/LABA-Kombination kann versuchsweise für 3-6 Monate eingesetzt werden, wenn mit einer mittleren ICS/LABA-Kombination und einem 3. Langzeittherapeutikum (LAMA, Montelukast oder einem Theophyllin-Präparat mit verzögerter Wirkstoff-Freisetzung) keine ausreichende Asthma-Kontrolle erzielt werden kann [241,271,275,281-283,287]. Die Wirksamkeit des ICS Budesonid in mittlerer und hoher Dosis kann im Vergleich zur zweimal täglichen durch viermal tägliche Inhalation gesteigert werden, eine adäquate Adhärenz vorausgesetzt [288,289]. Für Fluticasonfuroat und Mometasonfuroat wird eine einmal tägliche, für alle anderen ICS eine zweimal tägliche Applikation

empfohlen. Neben einem LABA können mit geringerer Effektstärke mittel- und hochdosierte ICS auch mit Montelukast [273-275,290,291] oder einem Theophyllin-Präparat mit verzögerter Wirkstoff-Freisetzung kombiniert werden [241].

#### Kinder und Jugendliche:

Insbesondere bei Kindern ist nach Möglichkeit eine Therapie mit hochdosiertem ICS aufgrund der Nebenwirkungen zu vermeiden. Deswegen soll innerhalb der Stufe 4 die Therapiestufe 4a mit ICS/LABA-Kombinationstherapie mit mitteldosiertem ICS (obere Box im Stufendiagramm) von der Therapiestufe 4b mit ICS/LABA-Kombinationstherapie mit hochdosiertem ICS (untere Box im Stufendiagramm) klar abgegrenzt werden, um den Einsatz von hochdosiertem ICS restriktiv zu halten.

- Stufe 4a: Bei Kindern und Jugendlichen soll in Stufe 4a eine Kombinationstherapie aus einem mitteldosierten ICS mit einem LABA oder/und einem LTRA empfohlen werden. Auch für Kinder und Jugendliche gilt die Empfehlung zur präferierten Anwendung einer Fixkombination aus ICS und LABA. Die Leitliniengruppe sieht die Vierfach-Kombination mit Tiotropium in Stufe 4a für Kinder ab 6 Jahren nur dann als Option, wenn Kinder oder Jugendliche unter einer Dreifach-Kombination weiterhin symptomatisch bleiben. Sie beurteilt das Risiko für unerwünschte Wirkungen bei diesen Kombinationstherapien geringer als bei der Aufdosierung des ICS und empfiehlt daher diese Form der Eskalation, bevor die ICS-Dosiserhöhung in Stufe 4b erfolgt. Leitend ist auch hier das Ziel, eine Symptomkontrolle zu erreichen, ohne die ICS-Dosis zu erhöhen.
- Stufe 4b: Bei Kindern und Jugendlichen soll in Stufe 4b eine Kombinationstherapie aus einem hochdosierten ICS und einem LABA empfohlen werden. Als mögliche Alternative kann bei Kindern ab 6 Jahren eine Kombinationstherapie aus einem hochdosierten ICS mit einem LABA und einem LTRA und/oder einem LAMA eingesetzt werden. Bevor bei Kindern und Jugendlichen die Eskalation der Therapie zur Stufe 4b erfolgt, soll die Wirksamkeit der verschiedenen möglichen Therapieoptionen der Stufe 4a evaluiert werden. Kinder und Jugendliche, deren Asthma eine Behandlung in Stufe 4b erfordert, sollen zu einem Kinderpneumologen überwiesen werden und sollten vor dem Übergang zur erweiterten Diagnostik in einem kinderpneumologischen Zentrum vorgestellt werden.

### **Änderung Nr. 7: Therapie-Empfehlung in Stufe 5**

#### **5.1.6 Therapiestufe 5: Additive Therapie**

##### Bisheriger Text, Seite 875 - 877

Die Erkrankung von Patienten mit schwerem persistierendem Asthma kann oft dauerhaft nicht vollständig kontrolliert werden. Ziel der Therapie ist es daher, die bestmöglichen Therapieergebnisse bei möglichst geringen Nebenwirkungen der Medikation zu erzielen. Die Therapie besteht meist aus einer Kombination mehrerer täglich anzuwendender Antiasthmatica. In Therapiestufe 5 können, sofern nicht bereits ohne Erfolg in Therapiestufe 4 erprobt, neben inhalativen Glucocorticosteroiden und langwirksamen inhalativen Beta-2-Sympathomimetika weitere Asthma-Therapeutika eingesetzt werden:

- Tiotropium im Sprühvernebler als bronchodilatatorische Langzeittherapie additiv zur Behandlung mit ICS ( $\geq 800 \mu\text{g}$  Budesonid pro Tag oder Äquivalent) und LABA für Erwachsene mit  $\geq 1$  Exazerbation

im letzten Jahr verbessert die Lungenfunktion und verlängert die Zeit bis zur nächsten Exazerbation [281,282]. Eine Zusatztherapie mit Tiotropium ist keine zwingende Voraussetzung für den Einsatz von Biologika bei schwerem Asthma, ein Therapieversuch sollte jedoch angestrebt werden.

- Omalizumab, ein monoklonaler humanisierter, gegen Immunglobulin E gerichteter Antikörper wird für Kinder ab 6 Jahren, Jugendliche und Erwachsene mit schwergradigem allergischem Asthma empfohlen, das durch eine Stufe-4-Therapie nicht adäquat zu kontrollieren ist [128, 292]. Omalizumab bindet an zirkulierendes freies IgE und senkt die Expression von IgE-Rezeptoren auf Effektorzellen, dies führt zu einer selektiven Hemmung IgE-vermittelter Reaktionen. Bei Patienten mit schwerem, durch Standardtherapie nicht ausreichend kontrollierbaren allergischem Asthma ließ sich unter Omalizumab ein Rückgang der klinischen Beschwerden, des Medikamentenverbrauchs und der Anzahl an Asthmaexazerbationen nachweisen, während gleichzeitig die Lebensqualität verbessert wurde. Omalizumab ist eine zusätzliche Option zur Verbesserung der Asthmakontrolle bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab dem 7. Lebensjahr mit schwerem persistierendem allergischem Asthma, die einen positiven Hauttest oder In-vitro -Reaktivität gegen ein ganzjährig auftretendes Aeroallergen zeigen und sowohl eine reduzierte Lungenfunktion ( $FEV_1 < LLN$ ; Ausnahme: Bei Kindern  $< 12$  Jahre ist die Indikation unabhängig von der Lungenfunktion) haben als auch unter häufigen Symptomen während des Tages oder nächtlichem Erwachen leiden und trotz täglicher Therapie mit einem hoch dosierten inhalativen Glucocorticosteroid und einem lang wirkenden inhalativen  $\beta_2$ -Agonisten mehrfach dokumentierte, schwere Asthmaexazerbationen hatten. Nicht alle Patienten mit schwerem allergischen Asthma, die die genannten Kriterien erfüllen, sprechen auf eine Omalizumab-Therapie an. Der Therapieerfolg sollte daher nach einer Behandlung mit Omalizumab über mindestens vier Monate von in der Diagnose und Therapie des schweren persistierenden Asthmas erfahrenen Ärzten beurteilt werden, danach in jährlichen Intervallen. Omalizumab kann auch bei Patienten ohne Allergienachweis wirksam sein [293], ist dafür aber derzeit nicht zugelassen. In begründeten Einzelfällen und bei fehlenden Therapiealternativen kann ein Therapieversuch in einem im Management des schweren refraktären Asthmas erfahrenen Zentrum erwogen werden.
- Mepolizumab und Reslizumab, monoklonale, gegen Interleukin-5 gerichtete Antikörper, werden für  $\geq 18$  Jahre alte Patienten mit schwergradigem eosinophilen Asthma empfohlen, das durch eine Stufe 4-Therapie nicht adäquat zu kontrollieren ist [101,108,109,294–296]. Mepolizumab und Reslizumab binden zirkulierendes freies Interleukin-5 und führen so zu einer effektiven Inhibition der Reifung und Aktivierung eosinophiler Granulozyten, mit konsekutiver Reduktion der Zahl eosinophiler Granulozyten im peripheren Blut und in der Lunge. Bei Patienten mit durch eine Standardtherapie mit ICS und LABA nicht adäquat kontrolliertem eosinophilen Asthma führen Mepolizumab und Reslizumab zu einem Rückgang der Exazerbationsfrequenz, der Asthma-Symptome und des Bedarfs an systemischen Glucocorticosteroiden bei gleichzeitiger Verbesserung der Lungenfunktion, der Asthmakontrolle und der Asthma-spezifischen Lebensqualität [101,108,109,294–296]. Mepolizumab wird subkutan in einer Dosis von 100 mg einmal monatlich injiziert, Reslizumab in einer Dosis von 3 mg pro Kilogramm Körpergewicht ebenfalls einmal monatlich intravenös als Infusion verabreicht. Die Kriterien zur Definition eines „eosinophilen“ Asthmas unterschieden sich in den verschiedenen Zulassungsstudien und schwanken zwischen  $\geq 150$  Eosinophilen/ $\mu$ l Blut bei

Studieneinschluss bei gleichzeitigem Nachweis von 300 Eosinophilen/ $\mu\text{l}$  Blut im letzten Jahr (Mepolizumab) und  $\geq 400$  Eosinophilen/ $\mu\text{l}$  Blut (Reslizumab). Ein mindestens zweimaliger Nachweis von mehr als 300 Eosinophilen pro  $\mu\text{l}$  Blut in den letzten 12 Monaten außerhalb von Exazerbationen sollte angestrebt werden, um das Vorhandensein eines eosinophilen Asthmas zu verifizieren. Im Rahmen der Indikationsstellung ist zu berücksichtigen, dass eine Therapie mit systemischen Glucocorticoiden die Zahl der eosinophilen Granulozyten im Blut verringert. Die Behandlung mit Mepolizumab oder Reslizumab sollte von in der Diagnose und Therapie des schweren persistierenden Asthmas erfahrenen Ärzten begonnen werden. Nicht alle Patienten mit schwerem eosinophilen Asthma profitieren von einer gegen Interleukin-5 gerichteten Therapie. Die Wirksamkeit einer Behandlung mit den monoklonalen Antikörpern Mepolizumab oder Reslizumab soll nach vier und zwölf Monaten, danach in jährlichem Abstand evaluiert werden. Für Kinder und Jugendliche < 12 Jahre liegen keine ausreichenden Daten zu Sicherheit und Wirksamkeit vor.

#### Neuer Text

Die Erkrankung von Patienten mit schwerem persistierendem Asthma kann oft dauerhaft nicht vollständig kontrolliert werden. Ziel der Therapie ist es daher, die bestmöglichen Therapieergebnisse bei möglichst geringen Nebenwirkungen der Medikation zu erzielen. Die Therapie besteht meist aus einer Kombination mehrerer Medikamente. Insbesondere der Einsatz von Biologika setzt eine optimierte inhalative Therapie voraus. In Therapiestufe 5 können, sofern nicht bereits ohne Erfolg in Therapiestufe 4 erprobt, neben ICS und LABA, weitere Asthma-Therapeutika eingesetzt werden:

- Empfohlen wird bei ungenügender Asthma-Kontrolle trotz Behandlung mit ICS ( $\geq 800$   $\mu\text{g}$  Budesonid pro Tag oder Äquivalent) und LABA sowie  $\geq 1$  Exazerbation im letzten Jahr das LAMA Tiotropium im Sprühvernebler für Kinder ab 6 Jahre und Erwachsene [281-283] oder (bislang nur für Erwachsene zugelassen) ein LAMA im Rahmen einer zugelassenen ICS/LABA/LAMA-Fixkombinations-Therapie (wie z. B. Mometasonfuroat/Indacaterol/Glycopyrronium<sup>17-19</sup>). Eine Zusatztherapie mit einem LAMA ist keine zwingende Voraussetzung für den Einsatz von Biologika bei schwerem Asthma, ein Therapieveruch sollte jedoch unternommen werden.
- Omalizumab, ein monoklonaler humanisierter, gegen Immunglobulin E gerichteter Antikörper wird für Kinder ab 6 Jahren, Jugendliche und Erwachsene mit schwergradigem allergischem Asthma empfohlen, das durch eine Stufe-4-Therapie nicht adäquat zu kontrollieren ist [128, 292]. Omalizumab bindet an zirkulierendes freies IgE und senkt die Expression von IgE-Rezeptoren auf Effektorzellen, dies führt zu einer selektiven Hemmung IgE-vermittelter Reaktionen. Bei Patienten mit schwerem, durch Standardtherapie nicht ausreichend kontrollierbaren allergischem Asthma ließ sich unter Omalizumab ein Rückgang der klinischen Beschwerden, des Medikamentenverbrauchs und der Anzahl an Asthmaexazerbationen nachweisen, während gleichzeitig die Lebensqualität verbessert wurde. Omalizumab ist eine zusätzliche Option zur Verbesserung der Asthmakontrolle bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab dem 7. Lebensjahr mit schwerem persistierendem allergischem Asthma, die einen positiven Hauttest oder In-vitro -Reaktivität gegen ein ganzjährig auftretendes Aeroallergen zeigen und sowohl eine reduzierte Lungenfunktion ( $\text{FEV}_1 < \text{LLN}$ ; Ausnahme: Bei Kindern < 12 Jahre ist die Indikation unabhängig von der Lungenfunktion) haben als auch unter häufigen Symptomen während des Tages oder nächtlichem Erwachen leiden und trotz

täglicher Therapie mit einem hoch dosierten inhalativen Glucocorticosteroid und einem lang wirkenden inhalativen  $\beta$ 2-Agonisten mehrfach dokumentierte, schwere Asthmaexazerbationen hatten. Nicht alle Patienten mit schwerem allergischen Asthma, die die genannten Kriterien erfüllen, sprechen auf eine Omalizumab-Therapie an. Der Therapieerfolg sollte daher nach einer Behandlung mit Omalizumab über mindestens vier Monate von in der Diagnose und Therapie des schweren persistierenden Asthmas erfahrenen Ärzten beurteilt werden, danach in jährlichen Intervallen. Omalizumab kann auch bei Patienten ohne Allergienachweis wirksam sein [293], ist dafür aber derzeit nicht zugelassen. In begründeten Einzelfällen und bei fehlenden Therapiealternativen kann ein Therapieversuch in einem im Management des schweren refraktären Asthmas erfahrenen Zentrum erwogen werden.

- Mepolizumab und Reslizumab, monoklonale, gegen Interleukin-5 gerichtete Antikörper, stehen für  $\geq 6$  Jahre bzw.  $\geq 18$  Jahre alte Patienten mit schwergradigem eosinophilen Asthma zur Verfügung [101,108,109,294-296]. Benralizumab, ein gegen die Alphakette des Interleukin-5-Rezeptors gerichteter Antikörper, ist für  $\geq 18$  Jahre alte Patienten mit schwergradigem eosinophilen Asthma zugelassen<sup>22-24</sup>. Mepolizumab und Reslizumab binden zirkulierendes freies Interleukin-5 und führen so zu einer effektiven Inhibition der Reifung und Aktivierung eosinophiler Granulozyten, mit konsekutiver Reduktion der Zahl eosinophiler Granulozyten im peripheren Blut und in der Lunge. Benralizumab reduziert durch Antikörper-abhängige, zellvermittelte Zytotoxizität die Zahl der eosinophilen Granulozyten im peripheren Blut und in den Atemwegen<sup>22-24</sup>. Bei Patienten mit durch eine Standardtherapie mit ICS und LABA nicht adäquat kontrolliertem schwergradigem eosinophilen Asthma führen Benralizumab, Mepolizumab und Reslizumab zu einem Rückgang der Exazerbationsfrequenz, der Asthma-Symptome und des Bedarfs an systemischen Glucocorticosteroiden bei gleichzeitiger Verbesserung der Lungenfunktion, der Asthma-Kontrolle und der Asthma-spezifischen Lebensqualität [101,108,109,294-296]<sup>25</sup>. Benralizumab wird subkutan in einer Dosis von 30 mg alle 4 Wochen, ab der 4. Dosis alle 8 Wochen injiziert, Mepolizumab subkutan in einer Dosis von 100 mg einmal monatlich. Reslizumab wird in einer Dosis von 3 mg pro Kilogramm Körpergewicht einmal monatlich intravenös als Infusion verabreicht. Ein mindestens zweimaliger Nachweis von mehr als 300 Eosinophilen pro  $\mu$ l Blut in den letzten 12 Monaten außerhalb von Exazerbationen sollte angestrebt werden, um das Vorhandensein eines eosinophilen Asthma zu verifizieren<sup>3,4</sup>. Im Rahmen der Indikationsstellung ist zu berücksichtigen, dass eine Therapie mit inhalativen und systemischen Glucocorticoiden die Zahl der eosinophilen Granulozyten im Blut verringert<sup>5</sup>. So können z.B. bei Patienten mit schwerem Asthma und systemischer Glucocorticoid-Dauer-Therapie Mepolizumab und Benralizumab bereits bei Nachweis von mehr als 150 Eosinophilen pro  $\mu$ l Blut eingesetzt werden.
- Dupilumab ist ein gegen die  $\alpha$ -Untereinheit des Interleukin-4-Rezeptors gerichteter monoklonaler Antikörper, der die Signale der Zytokine Interleukin-4 und Interleukin-13 (Mediatoren der Typ-2-Entzündung) blockiert. Dupilumab reduziert bei Patienten mit trotz Behandlung mit mittel- bis hochdosierten ICS und LABA unkontrolliertem schweren Asthma die Frequenz schwerer Exazerbationen sowie den Bedarf an systemischen Glucocorticosteroiden und verbessert Lungenfunktion und Lebensqualität, bei guter Verträglichkeit<sup>26,27</sup>. Dupilumab ist zugelassen als additive Erhaltungstherapie bei Patienten ab 12 Jahren mit schwerem Asthma mit Typ-2-

Entzündung (FeNO  $\geq$  25 ppb und/oder Bluteosinophile  $\geq$  150 Zellen/ $\mu$ l) und ungenügender Asthma-Kontrolle trotz Therapie mit hochdosierten ICS plus einem weiteren Medikament zur Erhaltungstherapie<sup>3,4</sup>. Die empfohlene Dupilumab-Dosierung beträgt bei Jugendlichen ab 12 Jahren und bei Erwachsenen Injektionen von 2x300 mg als Anfangsdosis, gefolgt von 300 mg alle zwei Wochen, bei Patienten mit schwerem Asthma, die auf orale Kortikosteroide eingestellt sind, sowie bei Patienten mit schwerem Asthma und komorbider mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis oder mit komorbider schwerer chronischer Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP). Alle anderen Patienten erhalten 2x200 mg als Anfangsdosis, gefolgt von 200 mg alle zwei Wochen. Für die Therapie der CRSwNP oder der atopischen Dermatitis ist Dupilumab separat zugelassen, hier wird eine Therapie mit 2x300 mg als Anfangsdosis, gefolgt von 300 mg alle zwei Wochen, empfohlen<sup>28,29</sup>.

Omalizumab, Mepolizumab, Benralizumab und Dupilumab sind auch zur Eigenapplikation zugelassen. Die Behandlung mit Biologika sollte von in der Diagnose und Therapie von schwerem Asthma erfahrenen Ärzten begonnen werden. Die Wirksamkeit einer Behandlung mit Biologika soll nach vier und zwölf Monaten, danach in jährlichem Abstand re-evaluiert werden. Nach Beginn einer Behandlung mit Biologika soll die bisherige inhalative und orale Asthma-Therapie für mindestens 4 Wochen beibehalten und erst danach unter engmaschiger Beurteilung der Asthma-Kontrolle ggf. reduziert werden.

Besonderheiten bei Kindern und Jugendlichen:

Vor dem Übergang in Stufe 5 sollen Kinder und Jugendliche zur Durchführung der Differentialdiagnostik und Untersuchung auf Komorbiditäten in einem kinder-pneumologischen Zentrum mit der Möglichkeit zur invasiven Diagnostik vorgestellt werden. Außerdem soll vor der Behandlung in Stufe 5 die Indikation zu einer kontrollierten konservativen Therapie z. B. im Rahmen einer stationären Rehabilitation geprüft werden. Für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen in der Therapiestufe 5 liegen aktuell (Stand: September 2020) Zulassungen für folgende Präparate vor: Omalizumab und Mepolizumab ab 6 Jahren; Dupilumab ab 12 Jahren. Ein Therapieversuch mit Omalizumab kann bei Kindern ab sechs Jahren sowie Jugendlichen in Stufe 5 bei schwerem allergischem Asthma erfolgen<sup>30</sup>. Bei Kindern ab 6 Jahren und Jugendlichen kann in Stufe 5 ein Therapieversuch mit Mepolizumab zur Behandlung des schweren eosinophilen Asthmas erfolgen. Werden die Kriterien sowohl für den Einsatz von Omalizumab als auch für den von Mepolizumab grundsätzlich erfüllt, sollte auf Grund der geringeren Evidenz für Mepolizumab bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren Mepolizumab nachrangig zur Therapie mit Omalizumab eingesetzt werden. Gleiches gilt für einen Therapieversuch mit Dupilumab in Stufe 5 für Patienten ab 12 Jahren. Eine Langzeittherapie mit systemischen Corticosteroiden soll bei Kindern und Jugendlichen in Stufe 5 wegen der Gefahr schwerer Nebenwirkungen grundsätzlich nicht empfohlen werden, es sei denn, eine gute Asthmakontrolle ist trotz des kombinierten Einsatzes der verschiedenen beschriebenen Therapieoptionen einschließlich Umgebungskontrolle, Schulung und Rehabilitation nicht zu erreichen.

## Neue Literatur

1. Lommatzsch M. Immune Modulation in Asthma: Current Concepts and Future Strategies. *Respiration* 2020;99:566-76.
2. Robinson D, Humbert M, Buhl R, et al. Revisiting Type 2-high and Type 2-low airway inflammation in asthma: current knowledge and therapeutic implications. *Clin Exp Allergy* 2017;47:161-75.
3. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org). Update 2020.
4. Global Initiative for Asthma (GINA). Difficult-to-treat and severe asthma in adolescents and adult patients: diagnosis and management. [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org). Update 2020.
5. Lommatzsch M, Klein M, Stoll P, Virchow JC. Impact of an increase in the inhaled corticosteroid dose on blood eosinophils in asthma. *Thorax* 2019;74:417-8.
6. Nwaru BI, Ekström M, Hasvold P, Wiklund F, Telg G, Janson C. Overuse of short-acting  $\beta(2)$ -agonists in asthma is associated with increased risk of exacerbation and mortality: a nationwide cohort study of the global SABINA programme. *Eur Respir J* 2020;55.
7. O'Byrne PM, FitzGerald JM, Bateman ED, et al. Inhaled Combined Budesonide-Formoterol as Needed in Mild Asthma. *N Engl J Med* 2018;378:1865-76.
8. Bateman ED, Reddel HK, O'Byrne PM, et al. As-Needed Budesonide-Formoterol versus Maintenance Budesonide in Mild Asthma. *N Engl J Med* 2018;378:1877-87.
9. Beasley R, Holliday M, Reddel HK, et al. Controlled Trial of Budesonide-Formoterol as Needed for Mild Asthma. *N Engl J Med* 2019;380:2020-30.
10. Hardy J, Baggott C, Fingleton J, et al. Budesonide-formoterol reliever therapy versus maintenance budesonide plus terbutaline reliever therapy in adults with mild to moderate asthma (PRACTICAL): a 52-week, open-label, multicentre, superiority, randomised controlled trial. *Lancet* 2019;394:919-28.
11. Reddel HK, FitzGerald JM, Bateman ED, et al. GINA 2019: a fundamental change in asthma management: Treatment of asthma with short-acting bronchodilators alone is no longer recommended for adults and adolescents. *Eur Respir J* 2019;53.
12. Reddel HK, Busse WW, Pedersen S, et al. Should recommendations about starting inhaled corticosteroid treatment for mild asthma be based on symptom frequency: a post-hoc efficacy analysis of the START study. *Lancet* 2017;389:157-66.
13. Sobieraj DM, Weeda ER, Nguyen E, et al. Association of Inhaled Corticosteroids and Long-Acting beta-Agonists as Controller and Quick Relief Therapy With Exacerbations and Symptom Control in Persistent Asthma: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 2018;319:1485-96.
14. Buhl R, Tanase AM, Hosoe M, et al. A randomized, double-blind study to compare the efficacy and safety of two doses of mometasone furoate delivered via Breezhaler® or Twisthaler® in patients with asthma. *Pulm Pharmacol Ther* 2020;62:101919.
15. Kornmann O, Mucsi J, Kolosa N, et al. Efficacy and safety of inhaled once-daily low-dose indacaterol acetate/mometasone furoate in patients with inadequately controlled asthma: Phase III randomised QUARTZ study findings. *Respir Med* 2020;161:105809.
16. van Zyl-Smit RN, Krüll M, Gessner C, et al. Once-daily mometasone plus indacaterol versus mometasone or twice-daily fluticasone plus salmeterol in patients with inadequately controlled asthma (PALLADIUM): a randomised, double-blind, triple-dummy, controlled phase 3 study. *The Lancet Respiratory Medicine* 2020.
17. Kerstjens HAM, Maspero J, Chapman KR, et al. Once-daily, single-inhaler mometasone-indacaterol-glycopyrronium versus mometasone-indacaterol or twice-daily fluticasone-salmeterol in patients with

- inadequately controlled asthma (IRIDIUM): a randomised, double-blind, controlled phase 3 study. *The Lancet Respiratory Medicine* 2020.
18. Watz H, Hohlfeld JM, Singh D, et al. Letter to the editor: indacaterol/glycopyrronium/mometasone furoate compared with salmeterol/fluticasone propionate in patients with asthma: a randomized controlled cross-over study. *Respir Res* 2020;21:87.
  19. Gessner C, Kornmann O, Maspero J, et al. Fixed-dose combination of indacaterol/glycopyrronium/mometasone furoate once-daily *versus* salmeterol/fluticasone twice-daily plus tiotropium once-daily in patients with uncontrolled asthma: A randomised, Phase IIIb, non-inferiority study (ARGON). *Respiratory Medicine* 2020;170.
  20. Virchow JC, Kuna P, Paggiaro P, et al. Single inhaler extrafine triple therapy in uncontrolled asthma (TRIMARAN and TRIGGER): two double-blind, parallel-group, randomised, controlled phase 3 trials. *Lancet* 2019;394:1737-49.
  21. Lee LA, Bailes Z, Barnes N, et al. Efficacy and safety of once-daily single-inhaler triple therapy (FF/UMEC/VI) versus FF/VI in patients with inadequately controlled asthma (CAPTAIN): a double-blind, randomised, phase 3A trial. *The Lancet Respiratory Medicine* 2020.
  22. Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P, et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting beta2-agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2016.
  23. FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P, et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor alpha monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2016.
  24. Nair P, Wenzel S, Rabe KF, et al. Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Benralizumab in Severe Asthma. *N Engl J Med* 2017;376:2448-58.
  25. Israel E, Reddel HK. Severe and Difficult-to-Treat Asthma in Adults. *N Engl J Med* 2017;377:965-76.
  26. Castro M, Corren J, Pavord ID, et al. Dupilumab Efficacy and Safety in Moderate-to-Severe Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med* 2018;378:2486-96.
  27. Rabe KF, Nair P, Brusselle G, et al. Efficacy and Safety of Dupilumab in Glucocorticoid-Dependent Severe Asthma. *N Engl J Med* 2018;378:2475-85.
  28. Bachert C, Han JK, Desrosiers M, et al. Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials. *Lancet* 2019.
  29. Blauvelt A, de Bruin-Weller M, Gooderham M, et al. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017;389:2287-303.
  30. Rodrigo GJ, Neffen H. Systematic review on the use of omalizumab for the treatment of asthmatic children and adolescents. *Pediatr Allergy Immunol* 2015;26:551-6.