Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien

Träger:

Bundesärztekammer

Kassenärztliche Bundesvereinigung

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften

7. September 2020

Nationale VersorgungsLeitlinie

Asthma

Leitlinienreport zur Konsultationsfassung

4. Auflage

AWMF-Register-Nr.: nvl-002

ersetzt durch

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

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

© äzq

Impressum

HERAUSGEBER

Bundesärztekammer (BÄK) www.baek.de
Arbeitsgemeinschaft der Deutschen Ärztekammern

Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) www.kbv.de

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) www.awmf.org

AUTOREN – LEITLINIENREPORT NVL ASTHMA, 4. AUFLAGE

Isabell Vader, MPH; Corinna Schaefer; Dr. Susanne Schorr (bis Juli 2019)
Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ)

Dr. Monika Nothacker, MPH; Dr. Susanne Blödt
Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)

REDAKTION UND PFLEGE

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

KORRESPONDENZ

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

– Kommentare und Änderungsvorschläge bitte nur an diese Adresse –

FASSUNGEN DER LEITLINIE

Die Nationale VersorgungLeitlinie Asthma wird mit folgenden Komponenten publiziert:

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

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

BITTE WIE FOLGT ZITIEREN

Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Asthma – Leitlinienreport zur Konsultationsfassung, 4. Auflage. 2020 [cited: YYYY-MM-DD]. www.asthma.versorgungsleitlinien.de.

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

ersetzt durch 4. Auflage, Version 1 am 7. September 2020

ersetzt durch 4. Auflage, Version 1 am 7. September 2020

Besonderer Hinweis:
Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der Bestimmung des Urhebergesetzes ist ohne schriftliche Zustimmung der NVL-Redaktion unzulässig und strafbar. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form ohne schriftliche Genehmigung der NVL-Redaktion reproduziert werden. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung, Nutzung und Verwertung in elektronischen Systemen, Intranets und dem Internet.

Inhaltsverzeichnis

Impressum ... **1**

1 Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien ... **4**

2 Zielsetzung ... **5**

3 Adressaten ... **5**

4 Zusammensetzung der Leitliniengruppe ... **6**

5 Patientenbeteiligung ... **12**

6 Auswahl und Bewertung der Evidenz ... **12**

6.1 NVL Asthma, 3. Auflage ... 12
6.2 NVL Asthma, 4. Auflage ... 14

7 Formulierung von Empfehlungen ... **15**

8 Entwicklung und Konsentierung ... **16**

9 Externe Begutachtung ... **18**

10 Redaktionelle Unabhängigkeit ... **18**

11 Gültigkeit und Aktualisierung ... **19**

12 Anwendung und Verbreitung ... **19**

12.1 Materialien und Formate ... 19
12.2 Implementierung und Öffentlichkeitsarbeit ... 22

13 Evaluation ... **22**

Tabellenverzeichnis ... **23**

Anhang ... **24**

Anhang 1 Darstellung von Interessenkonflikten ... 24
Anhang 2 Endpunktgraduierung ... 48
Anhang 3 Recherchestrategien: 3. Auflage ... 49
Anhang 4 Recherchestrategien: 4. Auflage ... 81
Anhang 5 Evidenztabellen Epidemiologie und Diagnostik ... 101
Anhang 6 Evidenztabellen Medikamentöse Therapie/Inhalationssysteme ... 128
Anhang 7 Evidenztabellen Nicht-medikamentöse Therapie ... 253
Anhang 8 Evidenztabellen Versorgungskoordination ... 292
Anhang 9 Ergebnisse der gezielten Recherchen - kapitelübergreifend ... 297
Anhang 10 Evidenztabellen Asthmaanfall ... 300
Anhang 11 Evidenztabellen Asthma in der Schwangerschaft ... 338
Anhang 12 Evidenztabellen Asthma und Arbeitsplatzbezug ... 339
Anhang 13 Evidenztabellen Rehabilitation ... 342
Anhang 14 Evidenztabellen Komplementäre und alternative Therapie ... 348
Anhang 15 Evidenztabellen: Rechercheaktualisierung zur 3. Auflage ... 358
Anhang 16 Ergebnisse der gezielten Recherchen ... 379
Anhang 17 Kommentare aus der öffentlichen Konsultation, 3. Auflage ... 381
Anhang 18 Kommentare aus der öffentlichen Konsultation, 4. Auflage ... 405

Literatur ... **406**

ersetzt durch 4. Auflage, Version 1 am 7. September 2020

1 Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien

Im Rahmen des Programms für Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL) von Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztlicher Bundesvereinigung (KBV) und Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) haben die zuständigen Fachgesellschaften und Organisationen inhaltliche Eckpunkte für die 4. Auflage der NVL Asthma konsentiert. Die Patientenbeteiligung wird durch die Kooperation mit der Bundesarbeitsgemeinschaft Selbsthilfe (BAG SELBSTHILFE), der Deutschen Arbeitsgemeinschaft Selbsthilfegruppen (DAG SHG) und dem Forum chronisch kranker und behinderter Menschen im Paritätischen Gesamtverband gewährleistet. Bei der Formulierung der Schlüsselfragen, Eckpunkte und Empfehlungen zur Versorgung von Menschen mit Asthma orientierten sich die Autoren an den Ausführungen der 2. Auflage der NVL Asthma [1].

Das NVL-Programm zielt auf die Entwicklung und Implementierung versorgungsbereichsübergreifender Leitlinien zu ausgesuchten Erkrankungen hoher Prävalenz unter Berücksichtigung der Methoden der Evidenzbasierten Medizin (EbM) ab. Insbesondere sind NVL inhaltliche Grundlage für die Ausgestaltung von Konzepten der strukturierten und Integrierten Versorgung [2].

Ziele des NVL-Programms sind insbesondere:

- Empfehlungen zu versorgungsbereichsübergreifenden Vorgehensweisen für prävalente Erkrankungen entsprechend dem besten Stand der medizinischen Erkenntnisse unter Berücksichtigung der Kriterien der Evidenzbasierten Medizin zu erarbeiten und formal zu konsentieren;
- Empfehlungen hinsichtlich der Abstimmung und Koordination der an der Versorgung beteiligten Fachdisziplinen und weiterer Fachberufe im Gesundheitswesen in den verschiedenen Versorgungsbereichen zu geben;
- durch Einbeziehung aller an der Versorgung beteiligten Disziplinen, Organisationen und Patienten eine effektive Verbreitung und Umsetzung der Empfehlungen zu ermöglichen;
- Berücksichtigung von NVL-Empfehlungen in der ärztlichen Aus-, Fort- und Weiterbildung und in Qualitätsmanagementsystemen sowie bei Verträgen zur Integrierten Versorgung oder strukturierten Behandlungsprogrammen;
- Unterstützung der gemeinsamen Entscheidungsfindung zwischen Arzt und Patient durch qualitativ hochwertige Patienteninformationen und Entscheidungshilfen.

Auf diesem Weg sollen die Qualität der Versorgung verbessert und die Stellung des Patienten gestärkt werden. Zudem wird von der Berücksichtigung der Empfehlungen eine Effizienzsteigerung im Gesundheitswesen erwartet.

Die Erarbeitung der NVL erfolgt unter wesentlicher Berücksichtigung der Konzepte des Internationalen Leitlinien-Netzwerks G-I-N [3], der Leitlinien-Empfehlungen des Europarats [4], der Beurteilungskriterien für Leitlinien von BÄK und KBV [5], des Deutschen Leitlinienbewertungsinstruments DELBI von ÄZQ und AWMF [6,7] sowie des AWMF-Regelwerks Leitlinien [8]. Die grundlegende methodische Vorgehensweise ist im NVL-Methodenreport [9] beschrieben. Die spezifische methodische Vorgehensweise beschreibt das hier vorliegende Dokument, das einen essentiellen Bestandteil der Leitlinie darstellt.

Leitlinien als Entscheidungshilfen

Bei einer NVL handelt es sich um eine systematisch entwickelte Entscheidungshilfe über die angemessene ärztliche Vorgehensweise bei speziellen gesundheitlichen Problemen im Rahmen der strukturierten medizinischen Versorgung und damit um eine Orientierungshilfe im Sinne von „Handlungs- und Entscheidungsvorschlägen", von denen in begründeten Fällen abgewichen werden kann oder sogar muss [5].

Die Entscheidung darüber, ob einer bestimmten Empfehlung gefolgt werden soll, muss individuell unter Berücksichtigung der beim jeweiligen Patienten vorliegenden Gegebenheiten und Präferenzen sowie der verfügbaren Ressourcen getroffen werden [4].

Eine NVL wird erst dann wirksam, wenn ihre Empfehlungen bei der Patientenversorgung Berücksichtigung finden. Die Anwendbarkeit einer Leitlinie oder einzelner Leitlinienempfehlungen muss in der individuellen Situation geprüft werden nach den Prinzipien der Indikationsstellung, Beratung, Präferenzermittlung und partizipativen Entscheidungsfindung [8].

ersetzt durch Version 1 am 7. September 2020

Ebenso wie bei jeder anderen medizinischen Leitlinie handelt es sich bei einer NVL explizit nicht um eine Richtlinie im Sinne einer Regelung des Handelns oder Unterlassens, die von einer rechtlich legitimierten Institution konsentiert, schriftlich fixiert und veröffentlicht wurde, für den Rechtsraum dieser Institution verbindlich ist und deren Nichtbeachtung definierte Sanktionen nach sich zieht [5].

2 Zielsetzung

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

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

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

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

3 Adressaten

Die Empfehlungen der NVL Asthma richten sich an

- alle Ärztinnen und Ärzte, die in den von der NVL Asthma angesprochenen Versorgungsbereichen tätig sind (z. B. Allgemeinmedizin, Arbeitsmedizin, Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Innere Medizin, Pneumologie, Kinder- und Jugendmedizin, Physikalische Medizin und Rehabilitation, Psychosomatik);
- die nicht-ärztlichen Fachberufe, die in den von der NVL Asthma angesprochenen Versorgungsbereichen als Kooperationspartner der Ärzteschaft tätig sind (z. B. Apotheker, Physiotherapeuten, nicht-ärztliche Psychotherapeuten);
- betroffene Patienten und ihr persönliches Umfeld (z. B. Eltern, Partner, Kinder) unter Nutzung von speziellen Patientenleitlinien und Patienteninformationen.

Die NVL Asthma richtet sich weiterhin an

- die Vertragsverantwortlichen von „Strukturierten Behandlungsprogrammen“ und „Integrierten Versorgungsverträgen“;
- die medizinischen wissenschaftlichen Fachgesellschaften und andere Herausgeber von Leitlinien, deren Leitlinien ihrerseits die Grundlage für die NVL bilden können;
- die Kostenträger im Gesundheitssystem;
- die Öffentlichkeit zur Information über gute medizinische Vorgehensweise.

ersetzt durch 4. Auflage, Version 1 anno September 2020

4 Zusammensetzung der Leitliniengruppe

Primäre Ansprechpartner bei der Benennung von Leitlinienautoren sind die Mitgliedsgesellschaften der AWMF sowie die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). Die an der Versorgung von Patienten mit Asthma maßgeblich beteiligten Fachgesellschaften wurden durch das ÄZQ angesprochen und um Entsendung von Mandatsträgern in die Leitliniengruppe gebeten. Die Nominierung liegt im Verantwortungsbereich der angesprochenen medizinischen wissenschaftlichen Fachgesellschaften. Die Leitliniengruppe wurde multidisziplinär zusammengesetzt.

Bei der Erstellung der 4. Auflage der NVL Asthma neu aufgenommene Fachgesellschaften:

- Deutsche Forschungsgruppe Pneumologie in der Primärversorgung e.V. (DFPP);
- Deutsche Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin (DGIIN);
- Gesellschaft für Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin e.V. (GNPI);
- Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin e.V. (DGSM).

BÄK und KBV haben zur Begleitung des Aktualisierungsprozesses der NVL Asthma diskontinuierlich Referenten aus den zuständigen Dezernaten in die Sitzungen der Leitliniengruppe als Beobachter entsandt.

In Tabelle 1 werden alle Vertreter der Fachgesellschaften aufgeführt, die an der Erstellung der 3. Und 4. Auflage der NVL Asthma und dem formalen Konsensusverfahren beteiligt waren. Autoren, die an vorherigen Auflagen beteiligt waren, sind im jeweiligen Leitlinienreport dokumentiert [10,11].

Tabelle 1: Vertreter der Fachgesellschaften/Organisationen

Fachgesellschaft/ Organisation	Funktion in der Leitliniengruppe	Experte/Expertin	Arbeitsgruppen zur Aktualisierung
Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK)	Erstbenannter Vertreter der Fachgesellschaft	Prof. Dr. Martin Schulz	Medikamentöse Therapie und Inhalationssysteme Nicht-medikamentöse Therapie und Prävention Versorgungskoordination
Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK)	Stellvertreter des Erstbenannten	Dr. Eric Martin	Medikamentöse Therapie und Inhalationssysteme Nicht-medikamentöse Therapie und Prävention Versorgungskoordination Asthmaanfall bei Erwachsenen Asthma in der Schwangerschaft
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Erstbenannter Vertreter der Fachgesellschaft	Prof. Dr. Klaus Dalhoff	Medikamentöse Therapie und Inhalationssysteme
Deutsche Atemwegsliga	Erstbenannter Vertreter der Fachgesellschaft	Prof. Dr. Heinrich Worth	Epidemiologie, Diagnostik und Monitoring 4. Auflage: Medikamentöse Therapie Nicht-medikamentöse Therapie und Prävention Asthmaanfall bei Erwachsenen Asthma in der Schwangerschaft Rehabilitation
Deutsche Atemwegsliga	Stellvertreter des Erstbenannten	Prof. Dr. Carl-Peter Criée	-

ers m 7. September 2020

Fachgesellschaft/ Organisation	Funktion in der Leitliniengruppe	Experte/Expertin	Arbeitsgruppen zur Aktualisierung
Deutsche Forschungsgruppe Pneumologie in der Primärversorgung (DFPP)	Erstbenannter Vertreter der Fachgesellschaft	Dr. Michael Weber	Asthma mit Arbeitsplatzbezug Rehabilitation
Deutsche Forschungsgruppe Pneumologie in der Primärversorgung (DFPP)	Stellvertreter des Erstbenannten	Dr. Andreas Hellmann	Asthma in der Schwangerschaft
Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI)	Erstbenannter Vertreter der Fachgesellschaft	Prof. Dr. habil. Marek Lommatzsch	Epidemiologie, Diagnostik und Monitoring Medikamentöse Therapie, 4. Auflage
Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI)	Stellvertreter des Erstbenannten	Prof. Dr. Eckard Hamelmann	Epidemiologie, Diagnostik und Monitoring Medikamentöse Therapie und Inhalationssysteme Nicht-medikamentöse Therapie und Prävention Asthmaanfall bei Kindern und Jugendlichen
Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI)	Stellvertreter des Erstbenannten	Prof. Dr. Christian Taube	4. Auflage: Medikamentöse Therapie
Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)	Erstbenannter Vertreter der Fachgesellschaft	Univ.-Prof. Dr. Antonius Schneider	Epidemiologie, Diagnostik und Monitoring Medikamentöse Therapie und Inhalationssysteme Nicht-medikamentöse Therapie und Prävention Versorgungskoordination Asthmaanfall bei Erwachsenen Asthma mit Arbeitsplatzbezug Rehabilitation
Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)	Stellvertreter des Erstbenannten	Prof. Dr. Michael Freitag, MPH	-
Deutsche Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin (DGAUM)	Erstbenannter Vertreter der Fachgesellschaft	Prof. Dr. Dennis Nowak	Asthma mit Arbeitsplatzbezug
Deutsche Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin (DGAUM)	Stellvertreter des Erstbenannten	Univ.-Prof. Dr. Thomas Kraus	Asthma mit Arbeitsplatzbezug

ers 020

Fachgesellschaft/ Organisation	Funktion in der Leitliniengruppe	Experte/Expertin	Arbeitsgruppen zur Aktualisierung
Deutsche Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin (DGAUM)	Stellvertreterin des Erstbenannten	Dr. Uta Ochmann	-
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)	Erstbenannter Vertreter der Fachgesellschaft	Prof. Dr. univ. Franz Kainer	Asthma in der Schwangerschaft
Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie (DGHNOKHC)	Erstbenannter Vertreter der Fachgesellschaft	PD Dr. Achim Georg Beule	Epidemiologie, Diagnostik und Monitoring Medikamentöse Therapie und Inhalationssysteme Nicht-medikamentöse Therapie und Prävention Versorgungskoordination
Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie (DGHNOKHC)	Stellvertreter des Erstbenannten	Univ.-Prof. Dr. habil. Werner Hosemann	-
Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie (DGHNOKHC)	Stellvertreter des Erstbenannten	Prof. Dr. Ludger Klimek	-
Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)	Erstbenannter Vertreter der Fachgesellschaft	Univ.-Prof. Dr. Roland Buhl	Medikamentöse Therapie und Inhalationssysteme Asthmaanfall bei Erwachsenen
Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)	Stellvertreter des Erstbenannten	Prof. Dr. Johann-Christian Virchow	-
Deutsche Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin (DGIIN)	Erstbenannter Vertreter der Fachgesellschaft	Prof. Dr. med. Philipp Lepper	Asthmaanfall bei Erwachsenen
Deutsche Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin (DGIIN)	Stellvertreter des Erstbenannten	Dr. med. Frederik Seiler	Asthmaanfall bei Erwachsenen
Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ)	Erstbenannte Vertreterin der Fachgesellschaft	Prof. Dr. Antje Schuster	Epidemiologie, Diagnostik und Monitoring Medikamentöse Therapie und Inhalationssysteme Asthmaanfall bei Kindern und Jugendlichen

ers

Fachgesellschaft/ Organisation	Funktion in der Leitliniengruppe	Experte/Expertin	Arbeitsgruppen zur Aktualisierung
Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ)	Stellvertreter der Erstbenannten	Prof. Dr. Matthias Kopp	Epidemiologie, Diagnostik und Monitoring Medikamentöse Therapie und Inhalationssysteme Nicht-medikamentöse Therapie und Prävention Asthmaanfall bei Kindern und Jugendlichen
Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP)	Erstbenannter Vertreter der Fachgesellschaft	Prof. Dr. Johann-Christian Virchow	-
Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP)	Stellvertreter des Erstbenannten	Dr. Thomas Hering	Medikamentöse Therapie und Inhalationssysteme Nicht-medikamentöse Therapie und Prävention Versorgungskoordination Asthmaanfall bei Erwachsenen
Deutsche Gesellschaft für Physikalische Medizin und Rehabilitation (DGPMR)	Erstbenannter Vertreter der Fachgesellschaft	Dr. Konrad Schultz	Nicht-medikamentöse Therapie und Prävention Versorgungskoordination Rehabilitation
Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Medizin und Ärztliche Psychotherapie (DGPM)	Erstbenannter Vertreter der Fachgesellschaft	Prof. Dr. Hans-Christian Deter	Nicht-medikamentöse Therapie und Prävention Versorgungskoordination Asthmaanfall bei Erwachsenen Rehabilitation
Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Medizin und Ärztliche Psychotherapie (DGPM)	Stellvertreterin des Erstbenannten	PD Dr. Cora Weber	-
Deutsche Gesellschaft für Rehabilitations-wissenschaften (DGRW)	Erstbenannter Vertreter der Fachgesellschaft	Dr. Konrad Schultz	Nicht-medikamentöse Therapie und Prävention Versorgungskoordination Rehabilitation
Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM)	Erstbenannte Vertreter der Fachgesellschaft	Prof. Dr. Maritta Orth	Asthma in der Schwangerschaft
Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM)	Stellvertreterin des Erstbenannten	Dr. Holger Hein	Rehabilitation
Deutsches Kollegium für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie (DKPM)	Erstbenannter Vertreter der Fachgesellschaft	Prof. Dr. Hans-Christian Deter	Nicht-medikamentöse Therapie und Prävention Versorgungskoordination Asthmaanfall bei Erwachsenen Rehabilitation

ers 020

Fachgesellschaft/ Organisation	Funktion in der Leitliniengruppe	Experte/Expertin	Arbeitsgruppen zur Aktualisierung
Deutsches Kollegium für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie (DKPM)	Stellvertreterin des Erstbenannten	PD Dr. Cora Weber	-
Deutscher Verband für Physiotherapie (ZVK)	Erstbenannte Vertreterin der Fachgesellschaft	Dorothea Pfeiffer-Kascha	Nicht-medikamentöse Therapie und Prävention
Deutscher Verband für Physiotherapie (ZVK)	Stellvertreterin der Erstbenannten	Dipl. Geogr. Reina Tholen	-
Deutscher Verband für Physiotherapie (ZVK)	Erstbenannter Vertreter der Fachgesellschaft	Jan Kaufmann	Rehabilitation
Gesellschaft für Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin (GNPI)	Erstbenannter Vertreter der Fachgesellschaft	Prof. Dr. Karl Reiter	Asthmaanfall bei Kindern und Jugendlichen
Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin (GPA)	Erstbenannter Vertreter der Fachgesellschaft	Prof. Dr. Christian Vogelberg	Epidemiologie, Diagnostik und Monitoring Medikamentöse Therapie und Inhalationssysteme Nicht-medikamentöse Therapie und Prävention Asthmaanfall bei Kindern und Jugendlichen
Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin (GPA)	Stellvertreter des Erstbenannten	Dr. Thomas Spindler	Medikamentöse Therapie und Inhalationssysteme Nicht-medikamentöse Therapie und Prävention Versorgungskoordination Asthmaanfall bei Kindern und Jugendlichen Rehabilitation
Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie (GPP)	Erstbenannte Vertreterin der Fachgesellschaft	Prof. Dr. Monika Gappa	Epidemiologie, Diagnostik und Monitoring Medikamentöse Therapie und Inhalationssysteme Nicht-medikamentöse Therapie und Prävention Versorgungskoordination Asthmaanfall bei Kindern und Jugendlichen
Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie (GPP)	Stellvertreter der Erstbenannten	Dr. Michael Gerstlauer	Medikamentöse Therapie und Inhalationssysteme Nicht-medikamentöse Therapie und Prävention Asthmaanfall bei Kindern und Jugendlichen

Fachgesellschaft/ Organisation	Funktion in der Leitliniengruppe	Experte/Expertin	Arbeitsgruppen zur Aktualisierung
Gesellschaft für Phytotherapie (GPT)	Erstbenannter Vertreter der Fachgesellschaft	Prof. Dr. Jost Langhorst	Medikamentöse Therapie und Inhalationssysteme Nicht-medikamentöse Therapie und Prävention
Gesellschaft für Phytotherapie (GPT)	Stellvertreterin des Erstbenannten	Dr. Petra Klose	Medikamentöse Therapie und Inhalationssysteme Nicht-medikamentöse Therapie und Prävention
Deutsche PatientenLiga Atemwegserkrankungen (DPLA)	Erstbenannter Vertreter	Dr. Michael Köhler	Epidemiologie, Diagnostik und Monitoring Medikamentöse Therapie und Inhalationssysteme Nicht-medikamentöse Therapie und Prävention Versorgungskoordination Rehabilitation Asthmaanfall bei Erwachsenen
Deutscher Allergie- und Asthmabund (DAAB)	Erstbenannte Vertreterin	Elke Alsdorf	Medikamentöse Therapie und Inhalationssysteme Nicht-medikamentöse Therapie und Prävention Versorgungskoordination Asthmaanfall bei Erwachsenen Asthmaanfall bei Kindern und Jugendlichen Asthma in der Schwangerschaft Asthma mit Arbeitsplatzbezug Rehabilitation

Herr Dr. Gerhard Scheuch erhielt die Möglichkeit, das Kapitel Inhalationssysteme zu kommentieren.

Tabelle 2: Methodik, Redaktion und Moderation

Redaktion und Moderation		
Isabell Vader, MPH	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ)	Literaturrecherche, Evidenzaufbereitung, Methodische Begleitung, Redaktion, Moderation
Corinna Schaefer	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ)	Methodische Begleitung, Redaktion, Moderation, Redaktion Patientenmaterialien
Dr. Susanne Schorr (bis 07/2019)	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ)	Methodische Begleitung, Redaktion, Moderation
Dr. Christina Brockamp (bis 10/2016)	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ)	3. Auflage: Literaturrecherche, Evidenzaufbereitung
Sabine Schüler (ab 02/2017)	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ)	3. Auflage: Literaturrecherche, Evidenzaufbereitung

Redaktion und Moderation		
Dr. Monika Nothacker, MPH	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)	Moderation
Dr. Susanne Blödt	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)	4. Auflage: Moderation
Dr. Lydia Bothe	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ)	3. Auflage: Redaktion Patientenblätter
Dr. Sabine Schwarz	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ)	Redaktion Patientenblätter
Svenja Siegert	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ)	3. Auflage: Redaktion Patientenblätter

5 Patientenbeteiligung

Neben der wissenschaftlichen Evidenz und den ärztlichen Erfahrungen stellen die Erfahrungen und Lösungsvorschläge von Patienten(-organisationen) im Hinblick auf die Versorgungssituation bei der betreffenden Erkrankung eine wertvolle Informationsquelle für Leitlinien dar [12]. Vor diesem Hintergrund haben BÄK, KBV und AWMF die konsequente Beteiligung von Patienten am NVL-Programm beschlossen. Patienten sind regelhaft beteiligt an der NVL-Erstellung, am externen Begutachtungsverfahren und an der Erstellung von Patientenleitlinien (siehe 12.1 Materialien und Formate) zur entsprechenden NVL. Die Benennung von Patientenvertretern erfolgt nach einem transparenten, standardisierten Verfahren (siehe Handbuch Patientenbeteiligung [13]) über die Dachverbände der Selbsthilfeorganisationen:

- Bundesarbeitsgemeinschaft Selbsthilfe (BAG SELBSTHILFE);
- Deutsche Arbeitsgemeinschaft Selbsthilfegruppen (DAG SHG);
- Forum chronisch kranker und behinderter Menschen im Paritätischen Gesamtverband).

Die Interessenvertretung der an Asthma erkrankten Patienten übernahmen Herr Dr. Michael Köhler von der Deutschen PatientenLiga Atemwegserkrankungen (DPLA) und Frau Elke Alsdorf vom Deutschen Allergie- und Asthmabund (DAAB).

6 Auswahl und Bewertung der Evidenz

6.1 NVL Asthma, 3. Auflage

Quell- und Referenzleitlinien

Die Suche nach Aktualisierungen der einstigen Quell- und Referenzleitlinien bei fachübergreifenden und fachspezifischen Leitliniendatenbanken und -anbietern ergab, dass zwei der Quell- und zwei der Referenzleitlinien der 2. Auflage der NVL Asthma aktualisiert wurden. Die anschließende strukturierte Suche nach Leitlinien zum Thema Asthma erbrachte 27 Treffer, von denen 17 wegen verschiedener Ausschlussgründe nicht für eine Leitliniensynopse infrage kamen. Die verbliebenen zehn Leitlinien waren potentiell als Grundlage für eine Leitliniensynopse geeignet.

Bei näherer Betrachtung ergab sich jedoch, dass die Suchzeiträume der Quell- und Referenzleitlinien zumeist weit in der Vergangenheit lagen, sodass sich eine zeitliche Lücke zwischen der Veröffentlichung der Evidenz und der der 3. Auflage der NVL Asthma ergeben hätte.

Aufgrund dieser Überlegungen wurde auf eine Leitlinienadaptation verzichtet und stattdessen für die gesamte NVL eine systematische Recherche nach aggregierter Evidenz durchgeführt. Für einzelne Fragestellungen wurde

erstellt durch 4. Auflage Version 1 am 7. Sep 20

auf Referenzleitlinien Bezug genommen. Die Bewertung und Auswahl der Quell- und Referenzleitlinien wird strukturiert im Anhang 3.1 dargestellt.

Systematische Evidenzrecherche

Aggregierte Evidenz zum Thema Asthma wurde in Medline via Pubmed und der Cochrane-Datenbank recherchiert. Die gefundenen Publikationen wurden zweistufig, als Titel-/Abstract und im Volltext gesichtet. Die eingeschlossenen systematischen Reviews wurden bewertet und die Ergebnisse extrahiert. In den Evidenztabellen wurde die empfehlungsrelevante Evidenz ausführlich dargestellt. In ausgewählten Fällen wurde auf Evidenz der 2. Auflage der NVL Asthma oder auf von den Leitlinienautoren eingebrachte Literatur zurückgegriffen. Eine Übersicht der Literatursichtung sowie Evidenztabellen befinden sich im Anhang.

Zu den folgenden Fragestellungen wurden die Recherchen auf Basis aggregierter Evidenz aktualisiert oder auf Basis von Primärliteratur ergänzt:

- Anwendung von FeNO in der Primärdiagnostik und im Monitoring des Asthmas, Anhang 3.4;
- Interventionen gegen Hausstaubmilben bei Patienten mit Asthma, Anhang 3.5;
- Wirksamkeit und Sicherheit von Impfungen gegen Influenza und Pneumokokken bei Patienten mit Asthma, Anhang 3.6;
- Wirksamkeit und Sicherheit von Instruktionen in Inhalationssysteme bei Patienten mit Asthma, Anhang 3.7;
- Einbindung von Apothekern in Versorgung von Patienten mit Asthma, Anhang 3.8;
- Wirksamkeit und Sicherheit von Anti-IL-5-Antikörpern bei Patienten mit Asthma, Anhang 3.9;
- Wirksamkeit und Sicherheit von Benralizumab – Aktualisierung, Anhang 3.10;
- Wirksamkeit und Sicherheit von langwirkenden Anticholinergika bei Kindern und Jugendlichen mit Asthma, Anhang 3.11;
- Anwendung des Reversibilitätstests mit Hilfe von ICS und OCS bei Patienten mit Asthma, Anhang 3.12;
- Unerwünschte Effekte des Wechsels eines Inhalationssystems ohne erneute Instruktion, Anhang 3.13;
- Wirksamkeit und Sicherheit von spezifischer Immuntherapie bei Patienten mit Asthma und Allergie (nach Title/Abstract-Sichtung beendet), Anhang 3.14.

Weitere Quellen

Zur Aktualisierung des Kapitels Epidemiologie wurden epidemiologische Daten aus Deutschland in einer strukturierten Recherche identifiziert. Als aktuellste verfügbare Daten wurden die Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE) www.gbe-bund.de und die Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1) www.degs-studie.de herangezogen.

Zur Ergänzung der Evidenz wurden Auswertungen von Routinedaten herangezogen. Das Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (Zi) führte eine Auswertung von Arzneiverordnungs- und vertragsärztlichen Abrechnungsdaten der Jahre 2014 und 2015 durch. Eingeschlossen wurden Patienten, die innerhalb eines Kalenderjahres mindestens zweimal die gesicherte Diagnose Asthma erhielten [14].

Für ausgewählte Fragestellungen wurden Veröffentlichungen der European Medicines Agency (EMA), des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) und des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) gezielt durchsucht (Anhang 1).

Evidenzbewertung

Die methodische Bewertung der recherchierten Übersichtsarbeiten erfolgte mit dem AMSTAR-Tool [15]. Bewertet wurden elf Fragen zur methodischen Qualität der systematischen Übersichtsarbeit mit den Kategorien ja, nein, nicht anwendbar und nicht beantwortbar. Gezählt wurden die Ja-Antworten. Von den Entwicklern wurde kein Cut-off-Wert für methodisch gute Arbeiten festgelegt. Innerhalb der Leitliniengruppe wurde ein Cut-off-Wert von 6 für den Einschluss einer Arbeit festgelegt. Zudem musste das Kriterium 7 „Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Primärstudien“ erfüllt sein, um in die Evidenzsynthese eingeschlossen zu werden.

Die endpunktbezogene Bewertung der inhaltlichen Aussagekraft der Evidenz in Bezug auf die Empfehlung wurde in Anlehnung an das Vorgehen der internationalen GRADE-Arbeitsgruppe bewertet [16–24]. Für den Fall, dass eine Bewertung nach GRADE bereits durch die Autoren der systematischen Übersichtsarbeit erfolgt war, wurde diese übernommen.

ersetzt durch 5. Auflage, Version 1 am 7. September 2020

Die Datenqualität der als klinisch relevant graduierten Endpunkte wurde nach folgenden Kriterien in Anlehnung an GRADE bewertet:

- Limitationen der eingeschlossenen Primärstudien;
- Konsistenz/Heterogenität der Ergebnisse;
- Direktheit: die Übertragbarkeit der Aussagen auf die Fragestellung/Empfehlung der NVL Asthma;
- Präzision: die Fallzahlen, Konfidenzintervalle und die Lage der gepoolten Effektschätzer zum Nullwert;
- Publication bias: die Frage, ob es weitere Literatur gibt, die nicht von den Autoren des systematischen Reviews ausgewertet wurde.

Insbesondere bei der Bewertung der Kategorien Konsistenz, Präzision und Direktheit war es wichtig, die klinische Expertise miteinzubeziehen. Die inhaltliche Aussagekraft wurde in den Arbeitsgruppen diskutiert.

Die Bewertung von Primärstudien erfolgte entsprechend der Empfehlungen zur „Bewertung des Biasrisikos (Risiko systematischer Fehler) in klinischen Studien: ein Manual für die Leitlinienerstellung“ [25].

Wurden mehrere systematische Übersichtsarbeiten zu einer Fragestellung identifiziert, wurde ein strukturierter Vergleich hinsichtlich der Suchstrategie, der Ein- und Ausschlusskriterien, der Anzahl und Art der eingeschlossenen Primärstudien, der Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Primärstudien und der Auswertung patientenrelevanter Endpunkte vorgenommen. Bei divergierenden Aussagen wurde neben den Ergebnissen des strukturierten Vergleiches die methodische Bewertung der systematischen Reviews und die Aktualität des Suchzeitraumes für die Auswahl der zur Empfehlungsbegründung genutzen Literatur herangezogen.

6.2 NVL Asthma, 4. Auflage

Strukturierte Evidenzrecherche

In einem zweistufigen Vorgehen erfolgte zunächst eine strukturierte Suche nach HTA-Berichten oder systematischen Übersichtsarbeiten, die durch das IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen), das National Institute for Health and Care Excellence (NICE), die Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) oder die Cochrane Collaboration erstellt wurden. Diese Institutionen wurden auf Grund ihrer evidenzbasierten Vorgehensweise, ihrer hohen Berichtsqualität, ihrer wissenschaftlichen Unabhängigkeit und – im Falle des IQWiG und NICE – ihres Bezugs zum deutschen bzw. europäischen Versorgungskontext als primäre Quellen systematischer Übersichtsarbeiten ausgewählt. Inhaltlich relevante Übersichtsarbeiten und HTA-Berichte dieser Institutionen wurden bewertet und extrahiert.

Systematische Evidenzrecherche

Eine zusätzliche systematische Recherche erfolgte:

- bei weit zurückliegenden Suchzeiträumen in den identifizierten systematischen Übersichtsarbeiten (z. B. komplementäre und alternative Therapie);
- bei Fehlen thematisch passender Übersichtsarbeiten von IQWiG, NICE, AHRQ und Cochrane (z. B. Sicherheitsaspekte von Sedativa bei einem Asthmaanfall);
- bei Fehlen wichtiger Aspekte in den primär identifizierten Übersichtsarbeiten (z. B. Wirksamkeit und Sicherheit von Terbutalin s.c und Reproterol i.v);
- bei nicht-etablierten Therapieverfahren mit hoher Dynamik (z. B. monoklonale Antikörper), um einen möglichst aktuellen Erkenntnisstand wiederzugeben.

Abhängig von der Fragestellung wurden Primärstudien oder aggregierte Evidenz in Medline via Pubmed, der Cochrane-Datenbank und Epistemonikos recherchiert. Die gefundenen Publikationen wurden erst als Titel-/Abstract und dann im Volltext gescreent. Die eingeschlossenen Studien wurden bewertet und extrahiert.

Selektiv recherchierte Arbeiten wurden in Ausnahmen ergänzend für den Hintergrundtext herangezogen, wenn sie aus Sicht der Leitliniengruppe im medizinischen Diskurs von besonderer Bedeutung waren (z. B. Metaanalyse von Individualdaten zur Wirsamkeit von Vitamin D bei Asthma) oder auf einzelne praxisrelevante Aspekte eingingen.

ersetzt durch 4. Auflage, Version 1 am 1. September 2020

Weitere Quellen

Zur Aktualisierung der Kapitel Asthmaanfall bei Erwachsenen sowie bie Kindern und Jugendlichen wurden epidemiologische Daten aus Deutschland in einer strukturierten Recherche identifiziert. Als aktuellste verfügbare Daten wurden die Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE) www.gbe-bund.de und des statistischen Bundesamtes www.destatis.de herangezogen.

Evidenzbewertung

Die methodische Bewertung der recherchierten Übersichtsarbeiten erfolgte mit dem AMSTAR2-Tool [26]. Bewertet wurden sechzehn Fragen zur methodischen Qualität der systematischen Übersichtsarbeit mit den Kategorien „ja", „partiell ja", „nein" oder „nicht anwendbar". Bewertet wurden die als kritische Domänen bezeichneten Fragen sowie die nicht-kritischen Domänen nach dem vorgeschlagenen Bewertungskategorien „High", „Moderate", „Low" und „Critically low". Dabei durften für die Kategorie „High" keine kritische Domäne oder eine nicht-kritische Domäne verletzt sein, für die Kategorie „Moderate" mehr als eine nicht-kritische Domäne, für die Kategorie „Low" eine kritische Domäne und für die Kategorie „Critically low" mehr als eine kritische Domäne.

Die methodische Bewertung der randomisierten kontrollierten Studien erfolgte in Anlehnung an das Cochrane Risk of Bias Tool, wobei die Domänen „Selection bias", „Performance bias", „Detection bias", „Attrition bias", „Reporting bias" sowie „andere Bias-Ursachen" jeweils mit „high", „low" oder „unclear" bewertet wurden [27]. Die Bewertung von nicht randomisierten Studien erfolgte entsprechend den Empfehlungen zur „Bewertung des Biasrisikos (Risiko systematischer Fehler) in klinischen Studien: ein Manual für die Leitlinienerstellung" [25].

Endpunktgraduierung

Für die Aufbereitung der Evidenz wurde die Datenqualität endpunktspezifisch beurteilt. Dafür identifizierte die Leitliniengruppe vorab die Endpunkte mit der höchsten klinischen Relevanz.

In der Auftaktsitzung zur NVL Asthma, 3. Auflage wurden klinisch relevante Endpunkte gesammelt (Anhang 1.4) und in einer elektronischen Abstimmung in Anlehnung an die Empfehlungen von GRADE priorisiert [19]. Die Endpunkte „Mortalität", „Lebensqualität", „Erwerbs(un)fähigkeit" und „Asthmakontrolle" wurden am häufigsten als „kritisch" bewertet. Für diese sowie für die Angaben zur Sicherheit fand eine Qualitätsbewertung und Extraktion der Ergebnisse statt.

Die Asthmakontrolle wurde in Studien häufig durch verschiedene Parameter erfasst. Nachdem fast alle Parameter zur Erhebung der Asthmakontrolle von den Autoren als „kritisch" bewertet wurden, wurden die Parameter ausgewählt, die am häufigsten mit dem höchsten Wert bewertet wurden. Für die Endpunkte „Asthmaexazerbationen" und „Symptome" findet eine Qualitätsbewertung und Extraktion der Ergebnisse statt.

7 Formulierung von Empfehlungen

Die Empfehlungsgrade wurden durch die Leitlinienautoren im Rahmen eines formalen Konsensverfahrens vergeben (Kapitel 8 Entwicklung und Konsentierung). Dabei wurden die folgenden Kriterien für die klinische Beurteilung vorgegeben [8,28]:

- die klinische Relevanz der Studienendpunkte (Outcome), Präzision des Effektschätzers und Effektstärken;
- die Konsistenz der Studienergebnisse;
- die Abwägung von potentiellem Nutzen und Schaden (Verhältnis von erwünschten und unerwünschten Effekten);
- die Anwendbarkeit der Evidenz auf die Patientenzielgruppen der NVL (Direktheit);
- die Angemessenheit der Vergleichsintervention;
- das Risiko für Publikationsbias;
- die Präferenzen der Patienten;
- die Umsetzbarkeit im klinischen Alltag und in verschiedenen Versorgungssettings/Sektoren;
- ethische, rechtliche sowie ökonomische Erwägungen.

ersetzt durch 4. Auflage Version 1 am 7. September 2020

Die Graduierung der Empfehlungen im NVL-Verfahren entspricht den in Tabelle 3 dargestellten Symbolen. Zunächst bestimmt die Qualität der Evidenz den Empfehlungsgrad. Eine mittlere Evidenzstärke führt demnach zu einem mittleren Empfehlungsgrad. Aufgrund der oben genannten Kriterien, insbesondere der Relevanz der Endpunkte und Effektstärken für die Patienten, kann es jedoch zu einem begründeten Auf- oder Abwerten des Empfehlungsgrades gegenüber dem Evidenzgrad kommen. Die Gründe für ein Auf- oder Abwerten werden im Hintergrundtext dargelegt. Empfehlungen sollten möglichst klar und eindeutig, handlungsorientiert und leicht verständlich formuliert sein. Vereinfacht drücken im Ergebnis die Empfehlungsgrade folgende Gesamteinschätzung aus:

- Bei starken Empfehlungen (soll) sind sich die Leitlinienautoren in ihrer Einschätzung sicher. Starke Empfehlungen drücken aus, dass die wünschenswerten Folgen mit hoher Wahrscheinlichkeit mögliche unerwünschte Effekte in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte überwiegen.
- Bei abgeschwächten Empfehlungen (sollte) sind sich die Leitlinienautoren in ihrer Einschätzung weniger sicher.
- Bei offenen Empfehlungen (kann) sind sich die Leitlinienautoren nicht sicher. Offene Empfehlungen drücken eine Handlungsoption in Unsicherheit aus.

Empfehlungen für Versorgungsabläufe und Entscheidungsprozesse mit verschiedenen Handlungsoptionen werden als klinische Algorithmen dargestellt [29].

Tabelle 3: Schema zur Graduierung von NVL-Empfehlungen [8]

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Formulierung	Symbol
A	Starke Positiv-Empfehlung	Soll	⇑⇑
B	Abgeschwächte Positiv-Empfehlung	Sollte	⇑
0	Offene Empfehlung	Kann	⇔
B	Abgeschwächte Negativ-Empfehlung	Sollte nicht	⇓
A	Starke Negativ-Empfehlung	Soll nicht	⇓⇓

8 Entwicklung und Konsentierung

Entwicklung

Für die 3. Auflage der NVL Asthma wurden zwischen November 2015 und September 2018 die Kapitel Definition und Epidemiologie, Diagnostik und Monitoring, Therapieplanung und gemeinsame Entscheidungsfindung, Medikamentöse Therapie inkl. Inhalationssysteme, Anstrengungsinduzierte Symptome bei Asthma, Nichtmedikamentöse Therapie sowie Versorgungskoordination in den Arbeitsgruppen diskutiert und komplett überarbeitet. Details zur Überarbeitung sind in der 3. Auflage des Leitlinienreports [30] zu finden.

Der Entwicklungsprozess der 4. Auflage der NVL Asthma wurde durch das ÄZQ seit Dezember 2018 organisiert. Nach der Durchführung der strukturierten und systematischen Recherchen (siehe Kapitel 6 Auswahl und Bewertung der Evidenz) wurde die in der systematischen Recherche identifizierte aggregierte Evidenz bewertet und den Schlüsselfragen (definiert durch die Empfehlungen der 2. Auflage der NVL Asthma) zugeordnet. Bearbeitet wurden folgende Kapitel:

- Asthmaanfall bei Erwachsenen;
- Asthmaanfall bei Kindern und Jugendlichen;
- Asthma in der Schwangerschaft;
- Asthma mit Arbeitsplatzbezug;
- Rehabilitation;
- Komplementäre und Alternative Therapie;
- Medikamentöse Therapie.

ersetzt durch 4. Auflage, Version September 2020

Zwischen Dezember 2018 und Juni 2019 wurden die Empfehlungen und Hintergrundtexte der NVL in mehreren Telefonkonferenzen der Arbeitsgruppen (siehe Tabelle 4) diskutiert und erarbeitet. Die Hintergrundtexte zu den Kapiteln wurden in den Arbeitsgruppen im schriftlichen Umlaufverfahren abgestimmt. Die in den Arbeitsgruppen vorbereiteten Empfehlungen und Algorithmen wurden in der Konsensuskonferenz formal konsentiert.

Tabelle 4: Verfahren der Arbeitsgruppen, 4. Auflage

Arbeitsgruppe	Diskussion der Empfehlungen und Hintergrundtexte
Asthmaanfall bei Erwachsenen	2 Telefonkonferenzen
Asthmaanfall bei Kindern und Jugendlichen	5 Telefonkonferenzen
Asthma in der Schwangerschaft	2 Telefonkonferenzen
Asthma mit Arbeitsplatzbezug	1 Telefonkonferenz
Rehabilitation	1 Telefonkonferenz
Komplementäre und Alternative Therapie	2 Telefonkonferenzen
Medikamentöse Therapie	3 Telefonkonferenzen

Konsentierung

Die Empfehlungen und Abbildungen wurden in der Konsensuskonferenz (18.06.2019) sowie in einem formalisierten, schriftlichen Abstimmungsverfahren unter Anwendung der Delphi-Technik formal konsentiert. An den Abstimmungsprozessen nahmen die benannten Vertreter der an der Erstellung der NVL beteiligten Fachgesellschaften teil. Jeder Fachgesellschaft stand im Abstimmungsverfahren jeweils eine Stimme zur Verfügung.

Bei der Konsensuskonferenz wurden die Empfehlungen mit Hilfe eines nominalen Gruppenprozesses von Frau Dr. Blödt, Frau Schaefer und Frau Dr. Schorr moderiert. Enthaltungen aufgrund eines Interessenkonfliktes sind im Anhang 1.3 dokumentiert. Der Ablauf des nominalen Gruppenprozesses gestaltete sich wie folgt:

- Präsentation der zu konsentierenden Inhalte;
- Gelegenheit zu Rückfragen zum methodischen Vorgehen/inhaltlichen Verständnis;
- Notiz von Stellungnahmen (jeder Teilnehmer für sich);
- Registrierung der Stellungnahmen im Einzel-/Umlaufverfahren;
- Klarstellung und Begründung alternativer Vorschläge;
- Abstimmung über Erstentwurf und alle Alternativen.

Wenn notwendig:

- Feststellung von Diskussionspunkten und Dissens;
- Debattieren und Diskutieren;
- endgültige Abstimmung.

Das elektronisch basierte, formalisierte, schriftliche Abstimmungsverfahren unter Anwendung der Delphi-Technik wurde wie folgt durchgeführt:

- Präsentation der zu konsentierenden Empfehlungen in einer schriftlichen Umfrage;
- schriftliche Abstimmung der Empfehlungen.

Nach der Konsensuskonferenz wurde eine schriftliche Abstimmungen notwendig. Sie erfolgte nach der Konsensuskonferenz, um die Konsequenzen, die sich aus dem Einfügen der Fixkobination aus ICS niedrigdosiert und Formoterol in Stufe 1 und 2 des Stufenschemas ergeben haben. Darüber hinaus wurden nachträglich modifizierte Empfehlungen und Abbildungen konsentiert.

Mit den oben beschriebenen Vorgehensweisen wurde zur Formulierung aller Empfehlungen ein Konsens erreicht. Gemäß dem Methodenreport NVL [9] stehen den Mitgliedern der Leitliniengruppe bei Nichterreichen eines Konsenses verschiedene Optionen, wie z. B. das Einbringen eines Sondervotums zur Verfügung.

ersetzt durch 4. Auflage Version 1 – 2020

Tabelle 5: Feststellung der Konsensstärke

Klassifikation der Konsensstärke	
starker Konsens	Zustimmung von > 95% der Teilnehmer
Konsens	Zustimmung von > 75-95% der Teilnehmer
mehrheitliche Zustimmung	Zustimmung von > 50-75% der Teilnehmer
kein Konsens	Zustimmung von < 50% der Teilnehmer

Alle Texte, Tabellen, Abbildungen und Patientenblätter wurden während der Erstellung der Leitlinie in der Leitliniengruppe abgestimmt. Die Vorstände aller beteiligten Fachgesellschaften und Organisationen haben der Veröffentlichung der NVL zugestimmt und werden im Impressum als Mitherausgeber aufgeführt.

9 Externe Begutachtung

Nach Fertigstellung der inhaltlichen Arbeiten an der 4. Auflage der NVL wird eine Konsultationsfassung auf der Internetseite des NVL-Programms (www.leitlinien.de) öffentlich zugänglich für sechs Wochen zur Kommentierung bereitgestellt. Der Beginn dieses externen Begutachtungsverfahrens wird auf den Internetseiten des ÄZQ und über eine Pressemitteilung an Presseverteiler bekannt gegeben.

Eingehende Kommentare werden durch das ÄZQ gesammelt, aufbereitet und an die Leitliniengruppe weitergeleitet. In einer Sitzung und im schriftlichen Umlauf wurden die eingegangenen Kommentare diskutiert und daraus resultierende Änderungen beraten. Inhaltliche Änderungen an den Empfehlungen wurden erneut konsentiert. Eingegangene Kommentare und entsprechende Beschlüsse mit ihren jeweiligen Begründungen sind im Anhang zu finden. Literatur, die daraufhin ergänzend in die Leitlinie aufgenommen wird, wird extrahiert und bewertet und ist bei der Recherchestrategie bzw. in den Evidenztabellen der jeweiligen Kapitel zu finden.

10 Redaktionelle Unabhängigkeit

Die Erstellung der NVL Asthma erfolgt in redaktioneller Unabhängigkeit von den finanzierenden Trägern des NVL-Programms. Diese finanzieren die Koordination und methodische Unterstützung der Entwicklung der NVL. Die im Rahmen der Treffen anfallenden Reisekosten werden von den beteiligten Fachgesellschaften/ Organisationen getragen, die Leitlinienautoren arbeiten ehrenamtlich und ohne Honorar.

Bei der Erstellung der NVL Asthma kommen folgende schützende Faktoren zur Anwendung, die den Einfluss möglicher Interessenkonflikte reduzieren:

- unabhängige Koordination der Leitlinie (ÄZQ);
- unabhängige Moderation (AWMF, ÄZQ);
- unabhängige Leitung von Arbeitsgruppen (ÄZQ);
- Evidenzaufbereitung durch Methodiker (ÄZQ);
- multidisziplinäre Leitliniengruppe, bei Abstimmungen hat jede Fachgesellschaft/Organisation eine Stimme;
- strukturierter Konsensprozess;
- festgeschriebene Leitlinienmethodik (von der Evidenz zur Empfehlung).

Umgang mit Interessenkonflikten

Die Mitglieder der Leitliniengruppe haben etwaige Interessenkonflikte im Zusammenhang mit der Erstellung der NVL Asthma zu Beginn schriftlich erklärt und vor den Konsensuskonferenzen aktualisiert (Formular siehe Anhang 1.1). Diese sind im Anhang 1.2 tabellarisch zusammengefasst. Die vollständigen Erklärungen sind im ÄZQ hinterlegt. Die Interessenkonflikte wurden offen in den Sitzungen diskutiert. Dabei fand die von der AWMF empfohlene Vorgehensweise zum Umgang mit Interessenkonflikten Anwendung [31,32].

Nach der Diskussion in den Sitzungen wurde – unabhängig von der Selbsteinschätzung der Autoren (siehe Spalte 10 im Anhang 1.2) – folgendes Vorgehen beschlossen: Für die Fälle, in denen Interessenkonflikte durch bezahlte Berater- oder Gutachtertätigkeit, bezahlte Vortragstätigkeit, Geschäftsanteile und Aktien oder Drittmittel

ersetzt durch 4. Auflage Version 1 am 7. September 2020

durch die Industrie bezüglich eines Themas vorlagen, wurden Enthaltungen beschlossen. Enthaltungen bei empfehlungsrelevanten Interessenkonflikten anderer Kategorien wurden nahegelegt.

Lag bei dem Erstbenannten der Fachgesellschaft ein Interessenkonflikt vor, wurde die Empfehlung vom jeweiligen Vertreter – sofern anwesend und ohne Interessenkonflikte – abgestimmt. Enthaltungen aufgrund eines Interessenkonfliktes in der Konsensuskonferenz sind im Anhang dokumentiert. Bei relevanten Empfehlungen wurden Doppelabstimmungen durchgeführt.

11 Gültigkeit und Aktualisierung

Gültigkeitsdauer und Fortschreibung

Die 4. Auflage der NVL Asthma wird nach Abschluss der Konsultataionsphase publiziert. Die Gültigkeit der NVL ist in der aktuellen Fassung der Leitlinie festgelegt. Eine fünfjährliche Überarbeitung und Herausgabe – gemessen ab dem Zeitraum der schriftlichen Publikation – wird angestrebt.

Verantwortlichkeit für die Aktualisierung

Für die Aktualisierung ist die NVL-Redaktion im ÄZQ verantwortlich. Im Falle neuer relevanter Erkenntnisse, welche die Überarbeitung der NVL erforderlich machen, erfolgt eine kurzfristige Aktualisierung und Information der Öffentlichkeit über die Internetseite des Programms für Nationale VersorgungsLeitlinien (www.asthma.versorgungsleitlinien.de) und die Internetseite des Leitlinienregisters der AWMF (www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/nvl-002.html).

Änderungsprotokoll

Notwendige Korrekturen, Änderungen oder redaktionelle Überarbeitungen an den konsentierten und im Internet veröffentlichten Texten werden im Impressum der Langfassung protokolliert. Um Änderungen transparent und nachvollziehbar zu machen, stehen im Archiv auf der Internetseite alle Versionen der NVL zur Verfügung: www.leitlinien.de/nvl/asthma/archiv.

12 Anwendung und Verbreitung

12.1 Materialien und Formate

Langfassung

Die Langfassung wird als Druckversion (PDF-Format) herausgegeben und kann auf den Internetseiten des NVL-Programms kostenlos heruntergeladen werden. Zusätzlich steht sie dort auch im html-Format zur Verfügung. Hierdurch ist die NVL auf mobilen Endgeräten sehr gut lesbar. Die Empfehlungen werden als Übersicht dargestellt, so dass der Nutzer von der Empfehlung zum Hintergrundtext und weiter zur Evidenz navigieren kann.

Kurzfassung

Die Kurzfassung besteht aus den Empfehlungen, wichtigen Tabellen und den Algorithmen der Langfassung. Nach der Veröffentlichung der Langfassung wird sie redaktionell im ÄZQ erstellt und ist als Druckversion auf den Internetseiten des NVL-Programms frei verfügbar. Zudem wird angestrebt, die jeweilige NVL im wissenschaftlichen Teil des Deutschen Ärzteblatts zu veröffentlichen. Da alle Veröffentlichungen im Deutschen Ärzteblatt auch auf Englisch übersetzt werden, stehen die Inhalte der NVL so auch dem internationalen Leser zur Verfügung.

Flyer und Foliensatz

Zur besseren Verbreitung und Information von Ärzten wurde ein DIN-A5-Flyer mit den wichtigsten Änderungen und Kernbotschaften der NVL erstellt. Der Flyer kann kostengünstig in großem Umfang gedruckt und z. B. bei Kongressen oder Aktionstagen der Fachgesellschaften verteilt werden. Ergänzend wurde ein Foliensatz erstellt. Dieser kann für Vorträge und Präsentationen der Leitlinienautoren auf Kongressen und/oder Veranstaltungen adaptiert und genutzt bzw. kostenlos von den Internetseiten heruntergeladen werden.

ersetzt durch 4. Auflage, Version A am 7. September 2020

Patientenblätter

Zur Implementierung der Empfehlungen der NVL bei spezifischen Entscheidungs- oder Informationssituationen wurden Patientenblätter erstellt. Diese sollen behandelnde Ärzte bei der Beratung der Patienten unterstützen und zur gemeinsamen Entscheidungsfindung (shared decision-making) beitragen.

Themen für spezifische Entscheidungs- oder Informationssituationen wurden während des gesamten Leitlinienprozess gesammelt. Dabei wurden folgende Kriterien (modifiziert nach GKE-Manual der AWMF [33]) angewendet:

- Hinweise auf ein Versorgungsproblem;
- Umsetzbarkeit in der Praxis, Möglichkeit der Beeinflussung in der Praxis;
- geringes Risiko für Fehlsteuerung;
- erhöhter Kommunikationsbedarf mit Patienten.

Zu diesen Themen wurden passende Patientenblätter gemäß den Anforderungen der „Guten Praxis Gesundheitsinformation“ [34] entwickelt. Die Patientenblätter wurden mit der Leitliniengruppe abgestimmt und werden als integraler Bestandteil der NVL Asthma veröffentlicht. Evidenzgrundlage ist die Evidenzaufbereitung der NVL Asthma (siehe Tabelle 6).

Tabelle 6: Evidenzgrundlage der Patientenblätter

Langzeitbehandlung bei Asthma: Warum Kortison-Spray wichtig ist	
Empfehlung/Statement der NVL	**Literatur**
4-4: Die Therapie mit inhalativen Corticosteroiden (ICS) soll bei Erwachsenen in den Therapiestufen 2 bis 5 die Basis der Langzeittherapie sein.	[35–40]
4-5: Die Therapie mit inhalativen Corticosteroiden (ICS) soll bei Kindern und Jugendlichen in den Therapiestufen 2 bis 6 die Basis der Langzeittherapie sein.	
4-6: Es soll keine Monotherapie mit einem inhalativen LABA durchgeführt werden.	[41,42]
4-7: Es soll keine Monotherapie mit einem inhalativen LAMA durchgeführt werden.	
Inhalier-Geräte bei Asthma: Spray, Pulver oder Vernebler – Welche Unterschiede gibt es?	
Empfehlung/Statement der NVL	**Literatur**
4-54: Die Wirkstoffdeposition im Bronchialsystem wird durch die korrekte Anwendung der Inhalationssysteme entscheidend beeinflusst. Dabei ist zu berücksichtigen, dass für die verschiedenen Inhalationssysteme und Altersgruppen unterschiedliche Inhalationstechniken und Atemmanöver als optimal anzusehen sind.	Expertenkonsens
4-57: Bei Verschreibung eines Inhalationssystems soll sichergestellt werden, dass der Patient in dessen Gebrauch unterwiesen wurde und die korrekte Handhabung demonstriert und eingeübt hat.	[43,44]
Wechsel des Inhalier-Gerätes bei Asthma: Was tun, wenn ich ein Inhalier-Gerät bekomme, das ich nicht kenne?	
Empfehlung/Statement der NVL	**Literatur**
4-59: Ein Wechsel des Inhalationssystems soll bei Fortführung der medikamentösen Therapie vermieden werden, wenn der Patient mit dem bisherigen Inhalationssystem gut zurechtgekommen ist.	[45–47]
7-9: Der Arzt soll gemeinsam mit dem Patienten über das Inhalationssystem entscheiden. Um sicher zu gehen, dass der Patient das gewünschte System erhält, soll bei „aut-idem“ ein Kreuz gesetzt werden.	
7-10: Wurde das „aut-idem“-Kreuz nicht gesetzt und sieht der Rabattvertrag einen Wechsel des Inhalationssystems vor, soll der Apotheker pharmazeutische Bedenken im Sinne des Rahmenvertrages erwägen.	

ersion September 2020

Asthma: Warum es hilft, aufs Rauchen zu verzichten	
Empfehlung/Statement der NVL	**Literatur**
6-10: Allen rauchenden Patienten mit Asthma soll zur Tabakabstinenz geraten werden. 6-11: Ausstiegsbereite rauchende Patienten sollen ärztlicherseits bezüglich der Tabakentwöhnung beraten werden und es sollen nicht-medikamentöse und medikamentöse Hilfen angeboten werden. 6-12: Patienten mit Asthma soll eine rauchfreie Umgebung ermöglicht werden.	[48–51]

Allergisches Asthma und Tierallergie: Muss ich das Haustier weggeben?	
Empfehlung/Statement der NVL	**Literatur**
6-16: Bei Patienten mit Asthma und nachgewiesener Tierallergie mit spezifischer Sensibilisierung und Symptomen bei Allergenexposition soll eine vollständige Vermeidung des direkten und indirekten Tierkontaktes angestrebt werden.	Expertenkonsens

Asthma in der Schwangerschaft	
Empfehlung/Statement der NVL	**Literatur**
9-1: Primärversorger sollen Patientinnen im gebärfähigen Alter präkonzeptionell über die Wichtigkeit einer guten Asthmakontrolle bei Eintritt in die Schwangerschaft beraten. 9-2: Frauen mit Asthma sollen zu Beginn einer Schwangerschaft über die Bedeutung und Sicherheit der während der Schwangerschaft fortzuführenden medikamentösen Therapie mit dem Ziel einer guten Asthmakontrolle beraten werden. 9-4: Asthma ist keine primäre Indikation für eine Sectio und soll nicht als Begründung für diese herangezogen werden. 9-5: Bei Patientinnen in der Schwangerschaft mit einem Asthmaanfall soll eine Sauerstoffbehandlung frühzeitig eingeleitet werden (Zielsättigung: > 95%) und eine Überwachung des Feten erfolgen.	Expertenkonsens

Patientenleitlinie

Im Anschluss an die Veröffentlichung der Langfassung wird die Patientenleitlinie Asthma aktualisiert. Die Patientenleitlinie übersetzt die ärztliche Leitlinie in eine allgemeinverständliche Sprache und stellt umfassend alles Wesentliche zum Krankheitsbild Asthma dar. Die Patientenleitlinie wird vom ÄZQ mit dem Patientenvertreter und Mitgliedern der Leitliniengruppe gemäß einer festgeschriebenen Methodik (siehe www.patienten-information.de/mdb/downloads/nvl/methodik/erstellung-pll-nvl-ol-mr.pdf) erstellt und auf den Seiten des ÄZQ veröffentlicht (www.asthma.versorgungsleitlinien.de bzw. www.patienten-information.de/patientenleitlinien/patientenleitlinien-nvl/asthma).

Kurzinformationen

Im Anschluss an die Veröffentlichung der Langfassung werden die Kurzinformation für Patienten aktualisiert. In der Kurzinformation werden die wichtigsten Informationen zum Krankheitsbild übersichtlich auf zwei DIN-A4-Seiten zusammengefasst. Die Kurzinformationen werden im ÄZQ nach einer festgeschriebenen Methodik (siehe www.patienten-information.de/mdb/downloads/kip/methodik/aezq-kip-patienten-methodik.pdf) erstellt und in den Sprachen Deutsch, Englisch, Französisch, Spanisch, Russisch, Türkisch und Arabisch herausgegeben (www.asthma.versorgungsleitlinien.de bzw. www.patienten-information.de/kurzinformationen/lunge).

erstellt durch 4. Auflage 2020

12.2 Implementierung und Öffentlichkeitsarbeit

Zur Verbreitung und Implementierung gibt es folgende Maßnahmen:

- Verbreitung über die Publikationsorgane und Kongressveranstaltungen der kooperierenden Fachgesellschaften und Organisationen (z. B. Verteilung der Flyer bei Kongressen);
- Informationen an Einrichtungen der gemeinsamen Selbstverwaltung und an Berufsorganisationen;
- Integration der NVL-Inhalte in bestehende Qualitätsmanagementsysteme, z. B. QEP® (www.kbv.de/qep) oder KTQ® (www.ktq.de);
- Unterstützung der Verbreitung der Patientenleitlinie durch die Patientenorganisationen (www.patienten-information.de/patientenbeteiligung-selbsthilfe).

13 Evaluation

Eine Evaluation der NVL soll im Hinblick auf die Ziele des NVL-Programms erfolgen:

- Verbreitung von evidenzbasierten und formal konsentierten ärztlichen Empfehlungen zu versorgungsbereichsübergreifenden Vorgehensweisen für spezielle Erkrankungen;
- Verbreitung von NVL-basierten Qualitätsindikatoren, Patientenleitlinien und weiteren Patientenmaterialien;
- möglichst flächendeckende Implementierung der NVL-Empfehlungen;
- Berücksichtigung von NVL-Empfehlungen durch insbesondere strukturierte Behandlungsprogramme (DMP) sowie durch Verträge zur Integrierten Versorgung (IV);
- Berücksichtigung von NVL-Empfehlungen in der ärztlichen Aus-, Fort- und Weiterbildung und in Qualitätsmanagementsystemen.

ersetzt durch 4. Auflage, Version 1 am 7. September 2020

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Vertreter der Fachgesellschaften/Organisationen 6
Tabelle 2: Methodik, Redaktion und Moderation 11
Tabelle 3: Schema zur Graduierung von NVL-Empfehlungen [8] 16
Tabelle 4: Verfahren der Arbeitsgruppen, 4. Auflage 17
Tabelle 5: Feststellung der Konsensstärke 18
Tabelle 6: Evidenzgrundlage der Patientenblätter 20

ersetzt durch 4. Auflage, Version 1 am 7. September 2020

Anhang

Anhang 1 Darstellung von Interessenkonflikten

Anhang 1.1 Formular zur Darlegung von Interessen

Erklärung über Interessenkonflikte

Nationale VersorgungsLeitlinie

(Titel, AWMF-Registernummer)

zu Händen

Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ)

Vorbemerkung

Die Entwicklung von Leitlinien für die medizinische Versorgung verlangt über die fachliche Expertise hinaus eine Vermeidung kommerzieller Abhängigkeiten oder anderer Interessenkonflikte, die die Leitlinieninhalte beeinflussen. Es gibt eine Vielzahl von materiellen (z. B. finanzielle oder kommerzielle) und immateriellen (z. B. politische, akademische oder persönliche) Beziehungen, deren Ausprägungsgrade und Bedeutungen variieren können. Interessenkonflikte sind somit zumeist unvermeidbar, aber nicht zwangsläufig problematisch in Hinblick auf eine Beeinflussung der Leitlinieninhalte.

Eine Erklärung zu den Beziehungen und den daraus entstehenden Interessenkonflikten durch die Autoren der Leitlinien und die Teilnehmer am Konsensusverfahren ist für die Qualitätsbeurteilung von Leitlinien, aber auch für ihre allgemeine Legitimation und Glaubwürdigkeit in der Wahrnehmung durch Öffentlichkeit und Politik entscheidend.

Die Erklärungen werden zu Beginn des Leitlinienprojekts gegenüber dem Leitlinienkoordinator abgegeben. Bei länger andauernden Projekten kann eine zusätzliche Abgabe im Verlauf erforderlich sein. Ob davon die erforderliche Neutralität für die Mitarbeit bei der Leitlinienentwicklung in Frage gestellt ist oder in welchen Bereichen das professionelle Urteilsvermögen eines Experten durch die Interessen Dritter unangemessen beeinflusst sein könnte, ist in der Leitliniengruppe zu diskutieren und zu bewerten.

Die Inhalte der Erklärungen und die Ergebnisse der Diskussion zum Umgang mit Interessenkonflikten sollten im Leitlinienreport offen dargelegt werden. In der Langfassung der Leitlinien ist auf das Verfahren der Sammlung und Bewertung der Erklärungen hinzuweisen.

Wir möchten Sie bitten, untenstehende Erklärung auszufüllen und zu unterzeichnen.

ersi ember 2020

VersorgungsLeitlinien.de

ÄZQ AWMF

Erklärung

Die Erklärung betrifft finanzielle und kommerzielle (materielle) sowie psychologische und soziale (immaterielle) Aspekte sowie Interessen der Mitglieder selbst und/oder ihrer persönlichen/professionellen Partner innerhalb **der letzten 3 Jahre**. Bitte machen Sie **konkrete Angaben zu folgenden Punkten**:

1. Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft (z. B. Arzneimittelindustrie, Medizinprodukt-industrie), eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung.

☐ Nein
☐ Ja

Falls ja, bitte konkrete Angabe:

2. Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autoren-schaften im Auftrag eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung.

☐ Nein
☐ Ja

Falls ja, bitte konkrete Angabe:

3. Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) für Forschungsvorhaben oder direkte Finanzierung von Mitarbeitern der Einrichtung von Seiten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung

☐ Nein
☐ Ja

Falls ja, bitte konkrete Angabe:

4. Eigentümerinteresse an Arzneimitteln/Medizinprodukten (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz)

☐ Nein
☐ Ja

Falls ja, bitte konkrete Angabe:

5. Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft

☐ Nein
☐ Ja

Falls ja, bitte konkrete Angabe:

Formular der AWMF und des ÄZQ zur Erklärung von Interessenkonflikten im Rahmen von NVL-Verfahren; Stand: Dez. 2010
Seite 2 von 3

ersc ...tember 2020

6. Persönliche Beziehungen zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens Gesundheitswirtschaft

☐ Nein
☐ Ja

Falls ja, bitte konkrete Angabe:

7. Mitglied von in Zusammenhang mit der Leitlinienentwicklung relevanten Fachgesellschaften/Berufsverbänden, Mandatsträger im Rahmen der Leitlinienentwicklung

☐ Nein
☐ Ja

Falls ja, bitte konkrete Angabe:

8. Politische, akademische (z. B. Zugehörigkeit zu bestimmten „Schulen"), wissenschaftliche oder persönliche Interessen, die mögliche Konflikte begründen könnten

☐ Nein
☐ Ja

Falls ja, bitte konkrete Angabe:

9. Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre:

Bewertung

Ergeben sich aus allen oben angeführten Punkten nach Ihrer Meinung für Sie oder die ganze Leitliniengruppe bedeutsame Interessenkonflikte?

☐ Nein
☐ Ja

Falls ja, bitte Angabe eines Vorschlags zur Diskussion in der Leitliniengruppe
(z. B. Stimmenthaltung zu speziellen Fragestellungen):

Name/Anschrift (Stempel)

Ort, Datum _____ Unterschrift _____

ers ember 2020

Anhang 1.2 Übersicht Interessenkonflikterklärungen

Name	1. Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit	2. Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten/ bezahlte Autorenschaften	3. Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel)	4. Eigentümerinteresse	5. Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds	6. Persönliche Beziehungen	7. Mitglied relevanter Fachgesellschaften/ Berufsverbände	8. Politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen	9. Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre	10. Ergeben sich aus diesen Punkten bedeutsame Interessenkonflikte? (Selbsteinschätzung)
Alsdorf, Elke	Nein	Ja ALK	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Deutscher Allergie- und Asthmabund e.V., Eickesmühle Mönchengladbach	Nein
Beule, PD Dr. med. Achim Georg	Nein	Ja Firmen: Pohl-Boskamp, Essex Pharma, Glaxo-SmithKline, Happersberger Otopront (jeweils für Vorträge/Symposien)	Ja: Drittmittel von Glaxo Smith Kline, Allakos und Sanofi für eine Phase-III-AMG Studie (jeweils Therapie bei chron. Rhinosinsusitis mit monoklonalen Antikörpern).	Nein	Nein	Nein	Ja Mandatsträger der DGHNO in der Leitlinie „Rhinosinusitis“; Mitglied der Dt. Ges. für HNO, der Dt. Akademie für HNO, der Europäischen, Rhinologischen Ges., der Norddt. Ges. für ORL, Vertreter der DGHNO bei Tagungen der Gebietsärzte zur „Telemedizin“, Mitglied der AG „Telemedizin“ der BÄK	Nein	Universitätsmedizin Greifswald, HNO-Uniklinik; seit 12/2016 an der HNO-Klinik am Universitätsklinikum Münster	Nein
Blödt, Dr. rer. Medic Susanne, Dipl. Biol., MScPH	Nein	Ja: CIEE (College) Vorträge zu Prävention und Epidemiologie (2017-2018)	Selbständige Tätigkeit: Qualitative Datenanalyse Charité Universitätsmedizin, Med.	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Charité – Universitätsmedizin Berlin; ab Oktober 2017: AWMF	Nein

Name	1. Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit	2. Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten/ bezahlte Autorenschaften	3. Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel)	4. Eigentümerinteresse	5. Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds	6. Persönliche Beziehungen	7. Mitglied relevanter Fachgesellschaften/ Berufsverbände	8. Politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen	9. Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre	10. Ergeben sich aus diesen Punkten bedeutsame Interessenkonflikte? (Selbsteinschätzung)
			Hochschule Brandenburg							
Bothe, Dr. Lydia	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Seit 07/2014 ÄZQ, Str. des 17. Juni 106-108; 10623 Berlin	Nein
Brockamp, Dr. med. Christina	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja Schwester: Manager Pricing bei Janssen-Cilag GmbH (Johnson & Johnson)	Ja DGIM (Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin) BDI (Berufsverband Deutscher Internisten)	Nein	ÄZQ seit 01/2016 05/2012-12/2015 St. Hedwig-Krankenhaus Berlin	Nein
Buhl, Univ.-Prof. Dr. med. Roland	Ja Beratertätigkeit für AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi, Novartis, Roche und Teva	Ja Honorare für Vortragstätigkeiten: AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi, Cipla, Mundipharma, Novartis, Roche und Teva KEINE Honorare für Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autorenschaften	Ja Drittmittel an die Universitätsmedizin Mainz für Forschungsvorhaben im Rahmen klinischer Studien von Boehringer Ingelheim, GlaxoSmithKline, Novartis und Roche	Nein	Nein	Nein	Ja - Mitautor der Asthma- und COPD-Leitlinie der Deutschen Atemwegsliga in der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie, in der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie - Mitautor der Leitlinie zur (allergen-) spezifischen Immuntherapie bei IgE-vermittelten allergischen Erkrankungen der Deutschen Gesellschaft für Al-	Nein	Universitätsmedizin Mainz seit 1.5.1997	Nein

Name	1. Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit	2. Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten/ bezahlte Autorenschaften	3. Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel)	4. Eigentümerinteresse	5. Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds	6. Persönliche Beziehungen	7. Mitglied relevanter Fachgesellschaften/ Berufsverbände	8. Politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen	9. Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre	10. Ergeben sich aus diesen Punkten bedeutsame Interessenkonflikte? (Selbsteinschätzung)
							lergologie und klinische Immunologie; - Mitglied des Science Committee der Global Initiative for Asthma (GINA)			
Criée, Prof. Dr. med. Carl-Peter	Ja Wissenschaftl. Beirat: Novartis, Boehringer, Chiesi	Ja Novartis, Boehringer, Chiesi, Berlin-Chemie, Takeda	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja Mitglied DGP und Atemwegsliga	Nein	Evang. Krankenhaus Göttingen-Weende	Nein
Dalhoff, Prof. Dr. med. Klaus	Nein	Ja Honorare für nicht produktorientierte Vorträge im Rahmen gesponserter Fortbildungen (Bayer-Vital, Gilead, Novartis, Pfizer)	Nein Verbuchung von Honoraren für Teilnahme an klinischen Multicenterstudien als Leiter des Studienzentrums der eigenen Abteilung, ohne persönliche Zuwendungen	Nein	Nein	Nein	Ja DGP, AkdÄ, ERS, ATS	Nein	Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Lübeck, Pharmakologie	Nein
Deter, Prof. Dr. med. Hans-Christian	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja DKPM	Nein	Charité, Berlin Emeritus	Nein
Einhart, Dr. med. Natascha	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja DGIM	Nein	Aktuell: ÄZQ 03/2016-02/2017: Hausarztpraxis Binder Oranienburg 03/2015-	Nein

Name	1. Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit	2. Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten/ bezahlte Autorenschaften	3. Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel)	4. Eigentümerinteresse	5. Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds	6. Persönliche Beziehungen	7. Mitglied relevanter Fachgesellschaften/ Berufsverbände	8. Politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen	9. Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre	10. Ergeben sich aus diesen Punkten bedeutsame Interessenkonflikte? (Selbsteinschätzung)
									02/2016: St. Joseph Klinikum Weißensee	
Freitag, Prof. Dr. med. Michael, MPH	Ja Med.-Wiss. Beirat der DAK Gesundheit (2 Sitzungstermine /Jahr)	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja Mitglied der ständigen Leitlinienkommission der DEGAM (Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin)	Nein	Carl von Ossietzky Universität Oldenburg (seit 02/2015) Universitätsklinikum Jena (06/2008 – 01/2015) Mitarbeit in Hausarztpraxis	Nein
Gappa, Prof. Dr. med. Monika	Ja Beratertätigkeit Fa. Boehringer GSK Novartis Sanofi	Ja Vortragstätigkeit mit Honorierung durch die Firmen Abbvie, Astellas, Astra , Boehringer, Chiesi, GSK, Novartis, Pari	Ja Investigator initiated trial „Früherkennung der COPD“, Teilsponsoring durch Fa. Boehringer	Nein	Nein	Nein	Ja DGKJ; GPP, GPA, WAPPA, DGP, DGNPI, BVKJ, ERS, EAACI	Nein	Evangelisches Krankenhaus Düsseldorf	Nein
Gerstlauer, Dr. med. Michael	Ja LKP Deutschland der SL 24.14 Studie für Stallergenes France (Sicherheitsdaten zu Oralair in den ersten 30 Tagen Therapie nach Anforderung der FDA)	Ja Vortragshonorare von Novartis, GSK, ALK, Stallergenes, Gilead, AbbVie, Nutricia, Engelhard, Bencard	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja GPP, GPA, AGPAS (Schriftführer)	Nein	Klinikum Augsburg	Nein

ersetzt 2020

Name	1. Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit	2. Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten/ bezahlte Autorenschaften	3. Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel)	4. Eigentümerinteresse	5. Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds	6. Persönliche Beziehungen	7. Mitglied relevanter Fachgesellschaften/ Berufsverbände	8. Politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen	9. Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre	10. Ergeben sich aus diesen Punkten bedeutsame Interessenkonflikte? (Selbsteinschätzung)
Hamelmann, Prof. Dr. med. Eckard	Ja Wiss. Beirat: Boehringer-Ingelheim, Novartis, ALK , Leti, Bencard	Ja Vorträge: Boehringer-Ingelheim, Novartis, ALK , Stallergenes, Bencard	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja Mitglied: DGP, GPP, DGKJ Vorstandmitglied: GPA, DGAKI	Nein	2014-jetzt: Evangelisches Klinikum Bethel 2008-2014: Kath. Klinikum Bochum	Nein
Hein, Dr. med. Holger	Ja Data Safety Monitoring Board Fa. Desitin seit 03/2018	Ja Fa. Boehringer, Qualitätszirkel Reinbek 2018 Fa Nightbalance: Vortrag, Vorsitz Kongress 2018	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja DGSM	Nein	Selbstständig seit 13 Jahren	Nein
Hellmann, Dr. Andreas	Ja KBV: Mitglied VV, Ausschüsse KVB: Mitglied VV, Ausschüsse BLÄK: Deligierter Ärztetag BÄK: Vorstand Akademie, Deligierter Ärztetag, medInfo WINPNEU: Versorgungsforschung Dänisches Konsulat 25.02.2015: advisory board	Ja Allergopharma 25.02.2017/ 10.06.2017/ 15.07.2017): Schulung von MFA bez. Allergologie Novartis 01.02.2015: Vortrag	Ja Institut für Lungenforschung 2017: Daccord Studie	Nein	Nein	Nein	Ja Permanent: Berufsverband der Pneumologen Bayern, Ehrenvorsitz Deutsche Gesellschaft für Pneumologie: Mitglied DFFP: stellv. Vorsitzender BD Internisten: Mitglied Bundesverband der Belegärzte: stellv. Vorsitz Pneumomed. E.G.: Vorstand	Ja Versorgungsforschung Federführende Beteiligung an Fortbildungen/ Ausbildungsinstituten: Pneumologische Schlaglichter 2015-2017 Pneumologische Praxistage 2015-2017	Selbstständig, Praxis	Nein
Hering, Dr. med.	Ja Fa. Marpinion –	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja DGP, Leitlinie	Nein	Selbstständig in eigener Praxis	Nein

Name	1. Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit	2. Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten/ bezahlte Autorenschaften	3. Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel)	4. Eigentümerinteresse	5. Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds	6. Persönliche Beziehungen	7. Mitglied relevanter Fachgesellschaften/ Berufsverbände	8. Politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen	9. Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre	10. Ergeben sich aus diesen Punkten bedeutsame Interessenkonflikte? (Selbsteinschätzung)
Thomas	Elektron. Fortbildg.						Tabakentwöhnung bei COPD			
Hosemann, Univ.- Prof. Dr. med. habil. Werner	Ja - Fa. Storz, (Fa. Medtronic) - diverse Gutachtertätigkeit für Versicherungen	Ja divers, als Beispiele: - als Leiter einer Fortbildungsserie in Berlin, die von unterschiedlichen Firmen unterstützt wird - Vortragstätigkeiten, die von verschiedenen Firmen finanziert werden	Ja divers, als Beispiele: - als Ausrichter der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie - Als Leiter einer wissenschaftlichen Abteilung	Nein	Nein	Nein	Ja Deutsche Gesellschaft für HNO	Nein	Land Mecklenburg-Vorpommern	Nein
Kainer, Prof. Dr. univ. Franz	Nein	ja 2015: Behring, Vorsitz Perinatalkongress, Gerinnungsdiagnostik 2014: GE-Vortrag, Risiken im III Trimenon, Frauenklinik Tübingen 2013:VIFOR Pharma, Vortrag Anästhesiekongress Nürnberg, Anämiediagnostik 2012:GE-Vortrag; Frauen-	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja DGGG, DGPM, DIVI Leitlinienkoordinator Geburtshilfe	Nein	Diakonie Neuendettelsau; Klinik Hallerwiese Nürnberg; LMU München	Nein

Name	1. Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit	2. Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten/ bezahlte Autorenschaften	3. Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel)	4. Eigentümerinteresse	5. Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds	6. Persönliche Beziehungen	7. Mitglied relevanter Fachgesellschaften/ Berufsverbände	8. Politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen	9. Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre	10. Ergeben sich aus diesen Punkten bedeutsame Interessenkonflikte? (Selbsteinschätzung)
		klinik. Tübingen zu Evidenzbasierter Medizin								
Kaufmann, Jan	Nein	Ja Hochschule Fresenius seit 01/2014	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja AG Atemphysiotherapie/ Deutscher Verband der Physiotherapie (ZVK) e.V. seit 01/2010 Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsm,edizin e.V. seit 01/2006 Buteyko Deutschland - Arbeitsgemeinschaft von AtemlehrerInnen und Förderern e.V. seit 04/2011	Ja wissenschaftlich: körperliches Training und Atemphysiotherapie bei pneumologischen Erkrankungen klinisch: Rehabilitation bei pneumologischen Erkrankungen seit 01/2003 Federführende Beteiligung an Fortbildungen: Fortbildungsreihe „Atemphysiotherapie“ der AG Atemphysiotherapie seit 01/2015	Atem-Reha GmbH, Jungestr. 10, 20535 Hamburg: Leitender Physiotherapeut	Nein
Klimek, Prof. Dr. med. Ludger	Ja Allergopharma, Advisory Board Allergologie; MEDN/Mylan, Advisory Board Anaphylaxie; HAL Allergie, Advisory Board Allergie	Ja Für Vortrags- oder Schulungstätigkeit: Allergopharma, Allergologie; ALK Abelló, Allergologie; HAL Allergie, Al-	Ja Allergologie/Immuntherapie: Allergopharma; ALK Abelló, Allergy Therapeutics, Stallergenes, Quintiles, HAL	Nein	Nein	Nein	Ja AeDA, DGHNO, Deutsche Akademie für Allergologie und klinische Immunologie, HNO-BV, GPA, EAACI	Nein	Leiter des Zentrums für Rhinologie und Allergologie, Wiesbaden	Nein

Name	1. Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit	2. Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten/ bezahlte Autorenschaften	3. Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel)	4. Eigentümerinteresse	5. Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds	6. Persönliche Beziehungen	7. Mitglied relevanter Fachgesellschaften/ Berufsverbände	8. Politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen	9. Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre	10. Ergeben sich aus diesen Punkten bedeutsame Interessenkonflikte? (Selbsteinschätzung)
		lerglogie; MEDN/Mylan, Allergologie; LETI Pharma, Allergologie	Allergie, LETI Pharma, Sanofi, Astra zenica							
Klose, Dr. Petra	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja Gesellschaft für Phytotherapie	Nein	Kliniken Essen-Mitte	Nein
Köhler, Dr. med. Michael	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja Einfaches Mitglied in der DGP	Nein	(Teilzeit-) Redakteur unserer Patientenzeitschrift „Luftpost“ für Herrn Sascha Piprek, SP Medienservice	Nein
Kopp, Prof. Dr. med. Matthias	Ja Mundipharma, Advisory Board Meda, Advisory Board Novartis, Advisory Board Allergopharma, Advisory Board	Ja Abric; Allergopharma GmbH, Novartis Pharma GmbH, Meda Pharma GmbH, Infectopharm, Chiesi	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja Gesellschaft Pädiatrische Pneumologie (GPP) DGKJ	Nein	Universität zu Lübeck, UKSH	Nein
Kraus, Univ.-Prof. Dr. med. Thomas	Ja 3-5 Gutachten pro Jahr im BK-Verfahren für Unfallversicherungen	Nein Nicht zum Thema Asthma	Nein Nicht zum Thema Asthma	Nein	Nein	Nein	Ja DGAUM	Nein	RWTH Aachen	Nein
Langhorst, Prof. Dr. med. Jost	Nein	Ja Vortragshonorar: Falk Foundation,	Ja Forschungsgrant: TechLab,	Nein	Nein	Nein	Ja Leitlinienbeauftragter der Ge-	Nein	Kliniken Essen-Mitte	Nein

Name	1. Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit	2. Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten/ bezahlte Autorenschaften	3. Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel)	4. Eigentümerinteresse	5. Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds	6. Persönliche Beziehungen	7. Mitglied relevanter Fachgesellschaften/ Berufsverbände	8. Politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen	9. Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre	10. Ergeben sich aus diesen Punkten bedeutsame Interessenkonflikte? (Selbsteinschätzung)
		MSD, Repha; Autorenhonorar: CGC	Falk Fundation				sellschaft für Phytotherapie (AWMF-Mitglied) und der deutschen Gesellschaft für Naturheilkunde			
Lepper, Prof. Dr. med. Philipp	Nein	Nein	Nein	Ja Patent auf Kanüle im Bereich extrakorporaler Lungenersatz	Nein	Nein	Nein	Nein	Universitätskliniken des Saarlandes	Nein
Lommatzsch, Prof. Dr. med. habil. Marek	Ja Prof. Lommatzsch leistete Beratertätigkeiten für die Firmen Allergopharma, Astra Zeneca, Berlin-Chemie, Boehringer-Ingelheim, GSK, Novartis, TEVA, UCB.	Ja Prof. Lommatzsch erhielt Honorare für Vorträge von den Firmen ALK Abelló, Allergopharma, Astra Zeneca, Bencard, Berlin-Chemie, Boehringer-Ingelheim, Boston Scientific, Chiesi, GSK, Janssen-Cilag, MSD, Mundipharma, Novartis, Nycomed/Takeda, TEVA, UCB.	Ja Prof. Lommatzsch erhielt Forschungszuwendungen im Rahmen eines „Investigator initiated trials“ von der Firma GSK	Nein	Nein	Nein	Ja DGP DGAKI	Nein	Universitätsmedizin Rostock	Nein
Martin, Dr. phil. nat. Eric	Nein (Mitglied des wissenschaftlichen Beirats der Bundesapothe-	Ja Aktuell (in den letzten drei Jahren) Seminare für die Firma In-	nein	Nein	Ja STADA AG (von bisheriger Apothekeninhaberin/Verpächterin	Nein	Ja Mitglied der Arzneimittelkommission der Deutschen Apo-	Nein	Selbstständig seit 1996 (Hubertus-Apotheke Marktheidenfeld)	Nein

Name	1. Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit	2. Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten/ bezahlte Autorenschaften	3. Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel)	4. Eigentümerinteresse	5. Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds	6. Persönliche Beziehungen	7. Mitglied relevanter Fachgesellschaften/ Berufsverbände	8. Politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen	9. Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre	10. Ergeben sich aus diesen Punkten bedeutsame Interessenkonflikte? (Selbsteinschätzung)
	kerkammer = Körperschaft des öffentlichen Rechts, kein Unternehmen)	fectopharm, Heppenheim in Zusammenarbeit mit dem regionalen Apothekerverein (Asthma bei Kindern; gemeinsam mit einem Kinder-Pneumologen; keine Mitsprache bei inhaltlicher Gestaltung). Sonst ausschließlich Vortragstätigkeit für Kammern, Hochschule oder Fachgesellschaften.			im Rahmen des Erwerbs der Apotheke übernommen)		theker AMK Mitglied der Atemwegsliga			
Nothacker, Dr.med. Monika	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja Deutsches Netzwerk evidenzbasierte Medizin, Sprechering FG Leitlinien Guidelines International Network, Chair Performance Measures Working Group Deutsche Krebsgesellschaft	Nein	AWMF seit 09/2012 ÄZQ bis 06/2012	Nein
Nowak,	Ja	Ja	Ja	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Klinikum Univer-	Nein

Name	1. Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit	2. Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten/ bezahlte Autorenschaften	3. Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel)	4. Eigentümerinteresse	5. Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds	6. Persönliche Beziehungen	7. Mitglied relevanter Fachgesellschaften/ Berufsverbände	8. Politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen	9. Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre	10. Ergeben sich aus diesen Punkten bedeutsame Interessenkonflikte? (Selbsteinschätzung)
Prof. Dr. med. Dennis	Gutachterliche Tätigkeit für Unfallversicherungsträger und Sozialgerichte. Advisory Board Pfizer (Champix) allerdings nicht teilgenommen.	Mehrere Vorträge für Mundipharma (ohne Medikamentenbezug, sondern über Berufskrankheiten/arbeitsbedingte Gesundheitsstörungen), MedInfo (Gutachtenkurse), RG Gräfelfing (Fortbildungsveranstaltung für Betriebsärzte)	Drittmittel-Forschungsprojekte der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung		Ich besitze Fonds mit Anteilen der Pharma-Industrie, u.a. Apo Medical Balance R, Apo Medical Opportunities	Ich weiß nicht, ob mit formal Vertretungsberechtigten, jedenfalls mit diversen Forschungs- und Marketing-Mitarbeitern von pharmazeutischen Unternehmen	DGP, DGAUM	Nein, da es mir in der NVL Asthma im wesentlichen um den Teil „Asthma und Arbeit“ geht, bei dem Interessenkonflikte (außer Gutachtertätigkeit) praktisch keine Rolle spielen	sität München	
Ochmann, Dr. Uta	Ja Beratung Fa Roche zu arbeitsmedizinischen Fragestellungen bezüglich Stretavidin, Zeitraum 01.07.2017 bis 21.12.2018	Ja Honorar und Reisekosten für Vorträge / Schulungen: RG Gesellschaft für Information und Organisation mbH, wikonect GmbH Boehringer Ingelheim. Beyen Consult GmbH, ALK-Abello Arzneimittel GmbH	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja Deutsche Gesellschaft für Arbeits- und Umweltmedizin (DGAUM)	Nein	Klinikum der Universität München, LMU	Nein
Orth, Prof. Dr. med. Maritta	Nein	Ja: BDU-Kurs, Vorträge für Fa. Heinen und Löwenstein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja: Deutsche Gesellschaft für Pneumologie, Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung	Nein	Theresienkrankenhaus Mannheim	Nein

Name	1. Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit	2. Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten/ bezahlte Autorenschaften	3. Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel)	4. Eigentümerinteresse	5. Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds	6. Persönliche Beziehungen	7. Mitglied relevanter Fachgesellschaften/ Berufsverbände	8. Politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen	9. Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre	10. Ergeben sich aus diesen Punkten bedeutsame Interessenkonflikte? (Selbsteinschätzung)
							und Schlafmedizin			
Pfeiffer-Kascha, Dorothea	Nein	Ja Mitarbeiterschulungen und Kolloquium der Firma R.Cegla; Vortragshonorar 2014 Firma PARI; Interview-Honorar 2015 Firma Pohl & Boskamp	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja Deutsche Gesellschaft für Pneumologie u. Beatmungsmedizin e.V, Deutsche Atemwegsliga Deutscher Verband für Physiotherapie (ZVK) e.V.	Nein	Selbstständig (Physiotherapie-Praxis Röske, Wuppertal)	Nein
Reiter, Prof. Dr. Karl	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja: Mitglied in folgenden Fachgesellschaften: GPP, GNPI, ATS, ESPNIC	Nein	LMU München, Universitätsklinik am Dr. von Haunerschen Kinderspital	Nein
Schaefer, Corinna, M.A.	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja: DNEbM	Nein	ÄZQ	Nein
Schäfer, Prof. Dr. med. Harald	Ja Boehringer Ingelheim 05/2015-10/2017: Arzneimittel	Ja Novartis 02/2015-10/2017 Astra Zeneca 04/2015 Boehringer 05/2015-10/2017 Berlin Chemie 07-09/2014 Themenbezug bei allen: Arzneimittel	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja Klinisch: Pneumologie seit 1995 Federführende Beteiligung an Fortbildungen: Veranstaltung von Fortbildungsveranstaltungen zum Thema Pneumologie seit 1996	SHG Kliniken Völklingen Chefarzt und Ärztlicher Direktor	Nein

Name	1. Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit	2. Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten/ bezahlte Autorenschaften	3. Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel)	4. Eigentümerinteresse	5. Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds	6. Persönliche Beziehungen	7. Mitglied relevanter Fachgesellschaften/ Berufsverbände	8. Politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen	9. Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre	10. Ergeben sich aus diesen Punkten bedeutsame Interessenkonflikte? (Selbsteinschätzung)
Schneider, Univ.-Prof. Dr. med. Antonius	Ja Ca. 5 Gespräche mit dem Hersteller eines FENO-Messgerätes (Aerocrine). Aerocrine hatte mir vor einigen Jahren gegen vergünstigte Miete ein FENO-Messgerät zur Verfügung gestellt, darüber hinaus drei Messköpfe zum Einkaufspreis überlassen. Ansonsten keinerlei finanzielle Zuwendungen. Lediglich Kommunikation aus Forschungsinteresse.	Ja Schulungsseminare für Ärzte zu DMP Asthma und COPD, im Auftrag der Kassenärztlichen Vereinigung Bayern	Ja Zum 01.02.2018 Forschungsförderung der Firma Ganshorn (Hersteller von Spirometern und Bodyplethysmographen); Drittmittelförderung, ohne eigene finanzielle Vorteile Titel der Studie: „Diagnostic accuracy of capnovolumetry for the identification of airway obstruction - results of a diagnostic study in ambulatory care“	Nein	Nein	Nein	Ja Mitglied DEGAM	Ja Vorsitzender und Gründer der „Deutschen Forschungsgruppe Pneumologie in der Primärversorgung“ (www.dfpp.org) Darüber hinaus hohes Interesse an diagnostischen Studien, um Asthma bronchiale besser diagnostizieren oder den Verlauf einschätzen zu können – mit Schwerpunkt Fraktioniertes exhaliertes Sickstoffmonoxid (FENO)	Klinikum rechts der Isar/ TU München	Nein
Schorr, Dr. Susanne	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja DNEbM	Nein	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ) seit Mai 2013; davor: Deutsches Arzneiprüfungsinstitut (DAPI), Bundesvereinigung deutscher Apothekerverbände	Nein

Name	1. Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit	2. Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten/ bezahlte Autorenschaften	3. Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel)	4. Eigentümerinteresse	5. Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds	6. Persönliche Beziehungen	7. Mitglied relevanter Fachgesellschaften/ Berufsverbände	8. Politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen	9. Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre	10. Ergeben sich aus diesen Punkten bedeutsame Interessenkonflikte? (Selbsteinschätzung)
									(ABDA)	
Schüler, Sabine	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja Berlin-Brandenburgische Gesellschaft für Herz- und Kreislauferkrankungen e.V. (BBGK e.V.)	Nein	Seit 02/2017: ÄZQ 01/2016-12/2016: Bezirksamt Neukölln; Gesundheitsamt 11/2012-04/2014: Medical Park Berlin Humboldtmühle, Abteilung Orthopädie und Unfallchirurgie	Nein
Schultz, Dr. med. Konrad	Ja Berlin Chemie, MSD, Mundipharma, Novartis 12/2018: 1 Advisory Board Treffen Fa. Sanofi-Aventis 1/2019: 1 Advisory Board Treffen Fa. GSK	Ja Berlin Chemie, MSD, Mundipharma, Novartis, Boehringer, Almiral, AstraZeneca, Grifols, Takeda	Ja Finanzielle Förderung der EPRA-Studie über die DRV Bayern Süd (keine persönlichen finanziellen Zuwendungen)	Nein	Nein	Nein	Ja DGPMR, DGP, DGRW, DGAK BdP (Berufsverband der Pulmologen in Deutschland) BDI (Berufsverband Deutscher Internisten) Berufsverband der Rehabilitationsärzte Deutschlands	Nein	Klinik Bad Reichenhall der DRV Bayern Süd	Nein
Schulz, Prof. Dr. rer. nat. Martin	Nein	Ja Vortragshonorare Landesapothekerkammern und -verbände. Pharmazeutische Zeitung/Govi Ver-	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja Geschäftsführer von ABDA/BAK/DAV; Vorsitzender der Arzneimittelkommission der Deutschen Apo-	Nein	ABDA-Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände e.V., Berlin	Nein

Name	1. Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit	2. Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten/ bezahlte Autorenschaften	3. Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel)	4. Eigentümerinteresse	5. Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds	6. Persönliche Beziehungen	7. Mitglied relevanter Fachgesellschaften/ Berufsverbände	8. Politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen	9. Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre	10. Ergeben sich aus diesen Punkten bedeutsame Interessenkonflikte? (Selbsteinschätzung)
		lag, Deutsche Pharmazeutische Gesellschaft, Österreichische Apothekerkammer, BVKA, MSD, IQPC					theker (AMK); Mitglied ESC/DGK, DDG, DNEbM			
Schuster, Prof. Dr. med. Antje	Ja Beratertätigkeit Advisory Board „Hausstaubmilbenallergie“ 2015, Fa. ALK-Abelló Beratertätigkeit Advisory Board „Pädiatrische Pneumologie“ 2013, Fa. ALK-Abelló Beratertätigkeit Advisory Board „GRAZAX Asthma Präventionsstudie“ 2016, ALK-Abelló Beratertätigkeit Fa. Circassia zu „FeNO“ 2018 Beratertätigkeit zum Thema „Schweres Asthma bei Kindern“, Fa. GlaxoSmithKline	Ja Vortragshonorare von folgenden Firmen erhalten: ALK-Abelló, Düsseldorf Congress Veranstaltungsgesellschaft, Forest Industries, HAL-Allergie, InfectoPharm, med update, RG Gesellschaft für Information und Organisation Vortragshonorare: Fa. Allergopharma, Fa. Boehringer Ingelheim	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja Vorstand Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie, GPP (Präsidentschaft 2015-2018); Kooptiertes Vorstandsmitglied Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie, GPA, 2015-2018; Mandatsträgerin der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ)	Nein	Universitätsklinikum Düsseldorf (seit 1983)	Nein

Name	1. Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit	2. Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten/ bezahlte Autorenschaften	3. Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel)	4. Eigentümerinteresse	5. Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds	6. Persönliche Beziehungen	7. Mitglied relevanter Fachgesellschaften/ Berufsverbände	8. Politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen	9. Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre	10. Ergeben sich aus diesen Punkten bedeutsame Interessenkonflikte? (Selbsteinschätzung)
Schwarz, Dr. Sabine	Nein	Ja Vortrag für den Verein für Fort- und Weiterbildung in der Gastroenterologie c/o Medizinische Hochschule Hannover; Vortrag für die KBV-Akademie	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja DNEbM	Nein	ÄZQ	Nein
Seiler, Dr. med. Frederik	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja: DGIIN, DGP	Nein		Nein
Siegert, Svenja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	ÄZQ	Nein
Spindler, Dr. med. Thomas	Ja Mundipharma: Advisory Board Flutiform 2014	Ja GSK: Inhalationsseminare für Praxen	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja BVKJ: AWMF-Leitlinie Tuberkulose im Kindes- und Jugendalter; SGPP DGKJ, GPP GPA, ERS	Nein	Hochgebirgsklinik Davos	Nein
Taube, Prof. Dr. Christian	Ja Beratung jedoch ohne persönliche Vergütung: Boehringer Ingelheim, Astra Zeneca, Sanofi, GSK, Novartis, Chiesi	Ja Vortragstätigkeit jedoch ohne persönliche Vergütung: Boehringer Ingelheim, Astra Zeneca, Sanofi, GSK, Novartis, Chiesi,	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja DGAKI Generalsekretär, DGP Sprecher Sektion Allergologie/ Immunologie	Nein	Universitätsmedizin Essen – Ruhrlandklinik, University Leiden Medical Center	Nein

© äzq 2020

Name	1. Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit	2. Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten/ bezahlte Autorenschaften	3. Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel)	4. Eigentümerinteresse	5. Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds	6. Persönliche Beziehungen	7. Mitglied relevanter Fachgesellschaften/ Berufsverbände	8. Politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen	9. Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre	10. Ergeben sich aus diesen Punkten bedeutsame Interessenkonflikte? (Selbsteinschätzung)
		Berlin Chemie								
Tholen, Dipl. Geogr. Reina (3. Auflage)	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja Physio Deutschland, Deutscher Verband für Physiotherapie (ZVK) e.V.	Nein	Physio Deutschland, Deutscher Verband für Physiotherapie (ZVK) e.V.	Nein
Vader, Isabell MPH	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja Mitglied Marburger Bund	Nein	- seit 11/2015: ÄZQ - 05-10/2015: TU Berlin, Fachgebiet Management im Gesundheitswesen (drittmittelfinanziert durch BMBF) - 09/2013-09/2014: evang. Krankenhaus Königin Elisabeth Herzberge Berlin - 05-08/2013: Wissenschaftliches Institut der AOK	Nein
Virchow, Prof. Dr. med. Johann-Christian	Ja, ALK-Abelló, Allergopharma, Avontec, Boehringer-Ingelheim, Cipla, Chiesi, Essex/Schering-Plough, GSK,	Ja ALK-Abelló, Allergopharma, AstraZeneca, Avontec, Bayer, Bencard, Bionorica, Boehringer-Ingelheim, Cipla, Chiesi, Es-	Ja Deutsche Forschungsgesellschaft, Land Mecklenburg-Vorpommern, GSK, MSD	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Universitätsmedizin Rostock, Land Mecklenburg-Vorpommern	Nein

Name	1. Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit	2. Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten/ bezahlte Autorenschaften	3. Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel)	4. Eigentümerinteresse	5. Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds	6. Persönliche Beziehungen	7. Mitglied relevanter Fachgesellschaften/ Berufsverbände	8. Politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen	9. Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre	10. Ergeben sich aus diesen Punkten bedeutsame Interessenkonflikte? (Selbsteinschätzung)
	Janssen-Cilag, Leti, MEDA, Merck/MSD, Mundipharma, Novartis, Regeneron, Revotar, Roche, Sanofi-Aventis, Sandoz-Hexal, TEVA, UCB/Schwarz-Pharma und möglicherweise andere	sex/Schering-Plough, GSK, Janssen-Cilag, Leti, MEDA, Merck/MSD, Mundipharma, Novartis, Nycomed/Altana, Pfizer, Revotar, Sandoz-Hexal, Stallergens, TEVA, UCB/Schwarz-Pharma, Zydus/Cadila und möglicherweise andere								
Vogelberg, Prof. Dr. med. Christian	Ja Wiss. Beirat (Advisory Board ALK-Abelló – einmalig; Boehringer Ingelheim – einmal/Jahr; Engelhard Arzneimittel - jährlich)	Ja Vortragshonorar von Novartis Pharma, ALK-Abelló, GSK, Engelhard Arzneimittel, Allergopharma, PARI	Ja Drittmittel von Boehringer Ingelheim, ALK-Abelló im Rahmen von Industriestudien	Nein	Nein	Nein	Ja Vorsitzender der Gesellschaft Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin (GPA), Vorsitzender der Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Pneumologie und Allergologie (APPA), Mitglied der Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI), Mitglied der	Nein	Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der TU Dresden	Nein

Name	1. Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit	2. Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten/ bezahlte Autorenschaften	3. Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel)	4. Eigentümerinteresse	5. Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds	6. Persönliche Beziehungen	7. Mitglied relevanter Fachgesellschaften/ Berufsverbände	8. Politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen	9. Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre	10. Ergeben sich aus diesen Punkten bedeutsame Interessenkonflikte? (Selbsteinschätzung)
							Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ), Mitglied der European Respiratory Society			
Weber, PD Dr. med Cora	Ja Bayer 02/2017-02/2019 Thema: Pain Endometriosis Empfänger: institutionell	Ja - Bayer, 18. BNK Jahreskongress, Vortrag 17.06.2017 Thema: Psychokardiologie Empfänger: institutionell - Servier Telefon-Hörer-Aktion 15.03.2018 Thema: Depression Telefonberatung Empfänger: persönlich - 16. November 2018: von Servier organisierter Vortrag zum Thema Psychokardiologie bei dem Symposium "Herzensangelegenheiten - von der Hypertonie zur Herzin-	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja - American Psychosomatic Society; seit 2004 - Deutsches Kollegium für Psychosomatische Medizin DKPM e.V.; seit 2002 - Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Medizin und Ärztliche Psychotherapie e.V.; seit 2002 - Bundesverband der Fachärzte für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie e.V., Wiss. Beirat; seit 2014 - Dt. Gesellschaft für Kardiologie-Herz-u. Kreislauffor-	Ja Klinisch: Psychokardiologie, Herzratenvariabilität, Salzsensivität, Bluthochdruckregulation, Schmerz, internistische Psychosomatik Akademisch: - Psychokardiologie, Dozentin Dt. Gesellscahft für Kardiologie, Curriculum Psychosomatische Grundversorgung - Akademie für psychosom. Medizin und Psychotherapie, Berlin Dozentin; seit 2012	Psychosomatische Medizin und Psychotherapie, Chefärztin der Fachabteilung innere Medizin (Fachärztin/ i.R. psychosomat. Medizin); seit 1.1.18	Nein

Name	1. Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit	2. Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten/ bezahlte Autorenschaften	3. Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel)	4. Eigentümerinteresse	5. Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds	6. Persönliche Beziehungen	7. Mitglied relevanter Fachgesellschaften/ Berufsverbände	8. Politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen	9. Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre	10. Ergeben sich aus diesen Punkten bedeutsame Interessenkonflikte? (Selbsteinschätzung)
		suffizienz" Empfänger: institutionell					schung e.V.; seit 2017			
Weber, Dr. Michael	Ja Bencard Allergie GmbH 2015: Themenbezug Allergie	Ja Novartis 2015-2017, Boehringer 2015-2018, Glaxo 2015-2016, Astra 2015-2016, MedInfo 2015-2018 Themenbezug für alle: Medikamente	Ja Novartis 2015-2018: kein Themenbezug da MS-Medikament	Nein	Nein	Nein	Ja Berufsverband der Pneumologen, Bundesverband bis 2017 Berufsverband der Pneumologen, Bayern Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin Deutsche Forschungsgruppe Pneumologie in der Primärversorgung e.V. (DFPP)	Nein	Niedergelassener Pneumologe in Praxis 1992-2018 Seit 1.1.2019 als angestellter Arzt in meiner alten Praxis	
Worth, Prof. Dr. Heinrich	Ja Advisory Boards: AstraZeneca, Berlin-Chemie, Novartis, Klosterfrau, Bionorica, GSK, Takeda, Chiesi	Ja Novartis, Berlin-Chemie, Klosterfrau, Boehringer, GlaxoSmithKline, Bayer, Pfizer	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin, Deutsche Atemwegsliga, Berufsverband der Pneumologen, Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin	Nein	Bis 2014: Klinikum Fürth Ab 1.1.2015 Tätigkeit in Praxis Drs Kellermann//Bily, Facharztforum Fürth	Nein

Externer Experte ohne Stimmberechtigung, 3. Auflage

Name	1. Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit	2. Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten/ bezahlte Autorenschaften	3. Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel)	4. Eigentümerinteresse	5. Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds	6. Persönliche Beziehungen	7. Mitglied relevanter Fachgesellschaften/ Berufsverbände	8. Politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen	9. Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre	10. Ergeben sich aus diesen Punkten bedeutsame Interessenkonflikte? (Selbsteinschätzung)
Scheuch, Dr. Gerhard (externer Experte)	Ja Mundipharma, Boehringer Ingelheim, Vectura, Sterna	Ja Mundipharma, Boehringer Ingelheim, Novartis, Vectura, Bayer, Chiesi	Nein	Ja AKITA, FOX	Ja Vectura	Nein	Nein	Nein	GS-Bio-Inhalatoren GmbH, Vectura	Ja Stimmenenthaltung bei Fragen zu Vectura Systemen

ersetzt durch 4. Auflage, Version 1

Anhang 1.3 Stimmenthaltungen bei der Konsensuskonferenz, 3. Auflage

Empfehlung/Statement (Nummerierung siehe Konsultationsfassung)	**Anzahl Enthaltungen aufgrund von Interessenkonflikten**
2-6	1
2-7	1
Abbildung 2* (Stufenschema Erwachsene)	9
Abbildung 3* (Stufenschema Kinder und Jugendliche)	4
4-26	8
4-27	4
4-28	8
4-30	7
4-39	1
4-32/ 4-47	10
4-33*	7
4-34/4-48	9
4-35	8
4-36	9
4-37/4-49	7
4-38	1
4-44	6
4-50	2
* erneute Abstimmung nach der Konsultationsphase (Details siehe Anhang 10)	

Anhang 1.4 Stimmenthaltungen bei der Konsensuskonferenz, 4. Auflage

Empfehlung/Statement (Nummerierung siehe Konsultataionsfassung)	**Anzahl Enthaltungen aufgrund von Interessenkonflikten**
Stufe 5 der Abbildung 4 (Stufenschema Erwachsene)	8
4-35	7
Stufe 6 der Abbildung 5 (Stufenschema Kinder und Jugendliche)	5

Anhang 2 Endpunktgraduierung

Sammlung der Endpunkte in der Auftaktsitzung

- Asthmakontrolle
- Anzahl der Hospitalisierungen
- Mortalität
- Anzahl der Arztkontakte
- Lebensqualität
- Asthmaschweregrad
- Nebenwirkungen (UAW)
- Adhärenz

ersetzt durch Fassung 2020

- Angst
- Selbstwirksamkeit
- Atemmuster (breathing pattern)
- Arbeitsunfähigkeit/Schulfehltage
- Erwerbsunfähigkeit

Ergänzende Asthmakontrollparameter

- Symptome
- Einschränkung der Aktivitäten im Alltag
- nächtliche Symptome/nächtliches Erwachen
- Einsatz von Bedarfsmedikation
- Notfallbehandlungen
- Lungenfunktion (PEF oder FEV1)
- Anzahl der Exazerbationen pro Woche

Anhang 3 Recherchestrategien: 3. Auflage

Anhang 3.1 Leitlinien

Recherchestrategie

Die strukturierte Leitlinienrecherche wurde vom 21. bis 29. Januar 2016 durchgeführt. Es wurden Leitlinien zu Asthma gesucht. Recherchestrategie und -vokabular richteten sich nach den Möglichkeiten der jeweiligen Recherchequelle, wurden entsprechend modifiziert und sind nachfolgend dargelegt. Die Suche umfasst Dokumente in deutscher und englischer Sprache.

Leitliniendatenbanken

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)

Leitliniensuche unter www.awmf.org/leitlinien/leitlinien-suche.html
Keyword: Asthma

Guidelines International Network (G-I-N)

www.g-i-n.net/library/international-guidelines-library
Advanced Search Guideline Library Mesh-Term nach “Asthma”

National Guideline Clearinghouse (NGC)

www.guideline.gov/index.aspx
Keyword: „asthma“ AND „bronchial“

Canadian Medical Association Guidelines Infobase (CMA)

www.cma.ca/en/Pages/cpg-advanced-search.aspx
Keyword: (Include search in abstract) asthma

Leitlinien-Seiten einzelner fachübergreifender und fachspezifischer Anbieterorganisationen

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)

Leitliniensuche unter www.nice.org.uk/guidance: asthma im Filter: guidance, 01/2011-06/2016, Reiter „published“

Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)

Sichtung der Liste Guidelines by topic Respiratory Medicine unter www.sign.ac.uk/guidelines/published

Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI)

Sichtung der Liste der Leitlinien unter www.icsi.org/guidelines__more/find_guidelines

erselZI durch 4. Auflage, Version vom 7. September 2020

World Health Organization (WHO)

Sichtung der WHO Leitlinien unter www.who.int/publications/guidelines/atoz/en

European Respiratory Society (ERS)

Sichtung der Leitlinien unter www.ers-education.org/guidelines.aspx

British Thoracic Society (BTS)

Sichtung der British Thoracic Society unter www.brit-thoracic.org.uk/guidelines-and-quality-standards

Global Initiative for Asthma (GINA)

Sichtung der Global Initiative for Asthma (GINA) unter www.ginasthma.org

Deutsche Atemwegsliga

Sichtung der Leitlinien unter www.atemwegsliga.de/empfehlungen-positionspapiere.html

Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin (DEGAM)

Sichtung der Leitlinien unter www.degam.de/leitlinien-51.html

Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI)

Sichtung der Leitlinien unter www.dgaki.de/leitlinien/aktuelle-leitlinien

Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP)

Sichtung der Leitlinien unter www.pneumologie.de

Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ)

Sichtung der Leitlinien unter www.dgkj.de/wissenschaft/leitlinien

Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Allergologie und Pneumologie Süd (AGPAS)

Sichtung der Leitlinien unter www.agpas.de/leitlinien

Arzneimittelkommission der Ärzte (AkdÄ)

Leitliniensuche unter www.akdä.de nach „asthma“ mit Eingrenzung „Therapieempfehlung“

Schweizerische Gesellschaft für Pneumologie

Sichtung nach Leitlinien unter www.pneumo.ch/de/kommissionen-und-arbeitsgruppen/arbeitsgruppe-asthma/unterlagen.html

American Academy of Allergy, Asthma &Immunology/ The American College of Allergy, Asthma &Immunology (AAAAI/ACAAI)

Sichtung der ECNP-Guidelines unter www.allergyparameters.org/published-practice-parameters/alphabetical-listing/asthma-download

American Association for Respiratory Care (AARC)

Sichtung der Leitlinien unter www.rcjournal.com/cpgs/#expert nach „asthma“

American Collage of Chest Physicians

Leitliniensuche unter www.chestnet.org nach „asthma“ mit Filter „clinical ressources“

National Heart, Lung and Blood Institute

Sichtung des NHLBI unter www.nhlbi.nih.gov/health-pro/guidelines/current

Australian Clinical Practice Guidelines (ACPC)

ersetzt durch 4. Auflage, Version 1 am 7. September 2020

Leitliniensuche im “guideline portal search by guideline ID” unter www.clinicalguidelines.gov.au nach “asthma“

Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy (ASCIA), AUS

Sichtung der Leitlinien unter www.allergy.org.au/health-professionals/papers

Lung Foundation Australia

Sichtung der Leitlinien unter lungfoundation.com.au/health-professionals/guidelines

National Asthma Council Australia

Sichtung der Leitlinien unter www.nationalasthma.org.au/health-professionals

Royal Australasian College of General Practitioners

Sichtung der Leitlinien unter www.racgp.org.au/your-practice/guidelines

Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology

Sichtung der Sektion Asthma nach Leitlinien unter csaci.ca/asthma

Canadian Thoracic Society

Sichtung der Leitlinien unter www.respiratoryguidelines.ca/guideline/asthma#guidelines-and-standards

Identifizierte Leitlinien

Eingeschlossenen Leitlinien

Titel Suchergebnis	Land	Kommentar	DELBI Domäne 3	DELBI Domäne 6
British guideline on the management of Asthma. revised 2016	UK	Quellleitlinie der 2. Auflage der NVL Asthma	0,62	0,83
Global strategy for Asthma management and prevention. 2017 update	US	Quellleitlinie der 2. Auflage der NVL Asthma	0,48	0,33
S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit Asthma	DE	Referenzleitlinie	S2k	1
International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. 2014	US	Referenzleitlinie	0,52	0,67
Tabakrauch, schädlicher und abhängiger: Screening, Diagnostik und Behandlung. 2015	DE	Referenzleitlinie	0,81	0,83
(Allergen-) spezifische Immuntherapie bei IgE vermittelten allergischen Erkrankungen 2014	DE	Referenzleitlinie	S2k	0,83
Spirometrie 2015	DE	Referenzleitlinie	S2k	1
Allergieprävention - Update 2014	DE	Referenzleitlinie	0,71	0,83
Hausärztliche Leitlinie: Multimedikation 2013	DE	Referenzleitlinie	0,42	0,67
Exercise-induced bronchoconstriction. Update 2016	US	Referenzleitlinie	0,47	0,34

Ausgeschlossene Leitlinien

Titel Suchergebnis	Land	A	Kommentar
Anaphylaxie, Akuttherapie und Management. 2013	DE	A3	Nicht asthmaspezifisch genug

ersi... am 7. September 2020

Titel Suchergebnis	Land	A	Kommentar
Canadian Thoracic Society Asthma Clinical Assembly. Canadian Thoracic Society 2012 guideline update: Diagnosis and management of asthma in preschoolers, children and adults.	US	A4	Zitierte Quellleitlinie aktualisiert
Canadian Thoracic Society 2012 guideline update: Diagnosis and management of asthma in preschoolers, children and adults	CA	A4	Zitierte Quellleitlinie aktualisiert
Guidelines for the management of work-related asthma. 2012	EU	A4	Eingeschlossene Arbeiten nicht aktuell genug (2008-2010)
Asthma - diagnosis and monitoring (Interim findings Guideline) – NICE	UK	A4	Publikation erst nach Ende der Arbeit in Arbeitsgruppen (11/2017)
Management of acute loss of asthma control in the yellow zone: a practice parameter. 2014	US	A5	Practice Parameter
Spirometry in primary care. 2013	CA	A5	Positionspapier
Managing the paediatric patient with an acute asthma exacerbation. 2012	CA	A5	Positionspapier
Monitoring asthma in children. 2015	EU	A5	Statementpapier
Measuring fractional exhaled nitric oxide concentration in asthma: NIOX MINO, NIOX VERO and NObreath. 2014	EU	A5	LL beruht nur auf einem HTA-Bericht Zunächst zurückgestellt, in systematischer Recherche nach aggregierter Evidenz hochwertige systematische Reviews identifiziert, daher Ausschluss
Omalizumab for treating severe persistent allergic asthma. 2013	EU	A5	LL beruht nur auf einem HTA-Bericht Zunächst zurückgestellt, in systematischer Recherche nach aggregierter Evidenz hochwertige systematische Reviews identifiziert, daher Ausschluss
Bronchial thermoplastie for severe Asthma. 2012	EU	A5	NICE guidance Zunächst zurückgestellt, in systematischer Recherche nach aggregierter Evidenz hochwertige systematische Reviews identifiziert, daher Ausschluss
KSUMC Evidence-Based Clinical Practice Guideline for Management of Acute Asthma Exacerbations in Children (KSUMC CPG 2nd Ed. 2014): Adapted from BTS/SIGN Management of Asthma CPG 2012	SA	A6	Nicht erhältlich
KSUMC Evidence-Based Clinical Practice Guideline for Management of Asthma in adults (KSUMC CPG 1st Edition 2013): Adapted from source CPGs British Thoracic Society (BTS) Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) British Guideline on the Management of Asthma; A national clinical guideline (SIGN/BTS 101 - 2008; revised 2011)	SA	A6	Nicht erhältlich
Asthma. In: Pulmonary (acute & chronic). 2013	CA	A6	Nicht erhältlich
Infants and children - acute management of asthma (third edition). 2012	AU	A7	Qualität in DELBI-Bewertung
Australian Asthma Handbook www.asthmahandbook.org.au	AU	A7	Zwei Quellleitlinien mit besserer DELBI-Bewertung identifiziert

Legende der Ausschlussgründe: A1: Dopplung, A2: Sprache, A3: thematisch nicht passend, A4: Gültigkeit/ Veröffentlichungsdatum, A5: keine Leitlinie, A6: nicht erhältlich; A7: Qualität

Anhang 3.2 Aggregierte Evidenz

PICO-Fragestellung

Population: Asthma
Intervention: keine Einschränkung
Vergleich: keine Einschränkung
Endpunkte: keine Einschränkung
Studientyp: systematische Übersichtsarbeiten
Zeitraum: 2011-26.02.2016

Medline via Pubmed (www.pubmed.org) (26.02.2016)

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#6	#5: Filters: Publication date from 2011/01/01	1404
#5	#3 AND #4	3572
#4	systematic [sb]	276428
#3	#1 OR #2	148777
#2	asthma* [tiab]	130771
#1	asthma [Mesh]	111140

Anzahl der Treffer: 1404

Datenbanken der Cochrane Library (26.02.2016)

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#4	#3: Publication Year from 2011, in Cochrane Reviews (Reviews only), in Other Reviews and Technology Assessments (Word variations have been searched)	295
#3	#1 OR #2	24728
#2	asthma*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	24728
#1	MeSH descriptor: [Asthma] explode all trees	9975

Cochrane Reviews Review	111
Other Reviews	145
Technology Assessment	39

Anzahl der Treffer: 295

Übersicht der eingeschlossenen Treffer

	Medline	Cochrane Datenbanken	Summe
Aggregierte Evidenz	1404	295	1699

Anzahl der ausgeschlossenen Publikationen nach Ausschlussgrund:

A1 (Dubletten): 233

A2 (nicht englisch/deutsch): 35

Anzahl eingeschlossener Treffer: 1431

2016: 51

2015: 287

2014: 335

2013: 302

2012: 248

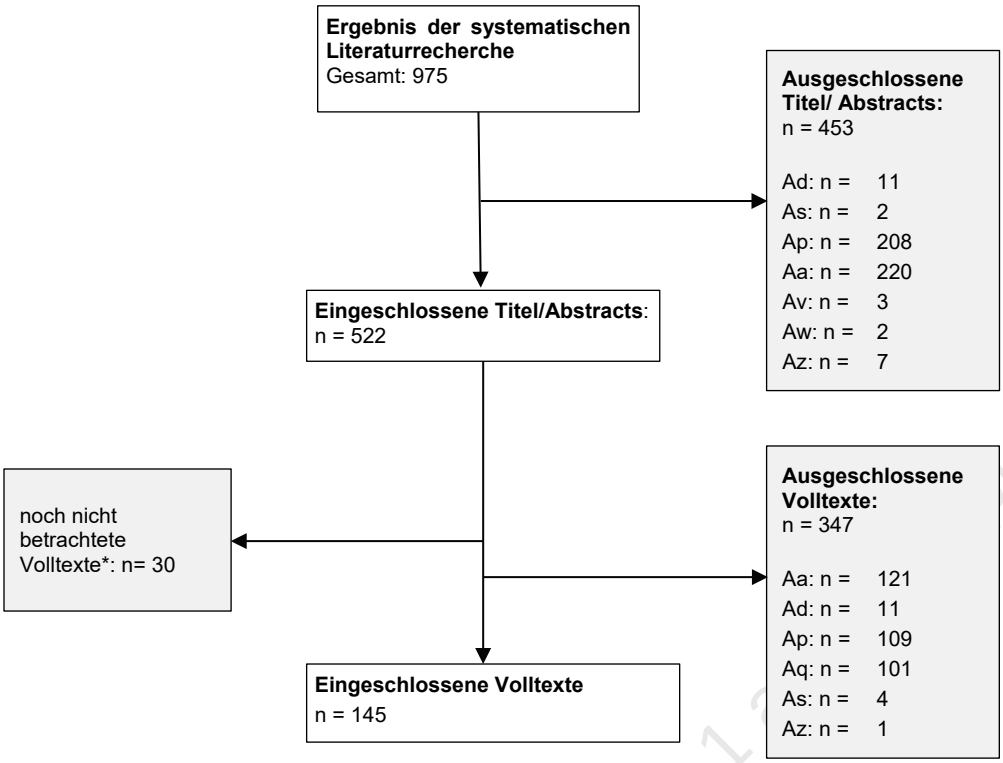
2011: 208

Ein- und Ausschlusskriterien

Kriterium	Einschluss	Ausschluss
Veröffentlichungszeitraum	• ab 01.01.2011 (Sichtung erfolgte iterativ von 2016 bis 01/2013)	• Veröffentlichung vor dem 01.01.2011 • Zeitraum der Veröffentlichung in Zukunft liegend
Population	• Patienten mit Asthma jeglicher Altersgruppe	• andere pneumologische Erkrankungen
Intervention/ Fragestellung	• jegliche in der 2. Auflage adressierte Fragestellung/Intervention/Thematik • neue Themenbereiche (mit Relevanz im Versorgungsalltag)	• Themen/Fragestellung ohne Relevanz für die NVL Asthma, 3. Auflage • Studien, die nur Kosteneffektivität betrachten
Outcome	• im Titel-Abstract-Screening: jegliche Endpunkte • im Volltextscreening: die von Experten für klinisch relevant/kritisch graduierten Endpunkte (siehe Kapitel 6)	
Studientypen	Je nach Kapitel: • Interventionen: o Systematische Reviews von RCTs o Systematische Reviews von prospektiven Kohortenstudien o HTA-Berichte • Nicht-interventionelle Bereiche/ Fragestellungen zu Sicherheit und UAW: o Systematische Reviews von Interventions- und/oder Beobachtungsstudien o HTA-Berichte	• Unsystematische Reviews • Reviews von Systematischen Reviews/ Overviews/Umbrella Reviews • Integrative Reviews, Reviews von qualitativen Studien • Netzwerkmetaanalyse • Leitlinien • Fallberichte, Editorials • Studienprotokolle • Primärstudien (RCT, Fall-Kontroll-Studien, Kohortenstudien, Konferenzabstracts, qualitative Studien etc.)
Sprache	• deutsch, englisch	• jegliche andere Sprachen
Qualität	• AMSTAR ≥ 6 • Kriterium 7 in AMSTAR erfüllt (Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Primärstudien)	• AMSTAR < 6 • Kriterium 7 in AMSTAR nicht erfüllt

ersetzt durch 4. Au… …20

Flussdiagramm:



Legende:

Aa	thematisch nicht passend
Ad	Doppelpublikation, nicht erhältlich
Ap	anderer Publikationstyp, anderer Studientyp
Aw	zurückgezogen
Az	anderer Veröffentlichungs-, Recherchezeitraum
As	andere Sprache als Englisch oder Deutsch
Aq	schwache methodische Qualität
Av	Systematische Übersichtsarbeit mit gleicher Fragestellung und aktuellerem Suchzeitraum vorhanden

* Die Bewertung und Extraktion von 30 Volltexten steht noch aus, da sie Themen der Kapitel adressieren, die für die 3. Auflage der NVL Asthma nicht aktualisiert wurden.

Anhang 3.3 Cochrane-Reviews der Jahre 2012-2009

PICO-Fragestellung

Population: Asthma

Intervention: keine Einschränkung

Vergleich: keine Einschränkung

Endpunkte: keine Einschränkung

Studientyp: systematische Übersichtsarbeiten

Zeitraum: 2009-2012

ersetzt durch 4. Auflage, Version 1 2020, September 2020

Begründung für die Recherche

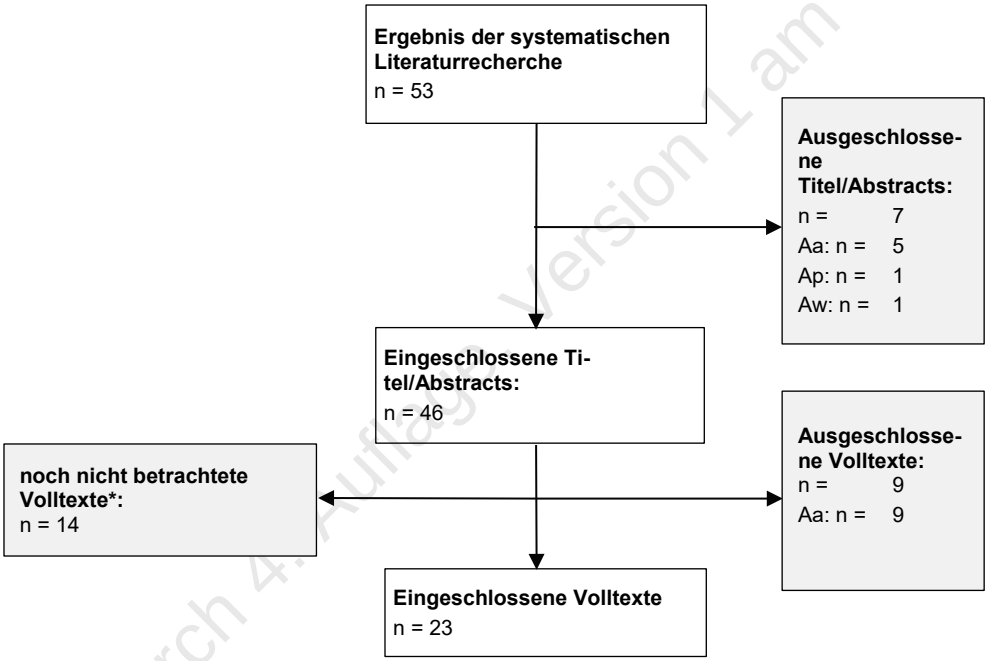
Die Ergebnisse der systematischen Recherche (siehe Anhang 3.2) wurden stufenweise in zeitlich absteigender Reihenfolge von 2016 bis 2013 gescreent. Dabei wurde eine Häufung von systematischen Reviews zu bestimmten Themenbereichen festgestellt, während zu anderen Themenbereichen keine systematischen Übersichtsarbeiten gefunden wurden. Es wurde daher darauf verzichtet, die Treffer der Jahre 2012 und 2011 zu sichten und stattdessen eine Recherche nach Cochrane-Reviews der Jahre 2012 bis 2009 zum Thema Asthma durchgeführt. Ziel war es, qualitativ hochwertige systematische Übersichtsarbeiten zu noch ausstehenden Fragestellungen/ Empfehlungen zu identifizieren.

Datenbanken der Cochrane Library (18.08.2016)

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#4	**(#1 OR #2), Publication Year from 2009 to 2012, in Cochrane Reviews (Reviews only)**	**53**
#3	#1 OR #2	23774
#2	asthma:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	23767
#1	MeSH descriptor: [Asthma] explode all trees	9802

Anzahl der Treffer: 53

Flussdiagramm:



Legende:

Aa thematisch nicht passend

Ap anderer Publikationstyp, anderer Studientyp

Aw zurückgezogen

* Die Bewertung und Extraktion von 14 Volltexten steht noch aus, da sie Themen der Kapitel adressieren, die für die 3. Auflage der NVL Asthma nicht aktualisiert wurden.

ersetzt durch 4. Auflage, Version 1 am 7. Se... 2020

Anhang 3.4 FeNO in der Diagnostik und im Monitoring des Asthmas

Vorüberlegungen

In der systematischen Recherche des ÄZQ (durchgeführt am 26.02.2016) wurden systematische Übersichtsarbeiten und HTA-Berichte zur Anwendung von FeNO in Diagnostik und Management identifiziert. Diese wiesen jedoch weit zurückliegende Suchzeiträume auf.

Dies war der Anlass eine Update-Recherche nach systematischen Übersichtsarbeiten durchzuführen, in denen aktuellere Primärstudien betrachtet werden.

PICO-Fragestellung

Population: Patienten mit Asthma

Intervention: FeNO in Diagnostik und/oder Management

Vergleich: Referenztest

Endpunkt: patientenrelevante Outcomes

Studientyp: systematische Reviews

Zeitraum: 01/2016 bis Suchzeitpunkt

Recherchestrategien

Medline via Pubmed (www.pubmed.gov) (08.06.217)

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#7	**Search (#5 AND systematic[sb]) Filters: Publication date from 2016/01/01**	**31**
#6	Search (#5 AND systematic[sb])	158
#5	Search (#1 OR #2 OR #3 OR #4)	13238
#4	Search eNO	1443
#3	Search exhaled NO	12062
#2	Search exhaled nitric oxide	4088
#1	Search FeNO	1458

Anzahl der Treffer: 31

Datenbanken der Cochrane Library (08.06.2017)

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#6	**#1 or #2 or #3 or #4 or #5 Publication Year from 2016, in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews and Technology Assessments**	**19**
#5	MeSH descriptor: [Nitric Oxide] explode all trees	1735
#4	eNO:ti,ab,kw	132
#3	(exhaled NO):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	756
#2	exhaled nitric oxide (Word variations have been searched)	931
#1	FeNO:ti,ab,kw	301

erste Auflage ... 7. September 2020

Cochrane Reviews Review Protocol	 19 0
Other Reviews	0
Trials	Nicht gesucht
Methods Studies	Nicht gesucht
Technology Assessment	0
Economic Evaluations	Nicht gesucht
Cochrane Groups	Nicht gesucht

Anzahl der Treffer: 19

Übersicht der eingeschlossenen Treffer

	Medline	Cochrane Datenbanken	Summe
Aggregierte Evidenz	31	19	50

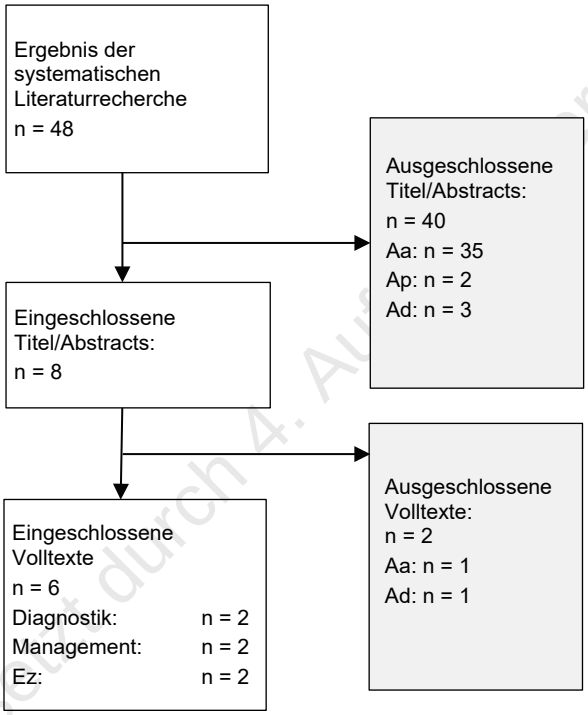
Anzahl der ausgeschlossenen Publikationen nach Ausschlussgrund:

A1 (Dubletten): 2

A2 (nicht englisch/deutsch): 0

Eingeschlossene Treffer insgesamt: 48

Flussdiagramm:



Legende:

Aa	thematisch nicht passend
Ad	Doppelpublikation, nicht erhältlich
Ap	anderer Publikationstyp, anderer Studientyp
Ez	zurückgestellt: Systematische Übersichtsarbeit mit gleicher Fragestellung und aktuellerem Suchzeitraum vorhanden

erstellt durch 4. Auflage Version 1 am 7. September 2020

Anhang 3.5 Interventionen gegen Hausstaubmilben bei Patienten mit Asthma

PICO-Fragestellung

Population: Patienten mit Asthma und Allergie gegen Hausstaubmilben

Intervention: Matratzen- oder Bettschutz

Vergleich: kein Schutz

Endpunkt: Mortalität, Lebensqualität, Erwerbs(un-)fähigkeit, Asthmakontrolle (Symptome, Asthmaexazerbationen), Unerwünschte Wirkungen

Studientyp: systematische Übersichtsarbeiten (ab 02/2016), RCTs (ab 07/2013)

Vorgehen:

Zunächst wurde geprüft, ob nach dem Rechercheende des ÄZQ (Februar 2016) weitere systematische Übersichtsarbeiten zu der Fragestellung veröffentlicht wurden. Da dies nicht der Fall war, wurde zusätzlich recherchiert, ob nach dem Rechercheende des in der ursprünglichen systematischen Recherche gefundenen systematischen Reviews neue RCTs zu der Fragestellung publiziert wurden.

Recherchestrategien

Medline via Pubmed (www.pubmed.gov) (14.12.2017)

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#12	**Search (#8 AND (((randomized controlled trial [pt] OR controlled clinical trial [pt] OR randomized [tiab] OR placebo [tiab] OR "clinical trials as topic" [MeSH Terms:noexp] OR randomly [tiab] OR trial [ti])))) Filters: Publication date from 2013/07/01**	**2**
#10	**Search (#8 AND systematic[sb]) Filters: Publication date from 2016/02/01**	**0**
#9	Search (#8 AND systematic[sb])	8
#8	Search ((#7 AND #6) AND #1)	250
#7	Search dust mite	7059
#6	Search (((#2 OR #3) OR #4) OR #5)	90680
#5	Search cover	54843
#4	Search impermeable	5450
#3	Search mattress	26996
#2	Search encas*	3900
#1	Search asthma	169098

Anzahl der Treffer: keine aggregierte Evidenz, 2 RCTs

Datenbanken der Cochrane Library (14.12.2017)

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#11	**#3 and #8 and #9 Publication Year from 2013, in Trials**	**3**
#10	**#3 and #8 and #9 Publication Year from 2016, in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews and Technology Assessments**	**2**
#9	dust mite	1170
#8	#4 or #5 or #6 or #7	3479
#7	mattress	571
#6	impermeable	136
#5	cover	2798
#4	encas*	131
#3	#1 or #2	27390
#2	MeSH descriptor: [Asthma] explode all trees	10196
#1	asthma*:ti,ab,kw	27390

ersion 4.1 September 2020

Cochrane Reviews Review Protocol	 2 0
Other Reviews	0
Trials	3
Methods Studies	Nicht gesucht
Technology Assessment	0
Economic Evaluations	Nicht gesucht
Cochrane Groups	Nicht gesucht

Übersicht der eingeschlossenen Treffer

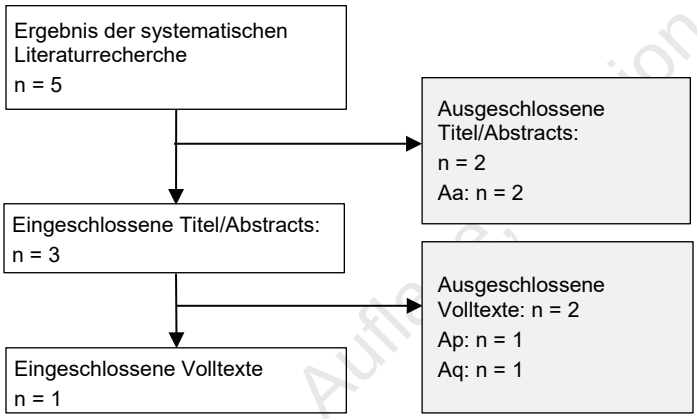
	Medline	Cochrane Datenbanken	Summe
Aggregierte Evidenz	0	2	2
RCTs	2	3	5
Gesamt			**7**

Anzahl der ausgeschlossenen Publikationen nach Ausschlussgrund:

A1 (Dubletten): 2

Eingeschlossene Treffer insgesamt nach Ausschlüssen: 5

Flussdiagramm:



Legende:

Aa anderes Thema
Ap anderer Publikationstyp
Aq schwache methodische Qualität

ersetzt durch 4. Auflage, Version 1 am 7. Oktober 2020

Anhang 3.6 Wirksamkeit und Sicherheit von Impfungen gegen Influenza und Pneumokokken bei Patienten mit Asthma

Begründung für die Recherche

Nach Kenntnis der Leitliniengruppe wurden nach dem Rechercheende (02/2016) weitere relevante systematische Reviews zum Thema Influenzaimpfung publiziert.

PICO-Fragestellung

Population: Patienten mit Asthma

Intervention: Impfung gegen Influenza oder Pneumokokken

Vergleich: keine Impfung

Endpunkte: Mortalität, Lebensqualität, Erwerbs(un-)fähigkeit, Asthmakontrolle (Symptome, Asthmaexazerbationen), Unerwünschte Wirkungen

Studientyp: systematische Übersichtsarbeiten

Zeitraum: ab 02/2016

Recherchestrategien

Medline via Pubmed (www.pubmed.gov) (13.12.2017)

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#5	**Search (#3 AND systematic[sb]) Filters: Publication date from 2016/02/01**	**6**
#4	Search (#3 AND systematic[sb])	55
#3	Search (#1 AND #2)	1509
#2	Search (pneumococcal vaccine) OR influenza	104332
#1	Search asthma	169078

Anzahl der Treffer: 6

Datenbanken der Cochrane Library (13.12.2017)

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#7	**#3 and #6 Publication Year from 2016, in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews and Technology Assessments**	**0**
#6	#4 or #5	5861
#5	pneumococcal:ti,ab,kw and vaccine:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1232
#4	Influenza:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	4790
#3	#1 or #2	27390
#2	MeSH descriptor: [Asthma] explode all trees	10196
#1	asthma*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	27390

Anzahl der Treffer: 0

Übersicht der eingeschlossenen Treffer

	Medline	Cochrane Datenbanken	Summe
Aggregierte Evidenz	6	0	6

Anzahl der ausgeschlossenen Publikationen nach Ausschlussgrund:

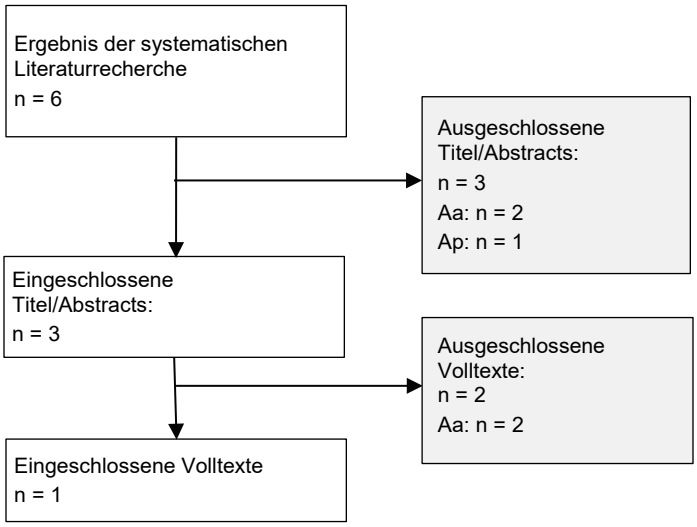
A1 (Dubletten): 0

A2 (nicht englisch/deutsch): 0

Eingeschlossene Treffer insgesamt nach Ausschlüssen: 6

ersetzt durch Version 7. September 2020

Flussdiagramm (Stand: 14.02.2018):



Legende:

Aa thematisch nicht passend

Ap anderer Publikationstyp

Anhang 3.7 Instruktionen in Inhalationssysteme bei Patienten mit Asthma

PICO-Fragestellung

Population: Patienten mit Asthma

Intervention: Instruktion/ Schulung/ Training in Inhalationssystem

Vergleich: keine Instruktion

Endpunkte: Mortalität, Lebensqualität, Erwerbs(un-)fähigkeit, Asthmakontrolle (Symptome, Asthmaexazerbationen), Unerwünschte Wirkungen

Studientyp: systematische Übersichtsarbeit

Zeitraum: ab 02/2016

Recherchestrategien

Medline via Pubmed (www.pubmed.gov) (8.11.2017)

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#5	**Search (#4 AND systematic[sb]) Filters: Publication date from 2016/02/01**	**14**
#4	Search (#1 AND #2 AND #3)	1748
#3	Search ((((technique*[tiab] or train*[tiab] or instruct*[tiab] or educat*[tiab] or teach*[tiab] or skill*[tiab]))))	2347457
#2	Search (("Nebulizers and Vaporizers"[Mesh] OR Vaporizer*[tiab] OR Vaporiser*[tiab] OR Nebuliser*[tiab] OR Nebulizer*[tiab] OR Atomizer*[tiab] OR Atomiser*[tiab] OR Inhaler*[tiab] OR Inhalator*[tiab] OR Device*[tiab]))	344253
#1	Search (Asthma*[tiab] OR Asthma[Mesh])	159864

Anzahl der Treffer: 14

ersion 1 am 7. September 2020

Datenbanken der Cochrane Library (8.11. 2017)

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#13	**#3 and #11 and #12 Publication Year from 2016, in Cochrane Reviews (Reviews only), Other Reviews and Technology Assessments**	**5**
#12	technique*:ti,ab,kw or train*:ti,ab,kw or instruct*:ti,ab,kw or educat*:ti,ab,kw or teach*:ti,ab,kw or skill*:ti,ab,kw	168254
#11	#4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10	37142
#10	device*:ti,ab,kw	31472
#9	inhalator*:ti,ab,kw	109
#8	inhaler*:ti,ab,kw	4789
#7	atomizer*:ti,ab,kw or atomiser*:ti,ab,kw	50
#6	nebulizer*:ti,ab,kw or nebuliser*:ti,ab,kw	2831
#5	vaporizer*:ti,ab,kw or vaporiser*:ti,ab,kw	1986
#4	MeSH descriptor: [Nebulizers and Vaporizers] explode all trees	2179
#3	#1 or #2	27269
#2	MeSH descriptor: [Asthma] explode all trees	10187
#1	asthma*:ti,ab,kw	27269

Cochrane Reviews Review Protocol	 5 Nicht gesucht
Other Reviews	0
Trials	Nicht gesucht
Methods Studies	Nicht gesucht
Technology Assessment	0
Economic Evaluations	Nicht gesucht
Cochrane Groups	Nicht gesucht

Anzahl der Treffer: 5

Übersicht der eingeschlossenen Treffer

	Medline	Cochrane Datenbanken	Summe
Aggregierte Evidenz	14	5	**19**

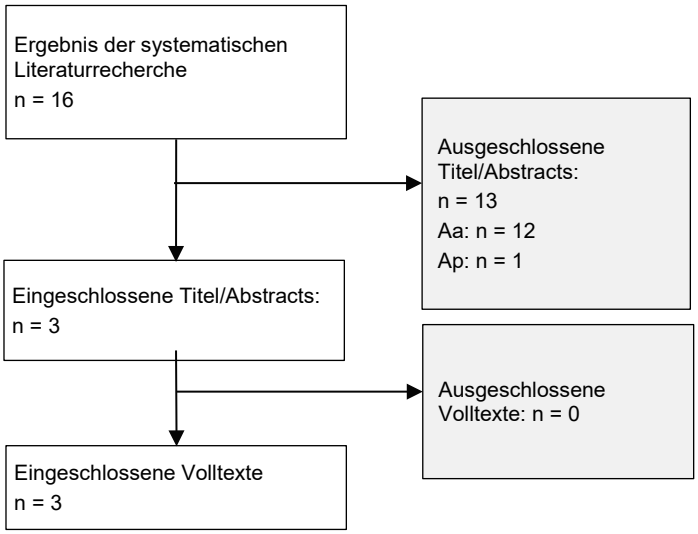
Anzahl der ausgeschlossenen Publikationen nach Ausschlussgrund:

A1 (Dubletten): 3

A2 (nicht englisch/deutsch): 0

Eingeschlossene Treffer insgesamt nach Ausschlüssen: 16

Flussdiagramm



Ausschlussgründe:

Aa thematisch nicht passend

Ap anderer Publikationstyp, anderer Studientyp

Anhang 3.8 Einbeziehen von Apothekern in Versorgung von Patienten mit Asthma

PICO-Fragestellung

Patienten: Patienten mit Asthma

Intervention: Einbindung von Apothekern in die Versorgung von Patienten mit Asthma (Instruktion, Selbstmanagement etc.)

Vergleich: jegliche Vergleichsintervention

Endpunkte: Mortalität, Lebensqualität, Erwerbs(un-)fähigkeit, Asthmakontrolle (Symptome, Asthmaexazerbationen), Unerwünschte Wirkungen

Studientypen: zweischrittig

1. Aggregierte Evidenz

2. RCTs (2009-2017)

ersetzt durch 4. Auflage, Version 1 am 7. September 2020

Recherchestrategien

Medline via Pubmed (www.pubmed.gov) (14.09.2017)

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#11	**Search ((#7 AND #9) NOT #10)**	**301**
#10	**Search (#7 AND #8)**	**145**
#9	Search (randomized controlled trial [pt] OR controlled clinical trial [pt] OR randomized [tiab] OR placebo [tiab] OR "clinical trials as topic" [MeSH Terms:noexp] OR randomly [tiab] OR trial [ti])	1112091
#8	Search systematic[sb]	335192
#7	Search (#3 AND #6)	2328
#6	Search (#4 OR #5)	193117
#5	Search "Pharmaceutical Services"[Mesh] OR "Pharmacists"[Mesh] OR “pharmacies”[Mesh]	69820
#4	Search pharmaceutic*[tiab] OR pharmacist*[tiab] OR pharmacy[tiab] OR pharmacies[tiab]	152713
#3	Search #1 OR #2	158810
#2	Search “asthma”[Mesh]	116580
#1	Search Asthma*[tiab]	140379

Anzahl der Treffer: 446

Übersicht der eingeschlossenen Treffer

	Medline
Aggregierte Evidenz	145
RCTs	301
Gesamt	**446**

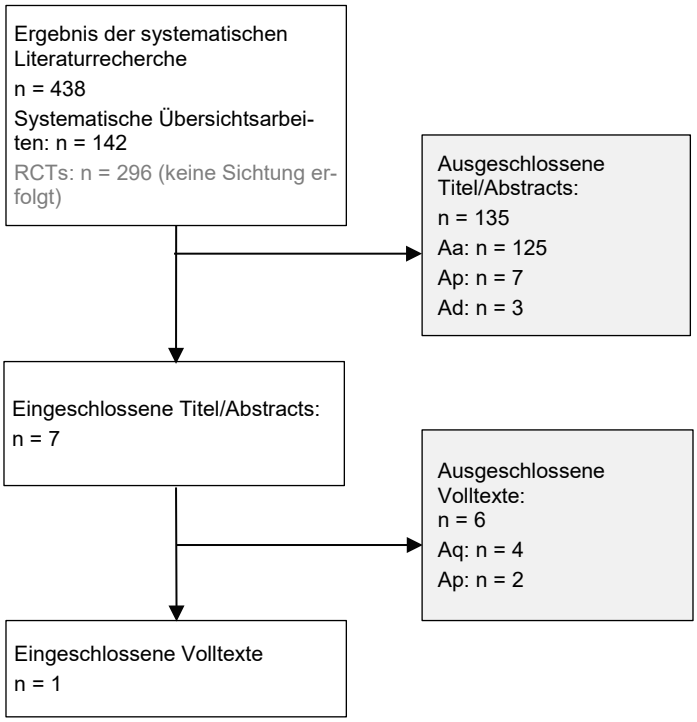
Anzahl der ausgeschlossenen Publikationen nach Ausschlussgrund:

A2 (nicht englisch/deutsch): 8

Eingeschlossene Treffer insgesamt nach Ausschlüssen: 438

ersetzt durch 4. Auflage

Flussdiagramm (Stand: 14.02.2018)



Legende:

Aa	thematisch nicht passend
Ad	Doppelpublikation, nicht erhältlich
Ap	anderer Publikationstyp, anderer Studientyp
Aq	schwache methodische Qualität

Anhang 3.9 Wirksamkeit und Sicherheit von Anti-IL-5-Antikörpern bei Patienten mit Asthma

PICO-Fragestellung

Population: Patienten mit Asthma

Intervention: Mepolizumab, Reslizumab, Benralizumab, weitere Anti-IL-5-Antikörper

Vergleich: jegliche Intervention

Endpunkt: Mortalität, Lebensqualität, Erwerbs(un-)fähigkeit, Asthmakontrolle (Symptome, Asthmaexazerbationen), Unerwünschte Wirkungen

Studientyp: Randomisiert kontrollierte Studien

Vorüberlegungen

In der systematischen Recherche nach systematischen Reviews wurde ein Cochrane Review zur Therapie mit Mepolizumab identifiziert [52]. Dieser umfasst den Recherchezeitraum bis November 2014. Der Einschluss von Primärstudien zum Medikament Mepolizumab erfolgt daher erst ab November 2014.

ersetzt durch 1. Auflage, Version 1 am 7. September 2020

Recherchestrategien

Medline via Pubmed (www.pubmed.gov) (28.03.2017)

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#9	**Search (#7 AND #8) - RANDOMISIERTE KONTROLLIERTE STUDIEN**	**115**
#8	Search (#1 AND #6)	718
#7	Search (randomized controlled trial [pt] OR controlled clinical trial [pt] OR randomized [tiab] OR placebo [tiab] OR "clinical trials as topic" [MeSH Terms:noexp] OR randomly [tiab] OR trial [ti])	1083333
#6	Search (#2 or #3 or #4 or #5)	1904
#5	Search Benralizumab OR "benralizumab" [Supplementary Concept]	46
#4	Search Reslizumab OR "reslizumab" [Supplementary Concept]	78
#3	Search Mepolizumab OR "mepolizumab" [Supplementary Concept]	276
#2	Search anti interleukin 5	1684
#1	Search Asthma[mesh] or asthma*[tiab]	155866

Anzahl der Treffer: 115

Datenbanken der Cochrane Library (28.03.2017)

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#9	**#3 and #8 in Trials**	**216**
#8	#4 or #5 or #6 or #7	1518
#7	(anti interleukin 5):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1394
#6	benralizumab:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	38
#5	mepolizumab:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	103
#4	reslizumab:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	38
#3	#1 or #2	26232
#2	asthma*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	26232
#1	MeSH descriptor: [Asthma] explode all trees	9972

Cochrane Reviews Review Protocol	 Nicht gesucht Nicht gesucht
Other Reviews	Nicht gesucht
Trials	216
Methods Studies	Nicht gesucht
Technology Assessment	Nicht gesucht
Economic Evaluations	Nicht gesucht
Cochrane Groups	Nicht gesucht

Anzahl der Treffer: 216

Übersicht der eingeschlossenen Treffer

	Medline	Cochrane Datenbanken	Summe
RCTs	115	216	**331**

Anzahl der ausgeschlossenen Publikationen nach Ausschlussgrund:

A1 (Dubletten): 79

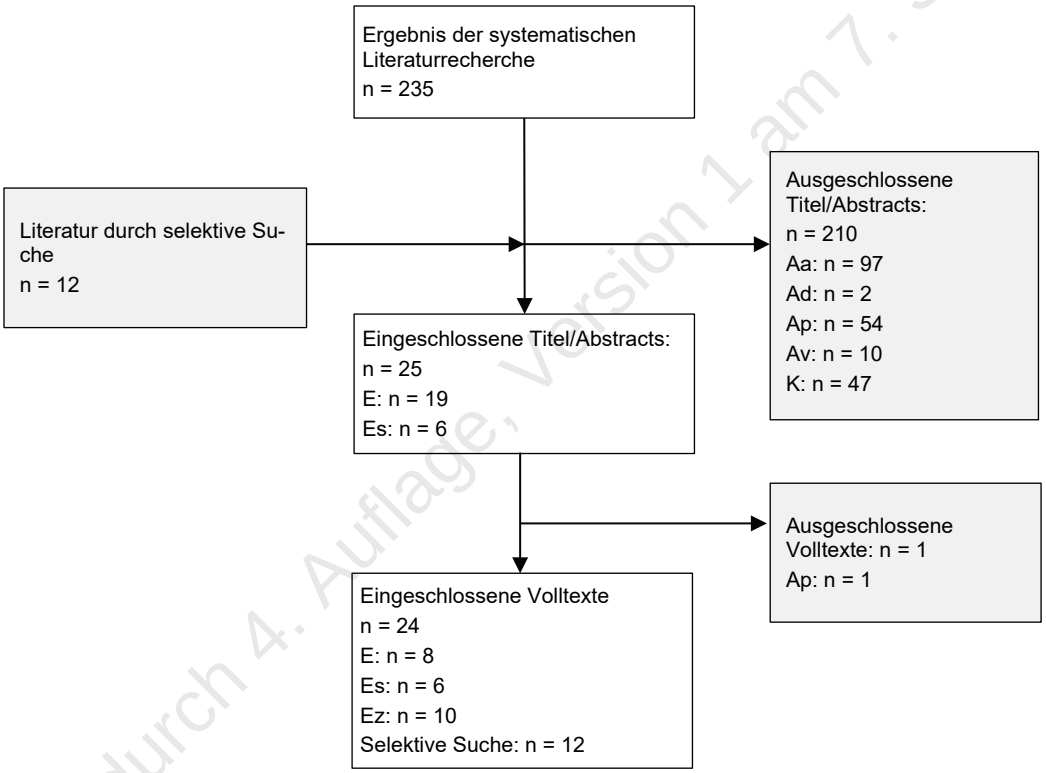
A2 (nicht englisch/deutsch): 17

Treffer gesamt nach Ausschlüssen: 235

Handsuche (08.03.2017)

	Mepolizumab	Reslizumab	Benralizumab
EMA	• EPAR Product Information • EPAR Public Assessment Report	• EPAR Product Information • EPAR Public Assessment Report	• EMA decision of 12 August 2016 on the acceptance of a modification of an agreed paediatric investigation plan for benralizumab (EMEA-001214-PIP01-11-M05)
IQWiG	• Nutzenbewertung • Addendum zur Nutzenbewertung	• Keine Ergebnisse identifiziert	• Keine Ergebnisse identifiziert
G-BA	www.g-ba.de/informationen/beschluesse/2653/ • Nutzenbewertung • Beschlusstext	www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/274/ • Veröffentlichung der Nutzenbewertung am 18.04.2017 geplant	• Keine Ergebnisse identifiziert

Flussdiagramm



Einschlüsse:

Es Subgruppenanlyse

Ez zurückgestellt, da aktuellere Studien mit größeren Fallzahlen vorliegen

Ausschlussgründe:

Aa thematisch nicht passend

Ad Doppelpublikation, nicht erhältlich

Ap anderer Publikationstyp

Av Primärstudie bereits in vorhandenen SR eingeschlossen

K Konferenzabstract

ersetzt durch 4. Auflage, Version 1 am 7. Se... 020

Anhang 3.10 Wirksamkeit und Sicherheit von Benralizumab – Aktualisierung

Vorüberlegungen

Nach der EU-Zulassung von Benralizumab durch die EMA im März 2018 erfolgte eine Rechercheaktualisierung zur erneuten Diskussion der Empfehlung.

PICO-Fragestellung

Popuation: Patienten mit Asthma

Intervention: Benralizumab

Vergleich: jegliche Intervention

Endpunkte: Mortalität, Lebensqualität, Erwerbs(un-)fähigkeit, Asthmakontrolle (Symptome, Asthmaexazerbationen), Unerwünschte Wirkungen

Studientyp: RCT seit 03/2017

Recherchestrategien

Medline via Pubmed (www.pubmed.gov) (26.04.2018)

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#4	**Search (#1 and #2) Filters: Publication date from 2017/03/01**	**15**
#3	Search (#1 and #2)	32
#2	Search ((randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR clinical trials as topic[mesh:noexp] OR randomly[tiab] OR trial[ti] NOT (animals[mh] NOT humans [mh])))	1062152
#1	Search benralizumab	94

Datenbanken der Cochrane Library (26.04.2018)

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#3	**#1 not #2**	**9**
#2	"conference Abstract":pt	104459
#1	Benralizumab Publication Year from 2017	18

Übersicht der eingeschlossenen Treffer

	Medline	Cochrane Datenbanken	Summe
Aggregierte Evidenz	-	-	
RCTs	15	9	**24**
Sonstige Primär	-	-	

Anzahl der ausgeschlossenen Publikationen nach Ausschlussgrund:

A1 (Dubletten): 7

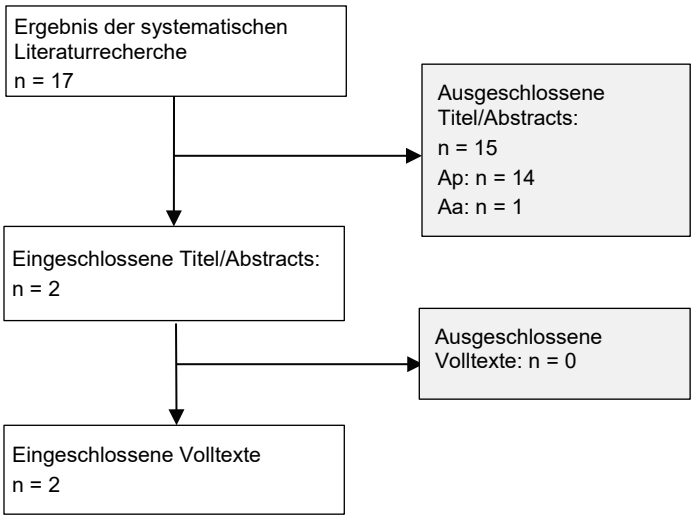
Eingeschlossene Treffer insgesamt nach Ausschlüssen: 17

Handsuche (26.04.2018)

	Benralizumab
EMA	• EPAR Product Information • EPAR Public Assessment Report
IQWiG	• Nutzenbewertung in Auftrag gegebenm (bis 15.05.2018)
G-BA	• Beschlussfassung: Anfang August 2018 erwartet

erstellt durch das ... September 2020

Flussdiagramm



Ausschlussgründe:

Aa thematisch nicht passend

Ap anderer Publikationstyp

Anhang 3.11 Wirksamkeit und Sicherheit von langwirkenden Anticholinergika bei Kindern und Jugendlichen mit Asthma

PICO-Fragestellung

Population: Kinder und Jugendliche mit Asthma

Intervention: langwirksame Anticholinergika

Vergleich: jegliche Vergleichstherapie

Endpunkte: Mortalität, Lebensqualität, Erwerbs(un-)fähigkeit, Asthmakontrolle (Symptome, Asthmaexazerbationen), Unerwünschte Wirkungen

Studientyp: randomisiert kontrollierte Studien

Vorüberlegungen

In der systematischen Recherche nach systematischen Reviews wurde eine Publikation zur Therapie mit Tiotropium bei Jugendlichen identifiziert [53]. Diese umfasst den Recherchezeitraum bis März 2015. Die in den sytematischen Review eingeschlossenen Primärstudien sollen im Detail betrachtet werden.

Wenn Phase-III-Studien zu einer Studienpopulation vorliegen, wird auf die Bewertung und Extraktion von Phase-II-Studien verzichtet.

Da den Autoren bekannt war, dass wichtige RCTs zum Recherchezeitpunkt noch nicht publiziert waren, erfolgte zusätzlich eine Suche in der Datenbank ClinicalTrials.gov.

ersetzt durch 4. Auflage, Version 1 am 7. September 2020

Recherchestrategien

Medline via Pubmed (www.pubmed.gov) (24.05.2017)

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#12	**Search (#10 AND #11)**	**25**
#11	Search ("Child"[Mesh] OR child*[tiab] OR "Adolescent"[Mesh] OR teen*[tiab] or youth*[tiab] or adolescen*[tiab])	3064944
#10	Search (#8 AND #9)	117
#9	Search (#1 AND #7)	490
#8	Search ((randomized controlled trial [pt] OR controlled clinical trial [pt] OR randomized [tiab] OR placebo [tiab] OR "clinical trials as topic" [MeSH Terms:noexp] OR randomly [tiab] OR trial [ti]))	1093125
#7	Search (#2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6)	10258
#6	Search (Long-acting[tiab] OR longacting[tiab]) AND (anticholinergic*[tiab] OR anti-cholinergic*[tiab] OR antimuscarinic*[tiab] OR (Muscarinic*[tiab] AND Antagonist*[tiab]))	1067
#5	Search LAMA[tiab]	980
#4	Search "Muscarinic Antagonists"[Mesh]	7761
#3	Search tiotropium[tiab]	1276
#2	Search "Tiotropium Bromide"[Mesh]	903
#1	Search ((Asthma[Mesh] or asthma*[tiab]))	156916

Anzahl der Treffer: 25

Datenbanken der Cochrane Library (24.05.2017)

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#17	**#15 not #16**	**32**
#16	conference Abstract:pt	74239
#15	#3 and #10 and #14 in Trials	39
#14	#11 or #12 or #13	177655
#13	child*:ti,ab,kw or adolescen*:ti,ab,kw or teen*:ti,ab,kw or youth*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	177655
#12	MeSH descriptor: [Adolescent] explode all trees	90130
#11	MeSH descriptor: [Child] explode all trees	217
#10	#4 or #5 or #6 or #9	2316
#9	#7 and #8	550
#8	anticholinergic*:ti,ab,kw or anti-cholinergic*:ti,ab,kw or antimuscarinic*:ti,ab,kw or (muscarinic*:ti,ab,kw and Antagonist*:ti,ab,kw) (Word variations have been searched)	3875
#7	Long-acting:ti,ab,kw or longacting:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	6228
#6	MeSH descriptor: [Muscarinic Antagonists] explode all trees	743
#5	tiotropium:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1342
#4	MeSH descriptor: [Tiotropium Bromide] explode all trees	284
#3	#1 or #2	25012
#2	Asthma:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	25004
#1	MeSH descriptor: [Asthma] explode all trees	10008

Cochrane Reviews Review Protocol	 Nicht gesucht Nicht gesucht
Other Reviews	Nicht gesucht
Trials	32
Methods Studies	Nicht gesucht
Technology Assessment	Nicht gesucht
Economic Evaluations	Nicht gesucht
Cochrane Groups	Nicht gesucht

Anzahl der Treffer: 32

ClinicalTrial.gov (14.06.2017)

Suche in Advanced Search: https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced

Suchfelder	Suchbegriff
Search term	Tiotropium
Eligibility Criteria	Age, Group: Child (birth–17)
Targeted search	Conditions: asthma
Trefferzahl	**12**

Übersicht der eingeschlossenen Treffer

	Medline	Cochrane Datenbanken	ClinicalTrial.gov	Summe
Primärpublikationen	25	32	12	**69**

Anzahl der ausgeschlossenen Publikationen nach Ausschlussgrund:

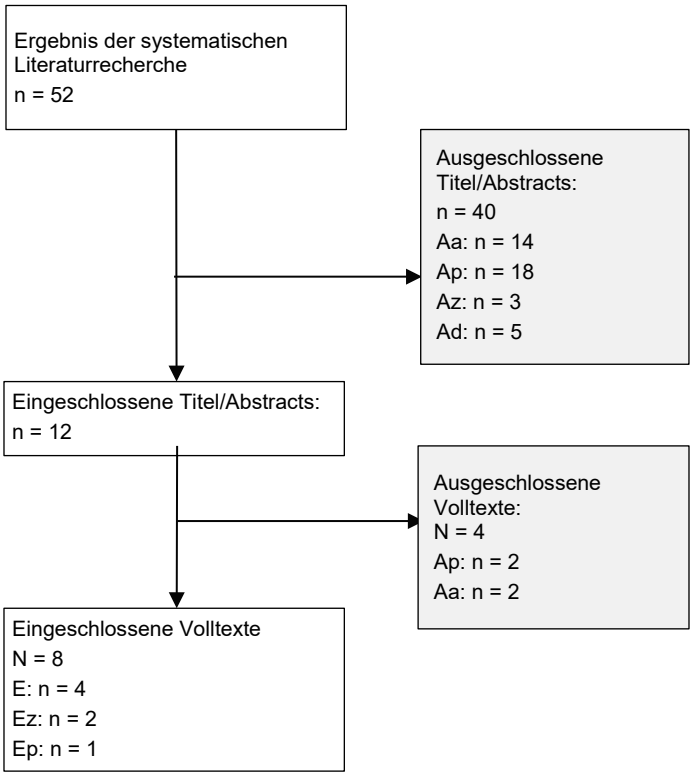
A1 (Dubletten): 17

A2 (nicht englisch/deutsch): 0

Eingeschlossene Treffer insgesamt: 52

ersetzt durch 4. Auflage, Version 1 vom 17. September 2020

Flussdiagramm



Einschlüsse:

Es	Subgruppenanlyse
Ez	zurückgestellt, da Phase-III-Studien mit größeren Fallzahlen vorliegen
Ep	Ergebnisse bei ClinicalTrial.gov publiziert

Ausschlussgründe:

Aa	thematisch nicht passend
Ad	Doppelpublikation, nicht erhältlich
Ap	anderer Publikationstyp, anderer Studientyp
Az	Rekrutierung noch nicht abgeschlossen, keine Resultatae vorliegend

Anhang 3.12 Anwendung des Reversibilitätstests mit Hilfe von ICS oder OCS bei Patienten mit Asthma

PICO-Fragestellung

Population: Patienten mit Verdacht auf Asthma bronchiale, alle Altersgruppen

Intervention: ICS im Reversibilitätstest, OCS im Reversibilitätstest

Vergleich: Referenztest

Endpunkte: Sensitivität, Spezifität, diagnostische Odds Ratio, patientenrelevante Endpunkte

ersetzt durch 4. Auflage, Version 1 am 7. September 2020

Vorüberlegungen

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
• Studien, die die diagnostische Genauigkeit des BDR bei Anwendung von ICS und/ oder ICS betrachten • Studien, die die diagnostische Genauigkeit des BDR bei Anwendung von ICS und OCS vergleichen • Asthma und COPD	• Diagnostische Genauigkeit des BDR bei Anwendung von SABA • Wirksamkeitsstudien: SR, RCTs oder prospektive Kohortenstudien, die Einfluss von ICS oder OCS auf FEV1 betrachten

Eingrenzung der Studientypen auf: aggregierte Evidenz, diagnostische Primärstudien

keine Einschränkung des Suchzeitraumes

Suchfilter diagnostische Studien - McMaster (Best balance of sensitivity and specificity):
http://hiru.mcmaster.ca/hiru/HIRU_Hedges_MEDLINE_Strategies.aspx

Recherchestrategien

Medline via Pubmed (www.pubmed.org) (08.12.2016)

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#14	**#13 NOT #12 (DIAGNOSTISCHE PRIMÄRSTUDIEN)**	**114**
#13	#1 AND #11	117
#12	**#11 AND systematic[sb] (AGGREGIERTE EVIDENZ)**	**54**
#11	#6 AND #10	1212
#10	#7 OR #8 OR #9	208086
#9	(inhal*[tiab] OR oral[tiab]) AND (corticosteroid*[tiab] OR steroid*[tiab] OR glucocorticoid*[tiab] OR glucocorticosteroid*[tiab])	34334
#8	ICS[Title/Abstract] OR OCS[Title/Abstract]	12421
#7	glucocorticoids[MeSH Terms] OR glucocorticoids[Pharmacological Action]	173824
#6	#2 OR #3 OR #4 OR #5	7823
#5	bronchoreversibility[Title/Abstract]	8
#4	BDR[tiab] or BDT[tiab]	713
#3	(bronchodilator*[tiab] or bronchial dilat*[tiab] or broncholytic*[tiab]) AND (test[tiab] or tests[tiab] or testing[tiab] or revers*[tiab] or respon*[tiab])	5736
#2	reversibility[tiab] AND (test[tiab] or testing[tiab] or tests[tiab])	1722
#1	sensitiv*[Title/Abstract] OR sensitivity and specificity[MeSH Terms] OR (predictive[Title/Abstract] AND value*[Title/Abstract]) OR predictive value of tests[MeSH Term] OR accuracy*[Title/Abstract]	1670845

Anzahl der Treffer: 168

ersetzt durch September 2020

Datenbanken der Cochrane Library (08.12.2016)

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#18	**#6 and #11 and #16 in Trials (DIAGNOSTISCHE STUDIEN)**	**82**
#17	**#11 and #16 in Cochrane Reviews (Reviews only), Other Reviews, Technology Assessments (AGGREGIERTE EVIDENZ)**	**35**
#16	#12 or #13 or #14 or #15	14586
#15	OCS:ti,ab,kw	295
#14	ICS:ti,ab,kw	1288
#13	((inhal* or oral) and (corticosteroid* or steroid* or glucocorticoid* or glucocorticosteroid*)):ti,ab,kw	11365
#12	MeSH descriptor: [Glucocorticoids] explode all trees	3910
#11	#7 or #8 or #9 or #10	3854
#10	BDT:ti,ab,kw or BDR:ti,ab,kw	40
#9	Bronchoreversibility:ti,ab,kw	2
#8	((bronchodilator* or bronchial dilat* or broncholytic*) and (test or tests or testing or revers* or respon*)):ti,ab,kw	3647
#7	(reversibility and (test or testing or tests)):ti,ab,kw	294
#6	#1 or #2 or #3 or #4 or #5	67733
#5	accuracy*:ti,ab,kw	15297
#4	(predictive and value*):ti,ab,kw	13320
#3	MeSH descriptor: [Predictive Value of Tests] explode all trees	7224
#2	sensitiv*:ti,ab,kw	50219
#1	MeSH descriptor: [Sensitivity and Specificity] explode all trees	18202

Cochrane Reviews Review Protocol	 32 nicht gesucht
Other Reviews	3
Trials	82
Methods Studies	nicht gesucht
Technology Assessment	0
Economic Evaluations	nicht gesucht
Cochrane Groups	nicht gesucht

Anzahl der Treffer: 117

Übersicht der eingeschlossenen Treffer

	Medline	Cochrane Datenbanken	Summe
Aggregierte Evidenz	54	35	**89**
Primärstudien (diagnostisch)	114	82	**196**

Treffer gesamt: 285

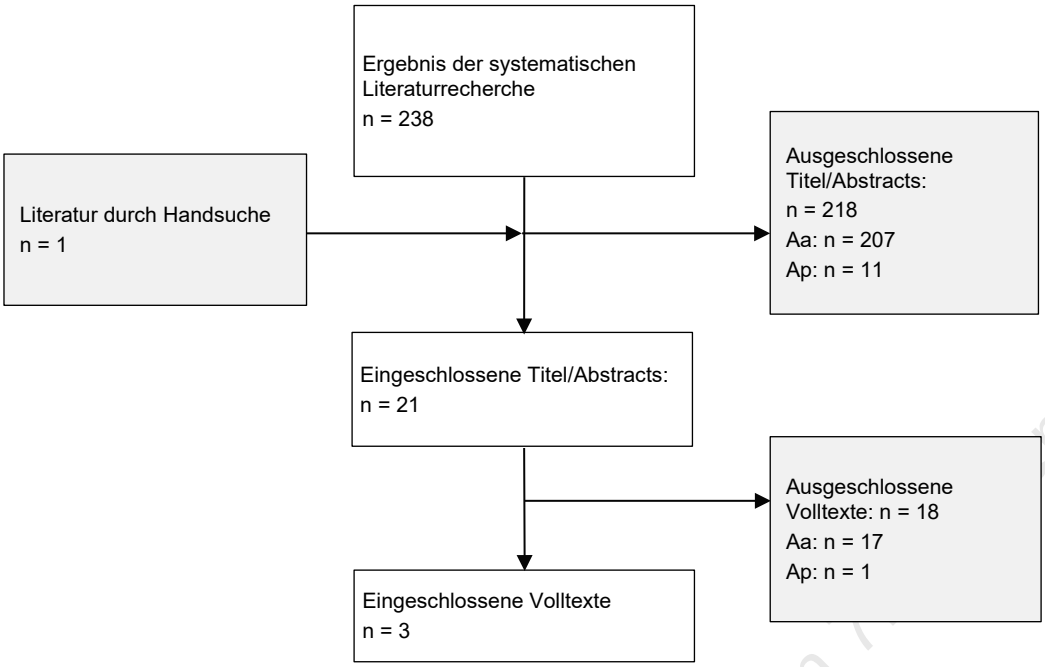
Anzahl der ausgeschlossenen Publikationen nach Ausschlussgrund:

A1 (Dubletten): 35 (6 aggregierte Evidenz, 29 Primärstudien)

A2 (nicht englisch/deutsch): 12 (4 aggregierte Evidenz, 8 Primärstudien)

Treffer gesamt nach Ausschlüssen: 238

Flussdiagramm



Legende:

Aa thematisch nicht passend

Ap anderer Publikationstyp, anderer Studientyp

Anhang 3.13 Unerwünschte Effekte des Wechsels eines Inhalationssystems ohne erneute Instruktion

PICO-Fragestellung

Population: Patienten mit Asthma

Intervention: Wechsel des Inhalationssystems ohne erneute Instruktion

Vergleich: Wechsel des Inhalationssystems mit erneuter Instruktion

Endpunkte: Schaden

Studientyp: Primärstudien

Zeit: ab 01/01/2007

Recherchestrategien

Medline via Pubmed (www.pubmed.gov) (22.09.2017)

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#5	**Search (#1 AND #2 AND #3) Filters: Publication date from 2007/01/01**	**559**
#4	Search (#1 AND #2 AND #3)	1494
#3	Search change*[tiab] OR changing*[tiab] OR switch*[tiab] OR replac*[tiab]	3056743
#2	Search "Nebulizers and Vaporizers"[Mesh] OR Vaporizer*[tiab] OR Vaporiser*[tiab] OR Nebuliser*[tiab] OR Nebulizer*[tiab] OR Atomizer*[tiab] OR Atomiser*[tiab] OR Inhaler*[tiab] OR Inhalator*[tiab] OR Device*[tiab]	339859
#1	Search Asthma*[tiab] OR Asthma[Mesh]	158973

ersion durch 4. Auflage, Version 1 am 1. September 2020

Datenbanken der Cochrane Library (22.09.2017)

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#14	**#13 not "conference abstract":pt Publication Year from 2007**	**286**
#13	#3 and #11 and #12 in Cochrane Reviews (Reviews only), Other Reviews and Trials	1009
#12	change*:ti,ab,kw or changing*:ti,ab,kw or switch*:ti,ab,kw or replace*:ti,ab,kw	213151
#11	#4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10	35063
#10	device*:ti,ab,kw	29567
#9	inhalator*:ti,ab,kw	106
#8	inhaler*:ti,ab,kw	4587
#7	atomizer*:ti,ab,kw or atomiser*:ti,ab,kw	49
#6	nebulizer*:ti,ab,kw or nebuliser*:ti,ab,kw	2759
#5	vaporizer*:ti,ab,kw or vaporiser*:ti,ab,kw	1966
#4	MeSH descriptor: [Nebulizers and Vaporizers] explode all trees	2146
#3	#1 or #2	26781
#2	asthma*:ti,ab,kw	26781
#1	MeSH descriptor: [Asthma] explode all trees	10077

Cochrane Reviews Review Protocol	 22 nicht gesucht
Other Reviews	0
Trials	264
Methods Studies	nicht gesucht
Technology Assessment	nicht gesucht
Economic Evaluations	nicht gesucht
Cochrane Groups	nicht gesucht

Anzahl der Treffer: 286

Übersicht der eingeschlossenen Treffer

	Medline	Cochrane Datenbanken	Summe
Aggregierte Evidenz	559	22	
RCTs		264	
Sonstige Primär			
Gesamt			**845**

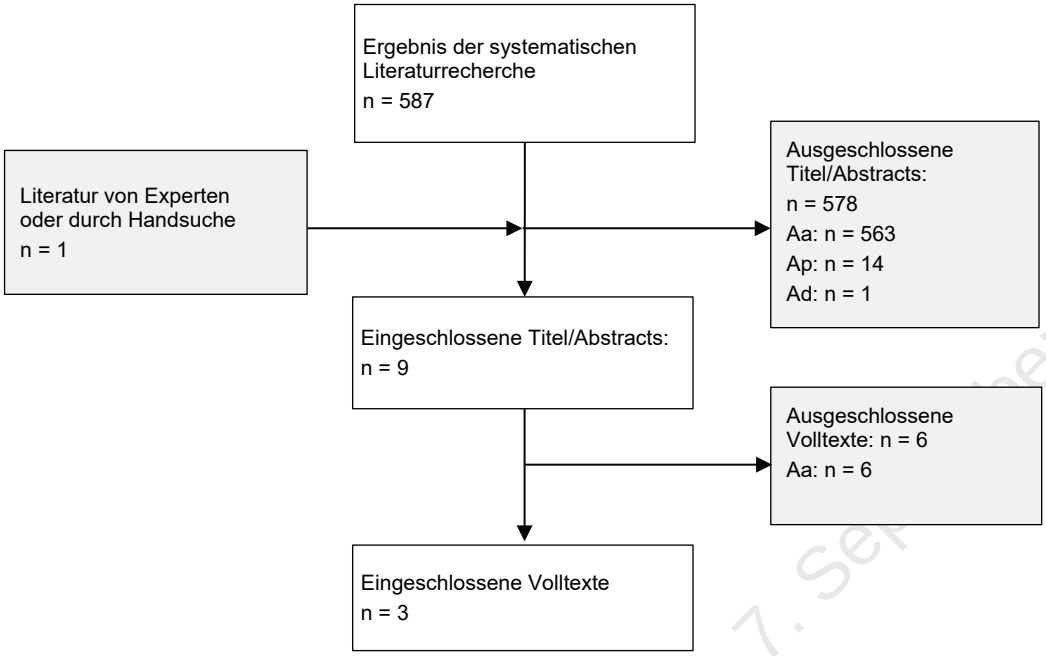
Anzahl der ausgeschlossenen Publikationen nach Ausschlussgrund:

A1 (Dubletten): 238

A2 (nicht englisch/deutsch): 20

Eingeschlossene Treffer insgesamt nach Ausschlüssen: 587

Flussdiagramm



Legende:

Aa	thematisch nicht passend
Ad	Doppelpublikation, nicht erhältlich
Ap	anderer Publikationstyp, anderer Studientyp

Anhang 3.14 Wirksamkeit und Sicherheit von spezifischen Immuntherapie bei Patienten mit Asthma und Allergie (nach TiAb-Sichtung beendet)

PICO-Fragestellung

Population: Patienten mit Asthma

Intervention: Immuntherapie

Vergleich: Placebo

Endpunkte: Mortalität, Lebensqualität, Erwerbs(un-)fähigkeit, Asthmakontrolle (Symptome, Asthmaexazerbationen), Unerwünschte Wirkungen

Studientyp: Randomisiert kontrollierte Studien

Suchzeitraum: ab 01.01.2012

Vorüberlegungen

In der systematischen Recherche nach systematischen Reviews wurde ein Cochrane Review zur sublingualen Immuntherapie (SLIT) identifiziert [54]. Dieser umfasst den Recherchezeitraum bis März 2015. Der Einschluss von Primärstudien zum Thema SLIT erfolgt daher erst ab März 2015.

Synonyme zum Begriff “Immunotherapy”:

- desensitization/ desensitisation
- hyposensitization/ hyposensitisation
- SLIT
- SCIT
- SIT
- AIT (Abkürzung für allergen immunotherapy)

ersetzt durch 4. Auflage, Version 1 am 7. September 2020

Einschlusskriterien

- Anteil der Asthmapatienten an Studienpopulation ≥ 80%
- jegliche Altersgruppe
- jegliche Applikationsform

Recherchestrategien

Medline via Pubmed (www.pubmed.gov) (29.03.2017)

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#16	**Search #15 Filters: Publication date from 2012/01/01**	**208**
#15	Search #13 AND #14 - RANDOMISIERTE KONTROLLIERTE STUDIEN	992
#14	Search randomized controlled trial [pt] OR controlled clinical trial [pt] OR randomized [tiab] OR placebo [tiab] OR "clinical trials as topic" [MeSH Terms:noexp] OR randomly [tiab] OR trial [ti]	1083333
#13	Search #1 AND #12	6923
#12	Search (#2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11)	313066
#11	Search AIT[tiab]	1774
#10	Search SIT[tiab]	7813
#9	Search SCIT[tiab]	446
#8	Search SLIT[tiab]	15255
#7	Search hyposensitizat*[tiab]	991
#6	Search hyposensitisat*[tiab]	83
#5	Search desensitizat*[tiab]	20745
#4	Search desensitisat*[tiab]	1045
#3	Search immunotherap*[tiab]	60419
#2	Search Immunotherapy[mesh]	239245
#1	Search Asthma[mesh] OR asthma*[tiab]	155866

Anzahl der Treffer: 208

Datenbanken der Cochrane Library (29.03.2017)

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#15	**#3 and #14 Publication Year from 2012, in Trials**	**440**
#14	#4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13	15722
#13	AIT:ti,ab,kw	611
#12	SIT:ti,ab,kw	1358
#11	SCIT:ti,ab,kw	176
#10	SLIT:ti,ab,kw	1357
#9	hyposensitizat*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	158
#8	hyposensitisat*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	26
#7	desensitizat*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2219
#6	desensitisat*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	92
#5	immunotherap*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	5904
#4	MeSH descriptor: [Immunotherapy] explode all trees	7799
#3	#1 or #2	26232
#2	asthma*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	26232
#1	MeSH descriptor: [Asthma] explode all trees	9972

Cochrane Reviews Review Protocol	Nicht gesucht
Other Reviews	Nicht gesucht
Trials	440
Methods Studies	Nicht gesucht
Technology Assessment	Nicht gesucht
Economic Evaluations	Nicht gesucht
Cochrane Groups	Nicht gesucht

Anzahl der Treffer: 440

Übersicht der eingeschlossenen Treffer

	Medline	Cochrane-Datenbanken	Summe
RCTs	208	440	**648**

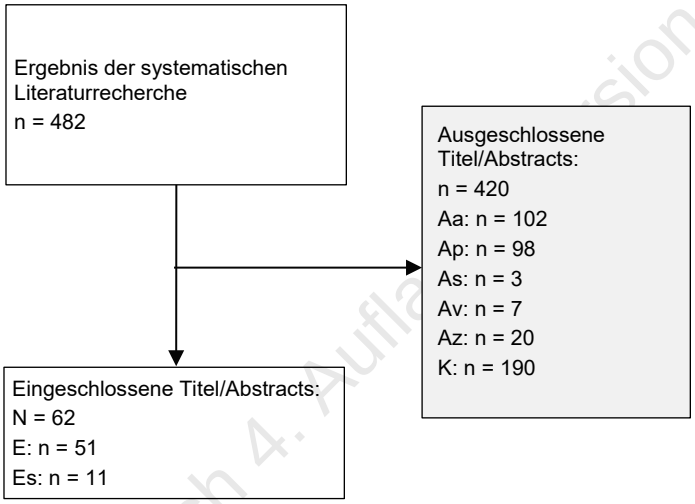
Anzahl der ausgeschlossenen Publikationen nach Ausschlussgrund:

A1 (Dubletten): 136

A2 (nicht englisch/deutsch): 30

Trefferanzahl gesamt nach Ausschlüssen: 482

Flowchart



Nach Abschluss des TiAb-Screenings wurde in der Leitliniengruppe entschieden, die Volltexte nicht zu sichten und zu extrahieren. Es wurde beschlossen, dass für die Anwendung von SIT auf die vorhandene Leitlinie der DGAKI verwiesen wird.

Einschlüsse:

Es Subgruppenanlyse

Ausschlussgründe:

Aa thematisch nicht passend
Ap anderer Publikationstyp, anderer Studientyp
Az Rekrutierung noch nicht abgeschlossen, keine Resultatae vorliegend
As andere Sprache als Englisch oder Deutsch
Aq schwache methodische Qualität
Av RCT bereits in Systematische Übersichtsarbeit eingeschlossen
K Konferenzabstract

ersetzt durch 4. Auflage Version 1 am 7. September 2020

Anhang 4 Recherchestrategien: 4. Auflage

Anhang 4.1 Strukturierte Recherche

PICO-Fragestellung

Population: Asthma

Intervention: in den Themenbereichen akutes Asthma bei Erwachsenen sowie bei Kindern und Jugendlichen, Asthma in der Schwangerschaft, komplementäre und alternative Therapien, Rehabilitation, Asthma mit Arbeitsplatzbezug

Vergleich: keine Einschränkung

Endpunkte: Mortalität, Lebensqualität, Erwerbs(un-)fähigkeit, Asthmakontrolle (Symptome, Asthmaexazerbationen), Unerwünschte Wirkungen

Studientyp: systematische Übersichtsarbeiten

Recherchestrategien

Cochrane Library (16.11.2018)

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#4	**#3: Publication Jahr: ab Februar 2016, in Cochrane Reviews und Protokolle**	**61**
#3	#1 OR #2	27849
#2	Asthma*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	27849
#1	MeSH descriptor: [Asthma] explode all trees	10830

Anzahl der Treffer: 49 Reviews / 12 Protokolle

IQWiG (13.11.2018)

Nr.	Suchfrage
Suchbegriffe	asthma
Filter	Projekte, Abschlussberichte, Dossierbewertungen, Rapid Reports
Suchzeitraum	Nicht begrenzt
Treffer	39
Eingeschlossene Treffer	0

NICE (13.11.2018)

Nr.	Suchfrage
Suchbegriffe	Asthma auf Startseite
Filter	keine
Suchzeitraum	Nicht begrenzt
Treffer	194
Eingeschlossene Treffer	2 (27677; 27676)

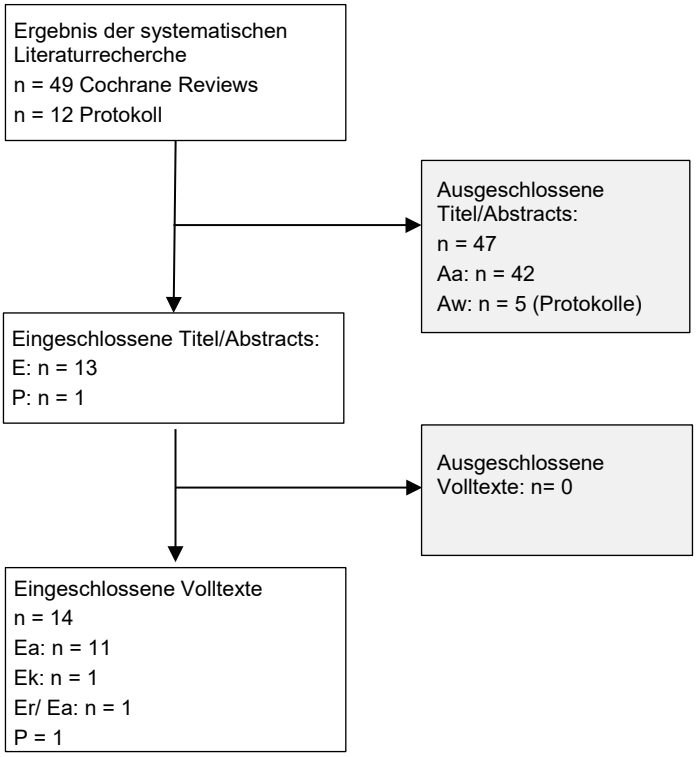
AHRQ (13.11.2018)

Nr.	Suchfrage
Suchbegriffe	Asthma in EPC Evidence-based reports
Suchzeitraum	Nicht begrenzt
Filter	Lung conditions
Treffer	13
Eingeschlossene Treffer	0 (1x work related asthma: 2005)

Eingeschlossene Treffer insgesamt nach Ausschlüssen: 49 Reviews / 12 Protokolle, 1 NICE-Guideline mit Appendix und diversen Evidenzberichten

ersion 4.1 Stand: September 2020

Flowchart



Legende: Aa: Thema/ Fragestellung nicht relevant, Aw: zurückgezogen, P: Protokoll zu noch nicht fertiggestelltem Cochrane-Review, Ea: Einschluss für Kapitel Asthmaanfall, Ek: Einschluss für Kapitel Komplementäre Therapiemodalitäten, Er/Ea: Einschluss für Kapitel Rehabilitation/ Asthmaanfall

Anhang 4.2 Cochrane-Reviews der Jahre 2016-2013

Recherchestrategien

Medline via Pubmed (www.pubmed.org) (26.02.2016)

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#6	**#5: Filters: Publication date from 2011/01/01**	**1404**
#5	#3 AND #4	3572
#4	systematic [sb]	276428
#3	#1 OR #2	148777
#2	asthma* [tiab]	130771
#1	asthma [Mesh]	111140

Anzahl der Treffer: 1404

Datenbanken der Cochrane Library (26.02.2016)

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#4	**#3: Publication Year from 2011, in Cochrane Reviews (Reviews only), in Other Reviews and Technology Assessments (Word variations have been searched)**	**295**
#3	#1 OR #2	24728
#2	asthma*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	24728
#1	MeSH descriptor: [Asthma] explode all trees	9975

ersetzt durch die Version 1 am 7. September 2020

Cochrane Reviews • Review	111
Other Reviews	145
Technology Assessment	39

Anzahl der Treffer: 295

Übersicht der eingeschlossenen Treffer

	Medline	Cochrane Datenbanken	Summe
Aggregierte Evidenz	1404	295	1699
RCTs			
Sonstige Primär			

Anzahl der ausgeschlossenen Publikationen nach Ausschlussgrund:

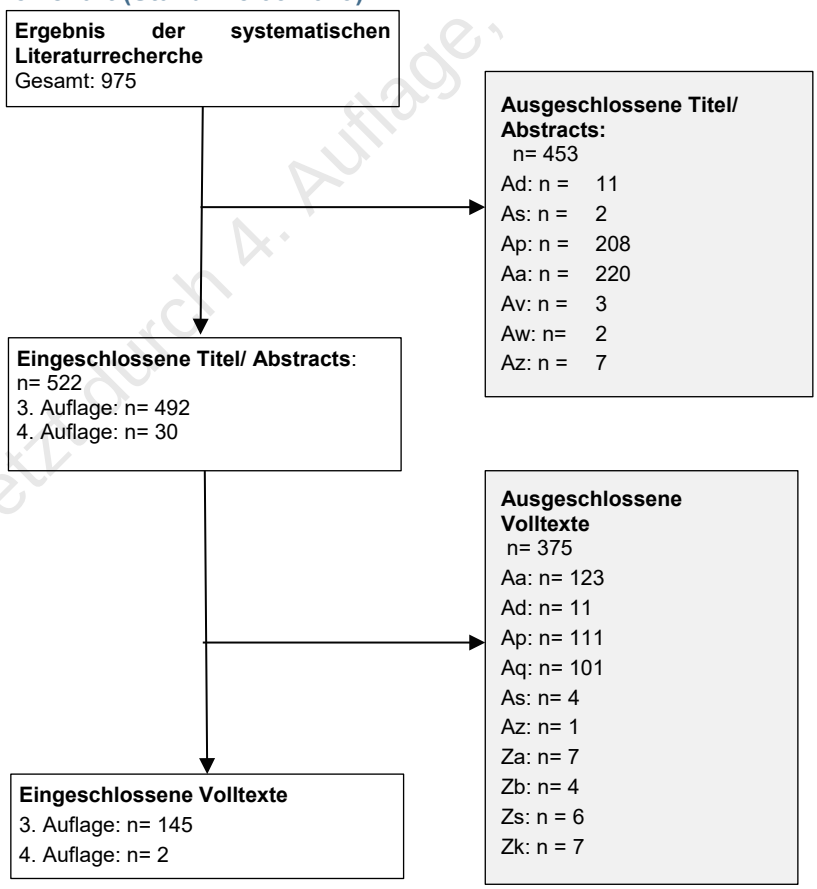
A1 (Dubletten): 233

A2 (nicht englisch/deutsch): 35

Anzahl eingeschlossener Treffer: 1431

- **2016: 51**
- **2015: 287**
- **2014: 335**
- **2013: 302**
- 2012: 248
- 2011: 208

Flowchart (Stand: 15.03.2019)



ersetzt durch 4. Auflage, Version 1 am 7. Septe 2020

Legende für Ausschlussgründe:

Ad: Duplikat/ nicht erhältlich; As: Sprache; Ap: Studientyp; Aa: Fragestellung; Az: Zeitraum, Av: aktuellerer Review mit gleicher Fragestellung bereits vorhanden

Z: Zurückgestellt (kein Cochrane Review)

Anhang 4.3 Cochrane-Reviews der Jahre 2012-2009

Recherchestrategien

Datenbanken der Cochrane Library (18.08.2016)

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#4	(#1 OR #2), Publication Year from 2009 to 2012, in Cochrane Reviews (Reviews only)	53
#3	#1 OR #2	23774
#2	asthma:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	23767
#1	MeSH descriptor: [Asthma] explode all trees	9802

Cochrane Reviews • Review	53

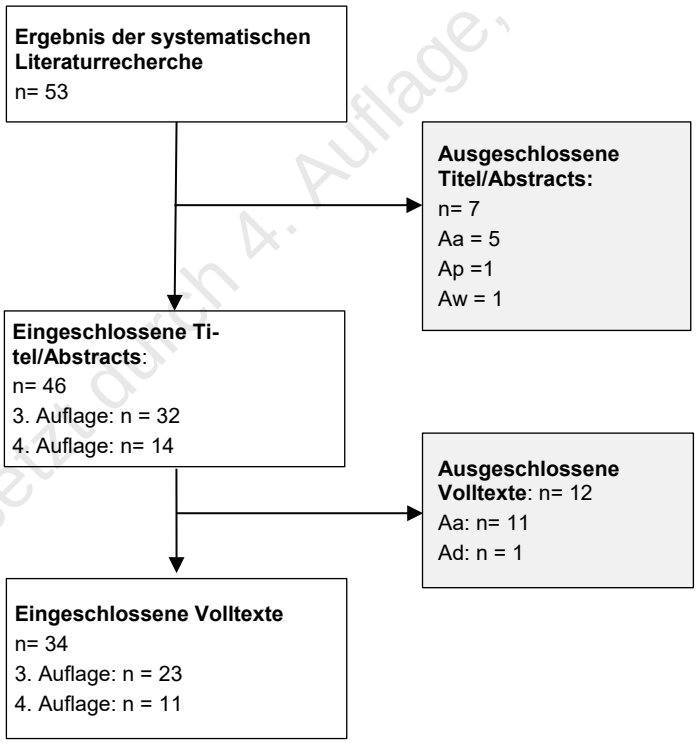
Anzahl der Treffer: 53

Anzahl der ausgeschlossenen Publikationen nach Ausschlussgrund:

A1 (Dubletten): 0

A2 (nicht englisch/deutsch): 0

Flowchart



Legende: Ad: Duplikat/ nicht erhältlich; As: Sprache; Ap: Studientyp; Aa: Fragestellung; Az: Zeitraum

ersetzt durch 4. Auflage, Version 1 2020

Anhang 4.4 Cochrane-Reviews der Jahre 2008 rückwirkend: akutes Asthma

Recherchestrategie: Datenbanken der Cochrane Library (15.02.2019)

In den Arbeitsgruppen haben sich Fragestellungen ergeben, die ggf. auch durch Cochrane-Reviews beantwortet werden können, die älter sind als die bisher gesuchten. Die AG-Mitglieder gehen davon aus, dass die für die Fragstellungen relevanten Primärstudien bereits älter sind, sodass auch keine neueren Reviews dazu erstellt wurden.

In der Cochrane-Datenbank wurde gezielt über die Such- und Filtermaske nach Cochrane-Reviews zum Thema akutes Asthma von Beginn bis 31.12.2008 gesucht: https://www.cochranelibrary.com/search

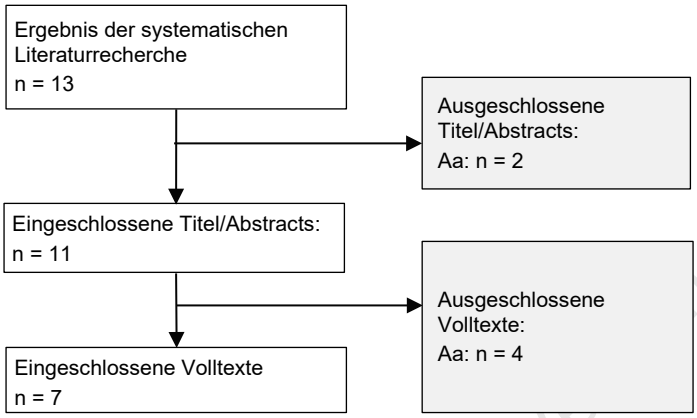
Filter

Date: Custom date range 01.01.1944-31.12.2008

Topics: Lungs & airways; Asthma (acute)

Anzahl der Treffer: 13

Flowchart



Legende: Aa: Fragenstellunt/ Thema nicht passend

Anhang 4.5 Anwendung von Sedativa im Asthmaanfall

PICO-Frage

P: Patienten im Asthmaanfall und Angst

I: Sedativa, Hypnotika, Tranquilanzien

C: jegliche

O: Sicherheit

S: keine Einschränkung des Studientyps

Recherchestrategien

Medline via Pubmed (www.pubmed.gov) (25. Februar 2019)

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#12	**Search (#3 AND #11)**	**182**
#11	Search (#4 OR #5 OR #6 OR #9 OR #10)	185505
#10	Search (benzodiazepin*[Text Word] OR Bromazepam[Text Word] OR Diazepam[Text Word] OR Flunitrazepam[Text Word] OR Lorazepam[Text Word] OR Midazolam[Text Word] OR Nitrazepam[Text Word] OR Oxazepam[Text Word] OR Zaleplon[Text Word] OR Zolpidem[Text Word] OR Zopiclone[Text Word])	81500
#9	Search (#7 AND #8)	38454
#8	Search (drug*[Title/Abstract] OR effect*[Title/Abstract] OR agent*[Title/Abstract])	7642153
#7	Search (Sedative*[Title/Abstract] OR Hypnotic*[Title/Abstract] OR Tranquiliz*[Title/Abstract] OR Tranquillis*[Title/Abstract] OR Tranquilliz*[Title/Abstract] OR Anti-Anxiet*[Title/Abstract] OR Anxiolyt*[Title/Abstract] OR Antianxiet*[Title/Abstract])	49161

ersetzt durch 4. Auflage, Version 1 am 7. September 2020

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#6	Search "Hypnotics and Sedatives"[Mesh]	28211
#5	Search "Tranquilizing Agents"[Mesh]	82431
#4	Search "Benzodiazepines"[Mesh]	63534
#3	Search #1 AND #2	38250
#2	Search (emergenc*[tiab] OR acute*[tiab] OR status[tiab] OR attack*[tiab] OR crisis[tiab] OR exacerbat*[tiab] OR critical*[tiab])	2968464
#1	Search "Asthma"[Mesh] OR asthma*[Title/Abstract]	168570

Datenbanken der Cochrane Library (25. Februar 2019)

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#14	**#3 AND #13**	**129**
#13	#4 OR #5 OR #6 OR #11 OR #12	33137
#12	(benzodiazepin* OR Bromazepam OR Diazepam OR Flunitrazepam OR Lorazepam OR Midazolam OR Nitrazepam OR Oxazepam OR Zaleplon OR Zolpidem OR Zopiclone):ti,ab,kw	16454
#11	#9 AND #10	19193
#10	(drug OR effect OR Agent):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	851744
#9	#7 OR #8	21612
#8	(Sedativ* OR Hypnotic* OR Tranquiliz* OR Tranquilliz* OR Tranquillis* OR Anti-anxiet* OR Antianxiet* OR Antianxiolyt*):ti,ab,kw	10992
#7	(Sedative OR Hypnotic OR Tranquilizer OR Anti-anxiety OR Antianxiety OR Antianxiolytic):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	21602
#6	MeSH descriptor: [Hypnotics and Sedatives] explode all trees	3403
#5	MeSH descriptor: [Tranquilizing Agents] explode all trees	7150
#4	MeSH descriptor: [Benzodiazepines] explode all trees	8837
#3	#1 OR #2	25804
#2	MeSH descriptor: [Asthma] explode all trees	10818
#1	(Asthma):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	25799

Übersicht der eingeschlossenen Treffer

Medline	Cochrane Datenbanken	Gesamt
182	129	**311**

Anzahl der ausgeschlossenen Publikationen nach Ausschlussgrund:

A1 (Dubletten): 10

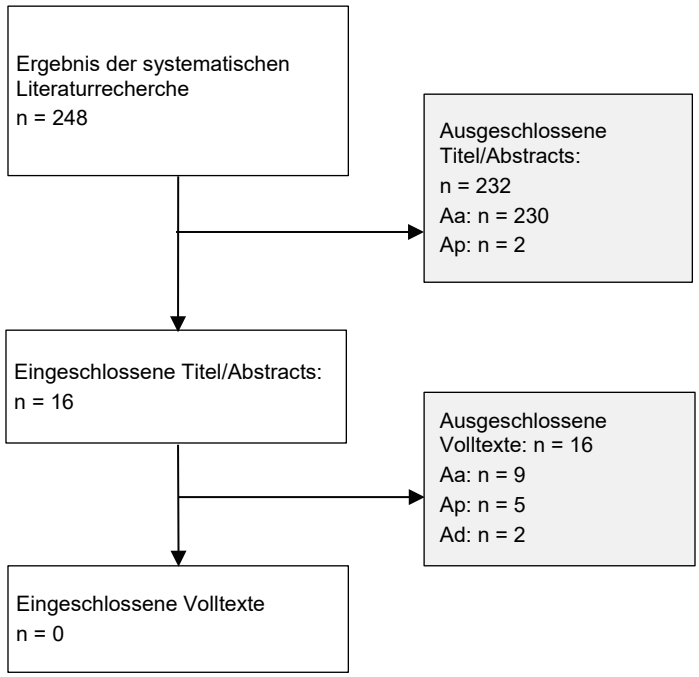
A2 (nicht englisch/deutsch): 43

A3 (Conference Abstracts): 10

Eingeschlossene Treffer insgesamt nach Ausschlüssen: 248

ersetzt durch 4. Auflage 2020

Flowchart



Legende: Ad: Duplikat/ nicht erhältlich; Ap: Studientyp nicht passend; Aa: Fragestellung, Thema nicht passend

Anhang 4.6 Wirksamkeit und Sicherheit von Terbutalin s.c. und Reproterol i.v.

PICO-Frage

P	Patienten mit akutem Asthma, Asthmaanfall oder Exazerbation nach Initialtherapie
I	Terbutalin s.c. oder Reproterol i.v
C	jegliche
O	Mortalität, Lebensqualität, Erwerbs(un-)fähigkeit, Asthmakontrolle (Symptome, Asthmaexazerbationen), Unerwünschte Wirkungen
S	RCTs, systematische Übersichtsarbeiten

Recherchestrategien

Medline via Pubmed (www.pubmed.gov) (19.02.2019)

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#13	**(#9 AND #10) NOT #12**	**83**
#12	**#9 AND #11**	**2**
#11	(systematic review [ti] OR meta-analysis [pt] OR meta-analysis [ti] OR systematic literature review [ti] OR this systematic review [tw] OR pooling project [tw] OR (systematic review [tiab] AND review [pt]) OR meta synthesis [ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review [tw] OR integrative research review [tw] OR rapid review [tw] OR umbrella review [tw] OR consensus development conference [pt] OR practice guideline [pt] OR drug class reviews [ti] OR cochrane database syst rev [ta] OR acp journal club [ta] OR health technol assess [ta] OR evid rep technol assess summ [ta] OR jbi database system rev implement rep [ta]) OR (clinical guideline [tw] AND management [tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine [mh] OR best practice* [ti] OR evidence synthesis [tiab]) AND (review [pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms [mh] OR therapeutics [mh] OR evaluation studies[pt] OR validation studies[pt] OR guideline [pt] OR pmcbook)) OR ((systematic [tw] OR systematically [tw] OR critical [tiab] OR (study selection [tw]) OR (predetermined [tw] OR inclusion [tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri* [tw] OR main outcome measures [tw] OR standard of care [tw] OR standards of care [tw]) AND (survey [tiab] OR surveys [tiab] OR overview* [tw] OR review [tiab] OR reviews [tiab]	394923

ers. 4. Auflage, Version 1 am 7. September 2020

Nr.	Suchfrage	Anzahl
	OR search* [tw] OR handsearch [tw] OR analysis [ti] OR critique [tiab] OR appraisal [tw] OR (reduction [tw]AND (risk [mh] OR risk [tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature [tiab] OR articles [tiab] OR publications [tiab] OR publication [tiab] OR bibliography [tiab] OR bibliographies [tiab] OR published [tiab] OR pooled data [tw] OR unpublished [tw] OR citation [tw] OR citations [tw] OR database [tiab] OR internet [tiab] OR textbooks [tiab] OR references [tw] OR scales [tw] OR papers [tw] OR datasets [tw] OR trials [tiab] OR meta-analy* [tw] OR (clinical [tiab] AND studies [tiab]) OR treatment outcome [mh] OR treatment outcome [tw] OR pmcbook)) NOT (letter [pt] OR newspaper article [pt])	
#10	(((randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR clinical trials as topic[mesh:noexp] OR randomly[tiab] OR trial[ti] NOT (animals[mh] NOT humans [mh])))))	1111304
#9	#7 AND #8	182
#8	asthma	178212
#7	#3 OR #6	717
#6	#4 AND #5	16
#5	intraven* OR IV OR I.V. OR bolus OR infus* OR inject*	1641899
#4	reproterol	88
#3	#1 AND #2	703
#2	Subcutan* OR sc OR s.c. OR bolus OR inject*	1865968
#1	Terbutaline OR bricanyl	4070

Anzahl der Treffer: 2 x SR, 83 x RCT

Datenbanken der Cochrane Library (21.02.2019)

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#13	**#12 AND #1 in Cochrane Reviews, Cochrane Protocols, Trials**	**110**
#12	#6 OR #11	279
#11	#7 AND #10	16
#10	#8 OR #9	181695
#9	intravenous OR bolus OR infusion OR injection (Word variations have been searched)	152207
#8	intraven* OR IV OR I.V. OR bolus OR infus* OR inject*	181695
#7	reproterol (Word variations have been searched)	90
#6	#2 AND #5	271
#5	#3 OR #4	133128
#4	subcutan* OR sc OR s.c. OR bolus OR inject*	103253
#3	subcutaneous OR Bolus OR Infusion OR injection (Word variations have been searched)	127938
#2	terbutaline OR bricanyl (Word variations have been searched)	1464
#1	asthma (Word variations have been searched)	27955

Cochrane Reviews • Review • Protocol	 15 1
Trials	94

Übersicht der eingeschlossenen Treffer

	Medline	Cochrane Datenbanken	Summe

Aggregierte Evidenz	2	16	18
RCTs	83	94	177
Gesamt			**195**

Anzahl der ausgeschlossenen Publikationen nach Ausschlussgrund:

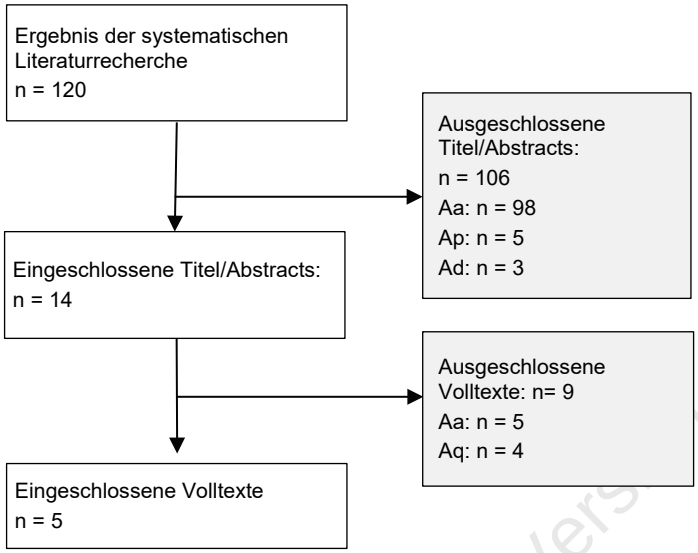
A1 (Dubletten): 58

A2 (nicht englisch/deutsch): 14

A3 (Conference Abstracts): 3

Eingeschlossene Treffer insgesamt nach Ausschlüssen: 120

Flowchart



Legende: Aa: Fragestellung/ Thema, Ap: Studientyp, Aq: Studienqualität

Anhang 4.7 Wirksamkeit der Rehabilitation als Gesamtmaßnahme

PICO-Frage

P Asthma, alle Altersgruppen

I Rehabilitation als Gesamtmaßnahme, ambulant oder stationär

C jegliche

O Mortalität, Lebensqualität, Erwerbs(un-)fähigkeit, Asthmakontrolle (Symptome, Asthmaexazerbationen), Unerwünschte Wirkungen

S systematische Übersichtsarbeiten ab 2016 oder randomisiert, kontrollierte Studien ab 2008 (Recherche-ende 2. Auflage)

Recherchestrategien

Medline via Pubmed (www.pubmed.gov) (01.04.2019)

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#7	**Search ((#3 AND #6) NOT #5) Filters: Publication date from 2008/01/01**	**236**
#6	Search (((randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR clinical trials as topic[mesh:noexp] OR randomly[tiab] OR trial[ti] NOT (animals[mh] NOT humans [mh]))))	1118586
#5	**Search #3 AND #4 Filters: Publication date from 2016/02/01**	**36**
#4	Search ((((((systematic review [ti] OR meta-analysis [pt] OR meta-analysis [ti] OR systematic literature review [ti] OR this systematic review [tw] OR pooling project [tw] OR	400082

ersetzt durch 4. Auflage, Version 1 am 7. September 2020

Nr.	Suchfrage	Anzahl
	(systematic review [tiab] AND review [pt]) OR meta synthesis [ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review [tw] OR integrative research review [tw] OR rapid review [tw] OR umbrella review [tw] OR consensus development conference [pt] OR practice guideline [pt] OR drug class reviews [ti] OR cochrane database syst rev [ta] OR acp journal club [ta] OR health technol assess [ta] OR evid rep technol assess summ [ta] OR jbi database system rev implement rep [ta]) OR (clinical guideline [tw] AND management [tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine [mh] OR best practice* [ti] OR evidence synthesis [tiab]) AND (review [pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms [mh] OR therapeutics [mh] OR evaluation studies[pt] OR validation studies[pt] OR guideline [pt] OR pmcbook)) OR ((systematic [tw] OR systematically [tw] OR critical [tiab] OR (study selection [tw]) OR (predetermined [tw] OR inclusion [tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri* [tw] OR main outcome measures [tw] OR standard of care [tw] OR standards of care [tw]) AND (survey [tiab] OR surveys [tiab] OR overview* [tw] OR review [tiab] OR reviews [tiab] OR search* [tw] OR handsearch [tw] OR analysis [ti] OR critique [tiab] OR appraisal [tw] OR (reduction [tw]AND (risk [mh] OR risk [tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature [tiab] OR articles [tiab] OR publications [tiab] OR publication [tiab] OR bibliography [tiab] OR bibliographies [tiab] OR published [tiab] OR pooled data [tw] OR unpublished [tw] OR citation [tw] OR citations [tw] OR database [tiab] OR internet [tiab] OR textbooks [tiab] OR references [tw] OR scales [tw] OR papers [tw] OR datasets [tw] OR trials [tiab] OR meta-analy* [tw] OR (clinical [tiab] AND studies [tiab]) OR treatment outcome [mh] OR treatment outcome [tw] OR pmcbook)) NOT (letter [pt] OR newspaper article [pt]))))))	
#3	Search (#1 AND #2)	3333
#2	Search ("Rehabilitation"[Mesh]) OR Rehabilitat*[tiab]	394636
#1	Search asthma[mesh] OR asthma[tiab]	166299

Anzahl der Treffer: 36 SR, 236 RCT

Datenbanken der Cochrane Library (01.04.2019)

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#7	**(#1 AND #5) NOT "conference abstract":pt with Publication Date from 01/02/2016 to present, in Cochrane Reviews, Cochrane Protocols**	**33**
#6	**(#1 AND #5) NOT "conference abstract":pt with Publication Year from 2008 to present, in Trials**	**250**
#5	#2 OR #3 OR #4	63626
#4	(rehabilitation):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	42769
#3	(rehabilitat*):ti,ab,kw	42769
#2	MeSH descriptor: [Rehabilitation] explode all trees	31552
#1	asthma (Word variations have been searched)	32198

Cochrane Reviews • Review • Protocol	 29 4
Trials	250

Epistemonikos (01.04.2019)

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#2	#1 Publication year: 2016-2020	4
#1	(title:(asthma* AND rehabilitat*) OR abstract:(asthma* AND rehabilitat*))	62

Anzahl der Treffer: 4

Übersicht der eingeschlossenen Treffer

	Medline	Cochrane Datenbanken	Epistemonikos	Summe

	Medline	Cochrane Datenbanken	Epistemonikos	Summe
Aggregierte Evidenz	36	33	4	73
RCTs	236	250		486
Gesamt				**559**

Anzahl der ausgeschlossenen Publikationen nach Ausschlussgrund:

A1 (Dubletten): 184

A2 (nicht englisch/deutsch): 24

A2 (Conference Abstracts): 2

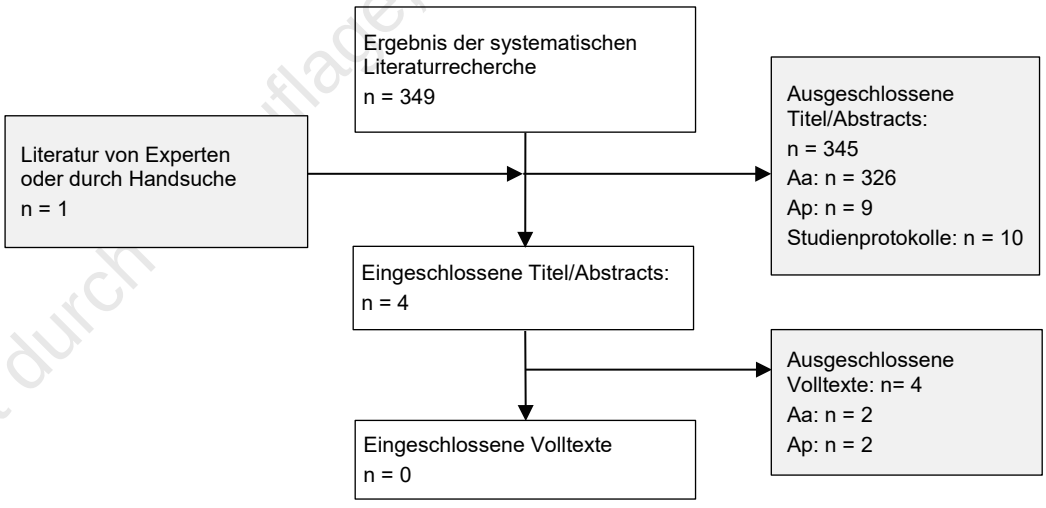
Eingeschlossene Treffer insgesamt nach Ausschlüssen: 349

Handsuche

Nachdem die systematische Recherche nach systematischen Übersichtsarbeiten und randomisiert kontrollierten Studien keine Ergebnisse erbrachte, wurde in einer gezielten Suche nach Evaluationen von Rehabilitationsprogrammen im deutschen Versorgungskontext recherchiert.

Programm	Datenbank	Treffer
ProKAR	Pubmed	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25494552 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29705355
ESTAR	Pubmed	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15281332
DOS	Google	https://www.gfqg.de/publikationen/publikationen-2011-2015.html
EPRA	Pubmed	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=EPRA+AND+Asthma

Flowchart



Legende: Ap: Studientyp; Aa: Fragestellung;

Anhang 4.8 Wirksamkeit und Sicherheit von komplementären und alternativen Therapien

PICO-Frage

P Patienten mit Asthma

I Akupunktur, Homöopathie, Phytotherapie, Hypnose

ersetzt durch [illegible] Auflage, V [illegible] 7. September 2020

C mindestens Placebo der Scheinintervention

O Mortalität, Lebensqualität, Erwerbs(un-)fähigkeit, Asthmakontrolle (Symptome, Asthmaexazerbationen), Unerwünschte Wirkungen

S systematische Übersichtsarbeiten

Z Akupunktur ab 2008; Homöopathie ab 2007, Phytotherapie ab 2008, Hypnose unbegrenzt

Recherchestrategien

Medline via Pubmed (www.pubmed.gov) (29.03.2019)

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#6	**Search (#1 AND #4 AND #5)**	**86**
#5	Search (((((systematic review [ti] OR meta-analysis [pt] OR meta-analysis [ti] OR systematic literature review [ti] OR this systematic review [tw] OR pooling project [tw] OR (systematic review [tiab] AND review [pt]) OR meta synthesis [ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review [tw] OR integrative research review [tw] OR rapid review [tw] OR umbrella review [tw] OR consensus development conference [pt] OR practice guideline [pt] OR drug class reviews [ti] OR cochrane database syst rev [ta] OR acp journal club [ta] OR health technol assess [ta] OR evid rep technol assess summ [ta] OR jbi database system rev implement rep [ta]) OR (clinical guideline [tw] AND management [tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine [mh] OR best practice* [ti] OR evidence synthesis [tiab]) AND (review [pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms [mh] OR therapeutics [mh] OR evaluation studies[pt] OR validation studies[pt] OR guideline [pt] OR pmcbook)) OR ((systematic [tw] OR systematically [tw] OR critical [tiab] OR (study selection [tw]) OR (predetermined [tw] OR inclusion [tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri* [tw] OR main outcome measures [tw] OR standard of care [tw] OR standards of care [tw]) AND (survey [tiab] OR surveys [tiab] OR overview* [tw] OR review [tiab] OR reviews [tiab] OR search* [tw] OR handsearch [tw] OR analysis [ti] OR critique [tiab] OR appraisal [tw] OR (reduction [tw]AND (risk [mh] OR risk [tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature [tiab] OR articles [tiab] OR publications [tiab] OR publication [tiab] OR bibliography [tiab] OR bibliographies [tiab] OR published [tiab] OR pooled data [tw] OR unpublished [tw] OR citation [tw] OR citations [tw] OR database [tiab] OR internet [tiab] OR textbooks [tiab] OR references [tw] OR scales [tw] OR papers [tw] OR datasets [tw] OR trials [tiab] OR meta-analy* [tw] OR (clinical [tiab] AND studies [tiab]) OR treatment outcome [mh] OR treatment outcome [tw] OR pmcbook)) NOT (letter [pt] OR newspaper article [pt]))))	399844
#4	Search (#2 OR #3)	91294
#3	Search (((acupunct*[tiab] OR phytotherap*[tiab] OR homeopath*[tiab] OR homoeopath*[tiab])) OR (hypnos*[tiab] OR hypnot*[tiab]))	49308
#2	Search ("Homeopathy"[Mesh] OR "Phytotherapy"[Mesh] OR "Acupuncture"[Mesh] OR "Hypnosis"[Mesh])	55645
#1	Search ((asthma*[tiab]) OR asthma[MeSH Terms])	169178

Anzahl der Treffer: 86 SR

Datenbanken der Cochrane Library (29.03.2019)

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#7	**#6 AND #1 in Cochrane Reviews, Cochrane Protocols from 01/10/2018**	**4**
#6	#2 OR #3 OR #4 OR #5	18283
#5	Hypnosis (Word variations have been searched)	1378
#4	acupuncture (Word variations have been searched)	12479
#3	phytotherapy (Word variations have been searched)	4284
#2	homeopathy (Word variations have been searched)	550
#1	asthma (Word variations have been searched)	28026

Anzahl der Treffer: 4 SR

Datenbank Epistemonikos (26.03.2019)

Nr.	Suchfrage	Anzahl

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#1	(title:((asthma*)) OR abstract:((asthma*))) AND (title:((hypnos*) OR (hypnot*) OR (homoeopath*) OR (homeopath*) OR (phytotherap*) OR (acupunct*)) OR abstract:((hypnos*) OR (hypnot*) OR (homoeopath*) OR (homeopath*) OR (phytotherap*) OR (acupunct*)))	80

Anzahl der Treffer: 80

Übersicht der eingeschlossenen Treffer

	Medline	Cochrane Datenbanken	Epistemonikos	Summe
Aggregierte Evidenz	86	4	80	170

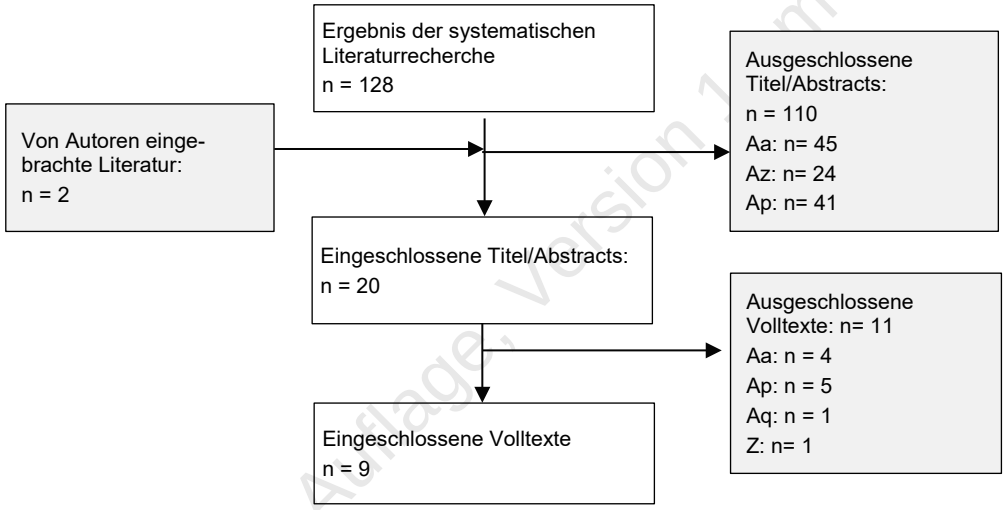
Anzahl der ausgeschlossenen Publikationen nach Ausschlussgrund:

A1 (Dubletten): 33

A2 (nicht englisch/deutsch): 9

Eingeschlossene Treffer insgesamt nach Ausschlüssen: 128

Flowchart



Legende: Aa: Fragestellung/Thema nicht passend, Ap: Studien- oder Publikationstyp nicht passend, Aq: Qualität nicht ausreichend; Az: Publikationszeitraum zu weit zurückliegend, Z: zurückgestellt (weil zu gleicher Frage SR aus gleicher Arebitsgruppe mit aktuellerem Suchzeitraum vorlag)

Anhang 4.9 Wirksamkeit und Sicherheit von Dupilumab bei Patienten mit Asthma

Vorüberlegungen

Ein Protokoll zu einem Cochrane-Review identifiziert:

Edwards M. Anti-interleukin-13 and anti-interleukin-4 agents versus placebo, anti-interleukin-5 or anti-immunoglobulin-E agents, for children and adults with asthma. 22 January 2018

Vor Konsensuskonferenz: nicht veröffentlicht

21.10.2019: nicht veröffentlicht

PICO-Frage

Population	Patienten mit Asthma; alle Altersgruppen
Intervention	Dupilumab

ersetzt durch 4. Auflage, Version 1 vom 7. Septem… 020

Comparison	jegliche Intervention
Outcome	Mortalität, Lebensqualität, Erwerbs(un-)fähigkeit, Asthmakontrolle (Symptome, Asthmaexazerbationen), Unerwünschte Wirkungen
Studientyp	RCT: iteratives Vorgehen: Phase-III-Studien abwärts

Recherchestrategien

Medline via Pubmed (www.pubmed.gov) (29.04.2019)

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#8	**Search (#6 and #7)**	**32**
#7	Search ((randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR clinical trials as topic[mesh:noexp] OR randomly[tiab] OR trial[ti] NOT (animals[mh] NOT humans [mh])))	1123329
#6	Search (#1 and #5)	149
#5	Search (#2 or #3 or #4)	1175
#4	Search anti-interleukin 4[TiAb] OR anti-IL-4[TiAb] OR anti-IL4[TiAb]	867
#3	Search dupilumab [tiab]	308
#2	Search "SAR231893" [Supplementary Concept]	119
#1	Search ((asthma*[tiab]) OR "Asthma"[Mesh])	169782

Anzahl der Treffer: 32 RCTs

Datenbanken der Cochrane Library (29.04.2019)

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#9	**(#3 AND #8) not "conference abstract":pt in Trials**	**57**
#8	#4 OR #5 OR #6 OR #7	206
#7	"anti-IL 4"	19
#6	"anti IL4"	0
#5	"anti-interleukin 4"	16
#4	(dupilumab):ti,ab,kw	190
#3	#1 OR #2	29982
#2	MeSH descriptor: [Asthma] explode all trees	10895
#1	(Asthma):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	29976

Anzahl der Treffer: 57 RCTs

Übersicht der eingeschlossenen Treffer

	Medline	Cochrane Datenbanken	Summe
RCTs	32	57	**89**

Anzahl der ausgeschlossenen Publikationen nach Ausschlussgrund:

A1 (Dubletten): 20

A2 (nicht englisch/deutsch): -

A3 (Conference Abstracts): 10

Eingeschlossene Treffer insgesamt nach Ausschlüssen: 59

Gezielte Recherche: Sicherheitsaspekte

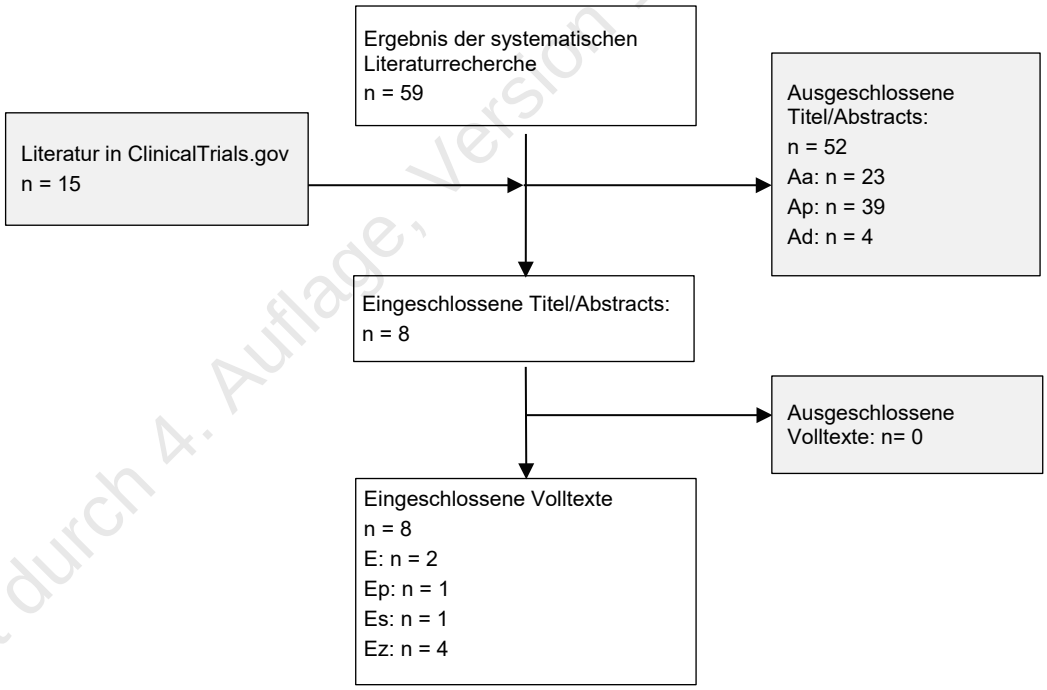
	24.04.2019; Suchbegriff: Dupilumab	21.10.2019; Suchbegriff: Dupilumab
Arzneimittelbrief	Keine Treffer	Keine Treffer

	24.04.2019; Suchbegriff: Dupilumab	21.10.2019; Suchbegriff: Dupilumab
Arznei-Telegramm	Keine asthmaspezifischen Treffer	1 Treffer
BfArM	Keine Treffer	Keine Treffer
IQWiG	Keine asthmaspezifischen Treffer	Keine asthmaspezifischen Treffer
EMA	Keine asthmaspezifischen Treffer	2 Treffer
G-BA	Keine asthmaspezifischen Treffer	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Dupilumab (neues Anwendungsgebiet: Asthma) beautragt, Beschluss Februar 2020 erwartet

Clinicaltrials.gov (02.05.2019)

Suchfelder	Suchbegriff
Condition or disease	Asthma
Targeted search	Dupilumab
Trefferzahl	15

Flussdiagramm



Legende: E: eingeschlossen, Ep: Protokoll bei ClinicalTrials.gov inkl. Ergebnissen eingestellt (Publikation steht aus). Es: eigentlich Ap, aber ggf. relevanter Sicherheitsaspekt, Ez: zurückgestellt weil post-hoc Subgruppenanalyse oder Phase-II-Studie, Ap: Studientyp nicht passend, Ad: Dopplung oder nicht erhältlich

Anhang 4.10 Wirksamkeit und Sicherheit von Anti-IL5(R)-Antikörpern

PICO-Frage

Population	Kinder und Jugendliche mit Asthma
Intervention	Mepolizumab, Reslizumab, Benralizumab

ersetzt durch 4. Auflage, Version 1 am 7. Septem 2020

Comparison	jegliche Intervention
Outcome	Mortalität, Lebensqualität, Erwerbs(un-)fähigkeit, Asthmakontrolle (Symptome, Asthmaexazerbationen), Unerwünschte Wirkungen
Studientyp	RCT, iteratives Vorgehen, Phase-II-Studien abwärts

Recherchestrategien

Vorbemerkungen

Für die Erstellung der 3. Auflage der NVL Asthma wurde eine systematische Recherche auf Primärstudienniveau mit dem Suchzeitraum bis 28.03.2017durchgeführt (siehe LL-Report Anhang 3.9). Für Benralizumab wurde diese Recherche nach der Konsultationsphase aktualisiert (Rechercheende: 26.04.2018, siehe LL-Report Anhang 3.10). Die Ergebnisse der Recherche wurden für die Therapie der erwachsenen Patienten diskutiert, weil zum damaligen Zeitpunkt keine Zulassung für Kinder und Jugendliche vorlag.

Medline via Pubmed (www.pubmed.gov) (15.05.2019)

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#9	**Search (#8) Filters: Publication date from 2017/03/01**	**63**
#8	Search (#6 AND #7)	148
#7	Search (randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR clinical trials as topic[mesh:noexp] OR randomly[tiab] OR trial[ti] NOT (animals[mh] NOT humans [mh]))	1125895
#6	Search (#1 AND #5)	661
#5	Search ((#2 OR #3 OR #4))	1090
#4	Search ((benralizumab[Title/Abstract]) OR reslizumab[Title/Abstract]) OR mepolizumab[Title/Abstract]	551
#3	Search (("benralizumab" [Supplementary Concept]) OR "reslizumab" [Supplementary Concept]) OR "mepolizumab" [Supplementary Concept]	291
#2	Search (anti-interleukin 5[TiAb] OR anti-IL-5[TiAb] OR anti-IL5[TiAb])	663
#1	Search (asthma*[tiab]) OR "Asthma"[Mesh]	170053

Anzahl der Treffer: 63 RCTs

Datenbanken der Cochrane Library (15.05.2019)

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#12	**#11 not "conference Abstract":pt in Trials, Year first published: from 2017**	**59**
#11	#3 AND #10	332
#10	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	458
#9	"anti-IL 5"	70
#8	"anti IL5"	22
#7	"anti-interleukin 5"	68
#6	(mepolizumab):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	231
#5	(benralizumab):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	125
#4	(reslizumab):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	90
#3	#1 OR #2	30153
#2	MeSH descriptor: [Asthma] explode all trees	10931
#1	(Asthma):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	30147

Anzahl der Treffer: 59 RCts

Übersicht der eingeschlossenen Treffer

	Medline	Cochrane Datenbanken	Summe
RCTs	63	59	**122**

Anzahl der ausgeschlossenen Publikationen nach Ausschlussgrund:

A1 (Dubletten): 32

A2 (nicht englisch/deutsch): 1

A3 (Conference Abstract): 1

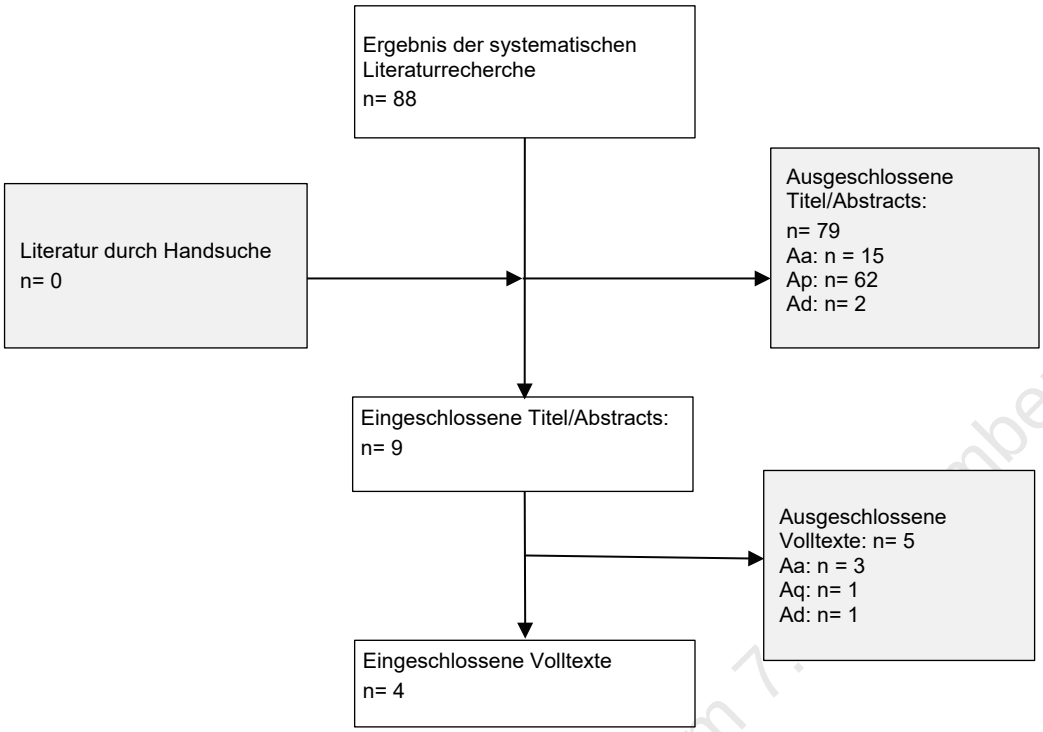
Treffer gesamt nach Ausschlüssen: 88

Gezielte Suche: Sicherheitsaspekt (24.04.2019)

	Mepolizumab	Reslizumab	Benralizumab
EMA	EPAR – Product information: EPAR - Public assessment report: Nucala. International non-proprietary name: mepolizumab. Assessment report. 2018 [cited: 2019-10-22]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/nucala-h-c-3860-ii-0013-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf.	EPAR – Product information: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cinqaero-epar-product-information_de.pdf EPAR - Public assessment report: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/cinqaero-h-c-003912-p46-008-epar-assessment-report_en.pdf	
IQWiG	Nutzenbewertung A18-58: https://iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/arzneimittelbewertung/2018/a18-58-mepolizumab-asthma-nutzenbewertung-gemaess-35a-sgb-v.10618.html	Keine	keine
G-BA	Beschluss für Patienten ≥ 6 Jahre: https://www.g-ba.de/beschluesse/3722/	Beschluss für Erwachsene	Beschluss für Erwachsene
BfArM	Laufende Signalverfahren: Hypertonie	keine	Laufende Signalverfahren: anaphylaktische Reaktionen
Arzneimittelbrief	Keine Ergebnisse	Keine Ergebnisse	Keine Ergebnisse
Arzneitelegramm	Keine neuen Artikel seit 3. Auflage	https://www.arznei-tele-gramm.de/html/htmlcontainer.php3?produktid=018_01&artikel=1702018_01	https://www.arznei-tele-gramm.de/html/htmlcontainer.php3?produktid=043_01&artikel=1805043_01k

Flowchart

ersetzt durch 4. Auf... ...020



Legende: Ad: Duplikat/ nicht erhältlich, Ap: Studientyp; Aa: Fragestellung; Aq: methodische Qualität unzureichend

Anhang 4.11 Wirksamkeit und Sicherheit der bedarfweisen Anwendung der Fixkombination aus ICS und Formoterol in Stufe 1 und 2

PICO-Frage

Population	Patienten mit Asthma (mild: Stufe 1 oder 2)
Intervention	ausschließlich bedarfsweise Fixkombination aus ICS und Formoterol in Stufe 1 und 2
Comparison	Standardtherapie
Outcome	Mortalität, Lebensqualität, Erwerbs(un-)fähigkeit, Asthmakontrolle (Symptome, Asthmaexazerbationen), Unerwünschte Wirkungen
Studientyp	RCT: iteratives Vorgehen: Phase-III-Studien abwärts

Recherchestrategien

Medline via Pubmed (www.pubmed.gov) (30.04.2019)

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#14	**Search #12 AND #13**	**197**
#13	Search (randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR clinical trials as topic[mesh:noexp] OR randomly[tiab] OR trial[ti] NOT (animals[mh] NOT humans [mh]))	1123636
#12	Search #3 AND #11	292
#11	Search #9 OR #10	1167
#10	Search (("fluticasone-formoterol" [Supplementary Concept]) OR "Budesonide, Formoterol Fumarate Drug Combination"[Mesh]) OR "Mometasone Furoate, Formoterol Fumarate Drug Combination"[Mesh]	164
#9	Search #7 AND #8	1147
#8	Search formoterol[tiab] OR "Formoterol Fumarate"[Mesh]	2380
#7	Search (#4 OR #5 OR #6)	201877
#6	Search ICS[tiab]	8037

ersion 1 am 7. [illegible] 2020

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#5	Search glucocorticoids[MeSH Terms] OR glucocorticoids[Pharmacological Action]	185858
#4	Search inhal*[tiab] AND (corticosteroid*[tiab] OR steroid*[tiab] OR glucocorticoid*[tiab] OR glucocorticosteroid*[tiab])	15604
#3	Search #1 AND #2	12242
#2	Search (asthma[mesh] OR asthma*[tiab])	169807
#1	Search mild [tiab] OR moderate [tiab] OR Step 1[tiab] OR Step one[tiab] OR Step 2[tiab] OR Step two[tiab]	654809

Anzahl der Treffer: 197 RCTs

Datenbanken der Cochrane Library (30.04.2019)

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#17	**(#5 AND #16) not "conference abstract":pt in Trials**	**268**
#16	#13 OR #14 OR #15	1032
#15	MeSH descriptor: [Budesonide, Formoterol Fumarate Drug Combination] explode all trees	140
#14	MeSH descriptor: [Mometasone Furoate, Formoterol Fumarate Drug Combination] explode all trees	7
#13	#9 AND #12	938
#12	#10 OR #11	2953
#11	(formoterol):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2953
#10	MeSH descriptor: [Formoterol Fumarate] explode all trees	962
#9	#6 OR #7 OR #8	12220
#8	(ICS):ti,ab,kw	2660
#7	((inhal* and (corticosteroid* or steroid* or glucocorticoid* or glucocorticosteroid*))):ti,ab,kw	7719
#6	MeSH descriptor: [Glucocorticoids] explode all trees	4256
#5	#3 AND #4	6948
#4	((mild OR moderate OR Step 1 OR Step one OR Step 2 OR Step two)):ti,ab,kw	121564
#3	#1 OR #2	29982
#2	MeSH descriptor: [Asthma] explode all trees	10895
#1	(Asthma):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	29976

Anzahl der Treffer: 268 RCTs

Übersicht der eingeschlossenen Treffer

	Medline	Cochrane Datenbanken	Summe
RCTs	197	268	**465**

Anzahl der ausgeschlossenen Publikationen nach Ausschlussgrund:

A1 (Dubletten): 145

A2 (nicht englisch/deutsch): 4

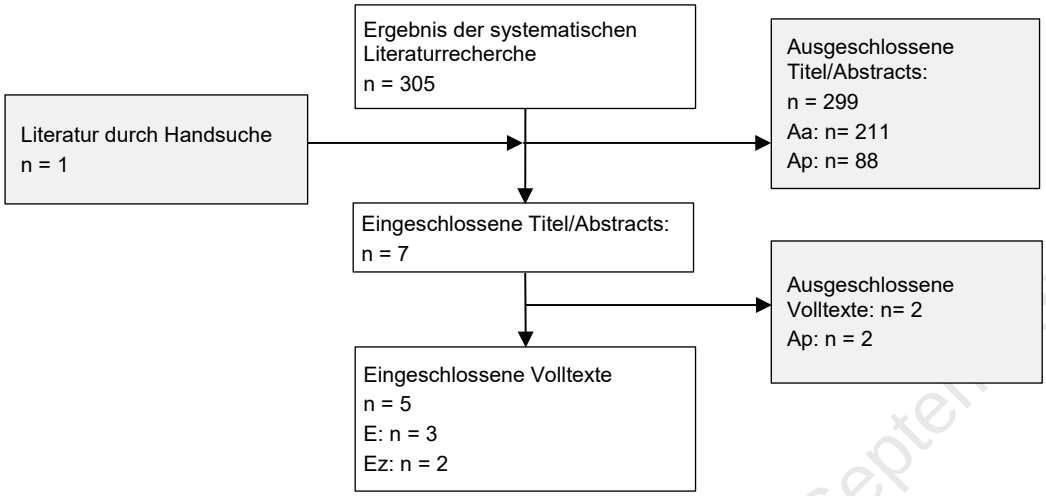
A3 (Conference Abstracts): 11

Eingeschlossene Treffer insgesamt nach Ausschlüssen: 305

ersetzt durch 2020

Screening

Flowchart



Legende: Ap: Studientyp; Aa: Fragestellung; Ez: zurückgestellt

ersetzt durch 4. Auflage, Version 1 am 7. September 2020

Anhang 5 Evidenztabellen Epidemiologie und Diagnostik

Gezielte Suche: Epidemiologische Daten

Zitat
Robert Koch Institut (RKI). Asthma bronchiale. Faktenblatt zu GEDA 2012: Ergebnisse der Studie "Gesundheit in Deutschland aktuell 2012". 2012 [cited: 2017 Mar 03].
Robert Koch-Institut. KiGGS Welle 2 – Erste Ergebnisse aus Querschnitt- und Kohortenanalysen. Journal of health monitoring 2018(1). DOI: 10.17886/RKI-GBE-2018-003.
Robert Koch Institut (RKI). Gesundheit in Deutschland. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Gemeinsam getragen von RKI und Destatis. Berlin: RKI; 2015.
Langen U, Schmitz R, Steppuhn H. Häufigkeit allergischer Erkrankungen in Deutschland Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2013;56(5-6):698-706. DOI: 10.1007/s00103-012-1652-7.
Robert Koch Institut (RKI). Daten und Fakten: Ergebnisse der Studie "Gesundheit in Deutschland aktuell 2012". Berlin: RKI; 2014.

Systematische Übersichtsarbeiten

Zitat	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Charakteristika des SR	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
Pinart M. Systematic Review on the Definition of Allergic Diseases in Children: The MeDALL Study. Int Arch Allergy Immunol 2015;168(2):110-21. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26657241	3	Keine der als klinisch relevant klassifizierten Endpunkte betrachtet	- Aufbereitung der Inhalte für HG-Text, keine Bewertung der Datenqualität	- Suchzeitraum: 2012/12 - Ziel: identify clinically expressed, population-based phenotypes of allergic diseases and their interrelationships - to explore disease heterogeneity - to evaluate the measurements employed in disease diagnosis	Klassifikationen des Asthma nach 1. Symptomen mit/ohne zeitl. Aspekt: transient early/ late-onset / persistant wheeze, acute/ stable/ chronic persistent/ intermittent asthma/wheeze 2. Triggerfaktoren: multitrigger / episodic (viral)/ RSV-induced wheeze, RSV-induced bronchiolitis, Altenaria-positive / Alternaria-negative asthma, solitary exercise-induced bronchoconstriction 3. IgE-Sensibilisierung: atopic / nonatopic / mono-sensitized / polysensitized asthma 4. Entzündung: eosiniphilic / neutrophilic / mixed granulocytic/ paucigranulocytic asthma 5. Schweregrad 6. Ansprechen auf Behandlung: steroidsensitive / steroid-insensitive/ difficult-to-treat/ well-controlled asthma >>The existence of a broad variety of reported asthma phenotypes raises a number of issues - lack of standardized classification that has been reached by consensus - large degree of variability in research and dinical practice - insufficient validation of asthma phenotypes - substantial overlap among phenotypes	Zurückgestellt Review erfüllt AMSTAR-Kriterien formal nicht - Diskussion mit Autoren ist erfolgt
Tan DJ. Age-of-asthma onset as a determinant of differ-	6	Adult asthma, general population **1. Geschlecht**	- Aufbereitung der Inhalte für HG-Text, keine Bewertung der	- Suchzeitraum: 2014/08 - Ziel:	general population: 1. Der Anteil von Frauen ist in Patientengruppen mit einem späten Krankheitsbeginn (58-75%) höher als bei denen mit einem	Vergleich der Charakteristika von Patienten mit:

Zitat	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Charakteristika des SR	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
ent asthma phenotypes in adults: a systematic review and meta-analysis of the literature. Expert Rev Respir Med 2015;9(1):109-23. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25584929		**2. Atopy** **3. Allergien** **4. Raucher** **5. BMI** **6. Asthmasymptome und -Schweregrad** 7. Medikamentennutzung 8. LuFu <u>Adult asthma, severe asthma only</u> **1. Geschlecht: 6 BS** **2. Atopy** 3. Allergien 4. Raucher **5. BMI** **6. Asthmasymptome und -Schweregrad** 7. Medikamentennutzung 8. LuFu	Datenqualität		frühen Beginn (38-60%); (n = 4025; OR: 0.52; 95% CI: 0.38-0.72; p < 0.001; I² = 70%). 2. Die Prävalenz von atopischen Erkrankungen (diagnostiziert mit Prick-Test) war in der Gruppe mit frühem Krankheitsbeginn größer (n = 1324; OR: 3.29; 95% CI: 2.45 to 4.42; p < 0.001; I²= 40%). 3. narrative Synthese von zwei Studien zu allergischen Komorbiditäten: eine Studie zeigt Auftreten von allergischen Komorbiditäten unabhängig vom Alter bei Krankheitsbeginn. In einer anderen Arbeit waren allergische erkrankungen bei frühem Krankheitsbeginn häufiger. 4. kein Pooling erfolgt, narrativ: - 1 Studie: keine signifikanten Unterschiede ermittelt - 3 Studien: bei spätem Krankheitsbeginn eher Raucher (höhere Anzahl Pack years) 5. BMI - keine Unterschiede des BMI in Gruppen mit frühem oder spätem Krankheitsbeginn 6. kein Pooling erfolgt, narrativ: - uneinheitliche Ergebnisse, Anzahl der Exazerbationen bei frühem Beginn höher, nächtliche Symptome und Asthmaschweregrad zeigen keine Unterschiede zwischen Patientengruppen <u>severe asthma</u> 1. Four studies found that both early- and late-onset severe asthma phenotypes were characterized by a high prevalence of females (59-83%), with no heterogeneity (n = 405; OR: 1.03; 95% CI: 0.68-1.57; p 0.88; I²= 0%). 2. Atopy was assessed in 3 studies and was again associated with early-onset asthma at this far end of the severity spectrum, there was moderate heterogenity between studies (n = 304; OR: 2.62; 95% CI: 1.39 to 4.95; p = 0.003; I²= 40%). 4. As for the more general asthma population, BMI was similar in both severe groups (30.0 and 30.3, respectively)	- frühem oder spätem Krankheitsbeginn - Unterscheidung bei der Auswertung, ob schwere Asthma vorliegt, oder nicht - wenn empfehlungsrelevante Themen vorliegen, kann GRADE im Nachhinein durchgeführt werden
Pols DH. Interrelationships between Atopic Disorders in Children: A Meta-Analysis Based on ISAAC Questionnaires. PLoS One 2015;10(7):e0131869. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2613	6	1. Overall and regional difference in prevalence of atopic manifestations 2. Interrelationship between the atopic manifestations	- Aufbereitung der Inhalte für HG-Text, keine Bewertung der Datenqualität	Suchzeitraum: 1991-2015/02	1. The calculated worldwide prevalence for asthma, eczema and allergic rhinitis for children in the open population is 12.00% (95% CI: 11.99–12.00), 7.89% (95% CI: 7.88–7.89) and 12.66% (95% CI: 12.65–12.67), respectively. - There were significant negative associations between age and prevalence of eczema and between study period and prevalence of asthma. - In the present review, the observed prevalence is 9.8 times higher than could be expected by chance, suggesting a close relationship between these disorders in children. It is remarkable that the prevalence of 'all three expected' is relatively consistent	Prävalenz/ Komorbidität Atopische Erkrankungen zurückgestellt

Zitat	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Charakteristika des SR	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
5565					between the six continents. 2. The overall RR for patients having asthma to also suffer from eczema and rhinitis is 5.41 (95% CI: 4.76–6.16). For patients with eczema the RR is 4.24 (95% CI: 3.75–4.79) and for allergic rhinitis the RR is 6.20 (95% CI: 5.30–7.27). - Additional analyses to examine whether RRs were influenced by covariates (percentage of males, age, continent, official ISAAC/non-ISAAC study, number of participants, response rate, study period and the use of validated English questionnaires) showed no significant effect on the calculated RR. - There is substantial heterogeneity (I2 = 97–98%) between these studies.	
Rajan JP. Prevalence of aspirin-exacerbated respiratory disease among asthmatic patients: A meta-analysis of the literature. J Allergy Clin Immunol 2015;135(3):676-81. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25282015	4	Prävalenz von AERD 1. in Fragebögen erfasst 2. von Ärzten diagnostiziert 3. Kombination von 1 und 2 4. alle Methoden gemeinsam betrachtet 5. Patienten mit schwerem Asthma 6. Patienten mit Polypen und chron. Rhinosinusitis	- Aufbereitung der Inhalte für HG-Text, keine Bewertung der Datenqualität		1. Among studies in asthmatic patients in which a questionnaire format was used to determine prevalence, the calculated inverse variance–weighted prevalence rate was 7.3% (95% CI, 5.14% to 9.53%). 2. The prevalence of AERD among studies of asthmatic patients in which a physician either reviewed the medical record or obtained a clinical history from the patient was 5.5% (95% CI, 2.36% to 8.66%). 3. There were also studies in which combined methods were used to obtain a prevalence rate, and among these, the combined prevalence rate was 12.4% (95% CI, 4.04% to 20.67%). 4. We then combined all studies evaluating asthmatic patients regardless of the method of AERD assessment and found the combined prevalence rate was 7.2% (95% CI, 5.26% to 9.03%). 5. In evaluation of studies involving patients with severe asthma, the combined prevalence rate was 14.89% (95% CI, 6.48% to 23.29%). 6. We then assessed prevalence rates among patients with nasal polyps and chronic rhinosinusitis, which were 9.7% (95% CI, 2.16% to 17.22%) and 8.7% (95% CI, 21.02% to 18.34%), respectively.	- keine Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Studien > Review explizit von Experten gewünscht
Morales DR. NSAID-exacerbated respiratory disease: a meta-analysis evaluating prevalence, mean provocative dose of aspirin and increased asthma morbidity. Allergy 2015;70(7):828-	6	Asthma morbidity 1. uncontrolled asthma 2. severe asthma 3. ED visits 4. Hospitalisierung 5. Asthmaanfälle	- Aufbereitung der Inhalte für HG-Text, keine Bewertung der Datenqualität	Suchzeitraum: 2014/08	<u>Prevalence of NERD</u> - 11 population-based studies involving 11344 people with asthma (mean age 47.0 years, 63.1 % female) measured the prevalence of NERD using self-reported history - overall prevalence of NERD: 9.9% (95%CI 9.4-10.5%). - prevalence of NERD from specialist centres was significantly larger than those from a general asthma population (10.6% (95%CI 10.0-11,3%) vs 8.1% (95%CI 7.2-9.1%), respectively, difference 2.5% (95% CI 0.9-4.1 %.)). <u>Mean provocative dose of aspirin (MPDA)</u>	optc = oral provocation-challenge test NTA = NSAID-tolerant asthma

Zitat	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Charakteristika des SR	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
35. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25855099					- adult: overall MPDA was 85.8 mg (95% CI 73.9~97.6) varies according tD the FEV1 threshold value used to define positive reactions in MPDA studies - children: 20.6 mg (95% CI 4.9 36.3 mg) but was based on a single small study only Asthma morbidity - People with NERD had greater asthma morbidity compared to people with NTA - 18,9% (95% CI 14,6-24,2) of people with NERD had uncontrolled asthma compared to 10.4% (95% CI 9.4-11.6) of people with NTA (RR 1,96, 95% CI 1,25-3.07); - 59,4% (95% CI 55.5-63.2) of people with NERD had severe asthma compared to 38.7% (95% CI 37.3-40.1) of people with NTA (RR 1.58, 95% CI 1,15-2.16) - 25.9% (95% CI 22.9-29.1) of people with NERD had an emergency care visit in the preceding year compared to 19.7% (95% CI 18.7-20.6) of people with NTA (RR 1.79, 95% CI 1.29-2.49) - 11.5% (95% CI 9.5-14.0) of people with NERD had an asthma hospitalization in the preceding year compared to 10.8% (95% CI 10.0-11.5); (RR 1.37, 95% CI 1.12-1.67) - 42.5% (95% CI 33.8 - 51.7) of people with NERD had an asthma attack In the preceding year compared to 31.8% (95% CI 27.4 - 36.5) of people with NTA (RR 1.59, 95% CI 1.21-2.09).	
Aminoshariae A. Short-term use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and adverse effects: An updated systematic review. J Am Dent Assoc 2016;147(2):98-110. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26562732	6	**1. Respiratory risk with the short-term use of NSAIDs:** 4 RCTs, low	- starke Heterogenität der Studien verhindert Metaanalyse - Ergebnisse narrativ dargestellt, Präzision gering	Suchzeitraum: 2015/06	1. [...] we also concur that acetaminophen and COX-2 specific inhibitors such as celecoxib pose only a minimum risk to patients with stable mild to moderate asthma. However, although traditional NSAIDs such as ASA should be avoided in patients with NERD in favor of acetaminophen or COX-2 specific inhibitors, despite the high level of evidence provided, clinicians should be aware that cross-reaction of COX-2 inhibitors, and even acetaminophen, has been reported in some patients. - nur Diskussion dargestellt - Einzelergebnisse aus Studien 1. Studie n=60: Cross-reactivity between ASA and celecoxib does not occur in patients with NERD 2. Studie: n=33: Cyclooxygenase-2 inhibitor was tolerated well in patients with asthma 3. Studie: n=21: 7.5 mg of meloxicam is a safe alternative treatment for ASA-hypersensitive asthma. 4. Studie: n=21: Increase in cysteinyl leukotriene production in ASA-intolerant asthma.	
Morales DR. Adverse respiratory effect of acute beta-blocker	6	Acute Selective Beta-Blockade 1. FEV1		Suchzeitraum: 2013/01	Acute Selective Beta-Blockade 1./2. Compared with placebo, acute selective b-blockade caused a mean absolute fall in FEV 1 of -6.9% (95% CI, -8.5 to -5.2; P	- keine RoB-Bewertung für jeweilige Studie sondern nur für body of

Zitat	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Charakteristika des SR	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
exposure in asthma: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Chest 2014;145(4):779-86. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24202435		2. Symptome Acute Nonselective Beta-Blockade 3. FEV1 Beta2-Agonist Response Following Acute Beta-Blockade 4. FEV1			<.001). The risk difference for fall in FEV 1 of ≥ 20% was 0.13 (95% CI, 0.01-0.24; P = .03), equating to a number needed to treat of eight. The risk difference for symptoms was 0.03 (95% CI, -0.01 to 0.06; P = .18) equating to a number needed to treat of 33, which was not statistically significant. Acute Nonselective Beta-Blockade 3. Compared with placebo, acute nonselective b-blockade caused a mean absolute fall in FEV 1 of -10.2% (95% CI, -14.7 to -5.6; P< .001). The risk difference for fall in FEV 1 of 20% was 0.11 (95% CI,-0.04 to 0.26; P =.14), equating to a number needed to treat of nine, which was not statistically significant. The risk difference for symptoms was 0.08 (95% CI, 0.01-0.15; P = .02), equating to a number needed to treat of 13. Beta-2-Agonist Response Following Acute Beta-Blockade Of studies evaluating selective and nonselective b -blockers, 17 (74%) and nine (64%) included data on Beta-2 -agonist response, respectively. Relative to original baseline values, the crude mean FEV 1 response to Beta-2-agonists was +22.7% for placebo, +16.0% for selective b-blockade, and -0.7% for nonselective b-blockade. Following meta-analysis, the absolute mean difference in FEV 1 response to Beta-2-agonists relative to placebo was -10.2% (95% CI, -14.0 to -6.4; P < .001). for selective b-blockade and -20.0% (95% CI, -29.4 to -10.7; P < .001) for nonselective b-blockade.	evidence, GRADE nur begrenzt anwendbar --> wäre eigentlich ein Ausschlusskriterium - wegen Relevanz eingeschlossen
Lohia S. Impact of intranasal corticosteroids on asthma outcomes in allergic rhinitis: a meta-analysis. Allergy 2013;68(5):569-79. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23590215	6	1. FEV1 2. PEF 3. Bronchial Challange 4. Asthma symptom score: moderate, 9 RCT 4.1. INCS vs. Placebo: moderate, 6 RCTs 4.2. INCS+OSC vs. OCS: moderate, 3 RCTs 4.3. nasal Inhalation vs. Placebo: low, 2 RCT 5. Lebensqualität: low, 4 RCTs (nur 2 gepoolt) 6. Notfallmedikation	EP 4: starke Heterogenität EP 4.1.: niedrige Fallzahl EP 4.2.: gepoolter Effektschätzer schneidet Nullwert EP 4.3.: kleine Fallzahl, starke Heterogenität EP 5: keine Heterogenität angebenen, zu hoch, um 4 Studien zu poolen, niedrige Fallzahl (50)	- Ziel: impact of INCS medications upon asthma outcomes in patients with AR and comorbid asthma. - Kinder und Erwachsene gemeinsam betrachtet - 3 subgroup analyses: - INCS sprays alone vs no treatment - INCS sprays plus asthma-specific medication vs asthma-specific medication alone - nasally inhaled corticosteroids alone vs	4.The pooled data analysis of these nine studies demonstrated a significant improvement in asthma symptom scores of 0.69 (95% CI, 0.04–1.35), n= 1137, I²=93% between patients receiving INCS (any form) vs placebo. Subgroup analyses: 4.1.INCS spray to intranasal placebo: an improvement in symptom scores of 0.42 (95% CI, 0.03–0.53, n=178, I²=0). 4.2. INCS spray + orally inhaled corticosteroids vs orally inhaled corticosteroids alone: showed no significant difference (SMD = -0.24; 95% CI, -1.31 to 0.82, n=911, I²=0) in asthma symptom scores. 4.3. nasally inhaled corticosteroids to placebo: nonsignificant improvement in asthma symptom scores with active treatment (WMD = 1.39; 95% CI, -0.17 to 2.94, n=48, I²=98%). 5. One study evaluated QOL using the Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire (PAQLQ) for the comparison of INCS spray to intranasal placebo (mean difference = 0.20; 95% CI, -0.19 to 0.59). A second study used the Juniper Mini Asthma Quality of Life Questionnaire for the comparison of INCS spray plus orally	- diagnosis of AR: typical symptoms plus a positive skin prick test or serumspecific IgE to at least one inhalant allergen. - Diagnosis of asthma:clinical symptoms and physiologic features, GINA criteria, or ATS criteria

Zitat	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Charakteristika des SR	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
				no treatment .	inhaled corticosteroids to orally inhaled corticosteroids alone, showing no difference (mean difference = -0.11; 95% CI, -0.56 to 0.34). The results of these two studies were combined for meta-analysis and revealed a nonsignificant overall improvement of 0.04 in QoL units (95% CI, -0.42 to 0.49, n=50). Of the two remaining studies assessing changes in QoL, neither reported values in a manner that allowed pooling of the data for meta-analysis. However, both Baiardini et al. and Scichilone et al. reported significant improvement in lower airway QOL with the use of INCS spray compared to placebo (P < 0.001 and P = 0.006, respectively). Neither of the studies evaluating nasally inhaled corticosteroids assessed patients' quality of life.	
Korevaar DA. Diagnostic accuracy of minimally invasive markers for detection of airway eosinophilia in asthma: a systematic review and meta-analysis. Lancet Respir Med 2015;3(4):290-300. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25801413	7			Suchzeitraum: 2013/09	<u>adults:</u> - FeNO: 17 studies; 3216 patients; summary area under the receiver operator curve [AUC] 0·75 [95% CI 0·72–0·78]; - blood eosinophils: 14 studies; 2405 patients; 0·78 [0·74–0·82]); - total IgE: 7 studies; 942 patients; 0·65 [0·61–0·69]). <u>children:</u> - FeNO: 6 studies; 349 patients; summary AUC 0·81 [0·72–0·89] - blood eosinophils: 3 studies; 192 patients; 0·78 [0·71–0·85]) had been investigated in more than one study. Induced sputum was most frequently used as the reference standard. Summary estimates of sensitivity and specificity in detecting sputum eosinophils of 3% or more in adults were: 0·66 (0·57–0·75) and 0·76 (0·65–0·85) for FeNO; 0·71 (0·65–0·76) and 0·77 (0·70–0·83) for blood eosinophils; and 0·64 (0·42–0·81) and 0·71 (0·42–0·89) for IgE	- Qualitätsbewertung nicht studienspezifisch dargestellt - eigentlich Ausschlusskriterium - da bessere Evidenz für FeNO vorhanden ist,hier nur Informationen zu Eosinophilen und IgE nutzen --> GRADE wäre nur eingeschränkt möglich Conclusion: "FeNO, blood eosinophils, and IgE have moderate diagnostic accuracy. Their use as a single surrogate marker for airway eosinophilia in patients with asthma will lead to a substantial number of false positives or false negatives."
Karrasch S. Thorax Published Online First: [please include Day Month Year] Accuracy of FENO for diagnosing asthma: a systematic	8	1. gepoolte Sensitivität: na, 26 BS 2. gepoolte Spezifität: na, 26 BS 3. gepoolte diagnostische OR: low, 26 BS 4. AUC: na,26 BS	Ausgangspunkt der Datenqualität hoch, da Referenztests der Studien größtenteils dem Standard entsprechen für alle EP:	Suchzeitraum: 2015/11	1-3 Pooled sensitivity was 0.65 (95% CI 0.58 to 0.72), pooled specificity was 0.82 (0.76 to 0.86) and the pooled DOR was 9.23 (6.55 to 13.01; I^2=75%). 4. The area under the curve according to Rutter–Gatsonis was 0.80 (0.77 to 0.85). 5. In meta-regression analyses, higher cut-off values were asso-	Recherche-Update

Zitat	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Charakteristika des SR	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
review. doi:10.1136/thoraxjnl-2016-208704 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27388487		5. Cut-off-Werte: na, 26 BS	- häufig unklares RoB EP 3: - starke Heterogenität - weites KI		ciated with increasing specificity (OR 1.46 per 10 ppb increase in cut-off) while there was no association with sensitivity. Neither prevalence, age, use of bronchial provocation in >90% of participants or as an exclusive reference standard test, nor risk of bias were significantly associated with diagnostic accuracy.	
Tang S. Fractional Exhaled Nitric Oxide for the Diagnosis of Childhood Asthma: a Systematic Review and Meta-analysis. Clin Rev Allergy Immunol 2016;[Epub ahead of print]. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27444490	6	1. gepoolte Sensitivität: na, 2. gepoolte Spezifität: na, 3. gepoolte diagnostische OR: low, 4. Positive Likelihood Ratio 5. Negative Likelihood Ratio 6. AUC: na, 7. Cut-off-Werte: na,	Ausgangspunkt der Datenqualität hoch, da Referenztests der Studien größtenteils dem Standard entsprechen alle EP: starke Heterogenität EP 3: breites KI	Suchzeitraum: 2016/03	EP1-3: n=2933, 5 Beobachtungstudien 1. sensitivity: 0.79 (95 % CI, 0.64–0.89), I²=93,1 2. specificity: 0.81 (95 % CI, 0.66–0.90), I²=97,62 3. DOR: 16.52 (95 % CI, 7.64–35.71), I²=100,0	Recherche-Update nur Kinder betrachtet 2 Überschneidungen in Einschlüssen mit Karrasch et al. - Einschlusskriterien weiter gefasst
Guo Z. **Diagnostic accuracy** of fractional exhaled nitric oxide **in asthma:** a systematic review and meta-analysis of prospective studies. J Asthma 2016;1-9. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26796787	6	Gesamtbetrachtung der Studien: **1. Sensitivität:** moderate, 25 BS **2. Spezifität**: moderate, 25 BS **3. gepoolte diagnostische OR:** moderate, 25 BS Subgruppenanalysen: **4. Patienten, die ICS erhalten/ steroidnaive Patienten:** moderate, 6 BS/19 BS **5. Raucher/ Nichtraucher:** moderate 3 BS/ 14 BS **6. chronischer Husten**: moderate, 5 BS **7. allergische Rhinitis:** moderate, 2 BS	Ausgangspunkt: high, da nur Studien eingeschlossen sind, die als Vergleichsdiagnose verschiedene Tests nutzen oder sich an LL orientieren - EP 1-3: ausgeprägte Heterogenität, a.e. durch verschiedene Studiencharakteristika - EP 4: mäßig bis hohe Heterogenität in beiden Subgruppen - EP5 Heterogenität nur bei Rauchern, keine Abwertung der Konsistenz, Abwertung der Präzision wegen geringer Fallzahl - EP 6: keine Heterogenität - EP7: mäßige Heterogenität	Suchzeitraum: 2014/07	EP 1./2./3. (n=3983) - pooled sensitivity and specificity in this meta-analysis was 72% (95% CI, 70–74%, I²=88,9%) and 78% (95% CI, 76–80%, I²= 85,7%), respectively. - The pooled diagnostic OR was 15.92 (95% CI, 10.70–23.68, I2=77.9%; p=0.05). - the sROC curve revealed an area under the curve for the receiver-operating characteristic (AUROC) of 0.88. 4. patients using corticosteroids: a low-pooled DOR of 4.47 (95% CI, 3.39– 5.90; I²=40,7%, n=950). The pooled DOR of other studies was 21.24 (95% CI, 15.38–29.76, I²=50,1%, n=3033) in steroid-naive patients. 5. 3 studies and 14 studies assessed FeNO for the diagnosis of asthma in smoking patients and non-smoking patients, respectively. The results of subgroup analysis for smoking status suggested that the pooled DOR in non-smoking patients and smoking patients was 19.84 (95% CI, 15.63–25.19, I²=49,1%, n=2134) and 5.41 (95% CI, 2.97– 9.86; I²=29,1%, n=228), respectively. 6. Five studies evaluated the levels of FeNO in CVA diagnosis in patients with chronic cough, and the pooled DOR was 35.36 (95% CI, 23.90–52.29, I²=0%, n=873). 7. We identified two studies with AR patients, and the results of pooled diagnostic odds ratio was 2.99 (95% CI, 0.85–10.45;	FeNO **- Diagnostik** - nur prospektive Studien - Erwachsene und Kinder gemeinsam betrachtet - Diagnostikverfahren, mit denen verglichen wurde, unterscheiden sich zwischen eingeschlossenen Studien zurückgestellt: mit Karrasch und Tang SR mit aktuelleren Suchzeiträumen vorhanden (tlw. Auch bessere AMSTAR-Bewertung)

Zitat	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Charakteristika des SR	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
			- EP 3/5/6/7: weite CI		I²=53,3%, n=167).	
Harnan SE. Measurement of exhaled nitric oxide concentration in asthma: a systematic review and economic evaluation of NIOX MINO, NIOX VERO and NObreath. Health Technol Assess 2015;19(82):1-330. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26484874	9	**Diagnostik Erwachsene** **1. Adults presenting with symptoms of asthma:** low, 4 BS **2. Subset of patients at position A compared with airway reversibility or airway hyper-responsiveness:** low, 2 BS **3. Difficult-to-diagnose patients:** low, 4 BS 4. Patients with chronic cough and difficult to diagnose: 3BS **5. Studies using FeNO in conjunction with another test as the index test:** low, 3 BS 6. Pregnant women (siehe Kapitel Schwangerschaft) 7. The elderly 8. Adult smoker **Diagnostik Kinder** **1. Children with symptoms of asthma:** low, 4 BS 2. Children exposed to tobacco smoke	**Diagnostik Erwachsene** Ausgangspunkt BS: hoch, da Referenztests leitliniengerecht EP1/2/3/5: starke Heterogenität in Studien, Präzision gemindert **Diagnostik Kinder** EP1: starke Heterogenität in Studien, Präzision gemindert	Suchzeitraum: 2009-2013/09	**Diagnostik Erwachsene** 1. It is difficult to draw any conclusion about the optimal cut-off for sensitivity and specificity because of the heterogeneity in the results, study designs and devices used. - cut-off (highest sum of sensitivity and specificity): 20 ppb to 47 ppb (even results produced by the same authors in studies with high levels of homogeneity varied widely) - - Sensitivities: 32% to 88%; specificities: 75% to 93%. >> cut-off (highest sensitivity) : 9 ppb to 15 ppb (sensitivities: 85%-96%; specificities: 13%-48%) >> cut-off (highest specificity): 47 ppb-76 ppb (sensitivities: 55.6%-13%; specificities: 88.2%-100%) - FeNO may be a more reliable and useful parameter to base diagnostic decisions on as a rule-in test than as a rule-out test. 2. Studies did not produce estimates of diagnostic accuracy that were noticeably different from those in the studies that recruited a broader spectrum of patients: - cut-off for the highest sum of sensitivity and specificity: 27-36 ppb. - Sensitivities from 77.8%-87% ; specificities from 60%- 92% >> cut-off (highest sensitivity): 25 ppb (sensitivity: 100%; specificity: 46.7%) >> cut-off(highest specificity): 100 ppb (sensitivity of 27.8%; specificity of 100%) 3. Studies all used some form of airway hyper-responsiveness as the reference standard. Estimates of sensitivity and specificity seemed largely comparable to those in the studies recruiting patients presenting to primary care with symptoms of asthma, with a reference standard of airway reversibility, ICS responsiveness and airway hyper-responsiveness. A range of cut-offs was not reported in these studies. 5. The improvements in diagnostic accuracy were modest (or negative when considering the sum of sensitivity and specificity) and necessitate the usual trade-off between sensitivity and specificity. [...] However, it would seem that using a combination of tests may have additional benefits to using FeNO on its own. **Diagnostik Kinder** 1. The cut-offs derived are generally lower in studies in children but with similar ranges of estimates of sensitivity and specificity. >> cut-off (highest sum of sensitivity and specificity):19 ppb and 21 ppb (heterogeneity in devices and reference standards); sensitivity: 49–86%, specificity: 76%-89%.	zurückgestellt: mit Karrasch und Tang SR mit aktuelleren Suchzeiträumen vorhanden

Zitat	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Charakteristika des SR	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
					>> cut-off (highest sensitivity): 5 to 20 ppb,sensitivity: 89%-94%,specificity: 14.1%-70% >> cut-off (highest specificity): 30 to 50 ppb;Sensitivity:20%-50%; specificity:92%-100%	
Li Z. Diagnostic accuracy of exhaled nitric oxide in asthma: a meta-analysis of 4,691 participants. Int J Clin Exp Med 2015;8(6):8516-24. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26309503	6	**1. Sensitivität:** moderate, 21 BS **2. Spezifität**: moderate, 21 BS **3. diagnostische Odds ratio:** moderate, 21 BS **4. positive Likelihood ratio:** moderate, 21 BS **5. negative Likelihood ratio:** moderate, 21 BS	Ausgangspunkt: high, da nur Studien eingechlossen sind, die als Vergleichsdiagnose verschiedene Tests, drei Ausnahmen (von 21, kein hohes Gewicht) - für alle EP: ausgeprägte Heterogenität	Suchzeitraum: 2015/12 nicht plausibel (2014/12?)	1-5. Sensitivity for eNO in asthma diagnosis ranged from 0.26 to 0.91 in the twenty-one studies, and meta-analysis of sensitivity and specificity indicated a pooled sensitivity of 0.78 (95% CI 0.76 to 0.80, I²=94.7). Specificity ranged from 0.52 to 0.97 and meta-analysis showed a pooled specificity of 0.74 (95% CI 0.72 to 0.76, I²=94.7%). Positive Likelihood ratio (PLR) was 3.70 (95% CI 2.84 to 4.81, I²=86.2%) and negative likelihood ratio (NLR) was 0.35 (95% CI 0.26 to 0.47, I²=93.6%). Diagnostic OR was 11.37 (95% CI 7.54 to 17.13, I²=79.6%). The curves did not lie near the desired upper left corner, and the maximum joint sensitivity and specificity was 0.82, with an area under the curve (AUC) of 0.8428 (SEM 0.0225).	Suchzeitraum unrealistisch, bis Dez 2015, Veröffentlichung jedoch schon Juni 2015 **- Diagnostik:** Standard unterscheidet sich in eingeschlossenen Studien - keine Altersangaben in Baseline-Charakteristika oder Einschlusskriterien **Cave:** trotz 6/11, Zweifel an der methodischen Qualität, Einschlusskriterium war "Case-Control-Studies" trotzdem diverse Überschneidungen zu Guo et al. zurückgestellt: mit Karrasch et al. und Tang et al. SR mit aktuelleren Suchzeiträumen vorhanden
Rix I. Management of chronic rhinosinusitis with nasal polyps and coexisting asthma: A systematic review. Am J Rhinol Allergy 2015;29(3):193-201. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25975250	6	**1. Monteluskast (2 CT):** **Asthmamedikation: low** **Symptome an/in der Lunge: low** **2. Omalizumab (1 RCT):** **Asthmamedikation: very low** **Symptome an/in der Lunge: low** **3. Erythromycin (1**	Bewertung der Qualität durch Studienautoren - insufficient durch very low ersetzt - hier nur Darstellung der Bewertung für Asthmamedikation und Symptome an/in der Lunge	Suchzeitraum: 2013/10	1. Montelukast significantly improved nasal outcomes (symptoms and endoscopy and CT results), pulmonary symptoms, and asthma medication intake, whereas no effect was seen on pulmonary function tests. 2. Omalizumab significantly improved nasal Outcomes (symptoms and endoscopy and CT results) and QoL but did not significantly improve pulmonary outcomes (symptoms and function test results). 4. Erythromycin irnproved nasal symptoms and was superior to FESS in relation to pulmonary outcomes (symptoms and function test results). 5. In FESS trials, all nasal outcomes (symptoms and endoscopy and function test results) and QoL improved significantly. Ambiguous results were reported for pulmonary outcomes (symptoms,	Komorbidität: chronische Rhinosinusitis und nasale Polypen >>Included studies indicate that both medical interventions with systemic anti-inflammatory treatment and FESS improve nasal outcomes, but their efficacy in relation to the lower airways remains unclear. However, with

Zitat	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Charakteristika des SR	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
		RCT): **Asthmamedikation:very low** **Symptome an/in der Lunge: low** **4. FESS (3 prosoektive Kohortenstudien):** **Asthmamedikation: low** **Symptome an/in der Lunge: low**			function test results, and asthma medication intake).	this systematic approach, we have highlighted that only a few good-quality studies of the treatment for CRSwNP with coexisting asthma exist[...].
Glacy J, Putnam K, Godfrey S, et al. Treatments for Seasonal Allergic Rhinitis. 2013, DOI: NBK153714 [bookaccession]. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23946962	10	**1. Oral Selective Antihistamine Versus Oral LTRA (Montelukast):** - asthma medication use: moderate, 1 RCT - asthma symptom/ Fev1: very low, 1 RCT **2. Intranasal Corticosteroid Versus Oral LTRA (Montelukast):** - asthma outcomes: very low, 1 RCT	- Bewertung der Datenqualität von Autoren des HTA durchgeführt insufficient durch very low ersetzt	Suchzeitraum: 2012/07	1. - Asthma rescue medication use at 2-4 weeks: Moderate strength evidence for superiority of oral leukotriene receptor antagonist over oral selective antihistamine based on one trial with low risk of bias and precise results. - Other asthma outcomes (individual asthma symptoms, TASS, and FEV1) at 2-4 weeks: Evidence was insufficient to support the use of one treatment over the other based on one trial with low risk of bias and imprecise results. (S.65-.68) 2. Individual nasal symptoms (congestion, rhinorrhea, sneezing, and nasal itch) and asthma outcomes (symptom-free days, albuterol-free days, morning and evening PEF, and asthma exacerbations) at 4 weeks: Evidence was insufficient to support one treatment over the other based on one trial with low risk of bias and imprecise results. (S. 97-99)	>> effectiveness and adverse events of medication classes used to treat seasonal allergic rhinitis (SAR) in adolescents and adults, in pregnant women, and in children.
Alshabanat A. Asthma and COPD Overlap Syndrome (ACOS): A Systematic Review and Meta Analysis. PLoS One 2015;10(9):e0136065	5		nicht relevant für Empfehlung, daher keine Bewertung der Datenqualität	Suchzeitraum: 2015/02	- gepoolte Prävalenz des ACOS bei COPD-Patienten: 27% in Populationsbasierten Studien (95% CI: 0.16–0.38, p<0.0001) und 28% in Krankenhausbasierten Studien (95% CI: 0.09–0.47, p = 0.0032) - Alter: 7 studies; ACOS subjects were younger than patients with only COPD, significant in five studies. 2 studies reported that ACOS patients were significantly older than patients with asthma alone with a mean (SD) age (in years) of 60.4 (11.3) and 61 (7) Vs. 54.9 (10.9) and 53 (13) (p<0.001). - Geschlecht von ACOS-Patienten: Difference in prevalence of ACOS among COPD patients for males versus females was -0.085 (95% CI: -0.178–0.008, p = 0.073) - Inanspruchnahme: 5 studies reported that patients with ACOS had more frequent exacerbations, hospitalizations, and emergency department visits in comparison to patients with COPD alone	nur 5/11 Punkten im AMSTAR - wegen Relevanz und Alleinstellung Einschluss - 12 Querschnitts-, 5 Kohortenstudien

Zitat	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Charakteristika des SR	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
					-LQ: quality of life of ACOS subjects was lower than COPD -weitere EP: Medikationsbedarf, Raucherstatus, LuFu	
Jia CE. The Asthma Control Test and Asthma Control Questionnaire for assessing asthma control: Systematic review and meta-analysis. J Allergy Clin Immunol 2013;131(3):695-703. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23058645	7		- keine Metaanalysen für diagnostische OR dargestellt, nicht ersichtlich, welche Studien einbezogen - kein Ausmaß der Heterogenität dargestellt, nur ob signifikante Heterogenität vorhanden ist >> GRADE nur eingeschränkt durchführbar	Suchzeitraum: 2011/12	ACT (summary sensitivity and specificity values) - controlled: 0.77 (95% CI, 0.68-0.84) and 0.84 (95% CI, 0.74-0.91), - not well-controlled: 0.75 (95% CI, 0.63-0.83) and 0.82 (95% CI, 0.76- 0.87), - uncontrolled asthma: 0.49 (95% CI, 0.42-0.56) and 0.92 (95% CI, 0.86- 0.96) ACQ (summary sensitivity and specificity values) - not well-controlled asthma - ACQ-7: 0.74 (95% CI, 0.61-0.83) and 0.81 (95% CI, 0.72-0.88) - not well-controlled asthma - ACQ-6: 0.65 (95% CI, 0.52-0.76) and 0.90 (95% CI, 0.86-0.92) - The positive and negative likelihood ratios were generally all in the range of a small to-moderate effect, whereas the negative likelihood ratios of the ACQ for not well-controlled asthma and of the ACT for uncontrolled asthma would have a ‘‘tiny’’ effect for influencing posttest probability. summary DORs and HSROC AUC values > for ACT-mediated assessments: - controlled: 17.78 (95% CI, 11.07-28.56)0.87 ± 0.02, - not well-controlled: 13.51 (95% CI, 8.49-21.48) 0.86 ± 0.02 - uncontrolled asthma: 11.33 (95% CI, 6.50-19.73), 0.69 ± 0.09 f. > not well-controlled asthma ACQ-7: DORs 12.41 (95% CI, 8.14-18.92), HSROC AUC values: 0.85 ± 0.03 > not well-controlled asthma ACQ-6: DORs 15.78 (95% CI, 10.71-23.25), HSROC AUC values: 0.90 ± 0.03, - no statistically significant differences between the ACT and ACQ (ACQ-7 and ACQ-6) for assessments of not well-controlled asthma (P=0.359 and P=0.102). >>The ACT is preferable to the ACQ in clinical practice because the ACQ requires further cross-validation. Moreover, neither the ACT nor the ACQ is useful for the assessment of uncontrolled asthma.	- relationship between current asthma control (assessed ACT or ACQ) and future risk of asthma outcomes - diagnostic performances of both questionnaires across different countries, care settings, and ethnicities - which questionnaire is better for assessing asthma control in real-world settings **Subgruppenanalysen:** Settings, Race, Age, Asthma severity, Whether lung function was evaluated, Risk of bias, Reference standards, Prespecified or not, Inclusion/exclusion criteria 1, Asthma definition, Real-world study, On-site interview, ACT or ACQ, Developmental or cross-validation
McCallister JW. Sex differences in asthma symptom profiles and control in the American Lung Association Asthma Clinical Research Centers. Re-			- kein Systematischer Review - GRADE nicht durchführbar - Auswertung von Baselinedaten		poorly-controlled participants - men: diagnosed at an earlier age (16.4 ± 16.9 vs. 19.4 ± 16.6 years; p<0.001), lower BMI (28.7 ± 6.1 vs. 31.4 ± 8.7 kg/m2; p<0.001); more frequent use of SABA: a lower mean % predicted post-bronchodilator FEV1 (85.2 ± 15.5 vs. 89.1 ± 15.0; p<0.01), no difference in bronchial hyper-responsiveness as defined by methacholine challenge.	- kein Systematischer Review, - Methodik: review of baseline data from 4 trials published by the ALA-ACRC to evaluate individual item

Zitat	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Charakteristika des SR	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
spir Med 2013;107(10):1491-500. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23972381					- häufiger bei Frauen: gastroesophageal reflux disease (GERD) (26% vs. 20%; p=0.03), eczema (17% vs. 12%; p=0.04), sinusitis (44% vs. 29%; p<0.001), allergy-exacerbated asthma symptoms (83% vs. 77%; p=0.01), treatment for exacerbation in last year (46% vs. 36%; p<0.001). controlled subjects - Men: lower mean % predicted pre-bronchodilator FEV1 (89.4 ± 9.4 vs. 92.4 ± 10.7; p<0.01), Frauen häufiger: sinusitis (36% vs. 18%; p=0.001). **Item responses to asthma questionnaires** poorly-controlled population in AQLQ or Mini-AQLQ: - overall asthma control: Frauen vs. Männer (mean ACQ 1.9 vs. 1.8; p=0.54) - häufiger bei Frauen: nocturnal awakenings, limitations in activities, shortness of breath, worse QOL on the mini-AQLQ (mean 4.5 vs. 4.9; p<0.001 respectively), botherd by coughing (72% vs. 60%; p<0.001), environmental triggers as dust (85% vs. 73%; p<0.001), cigarette smoke (81% vs. 68%; p<0.001), weather, air pollution (66% vs. 47%; p<0.0001), limitations with activities, difficulty sleeping (57% vs. 48%; p=0.01). - adjusting for co-morbid conditions in women: shortness of breath, interference with sleep or social activities no longer significant. - häufiger bei Frauen: asthma-related symptoms with a lower mean score on the ASUI (0.73 vs. 0.77; p=<0.0001); ebenfalls symptomorientierte Auswertung dargestellt controlled population: - mean score on the ACQ was similar for men and women (0.7 vs. 0.7; p=0.53) - no significant differences on sex-specific analyses of the individual item responses - similar AQOL on the mini-AQLQ mean 5.9 and 5.7 (p=0.09) in men and woman - häufiger bei Frauen: bothered by cigarette smoke (69% vs. 49%; p<0.01), weather/ air pollution (36% vs. 21%; p=0.02), - häufiger bei Frauen im ASUI: asthma-related symptoms with a lower mean score of 0.87 vs. 0.90 (p=0.04), bothered by cough (46% vs. 33%; p=0.04). - adjusted for co-morbid conditions: no effect on the differences noted for individual item responses noted on the AQLQ, no longer statistical difference coughing in the on the ASUI (p=0.06).	responses to three standardized asthma questionnaires: - the Juniper Asthma Control Questionnaire (ACQ), - the multi-attribute Asthma Symptom Utility Index (ASUI), - Juniper Mini Asthma Quality of Life Questionnaire (mini-AQLQ). Datenauswertung: - stratified by control status (controlled vs.poorly-controlled) - analyses including covariate adjustments were performed with logistic regression models - Age: 17–85; 70% women, Funding: NHLBI, ALA, GSK, Merck, Astra-Zeneca
Engelkes M. Medication adherence and the risk of severe	6		Adherence and exacerbations - kein Pooling wegen	Suchzeitraum: 2014/01	Association between exacerbation and objective adherence in paediatric studies - N=4: using refill data: the risk of asthma exacerbation was 21–	Assoziation zwischen Adhärenz und akuter Exazerbation

Zitat	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Charakteristika des SR	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
asthma exacerbations: a systematic review. Eur Respir J 2015;45(2):396-407. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25323234			zu starker methodischer Heterogenität >> GRADE wird durchgeführt, wenn aus Inhalten Empfehlung entstehen soll		68% lower for children who were more adherent to their asthma controller medication compared with those who were less adherent. - N=1: protective effect only if adherence was measured as controller-to-total ratio. In contrast, if adherence was measured as proportion of prescribed days covered (PPDC), lower PPDC was associated with lower emergency department/ hospitalisation exacerbations. - N=1: no significant differences between fluticasone and montelukast users (who were more adherent) in the frequency of asthma attacks requiring hospital admissions, acute office visits or emergency department visits, but found a significant difference in the amount of OCS, which was higher for fluticasone than for montelukast. - N=1: risk of being prescribed OCS in the year after first prescription of controller therapy was 2–43% higher in children with adequate MPR than those with inadequate MPR, although this difference was not statistically significant. Association between exacerbation and objective adherence in adult studies (refill data) - N=6: showed that better adherence was associated with a reduced risk of severe asthma exacerbations. - N= 4: reporting MPRs concluded that 25% increased adherence was associated with approximately 10% reduction in severe exacerbations (adjusted hazard ratio 0.89 [28], relative rate 0.75 [29], adjusted odds ratios 0.90 [32] and 0.86 33). - N=1:forLTRA users but not for ICS users. Interestingly showed, in ICS users, a 40% decreased risk of an emergency department visit/hospitalisation in adherent versus nonadherent elderly patients with chronic pulmonary illnesses, including asthma. In contrast, five cohort studies (q range 5–9) reported that the risk of OCS use and/or hospitalisation and/or ED visits Association between exacerbation and other measures of objective adherence -N= 3 (counting/ weighing pills and canisters(: one of these reported that adherence was associated with a reduced risk of asthma exacerbation - N=3 (paediatric; electronic device monitoring): association between low adherence and increased risk of severe asthma exacerbations, hospitalisations/ emergency department visits or OCS increased with better adherence. Conclusion: "Despite the limitations, in this review the majority of the papers of good quality indicated that higher levels of adher-	Measures of medication adherence - 11: medication possession rate (MPR): number of days of medication supplied /number of days between the first and the last refill - 2: calculated a controller-to-total ratio - 1 : calculating a moving 6-month average ICS adherence for each day of follow-up. - 6: number of (requested) refills in a certain period to assess adherence. - 3: canister weighing/counting - 3: electronic monitoring via a specific device ggf. interessant: Association between OCS courses and objective adherence - N=7,(relation to the need for an OCS course as a separate outcome): in 4 (adult and child) the need for OCS courses was inversely related to the controller adherence rate; In 3 studies: association was not significant in one paediatric study, and in one paediatric and one adult study an opposite, non-significant trend was observed

Zitat	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Charakteristika des SR	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
					ence were associated with a reduced risk of severe asthma exacerbations. Adherence toasthma controller therapy was generally very low."	
Foot H. The necessity-concerns framework predicts adherence to medication in multiple illness conditions: A meta-analysis. Patient Educ Couns 2015. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26613666	7	- andere Form der Qualitätsbewertung - nicht studienspezifisch dargestellt - erscheint schlüssig--> daher trotzdem Einschluss GRADE: Durchführung wenn aus Inhalten Empfehlung entstehen soll		Suchzeitraum: 2015/03	Stratifying the analysis by condition showed that the effect of necessity and concern beliefs on adherence varied in some conditions. Non-overlapping confidence intervals were observed for necessity beliefs in asthma and […]. Specifically, the correlation was higher in studies conducted in asthma (COR = 0.33) and [...]. necessity: Studien: 7, n=1280; COR= 0.33, 95%CI 0.26–0.41 concerns: Studien: 6; n=1216 COR= - 0.19, 95% CI -0.28– -0.08 necessity-concerns Differential: Studien:2; n=268 COR: 0.39; 95%CI 0.28–0.48 In studies conducted in asthma, there was a stronger overall effect size between necessity beliefs and medication adherence. This suggests that for these individuals, having a high score on the necessity subscale is a stronger correlate of adherence than the overall population. <u>Conclusion</u>: "Given the multifactorial nature of adherence, our research suggests that necessity and concern beliefs about medicines are an important factor to consider when understanding reasons for nonadherence. We suggest that the differences in necessity effect size observed in asthma and the cardiovascular group compared to the overall effect size should be further investigated as it may affect the content of future tailored interventions designed to improve medication adherence."	This meta-analysis investigated whether necessity beliefs, concern beliefs and the necessity–concerns differential are associated with medication adherence on a population level. - asthmaspezifische Auswertung vorhanden (Tab. 5)
Worth A. Patient-reported outcome measures for asthma: a systematic review. NPJ Prim Care Respir Med 2014;24:14020. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24964767	6		- Bewertung mit GRADE erst, wenn entschieden, ob Informationen relevant für Empfehlung sind	Suchzeitraum: 1990-2012	<u>Instruments for use in adults with asthma</u> - AQLQ, mini-AQLQ: sufficiently well validated for use in clinical settings - Asthma Questionnaire and Marks Asthma Quality of Life Questionnaire: adequately developed, but quality appraisal unsatisfactory - St George's Respiratory Questionnaire: insufficient published data to appraise (performed well in appraisal of its psychometric properties) - Airways Questionnaire(short form) further validation before they can be recommended - Rhinasthma: is promising as a combined asthma/rhinitis PROM.	Fragebögen zur Lebensqualität und Asthmakontrolle - PROM=patient reported outcome measure - keine Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Studien, jedoch der evaluierten Instrumente --> RS mit Autoren ist

Zitat	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Charakteristika des SR	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
					- ACT / ACQ (focus mainly on symptoms and/or functional status rather than how these affect the patient's personal perceptions of the impact of asthma on their quality of life): promising measures Instruments for use in children with asthma - weniger Instrumente vorhanden - pAQLQ: limited validation work published, addresses asthma-related QOL comprehensively, performance adequate. - Childhood ACT: it requires further validation work as there has been some debate regarding whether it estimates poorly controlled asthma accurately. - Childhood AQ: poorly validated and cannot be recommended. - PedsQL: diseasespecific modules, including one for asthma. Quality appraisal indicated that the development of the Generic Core Scales was adequate, but the performance was variable and the development and performance of the asthma module was less well described Instruments for use with caregivers of children with asthma - PACQLQ: associated tool of AQLQ, measures parental QOL related to their child's asthma, Quality appraisal broadly positive, based on a limited amount of validation work Generic tools - 28 generic tools: evaluated for use in people with asthma - 36-item Short Form Health Survey/SF-12: most commonly used - the The EQ-5D: allows comparisons of performance between different conditions, across services and between providers, and also facilitates cost effectiveness, - quality appraisal identified the 36-item Short Form Health Survey and EQ-5D as the most suitable generic measures in asthma.	erfolg, nicht NVL-relevant, da keine Instrument zur Erhebung der LQ empfohlen werden soll
Silva N. Quality of life in pediatric asthma patients and their parents: a meta-analysis on 20 years of research. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res 2015;15(3):499-519. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25651982	7	QoL in children & adolescents with asthma 1. **overall**: very low, 10 BS 2. **physical functioning**: very low, 11 BS 3. **psychological functioning:** very low, 10 BS 4. **social functioning:** very low, 9 BS 5. **school functioning:** QoL in parents of pediatric asthma patients 6. **physical function-**	EP1 bis EP5: - ausgeprägte Heterogenität - keine graue Literatur recherchiert, keinen Funnelplot erstellt zusätzlich EP5: - Präzision nicht abgewertet, Effektschätzer schneidet zwar Nullwert, aber sehr hohe Fallzahl EP7: keine graue Literatur recherchiert,	Suchzeitraum: 2014/01	1. The meta-analyses for overall QoL showed that children and adolescents with asthma had significantly lower QoL than their peers, with an MD of -7.48 (95% CI: -10.67 to -4.29, p < 0.001, I²=96%, n=18986). 2.-5. Pooled estimates for each core domain of pediacric QoL confirmed a decreased physical (MD = -9.36, 95% CI: -11.85 to -6.86, p < 0.001; n=17316, I²=94%), psychological (MD= -5.00, 95% CI: -7.17 to -2.82, p < 0.001; n=17116, I²=84%) and social functioning (MD = -3.76, 95% CI: -5.80 to -1.72, p < 0.001; n=16912, I²=82%) for pediatric asthma patients when compared to community/ healthy controls. No significant differences were observed for school functioning (MD = -4.44, 95% CI: -9.23 to 0.35, p =0.07; n=12579, I²=93%). 6. The results from the meta-analysis showed that parents of pediatric asthma patients had signiilcantly impaired physical func-	objective: - estimate the differences in QoL overall score and core domains {physical, psychologicaL social and school functioning; the latter only for pediatric patients) between 7- to 18-year-old children and adolescents with asthma, or parents of children and adolescents with asthma,

Zitat	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Charakteristika des SR	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
		ing: very low, 3 BS 7. **overall**: very low, 3 BS 8. **psychological functioning:** 3 BS 9**. social functioning:** 2 BS	keinen Funnelplot erstellt EP8/ EP9: - ausgeprägte Heterogenität - keine graue Literatur recherchiert, keinen Funnelplot erstellt - gepoolter Effektschätzer schneidet Nullwert, breites KI trotz hoher Fallzahl EP10: - keine graue Literatur recherchiert, keinen Funnelplot erstellt - gepoolter Effektschätzer schneidet Nullwert >> Ausgangspunkt derzeit low, weil hauptsächlich Querschnittsstudien eingeschlossen, ggf. auf moderate ändern weil höherwertige Studiendesigns nicht angezeigt wären		tioning when compared to parents of community/healthy children and adolescents (MD= -10.15, 95% CI: -12.21 to -8.08, p<0.001, n=7378, I²= 32%). 7-9.Conversely, pooled estimates indicated no signiftcant differences for parents' overall QoL (MD = -4.09, 95% CI: -9.35 to 1,17, p = 0.13, n=7496, I²=93%), psychological functioning (MD= -6.60, 95% CI: -14.10 to 0.91, p = 0.08, n=7378, I²=94%) or social functioning (MD -1.84, 95% CI: -4.37/0.69, p = 0.15, n=7139, I²=29%).	and community/healthy controls. - hauptsächlich Querschnittsstudien (4 Längsschnitt, 1 Fall-Kontroll-Studie) - LQ in eingeschlossenen Studien mit verschiedenen Instrumenten erfasst **Subgruppenanalysen:** - Alter (Kinder/Jugendliche) - Studienqualität - Kontrollgruppe (healthy controls/ community) - self report/ proxy-report zurückgestellt
Harnan SE. Measurement of exhaled nitric oxide concentration in asthma: a systematic review and economic evaluation of NIOX MINO, NIOX VERO and NObreath. Health Technol Assess 2015;19(82):1-330. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26484874	9	**Management Erwachsene:** 1. Nutzung des Gesundheitssystems **2. schwere Exazerbationen:** low, 4 RCTs 3 moderate bis weniger schwere Exazerbationen 4. kombinierte EP Exazerbation+Misserfolge 5. ICS-Gebrauch **6. gesundheitsbezogene Lebensqualität:** low, 3 RCTs	**Management Erwachsene:** EP2: - ausgeprägte Heterogenität - gepoolter Effektschätzer scheidet Nullwert EP6: - Hetereogenität nich angegeben - Effektschätzer schneidet Nullwert - oft unklares oder hohes RoB EP7:	Suchzeitraum: 2009-2013/09	**Management Erwachsene** 2. Despite the high level of heterogeneity in study characteristics, an exploratory meta-analysis of the rates of major/severe exacerbations was performed. The pooled estimate of the rate ratio using random effects methods, was 0.94 (95% CI 0.66 to 1.34, I2 =52%), with a p-value of 0.73. This indicated no difference between the two intervention groups in major or severe exacerbations. 6. 3 studies reported quality of life data (mAQLQ, AQLQ).An exploratory meta-analysis of the overall scores showed no effect, with a standardised mean difference of 0.00 (95% CI –0.20 to 0.20, I ²=0). 7. Four studies reported data for asthma control. 3 reported no change in asthma control, whereas 1 reported a statistically significant difference in change in ACQ score from visit 2 to visit 6 between the two trial arms. This matches the change seen in the	**FeNO Management bei Erwachsenen** gleiche Arbeitsgruppe wie Essat et al. (ID 25094) gleiche Methodik, aktuellerer Suchzeitraum bei ID 25094: trotzdem gleiche Einschlüsse --> Entscheidung für diese Arbeit, weil ausführlichere Darstellung und bessere AMSTAR-Bewertung - keine Einschränkung des Asthmaschwere-

Zitat	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Charakteristika des SR	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
		7. Asthmakontrolle: k.A., 4 RCTs **8. unerwünschtes Ereignis/Mortalität** **Management Kinder:** 1. Exazerbationen **2. Exazerbationen, die OCS erfordern:** low, 3 RCT 3. kombinierte EP Exazerbation+Misserfolge 4. ICS-Gebrauch **5. gesundheitsbezogene Lebensqualität:** low, 1 RCT **6. Asthmakontrolle:** low, 4 RCTs 7. Medikamentennutzung **8. unerwünschtes Ereignis/ Mortalität: 1 RCT, moderate**	- keine Metaanalyse durchgeführt, nur narrative Darstellung **Management Kinder:** EP2: - häufig unklares oder hohes Biasrisiko - Heterogenität zu stark für Pooling EP5: - unklares oder hohes RoB - kleine Fallzahl EP6: - in 3/4 Stdueien häufig unklares oder hohges RoB - zu starke Heterogenität für Pooling EP8: - nur eine Studie, niedrige Fallzahl (534)		AQLQ symptoms domain previously mentioned. 8. No data were reported in the four studies for adverse events or mortality, although Calhoun et al. reported one unrelated adverse event (hip surgery) in the control arm. **Management Kinder** 2. Three studies reported data on exacerbations resulting in OCS use. Two reported fewer OCS courses in the FeNO arm, but the difference between groups was not statistically significant in one study whereas significance was unreported in another study. One study reported similar numbers of OCS courses in both arms. 5. This outcome was reported in only one study in abstract form and using an unknown tool. No conclusions can be confidently drawn from these data. 6. Four studies provided some data on asthma control, none of which demonstrated any statistically significant effects favouring either the intervention or the control. With respect to additional medication use, three studies provided data and there did not appear to be a clear direction of effect within the data. 8. One study reported no difference in adverse events between groups and no mortality was observed. The adverse events listed were disorders of the eyes, ears, nose and throat; gastrointestinal disorders; haematology disorders; infections; musculoskeletal symptoms; and skin symptoms. **FeNo bei Älteren:** In the absence of RCTs, five observational studies were included to gather evidence for the use of FeNO in the management of asthma in the elderly. No significant difference was found in the mean FeNO values, suggesting that FeNO is not a good marker of eosinophilic airway inflammation in elderly patients. This indicates that FeNO is unlikely to act as a useful test for the diagnosis of asthma in the elderly.	grad - Erwachsene ≥ 18 J - Anwendung von FeNO, wie in ATS 2005 **FeNO Management bei Kindern** gleiche Arbeitsgruppe wie Gomersal et al. (ID 25108) gleiche Methodik, aktuellerer Suchzeitraum bei 25108: trotzdem gleiche Einschlüsse --> Entscheidung für diese Arbeit, weil ausführlichere Darstellung und bessere AMSTAR-Bewertung zurückgestellt: SR mit aktuelleren Suchzeiträumen vorhanden
Petsky HL. Tailored interventions based on exhaled nitric oxide versus clinical symptoms for asthma **in children and adults.** Cochrane Database of Systematic Reviews 2009;4. http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD006340.	8	**Management Erwachene** 1. Anzahl der Patienten mit einer oder mehr Exazerbationen: moderate 2 RCTs **2. Anzahl von Exazerbationen**: moderate, 2 RCTs **3. Symptomscore:** moderate, 2RCTs 4. Medikation	Bewertung der Datenqualität teilweise von Autoren des SR durchgeführt Erwachsene: EP3/EP6: Effektschätzer schneidet Nullwert, teilweise zusätzlich niedrige Fall-/ Eventzahl Kinder:	Suchzeitraum: 2009/02	**Management Erwachsene** 1. Combined data from the two studies showed that the number of participants experiencing any exacerbations was not significantly different (P=0.76) between the FeNO group (27/100 95%CI 12-51) and clinical symptom group(30/100). Pooled OR estimate effect (random model) was 0.85 (95% CI 0.30 to 2.43, I2 = 63.9%, n=197). 2. There was also no significant difference between the groups for the outcome of occurrence of any exacerbation in adults (MD -0.14; 95%CI -0.41 to 0.12, n=197), and there was no significant heterogeneity between studies. 6. At final visit there was no significant difference between the	- FeNO **Management** - HTA mit aktuellerem Suchzeitraum (2013) bereits vorhanden - alle eingeschlossenen Studien, bis auf de Jongste 2009 auch in HTA (25115) betrachtet - HTA schließt auch aktuellere Arbeiten ein -Review trotzdem extrahiert, da weite-

Zitat	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Charakteristika des SR	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
pub3/abstract		5. FEV1%predicted at final visit **6. FeNO at final visit:** moderate, 2RCTs **Management Kinder/ Jugendliche** **1. Anzahl der Patienten mit einer oder mehr Exazerbationen:** moderate, 3 RCTs **2. Anzahl von Exazerbationen:** moderate, 1 RCT **3. Symptomscore:** moderate, 2 RCTs 4. Medikation 5. FEV1%predicted at final visit **6. FeNO at final visit** (nur Metaanlyse dargestellt)	EP 3: Effektschätzer schneidet Nullwert		group's FeNO level, (SMD 0.03; 95% CI -0.25 to 0.31). The statistical heterogeneity for this outcome was I2 = 44% (P=0.18), and a random effects analysis yielded a wider confidence interval (SMD 0.03; 95% CI -0.34 to 0.41, n=197). 3. There was no significant difference between groups for symptom scores (SMD -0.14; 95% CI -0.42 to 0.14, n=197). **Management Kinder/Jugendliche** 1. Combination of data from the 4 studies found no significant difference between the groups (OR 0.75; 95% CI 0.55 to 1.01, p=0,06, I²=0, n=782). In the symptom control group 36 people out of 100 had one of more exacerbations over the study period (children) over 26-52 weeks, compared to 30 (95% CI 24 to 36) out of 100 for the FeNO treatment group. 2. For this outcome, data was only available from one study with no difference between the groups (MD -0.18; 95% CI -0.42 to 0.06, n=546). 3. Date from two studies resulted in no significant difference between the groups for respiratory symptoms (SMD 0.04; 95% CI -0.11 to 0.20, n= 331). 6. Metaanalyse: SDM -0,02, 95%CI -0,18-0,13, n=635	re/andere Endpunkte betrachtet wurden **Subgruppenanalyse:** - Kinder vs. Erwachsene - Einschlusskriterien - Medikation - random effects-Modell, ITT, "strategy received" zurückgestellt: SR mit aktuelleren Suchzeiträumen vorhanden
Petsky HL. Exhaled nitric oxide levels to guide treatment for **adults with asthma.** Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 9. Art. No.: CD011440. DOI: 0.1002/14651858.CD011440.pub2. http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD011440.pub2/full	11	**1. Anzahl der Patienten, die eine oder mehr Exazerbationen während der Studiendauer hatten:** moderate, 5 RCTs 2. Anzahl der Exazerbation in 52 Wochen **3. Exazerbationen, die OCS erfordern:** low, 3 RCTs 4. Exazerbationen, die Hospitalisierung erfordern 5. Objektive Parameter der Asthmakontrolle (FEV1, PEF, AHR) **6. FeNO level: moderate, 5 RCTs** **7. Symptome erfasst mit ACT:** low, 4 RCTs **8. Symptome erfasst mit AQLQ: low, 2**	Datenqualität teilweise von Autoren des Reviews bewertet EP3: - Effektschätzer schneidet Nullwert - RoB in einer eingeschlossenen Studie häufig unklar, in einer weiteren unklar bis hoch EP6 - Effektschätzer schneidet Nullwert EP7 - Effektschätzer schneidet Nullwert - häufig unklares/hohes RoB in eingeschlossenen Studien EP8: - Effektschätzer	Suchzeitraum: 2016/06	1. Combined data showed that the number of participants experiencing an exacerbation was significantly lower (P = 0.003) in the FeNO group compared to the control (clinical symptom) group over the study period; pooled odds ratio (OR) (fixed-effect model) was OR 0.60 (95% CI 0.43 to 0.84; n = 1005; studies = 5, I²=13%). In the control group 149 out of 529 participants had at least one exacerbation over the study period, compared to 116 out of 539 for the FeNO group. The number needed to treat to benefit (NNTB) over 52 weeks was 12 (95% CI 8 to 32). 3. Three studies reporting the use of oral corticosteroids could be combined in a meta-analysis, showing no significant difference between the groups (OR 0.86, 95% CI 0.50 to 1.48; n = 495; studies = 3; I2 = 0%). 6. The forest plot showed no significant difference between the groups (standardised mean difference (SMD) -0.00, 95%CI -0.16 to 0.15; n = 668; studies = 5; I2 = 0%). 7. Meta-analysis showed no significant difference between groups (MD-0.08, 95% CI -0.18 to 0.01; participants = 707; n = 4; I2 = 0%). 8. Combined data from only two studies found no significant difference between groups for the AsthmaQuality of Life Questionnaire (AQLQ) (MD 0.00, 95% CI -0.10 to 0.10; n = 621, I²=0%).	- keine Aktualisierung des SR von Petsky et al. 2009 - dieser jedoch als Basis genutzt - FeNO-Monitoring für Kinder wird folgen Subgruppenanalyse - ICS in Kontrollgruppe - Spirometrie und PEF als zusätzliches Monitoring - Baseline-ICS - FeNO Cut-off Sensitivätsanalyse - RoB - Einschlusskritrien - Mediaktionsunterschiede in Kontroll- und Interventinsgruppe - Random-Effects-Modell - strategy received

Zitat	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Charakteristika des SR	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
		RCTs 9. ICS-Dosis bei letzter Untersuchung	schneidet Nullwert - häufig unklares/hohes RoB in eingeschlossenen Studien			
Petsky HL. Exhaled nitric oxide levels to guide treatment for children with asthma. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 11. Art. No.: CD011439. DOI: 10.1002/14651858.CD011439.pub2. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27825189.	11	1. Asthma exacerbations during follow-up defined as: 1.1 number of participants who had one or more exacerbation over the study period: moderate, 8 RCTs 1.2. number of exacerbations per 52 weeks (exacerbation rate): very low, 4 RCTs 1.3 severe exacerbations requiring oral corticosteroids: 1.4 severe exacerbation requiring hospitalisations: moderate, 6 RCTs 2. Objective measurements of asthma control (forced expiratory volume in one second (FEV1), peak flow, airway hyper-responsiveness). 3. FeNO level. 4. Symptoms: low, 2 RCTs 5. PACQLQ: 6. ICS dose at final visit: moderate, 3 RCTs	'- teilweise von Autoren bewertet EP 1.3 und EP 1.4: - gepoolter Effektschätzer schneidet Nullwert EP 4: - starke Heterogenität - gepoolter Effektschätzer schneidet Nullwert EP5: - gepoolter Effektschätzer schneidet Nullwert	Suchzeitraum: 2016/06	1.1. Combined data from eight studies showed that the number of participants experiencing an exacerbation was significantly lower (P = 0.0002) in the FeNO group compared to the control (clinical symptom) group over the study period (OR 0.58, 95% CI 0.45 to 0.75; n=1279; 8 studies; I2 = 7%). 1.2. Combined data from four studies for the outcome of exacerbation rate (over 52 weeks) found no differences between the groups (P = 0.09) (MD -0.37, 95% CI -0.80 to 0.06; n=736, I,²=67%). 1.3. The meta-analysis showed a significantly fewer children (P = 0.001) in the FeNO group required rescue oral corticosteroids compared to the control group (OR 0.63, 95% CI 0.48 to 0.83; n=1169; 7 studies; I2 = 0%). 1.4. In the meta-analysis, there was no significant difference (P = 0.37) between groups; 20 children in the FeNO group versus 26 in the control group required hospitalisation (OR 0.75, 95% CI 0.41 to 1.36; n=1110; 6 studies; I2 = 0%). 4. Two studies reported ACT results; the meta-analysis showed no significant difference between groups (MD 0.14, 95% CI -0.18 to 0.47; 724 participants; 2 studies; I2 = 62%). 5. Combined data from three studies found no significant difference between groups for the PACQLQ (MD 0.09, 95% CI -0.08 to 0.27; n=380 participants, I2 = 0%). Kommentar: Subgroup analysis: • basis for adjustment of ICS in the control group (guideline driven monitoring versus non-guideline driven); • use of spirometry or peak flow as an adjunctive monitoring tool for adjustment of medications versus non-use of spirometry or peak flow >> nicht durchgeführt • baseline ICS dose at commencement of intervention (lowmedium (< 800 ìg/day of budesonide equivalent) versus high dose (800 ìg/day or more of budesonide equivalent);	

Zitat	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Charakteristika des SR	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
					• FeNO cut-offs for adjustment of medications (20 parts per billion (ppb) or less versus more than 20 ppb); • FeNO cut-offs, based on presence of atopy. Sensitivity analysis: • 'Risk of bias' • Variation in the inclusion criteria. • Differences in the medications used in the intervention and comparison group. • random-effects vs. fixedeffect model. • by 'strategy received'	

Primärstudien – Anwendung des Reversibilitätstestes

Zitat	Studiencharakteristika	Ergebnisse	Methodische Qualität
Luisi F. Persistent pulmonary function impairment in children and adolescents with asthma. J Bras Pneumol 2012;38(2):158-66. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22576422	n=96 Alter: Mittelwert: 10,6 +/-2,6 männlich: 54,1% atopische Erkrankung: 92,7% Diagnosekriterien: history of wheezing or recurrent cough in the last 12 months, asthma medication in the last 12 months and having previously been diagnosed with asthma Behandlung: All patients were currently using ICS or a combination of ICS and LABA Land: Brasilien **Ziele/ Fragestellung:** 1. to estimate the proportion of patients with impaired pulmonary function who were unresponsive to treatment 2. to describe the phenotypic characteristics of the sample, particularly the presence or absence of atopy. **Einschlusskriterien:** - 5-17 Jahre - Diagnose: "persistierendes" Asthma **Ausschlusskriterien** - intermittent asthma; other associated chronic lung diseases - experienced an exacerbation of asthma or allergic rhinitis in the last 15 days - acute airway infection in the last 15 days; - OCS in the last 2 weeks - SABA 4 h before the test - LABA 12 h before the test - born at a gestational age < 37 weeks - heart disease or neurological disease;	mild persistent asthma: 28.1% moderate persistent asthma:57.2% severe persistent asthma: 14.5% **baseline spirometry:** - significant differences between the patients with moderate asthma and those with severe asthma in terms of FEV1 and FVC (p = 0.003 and p = 0.005, respectively). - no significant differences among the groups regarding the remaining pulmonary function indices (Table 1). **Ergebnisse im Reversibilitätest:** - In 35% of the study participants revealed pulmonary function impairment. - In 8.3%, pulmonary function values did not return to the normal range even after the 10-day course of treatment (use of an OCS in combination with a β2 agonist). >> In this subgroup of patients (n = 8), the mean age was 12.0 ± 2.1 years, and there was a predominance of the following: moderate and severe cases (87.5% vs. 72.0% in the sample as a whole); history of hospitalization for AVB (87.5% vs. 66.0%); and atopy (100% vs. 92.0%). All of the patients with treatment-resistant impaired pulmonary function were atopic.	Studientyp: Querschnittstudie Patientencharakteristika beschrieben: ja ausbalanciert zwischen den Gruppen: n.a. Drop-out beschrieben/Consort-Diagramm: nein Statistische Methoden beschrieben: ja angewendete Methoden und Definitionen beschrieben: ja Referenztest: n.a. Interessenkonflikte beschrieben: nein Sponsoring beschrieben: ja

Zitat	Studiencharakteristika	Ergebnisse	Methodische Qualität
	- presenting with immunodeficiency - unable to perform the test properly. **Messungen**: - anthropometrische Messungen - klinische Untersuchung - Reversibilitätstest (mit SABA, bei Nichtansprechen mit SABA+OCS) - Prick-Test - ISAAC-Fragebogen **Dosierungen in 2. Durchführung des Reversibilitätstests für 10d:** SABA: albuterol aerosol, 2 puffs, 4 times a day OCS: prednisone, 2mg • kg−1 • day−1 maximum dose, 40 mg/day		
Broekhuizen BD. Diagnostic value of oral prednisolone test for chronic obstructive pulmonary disorders. Ann Fam Med 2011;9(2):104-9. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21403135	n= 233 Alter: >50 Jahre **Ziele**: - to quantify the added diagnostic value of this test treatment (OCS) in a large primary care population of patients with complaints of cough **Untersuchungen:** history, physical examination, spirometry, whole body plethysmography **Einschlusskriterien:** cough lasting 14 d or longer Alter: >50 Jahre **Ausschlusskriterien:** known COPD or asthma, physician-suspected pneumonia, terminal illness. **Durchführung des Tests:** - prednisolone 30 mg to take once/day for 14 d - spirometry on the day before the start of the 14-day prednisolone test, as well as 14 d later. **- Messungen:** FVC, FEV1, and the FEV1/FVC ratio after bronchodilation with 400 µg of salbutamol - instructed not to use inhaled medication on the days of spirometry **Diagnose Asthma:** required recurrent episodes of wheezing, cough, or dyspnea, as well as an increase of FEV1 of more than 200 mL or more than 12% of baseline after bronchodilation. Primäres Outcome: postbronchidilator FEV1	The proportion of responders to the prednisolone test was 23% in patients with COPD, 4% in patients with asthma, 7% in patients with both asthma and COPD, and 11% in those without asthma or COPD (P = .04). COPD: The positive predictive value (PPV) and negative predictive value (NPV) of the prednisolone test for COPD were 50% and 70%, respectively. Being a responder to the prednisolone test was associated with the presence of COPD (OR = 2.4; 95% CI, 1.1-5.2). After adjustment for age, sex and current smoking, OR = 2.0 (95% CI, 0.8-5.0) (Table 3). The ROC area of the model including age, sex, and current smoking was 0.78 (95% CI, 0.72-0.85), and the ROC area of the model also including the prednisolone test was 0.79 (95% CI, 0.72-0.85).	Studientyp: diagnostische Studie, prospektives Design Patientencharakteristika beschrieben: ja ausbalanciert zwischen den Gruppen: ja Drop-out beschrieben/Consort-Diagramm: ja Statistische Methoden beschrieben: ja angewendete Methoden und Definitionen beschrieben: ja Referenztest: expert panel determined the presence or absence of COPD and asthma based on an extensive diagnostic workup Interessenkonflikte beschrieben: ja Sponsoring beschrieben: ja
Riano Perez A. Clinical significance of the oral corticosteroid reversibility test in asthma with fixed airflow obstruction. Arch	n= 122 Alter: 57,51± 11,74 Jahre weiblich: 50% Land: Spanien	**Baselinecharakteristika der Patienten:** - nicht allergisches Asthma: 66,7% - Eosinophile im Blut ≥ 3%: 90% - bestehende Medikation: ICS+LABA - Mean FEV1 was 52.14% predicted	in Handsuche identifiziert - Letter to the editor - preliminary study - keine komplette Be-

Zitat	Studiencharakteristika	Ergebnisse	Methodische Qualität
Bronconeumol. 2017;53:40. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=27484463	**Ziel:** Spanish Guidelines for the Management of Asthma (GEMA) include the oral corticosteroid test (OCT) in the diagnosis of asthma with bronchial obstruction and asthma-COPD overlap syndrome (ACOS), the most appropriate methodology for performing this test and its clinical utility remain unknown. **Einschlusskriterien:** k.A **Ausschlusskriterien:** k.A **Durchführung des Tests:** - OCT deflazacort 30 mg/3–4 weeks - OCT was considered positive when response was at least partial.	- positive bronchodilator test (BDT): 58% - late-onset eosinophilic asthma: 77% - smoked >10 pack-years: 36% **Ergebnisse im Reversibilitätstest:** - complete response (normalization of FEV1) with OCT: 27% - partial response (improvement of FEV1 ≥ 200 ml compared to previous post-bronchodilator FEV1): 36% - non-significant response: 37% **Subgruppen:** - Of the 10 current or former smokers with eosinophilia, 3 did not respond to the test, suggesting a diagnosis of ACOS. **Vergleich zu anderen Testverfahren:** - unrelated to the BDT (p=0.96 (Fisher test)) - weak correlation with FENO values (r=0.436; p=0.05) and with the number of eosinophils in peripheral blood (r=0.547; p=0.01). - FEV1 improved by 487 ml and the asthma control test score rose from 17.38 to 21.29 after a follow-up of 32.55 (± 12.67) months and successive therapeutic modifications that did not include oral corticosteroids. - strong correlation between OCT and FEV1 improvement during follow-up (r=0.794; p<0.001) **Conclusion:** In short, this preliminary study suggests that the OCT measures a different type of bronchodilation than the BDT, and that responders show improvements in long-term lung function after therapeutic intensification.	schreibung der Studie

Gezielte Suche: AHRQ

Wang Z. The Clinical Utility of Fractional Exhaled Nitric Oxide (FeNO) in Asthma Management. Comparative Effectiveness Review No. 197 (Prepared by the Mayo Clinic Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-2015-00013-I). AHRQ Publication No.17(18)-EHC030-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. December 2017. https://effectivehealthcare.ahrq.gov/topics/asthma-nitric-oxide/research	
AMSTAR-Bewertung	y-y-y-y-y-y-y-y-y-ca (10/11)
Suchzeitraum	04/2017
Fragestellungen	KQ 1a-d: individuals ages 5 and older: • KQ 1a: diagnostic accuracy of FeNO measurement(s) • KQ 1b: clinical utility of FeNO measurements in monitoring disease activity • KQ 1c: clinical utility of FeNO measurements to select medication options • KQ 1d: clinical utility of FeNO measurements to monitor response to treatment • KQ 1e: how accurate is FeNO testing in predicting the future development of asthma at age 5 and above (in children ages 0-4 years with recurrent wheezing)
Charakteristika des sys-	Population:

Wang Z. The Clinical Utility of Fractional Exhaled Nitric Oxide (FeNO) in Asthma Management. Comparative Effectiveness Review No. 197 (Prepared by the Mayo Clinic Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-2015-00013-I). AHRQ Publication No.17(18)-EHC030-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. December 2017. https://effectivehealthcare.ahrq.gov/topics/asthma-nitric-oxide/research	
tematischen Reviews	• KQ 1a: ≥ 5 years suspected to have asthma (experience wheezing with respiratory tract infections) • KQ 1b-d: ≥ 5 years with asthma (all levels of severity) • KQ 1 e: 0-4 years with recurrent wheezing episodes at the time of testing but outcome ascertained at ≥ 5 Intervention: • FeNO measurement Vergleich: • KQ 1a: Standard diagnostic (by health care providers based on history, clinical course and the available tests) • KQ 1b: Standard monitoring methods (by health care providers based on history, clinical course and the available tests) • KQ 1c: Selection of medications by health care providers based on history, clinical course and the available tests • KQ 1d: Response to treatment as determined by health care providers based on history, clinical course and the available tests • KQ 1e: Diagnosis of asthma and Asthma Predictive Index Studientyp: • jeglicher Studientyp, jegliche Dauer
Ergebnisse	<u>KQs1a:</u> • 43 studies (Non-RCTs) • diagnostic accuracy varies with FeNO level used for diagnosis. • Sensitivity and specificity per cutoff (SOE: Moderate): o <20 ppb (0.79, 0.72), o 20-30 ppb (0.64, 0.81), o 30-40 ppb (0.53, 0.84), o ≥40 ppb (0.41, 0.94). • Depending on the FeNO cutoff, posttest odds of having asthma given a positive FeNO test result increased by 2.80 to 7.00 fold. (SOE: Moderate). • In steroid-naïve asthmatics, FeNO had the highest accuracy at cutoffs of <20 ppb compared to all patients included in the main analysis (sensitivity 0.79; specificity 0.77; DOR 12.25). • Diagnostic accuracy: o higher in nonsmokers (vs. smokers) o higher in children (vs. adults). <u>KQs1b:</u> • 58 studies (7 RCTs, 51 Non-RCTs) • adults (>18y) and children (5 -18): FeNO levels weakly associated with asthma control (by ACQ and ACT). association can be further attenuated in those who smoke, pregnant or are on ICS. (SOE: Low) • adults (>18y) and children (5 -18y): FeNO levels have a weak association with the risk of subsequent and prior exacerbations. (SOE: Low) The association between FeNO levels and exacerbation risk is likely increased in individuals (ages>5 years) with atopy. (SOE: Low) • adults (>18y) and children (5 -18y) with acute asthma exacerbations: FeNO levels do not correlate with exacerbation severity and were poorly reproducible. (SOE: Low)

Wang Z. The Clinical Utility of Fractional Exhaled Nitric Oxide (FeNO) in Asthma Management. Comparative Effectiveness Review No. 197 (Prepared by the Mayo Clinic Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-2015-00013-I). AHRQ Publication No.17(18)-EHC030-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. December 2017. https://effectivehealthcare.ahrq.gov/topics/asthma-nitric-oxide/research	
	• children (5 – 12 y) and adolescents (13 – 18y): FeNO levels were inversely associated with adherence to asthma medications (mainly ICS). (SOE: Low) KQs1c: • 24 studies (14 RCTs, 10 Non-RCTs) • adults (>18 y) and children (5-18 y), using asthma management algorithms that incorporate FeNO testing: reduced the risk of exacerbations (SOE: High), and possibly the risk of exacerbations requiring OCS (SOE: Moderate), but did not affect other outcomes such as hospitalization, quality of life, asthma control, or FEV1% predicted. • Management algorithms that incorporate FeNO testing: may be associated with a modest reduction in medical expenses, compared to management approaches that do not include FeNO testing. • FeNO testing can identify patients who are more likely to respond to ICS (SOE: Low). KQ1d: • 41 studies (20 RCTs, 21 Non-RCTs) • FeNO levels are reduced when patients with asthma take ICS, LTRA or omalizumab. • FeNO levels are not reduced when patients with asthma take LABA. • FeNO predicts exacerbations in patients undergoing ICS reduction or withdrawal, but FeNO alone is likely insufficient and its ability to predict exacerbations can be substantially enhanced by clinical measures (e.g. ACT). KQ 1e: • 9 studies (9 Non-RCTs) • unclear whether FeNO testing in children (0-4 y) with symptoms suggestive of asthma can predict a future asthma diagnosis (SOE: insufficient). • results of FeNO testing in children (0-4 y) correlate well with the Asthma Predictive Index and wheezing (SOE: Low). • FeNO levels are higher in patients with current or persistent wheezing (vs. those with no or transient wheezing; respectively). This association is also observed in infants with atopy or eczema.

Von Autoren eingebrachte Studien

Autor/Titel	Studiendesign	Ergebnisse	Methodische Qualität
Schneider A, Schwarzbach J, Faderl B, Hautmann H, Jorres RA. Whole-Body Plethysmography in Suspected Asthma: A Prospective Study of Its Added Diagnostic Value in 302 Patients. Dtsch Arztebl Int 2015 Jun 12;112(24):405-11.	**Fragestellung:** - determine the addeddiagnostic value of sRAW in bronchial challenge testing in patients who presented to a specialist chest physician for the first time for the purpose of routine diagnostic evaluation of suspected bronchial asthma **Design:** - prospective diagnostic study - Whole-body plethysmography (WBP) with bronchial challenge testing as well as a bronchodilation test in 400 patients with suspected asthma - from June 2010 to October 2011. - The bronchial provocation test was onsidered positive	- prevalence of asthma in 302 patients: was 27.5%. - sensitivity of WBP with sRAW for asthma: 95.2% (95% CI 88.3%–98.1%) - its specificity 81.7% (95% CI 76.1%–86.3%). - sensitivity of FEV1 44.6% (95% CI 34.4%–55.3%) - its specificity 91.3% (95% CI 86.6%–94.4%). - NPV of WBP with sRAW: 97.8% (95% CI 94.5%–99.1%) - NPV of FEV1: 81.3% (95% CI 76.0%–85.7%). - PPV of WBP with sRAW: 66.4% (95% CI 57.5%–74.2%) - PPV of FEV1 66.1% (95% CI 53.0%–77.1%)	Kohortenstudie Patientencharakteristika beschrieben: ja ausbalanciert zwischen den Gruppen: ja Drop-out beschrieben/Consort-Diagramm: nein Statistische Methoden beschrieben: ja angewendete Methoden und Definitionen beschrieben (z. B. Schmerzskala, Definition von Schmerz, Messmethoden etc.): ja potentielle Confounder erhoben: nein Limitationen/Confounder diskutiert: ja Interessenkonflikte/Sponsoring beschrieben: nicht vorhanden

Autor/Titel	Studiendesign	Ergebnisse	Methodische Qualität
	if the FEV1 fell by at least 20% and/or the airway resistance doubled, with an increase of the sRAW to at least 2.0 kPA × s and/or of the RAW to 0.5 kPA × s/L.		Patientencharakteristika beschrieben: ja ausbalanciert zwischen den Gruppen: nein Drop-out beschrieben/Consort-Diagramm: ja Statistische Methoden beschrieben: ja angewendete Methoden und Definitionen beschrieben (z. B. Schmerzskala, Definition von Schmerz, Messmethoden etc.): ja potentielle Confounder erhoben: ja Limitationen/Confounder diskutiert: teilweise Interessenkonflikte/Sponsoring beschrieben: ja Quadas-2: low-unclear-low-unclear
Eosinophile im Blut			
Price DB. Blood eosinophil count and prospective annual asthma disease burden: a UK cohort study. Lancet Respir Med 2015;3(11):849-58. DOI: 10.1016/S2213-2600(15)00367-7. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=26493938	**Untersuchung des Zusammenhangs zwischen**: - Anzahl der Eosinophilen im Blut und schweren Asthmaexazerbationen - Asthmakontrolle innerhalb des Folgejahers **Population:** Patienten mit Asthma, Alter: 12-80 J. retrospektive Kohortenstudie; Routine-/ Sekundärdatenanalyse (UK 1990-2013) **Einschlusskriterien:** - 12-80 Jahre - Diagnose Asthma - Datenerfassung ein Jahr vor und nach Eosinophilenbestimmung - eine valide Messung der Eosinophilen **Ausschlusskriterien:** - COPD oder andere respiratorische Erkrankungen - Pat. mit Eosinophilenzahl > 5000/µL Analysezeitraum pro Patient: 2 aufeinanderfolgende Jahre - 1. Jahr: Baseline-Erhebungszeitraum inkl. Indexdatum (Eosinophilenbestimmung) - 2. Jahr: Ergebnismessung **Gruppeneinteilung:** Kohorte 1: ≤ 400 Eosinophile/µL Kohorte 2: > 400 Eosinophile/µL primäre Endpunkte: - schwere Asthmaexazerbation >> definiert als: - asthmabezogene Hospitalisierung, Inanspruchnahme von ER, oder OCS-Nutzung	**relevante Baselinecharakteristika:** n= 130248 - 52% der Asthmapatienten ohne weitere respiratorische Erkrankung erhielten Messung der Eosinophilen im Blut in Anamnese - höhere Krankheitslast (häufiger schwere Exazerbationen) Eosinophile im Blut: 16% > 400/µL; 84% ≤ 400/µL, Median: 200/µL (IQR 120-340) Charakteristika von Patienten mit Werten >400/µL: häufiger Rhinitis, Exzeme, erhielten mehr Asthmatherapie, höhere Exazerbationsraten im Baseline-Erhebungsjahr Outcomebetrachtung bei Eosinophilen >400/µL: - häufiger Exazerbationen (nichtadjustiertes RR= 1,30; 95% CI 1,25-1,35) - häufiger akute respiratorische Ereignisse (nichtadjustiertes RR= 1,19; 95% CI 1,15-1,23) - Asthma seltener kontrolliert (nichtadjustiertes OR=0,84; 95%CI 0,82-0,87 für Risikodomäne; OR=0,79; 95%CI 0,76-0,81 für overall asthma control) Adjustierungen (Alter, Geschlecht, BMI, Raucherstatus, Charison-Komorbidität-Score: - höhere Raten für Exazerbationen (RR= 1,42; 95% CI 1,36-1,47) und akute respiratorische Ereignisse bei höherer Eosinophilenzahl - seltener kontrolliertes Asthma - kaum Effekt auf Ergebnisse durch zusätzliche Adjustierung für Komorbiditäten (Rhinitis, Exzeme) oder Infektionen des Respirationstraktes	Patientencharakteristika beschrieben: ja ausbalanciert zwischen den Gruppen: häufig nicht Drop-out beschrieben/Consort-Diagramm: ja Statistische Methoden beschrieben: ja angewendete Methoden und Definitionen beschrieben (z. B. Schmerzskala, Definition von Schmerz, Messmethoden etc.): ja potentielle Confounder erhoben: teilweise ja/ teilweise nicht möglich (Verwendung von Routinedaten) Limitationen/Confounder diskutiert: ja Interessenkonflikte/Sponsoring beschrieben: ja Funding: Teva Pharmaceuticals

Autor/Titel	Studiendesign	Ergebnisse	Methodische Qualität
	- Asthmakontrolle >> definiert als: - risk domain asthma control: Abwesenheit von akuten respiratorischen Ereignissen oder asthmabezogener ambulanter Inanspruchnahme - overall asthma control: zusätzlich zu eben genannten Verbrauch der Bedarfsmedikation ermittelt - Erfassung der Asthmakontrolle mit Befragung in ausgewählter Subgruppe (10,4%)	>> schwächere Assoziationen, wenn Cut-off niedriger angesetzt wird multivariate Analyse der Baselinecharakteristika, die mit Eosinophilenzahl > 400/µL assoziiert sind: - junges Alter, männliches Geschlecht, niedriger BMI, Nichtraucher, allergische und nicht-allergische Rhinitis, nasale Polypen, Exzeme, schwere Exazerbationen in Vergangenheit, Stufe 1 und 4 analog BTS/SIGN	
Vedel-Krogh S. Association of Blood Eosinophil and Blood Neutrophil Counts with Asthma Exacerbations in the Copenhagen General Population Study. Clin Chem 2017;63(4):823-32. DOI: 10.1373/clinchem.2016.267450.	Fragestellung: - tested the hypothesis that high blood eosinophil and neutrophil counts are both associated with the risk of asthma exacerbations among individuals with asthma from the general population. Methodik: - Copenhagen General Population Study : n = 81351 - included 4838 with self-reported asthma. - recorded baseline blood eosinophil and neutrophil counts, and asthma exacerbations during follow-up in 2003-2011 - defined as moderate (short-course treatment of prednisolone) or severe (hospitalization).	multivariable-adjusted incidence rate ratios (IRRs): *for individuals with blood eosinophil counts >0.29 × 109/L (highest tertile) vs individuals with blood eosinophil counts <0.18 × 109/L (lowest tertile):* - 1.28 (95% CI, 1.06-1.55) for moderate exacerbations - 1.55 (1.20-2.00) for severe exacerbations *For blood neutrophils, the multivariable-adjusted IRRs for individuals with blood neutrophil counts >4.85 × 109/L (highest tertile) vs individuals with blood neutrophil counts <3.77 × 109/L (lowest tertile):* - 2.14 (1.74-2.63) for moderate exacerbations - 1.18 (0.89-1.55) for severe exacerbations. - Blood eosinophil and neutrophil counts interacted on moderate exacerbations (P = 3 × 10-4), but not on severe exacerbations.	Kohortenstudie Patientencharakteristika beschrieben: ja ausbalanciert zwischen den Gruppen: ja Drop-out beschrieben/Consort-Diagramm: nein Statistische Methoden beschrieben: ja angewendete Methoden und Definitionen beschrieben (z. B. Schmerzskala, Definition von Schmerz, Messmethoden etc.): ja potentielle Confounder erhoben: nein Limitationen/Confounder diskutiert: ja Interessenkonflikte/Sponsoring beschrieben: S. Vedel-Krogh, Faculty of Health and Medical Sciences, University of Copenhagen; B.G. Nordestgaard, Lundbeck Foundation
Diagnosesicherheit			
Shawn D. Aaron. Reevaluation of Diagnosis in Adults With Physician-Diagnosed Asthma. Canadian Respiratory Research Network. JAMA. 2017 Jan 17;317(3):269-279. doi: 10.1001/jama.2016.19627.	**Fragestellung:** - whether diagnosis of current asthma could be ruled out and asthma medications safely stopped in randomly selected adults with physician-diagnosed asthma **Population:** - adult participants, history of physician-diagnosed asthma within the past 5 years - Exclusion: long-term OCS or unable to be tested using spirometry **Design:** - prospective, multicenter cohort study (10 Canadian cities) 01/ 2012-02/2016. - diagnosing physician: how diagnosis of asthma was originally made - n = 701 of 1026 potential participants (68.3%) enter study. - home PEF and symptom monitoring, spirometry, and	- Of 701 participants (mean [SD] age, 51 [16] years; 467 women [67%]), 613 completed the study - Current asthma: ruled out in 203/613 participants (33.1%; 95%CI, 29.4%-36.8%). - 12 participants (2.0%) : serious cardiorespiratory conditions misdiagnosed as asthma - additional 12 months of follow-up, 181 (29.5%; 95%CI, 25.9%-33.1%) continued to exhibit no clinical or laboratory evidence of asthma. - Participants in whom current asthma was ruled out, compared with those in whom it was confirmed, were less likely to have undergone testing for airflow limitation in the community at the time of initial diagnosis (43.8% vs 55.6%, respectively; absolute difference, 11.8%; 95%CI, 2.1%-21.5%).	Patientencharakteristika beschrieben: ja ausbalanciert zwischen den Gruppen: ja (Ausnahme: Raucher-Status) Drop-out beschrieben/Consort-Diagramm: ja Statistische Methoden beschrieben: ja angewendete Methoden und Definitionen beschrieben (z. B. Schmerzskala, Definition von Schmerz, Messmethoden etc.): ja potentielle Confounder erhoben: ja Limitationen/Confounder diskutiert: teilweise Interessenkonflikte/Sponsoring beschrieben: ja (supported by grant MOP-115073 from the Canadian Institutes of Health Research. Methapharm Inc supplied provocholine; Trudell Medical International Inc supplied peak flow meters; and ASDE Survey Sampler Inc

Autor/Titel	Studiendesign	Ergebnisse	Methodische Qualität
	serial bronchial challenge tests, and participants using daily asthma medications had their medications tapered off over 4 study visits. - Participants (diagnosis of current asthma was ultimately ruled out) followed up with repeated bronchial challenge tests over 1 year. EXPOSURE: Physician-diagnosed asthma established within the past 5 years.		organized the random digit dialing)
FeNO			
Price DB. Fractional exhaled nitric oxide as a predictor of response to inhaled corticosteroids in patients with non-specific respiratory symptoms and insignificant bronchodilator reversibility: A randomised controlled trial. Lancet Respir Med 2018; 6(1):29–39. DOI: 10.1016/S2213-2600(17)30424-1. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29108938.	**Studiencharakteristika:** n = 294 Baseline-Charakteristike ausgeglichen bis auch Geschlecht und Raucherstatus **Einschlusskriterien:** - Alter: 18-80 y - non-specific respiratory symptoms (Cough and/or wheeze and/or chronic dyspnoea for ≥ 6 weeks prior to visit 1) - visit 1: FEV1< 90% predicted; need to show a reversibility to SABA of < 20% or within previous year. **Ausschlusskriterien;** - patient has ever been diagnosed with asthma - received OCS, ICS, LTRA or LABA 4 weeks prior visit 1 - significant chronic respiratory disorder other than asthma - visit 1: asymptomatic (ACQ7 < 1) for patients with normal FeNO value (≤ 25 ppb) or ACQ7 < 0.75 for patients with FeNO value > 25 ppb **Durchführung:** - visit 1: Screening (Baseline-FeNO, Lungenfunktion, ACQ etc) - visit 2: eligibility confirmed; patients randomly assigned to ICS-group or the placebo group - visit 3: 4-week treatment period, final outcome measures assessed **Statistik:** - per-protocol set (n = 214) - main analysis population (n= 259) - multiple linear regression to evaluate the difference in gradients	**Ergebnisse (primärer EP):** - baseline to end of treatment period: ACQ7 improved by 0,29 points (0,08–0,49) in the ICS-group compared with that in the placebo group (models adjusted for baseline FENO and smoking status) - baselinehigh FENO category: adjusted treatment effect significant and clinically relevant (mean change in ACQ7 of 0,49 points (0,14–0,84)) - normal and intermediate category: no significant treatment effects	**Selection bias** Randomisierung: low Allocation concealment: low **Performance bias** Verblindung von Teilnehmern und Personal: low **Detection bias** Verblindung der Ergebnisevaluation: unclear **Attrition bias** Verlust von Studienteil-nehmern/ fehlende Daten: unclear (Drop out nicht ausgeglichen, Gründe dokumentiert) ITT: high **Reporting bias** selektive Ergebnisdar-stellung: low **Andere Biasursachen** Baseline imbalance: unclaer (Geschlecht und Raucher-Status unausgegelichen) Interessenkonflikte/ Sponsoring: Opri, Circassia, TEVA) Blockrandomisierung (nach Baseline-FeNO-Kategorien
Murray C. Diagnosis of asthma in symptomatic children based	**Studiencharakteristika:** - population-based birth cohort study - initial analysis: uses the whole population (n= 630)	**Ergebnisse (ausgewählt):** - FEV1:FVC was less than 70% in ten (2%), of whom two (20%) had current asthma.	Patientencharakteristika beschrieben: ja ausbalanciert zwischen den Gruppen: unklar

Autor/Titel	Studiendesign	Ergebnisse	Methodische Qualität
on measures of lung function: An analysis of data from a population-based birth cohort study. The lancet child & adolescent health 2017; 1(2):114–23. DOI: 10.1016/S2352-4642(17)30008-1. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29034296.	- NICE algorithm: follow-up at age 13–16y from participants who reported respiratory symptoms (not on ICS) **Einschlusskriterien:** - Alter: 13-16 **Ausschlusskriterien:** - follow-up nicht vollständig durchgeführt - possible asthma **Durchführung:** - validated questionnaire - spirometry (n=630; 82%), BD reversibility (n=624; 81%), FENO (n=485; 63%); all 3 measurements (481; 62%) **Statistik:** - variables in algorithm assessed with sensitivities, specificities, PPV, NPV, AUC (Among participants, excluding possible asthma) - multivariable logistic regression: predictors, to investigate the importance of the considered variables	- reversibility was positive in 54/ 624 (9%) of whom 12 (22%) had current asthma. - FENO was ≥ 35 ppb in 115/485 (24%), of whom 29 (25%) had current asthma. - 4/56 children with current asthma had positive results for all three tests - 24/56 (43%) of the children with current asthma were negative on all three tests. - multivariable logistic regression models: FEV1:FVC (p=0,0075) and FENO (p<0,0001), but not reversibility (p=0,97), were independently associated with asthma - Among children who reported recent symptoms, the diagnostic accuracy of the algorithm was poor.	Drop-out beschrieben/Consort-Diagramm: ja Statistische Methoden beschrieben: ja angewendete Methoden und Definitionen beschrieben (z. B. Schmerzskala, Definition von Schmerz, Messmethoden etc.): teilweise potentielle Confounder erhoben: teilweise Limitationen/Confounder diskutiert: ja Interessenkonflikte/Sponsoring beschrieben: ja QUADAS-2: low-unclear-high-low Charakteristika der Studienpopulation: Alter, Geschlecht ausgeglichen; Ergebnisse der diagnostischen Test können nicht ausgeglichen sein, da nach Erkrankungswahrscheinlichkeit kategorisiert --> weitere ggf. interessante Baseline-Charakteristika nicht gruppenspezifisch aufgeführt (siehe Appendix) **definition current asthma (3x ja):** - “Has the doctor ever told you that your child had asthma?”; - “Has your child had wheezing or whistling in the chest in the past 12 months?” - “Has your child had asthma treatment in the past 12 months?” >> (1-2x ja: possible Asthma, kein ja: non-asthmatic control)

Anhang 6 Evidenztabellen Medikamentöse Therapie/Inhalationssysteme

Anhang 6.1 Therapiereduktion

Systematische Übersichtsarbeiten

Zitat	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Studiencharakteristika	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
Ahmad S. **Stopping long-acting beta2-agonists (LABA) for adults** with asthma well controlled by LABA and inhaled corticosteroids. Cochrane	11	**1. Exazerbationen, die systemische GC erfordern:** moderate; 4 RCTs **2. Asthmakontrolle:** moderate; 3 RCTs **3. Schwere UAW:** moderate; 5 RCTs **4. Lebensqualität:** mode-	Bewertung der Datenqualität teilweise von Autoren des SR durchgeführt	Suchzeitraum: 2015/04 P: age 18 or older whose asthma is currently well controlled with any dose of maintenance (LABA) and (ICS). I/C: 1. step-down therapy to	1. Eine Exazerbation des Asthmas, die systemische Glukokortikoide erforderte, trat bei 19 von 1000 Patienten, die die LABA-Therapie beibehielten und bei 32 von 1000 Patienten, die die LABA-Therapie beendeten auf (OR= 1.74, 95% CI 0.83 to 3.65; n = 1257; studies = 4; I2 = 0%). 2. Pateinten, die die Therapie mit LABA beende-	**Definition asthma control:** prespecified criteria (e.g. < 1.5 on the ACQ, or the criteria for control described in GINA 2014 guidelines (i.e. daytime symptoms and need for rescue inhaler twice or less often per

Auflage, ersetzt 2020

Zitat	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Studiencharakteristika	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
Database Syst Rev 2015;6:CD011306. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26089258		rate; 2 RCTs 5. Exazerbationen, die RST-Besuche oder Hospitalisierung erfordern **6. UAW**: moderate; 5 RCTs 7. Studienabbrüche		ICS alone (continued at the same dose received before randomisation) 2. continued use of ICS and LABA (any preparation at the same dose received before randomisation).	ten, hatten einen schlechteren Wert im Asthma Control Questionnaire (ACQ) als solche, die die Therapie beibehielten (MD= 0.24, 95% CI 0.13 to 0.35; n = 645; studies = 3; I2 = 0%). Zu beachten ist, dass ein klinisch relevanter Effekt im ACQ erst ab 0,5 Einheiten gesehen wird. 3. Bei einem Vorkommen von insgesamt 16 schweren UAW bei 1342 Teilnehmern bleibt unklar, ob das Beenden der Therapie mit LABA sicherer ist als die Fortführung der Therapie (OR 0.82, 95% CI 0.28 to 2.42; n = 1342; studies = 5; I2 = 0%). 4. Die Lebensqualität (LQ) der Patienten, die die LABA-Therapie beendeten, sank im Vergleich zu der LQ der Patienten, die die LABA-Therapie fortführten (SMD= 0.36, 95% CI 0.15 to 0.57; n= 359; studies = 2; I2 = 0%). Aussagen zur klinischen Signifikanz dieses Ergebnisses können nicht getroffen werden, da in den gepoolten Studien verschiedene Erhebungsinstrumente für die LQ genutzt wurden. 6. UAW traten bei Patienten, die die LABA-Therapie beendeten seltener auf als bei denen, die sie fortführten (OR= 1.95, 95% CI 1.47 to 2.58; n = 1352; studies = 5; I2 = 6%).	week, with no nocturnal symptoms or limitations in daily activities) >> Dauer der Asthmakontrolle vor Absetzen: kein Einschlusskriterium • in allen eingeschlossenen Studien wurden kombinierte Inhalationssysteme genutzt - in Baseline-Charakteristika der eingeschlossenen RCTs: Angabe nur für 2 RCTs vorhanden>> jeweils 4 Wochen
Kew KM. **Stopping long-acting beta2-agonists (LABA) for children** with asthma well controlled on LABA and inhaled corticosteroids. Cochrane Database Syst Rev 2015;5:CD011316. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25997166	n.a.	1. Lebensqualität 2. Exazerbationen, die RST-Besuche oder Hospitalisierung erfordern 3. UAW (all cause) 4. Therapieabbrüche	keine Studien eingeschlossen, SR nicht durchgeführt	Suchzeitraum: 2015/04	Zum Zeitpunkt der Erstellung des systematischen Reviews konnten keine randomisiert kontrollierten Studien identifiziert werden, die sich mit der Frage beschäftigen, welche Auswirkungen das Absetzen einer LABA-Therapie bei kontrolliertem Asthma bei Kindern im Vergleich zum Beibehalten einer kombinierten ICS+LABA-Therapie hat.	Absetzen von LABA bei gut kontrolliertem Asthma bei Kindern - keine RCTs zu der Fragestellung identifizierbar - Formal alle AMSTAR Kriterien beschrieben
Gionfriddo MR. Stepping down inhaled corticosteroids from scheduled to as needed in stable	10	**1. Exazerbationen -** low, 2 RCTs **2. Asthmasymptome -** low, 2 RCT 3. LuFu: LEV1 und Peak	- EP1: Effektschätzer schneidet Nullwert - EP2: kleine Fallzahlen - für alle EP: - Einschlusskriterien	Suchzeitraum: 2014/04 - examining the effect of stepping down from scheduled ICS to as-needed ICS in pa-	1. In einer Metaanalyse aus zwei Studien mit insgesamt 377 Patienten konnte kein signifikanter Unterschied in der Anzahl von Asthmaexazerbationen in der Patientengruppe, deren ICS-Dosis verringt wurde im Vergleich zu der Gruppe, deren	- geplante Auswertung von: 1. RST-Besuche 2. Hospitalisierung 3. asthmabedingte Todesfälle

Zitat	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Studiencharakteristika	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
asthma: Systematic review and meta-analysis. Allergy Asthma Proc 2015;36(4):262-7. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26108083		Flow	nicht an Asthmakontrolle orientiert - keinen Funnel plot (zu wenig eingeschlossener Studien, Handsuche und graue Literatur erfolgt, daher keine Abwertung)	tients with stable asthma - **Einschlusskriterium: vier Wochen ohne Exazerbation** Eingeschlossene Studien: Papi et al. 2007 Martinez et al 2011	ICS-Dosis beibehalten wurde, festgestellt werden (RR =1.32; 95% CI 0.81–2.16; p = 0.27, I2 = 0%). 2. Der Anteil der Tage mit adäquater Asthmakontrolle war bei Patienten, die die ICS-Dosis beibehielten höher als bei den Patienten, deren Dosis verringert wurde (SDM= 0.26 ;95% CI 0.02– 0.49; p=0.03, I2=22%), wobei eine klinische Signifikanz des Unterschiedes unklar bleibt.	4. Kosten 5. asthmabezogene Lebensqualität nicht erfolgt - Kinder und Erwachsene gemeinsam betrachtet
Hagan JB. The risk of asthma exacerbation after reducing inhaled corticosteroids: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Allergy 2014;69(4):510-6. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24571355	8	**1. Asthmaexazerbation:** very low, 6 RCTs 2. FEV1 3. PEF am Morgen **4. Asthmasymptome:** very low, 5 RCTs **5. Asthmaspezifische Lebensqualität,** n.a.	alle EP: keinen Funnel plot erstellt, Publikationsbias nicht in Studie erwähnt oder diskutiert - EP1, Nullwert geschnitten, wenige Events -EP4: hohes I², Nullwert geschnitten - EP5: kein Forest Plot dargestellt, nicht ersichtliche, welche Studien in Analyse einbezogen für alle EP: - Einschlusskriterien nicht an Asthmakontrolle orientiert	Suchzeitraum: 2013/05 - reducing ICS compared to maintaining a stable dose of ICS in individuals with stable asthma - RCTs - **Einschluss wenn 4 Wochen stabile ICS-Therapie** Eingeschlossene Studien: Juniper 1991 ZuWallack 1997 Visser 2003 Papi 2007 Martinez 2011 >> 4 Studien mehr als Giofriddo 2015 (ID 25106); vermuetet Ursache: Einschlusskriterien	1. Asthma exacerbations: statistically no more likely among individuals who reduced ICS compared to those who maintained their ICS dose 1.25 (95% CI 0.96, 1.62; P = 0.10; I2 = 0%). The pooled absolute risk difference for an asthma exacerbation was 0.02 (95% CI, 0.02, 0.07; P = 0.30; I2 = 0%), with an event rate of 0.17 for individuals continuing ICS and 0.21 for those who discontinued ICS based on an average study length of 22 weeks. 4. The standardized mean increase in asthma symptoms among those who reduced ICS was 0.01 (95% CI, -0.26, 0.28; P = 0.93; I2 = 70%). 5. The mean difference in asthma-specific quality of life was -0.05 (95% CI -0.30, 0.21; P = 0.73; I2 = 38%).	- Kinder und Erwachsene gemeinsam ausgewertet - GRADE für LQ nicht möglich: Forest Plot nichtdargestellt ist und nicht ersichtlich, welche Studien in Metaanalyse einbezogen - nicht klar, wie Asthmasymptome in Studien erhoben wurden
Rank MA. Stepping down from inhaled corticosteroids with leukotriene inhibitors in asthma: a systematic review and meta-analysis. Allergy Asthma Proc 2015;36(3):200-5. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25976437	7	1. **Behandlungsversagen** - Substitution von ICS durch LTRA vs ICS weiter - moderat, 1 RCT 2. **Asthmaexazerbation** - Vergleich von LTRA und Placebo bei Reduktion von ICS - moderat, 3 RCTs	Qualitätsbewertung von Autoren des SR durchgeführt	Suchzeitraum: Suchzeitraum: 04/2015 S: RCTs P: stable on low-dose ICS I: stopping ICS and substituting LTRA (or lipoxygenase inhibitors) C: continuing ICS in individuals who were stable on low-dose ICS and for studies that involved tapering ICS along with LTRA or placebo. **Zeitraum:**	1.Es wurde eine Studie identifiziert, in der eine Substitution von ICS durch LTRA bei Kindern und Erwachsenen stattgefunden hat. Das Risiko für Behandlungsversagen im Beobachtungszeitraum von 16 Wochen ist bei Patienten, die mit LTRA substituiert wurden größer als bei denen, die weiter ICS erhielten (30,3 % vs. 20,2 %; HR 1.6; 95% CI 1.1–2.6). 2. In einer Metaanalyse aus drei Studien zeigt sich, dass Patienten mit stabilem Asthma, die LTRA zum Ausschleichen der ICS erhielten ein mäßig geringeres Exazerbationsrisiko haben als Patienten, die zum Ausschleichen Placebo erhielten (RR=0.57, 95% CI, 0.36–0.90; I²=0%).	LTRA statt ICS bei Jugendlichen und Erwachsenen *- passt hier nur teilweise, da Fokus der Studie auf Substitution von ICS durch LTRA ist* - bei 1. Kinder und Erwachsene gemeinsam betrachtet *- CAVE: Prozentangaben für 1. (20,2 /30,3) im Text einmal vertauscht --> Originalarbeit (Peters SP et al, bei Supp abgelegt) eingesehen: LTRA: 30,3%, ICS 20,2%* - bei 2. Jugendliche und

Zitat	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Studiencharakteristika	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
				At least 4 weeks on a stable dose of ICS - 4 weeks is shorter than the 3 months of stability currently suggested by the most recent guidelines.		Erwachsene gemeinsam betrachtet - verschiedene Ausschleichregime in 2.
Rank MA. The risk of asthma exacerbation after stopping low-dose inhaled corticosteroids: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Allergy Clin Immunol 2013;131(3):724-9. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23321206	8	1. **Asthmaexazerbation: 7 RCTs, low** 2. FEV1 3. PEF (morgens) 4. **Asthmasymptome: 5 RCTs, low**	- für alle EP: - keinen Funnel plot erstellt, Publikationsbias nicht in Studie erwähnt oder diskutiert - Einschlusskriterien nicht an Asthmakontrolle orientiert	Suchzeitraum: 2012/01 - Einschluss: 4 Wochen stabile Therapie mit ICS vor Studienbeginn	1. Asthma exacerbations were more likely among patients who stopped ICSs (RR, 2.35; 95% CI, 1.88-2.92; P <.001; I2= 0%;). The pooled absolute risk difference for an asthma exacerbation was 0.23 (95% CI, 0.16-0.30; P<.001; I2=44%), with an event rate of 0.16 for patients continuing ICSs and 0.38 for those who discontinued ICSs. The number needed to harm (for >1 exacerbation to occur) for stopping ICSs was 5 patients; therefore for every 5 patients who stopped ICSs, 1 would be expected to have an asthma exacerbation that could have been prevented if ICSs were continued. <u>Subgruppe Kinder/Erwachsene:</u> For studies with children only (<18 years old), the RR of an asthma exacerbation was 1.80, and for studies that included adults (adults only or mixed with children), the RR was 2.57 (P interaction 5.17). 4. Patients who discontinued ICSs also had an increased mean standardized asthma symptom score of 0.43 SDs (95% CI, 0.28-0.58 SDs; P < .001; I2 = 0%).	Subgruppenanalysen - Alter (Grenze 18J.) - Follow up-Dauer (24 Wochen) **eingeschlossene Studien:** Berger et al 2010 Condemi et al 1997 Haahtela et al 1994 Lazarus et al 2001 Martinez et al 2011 Papi et al 2007 Waalkens et al 1993

Anhang 6.2 Bedarfstherapie

Systematische Übersichtsarbeiten

Zitat	Suchzeitraum	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
Jat KR. Levalbuterol versus albuterol for acute asthma: a systematic review and meta-analysis.	2011/05	10	1. Final/change in RR 2. Final/change in O2 saturation 3. Final/% change in PEFR 4. % Change in FEV1 5. % Change in CAS	- EP 8/9 von Studienautoren bewertet - EP 10/11/UAW gesamt: wenige Events, gepoolter Effektschätzer schneidet Nullwert	8./9./11. The data related to nausea/ vomiting (n= 787 OR 0.56; 95% CI 0.31, 1.02; I^2=32%), tremors/ jitteriness (n=787; OR 0.94; 95% CI 0.59, 1.51, I^2=0) and headache/ nervousness (n=1414, OR 1.16 95% CI 0.67, 2.00, I^2=1%) reported no statistically significant difference in the side effects (n=3068, OR 0.88; 95% CI 0.65,	Levosalbutamol vs. Salbutamol bei akutem Asthma **geplante Subgruppenanalysen:** - Alter (Grenze 18J.) - Dosierungen Levalbuterol - ISC ja oder nein

Zitat	Suchzeitraum	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
Pulm Pharmacol Ther 2013;26(2):239-48. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23207739			6. Final/change in HR 7. Mean K^+ level **8. Nausea/vomiting:** low- 3 RCTs **9. Jitteriness/tremors:** low- 3 RCTs **10. Side effects related to heart rate:** very low- 4 RCTs **11. Headache/nervousness:** low- 4 RCTs 12. Hospital admission 13. Need for mechanical ventilation 14. Duration of hospital (ED) stay	- für alle EP: V.a. Publication Bias von Autoren geäußert	1.19, I^2= 38,4%) between levalbuterol and albuterol group. 10. Side effects related to heart rate were not significantly different between the groups with an MD of -2.87 (CI 95% -12.24, 6.50; I2=80%, n=847). **Subgruppenanalysen:** The results were not different after excluding adult trial from analysis for [...], tremors/jitteriness [odds ratio 0.93 (0.55, 1.58; I2 0%)], headache/ nervousness [odds ratio 2.01 (0.86, 4.71; I2 0%)] and [...].	**Sensitivitätsanalyse**: - inadäquates Allocation concealment - ITT/Per Protocol - Verblindung - Pooling-Modelle (Fixed vs. Random)
Cates CJ. Combination formoterol and inhaled steroid versus beta2-agonist as relief medication for chronic asthma in adults and children. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009;1. http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD007085.pub2/abstract	2009/04	8	Erwachsene: 1. Exacerbations: 1.1. requiring hospitalisation **1.2. requiring OCS:** moderate, 2 RCTs 1.3 not otherwise specified **3. Serious adverse events** (mortality and lifethreatening events), low, 2 RCTs 4. Clinic spirometry Fixed Expiratory Volume in one second (FEV1) 5. Diary card morning and evening peak expiratory flow (PEF) 6. Number of rescue medication puffs required per day **7. nächtliches Erwachen: low. 2 RCTs** **8. Quality of life** **9. Adverse events** 10. Study withdrawal Kinder: 1. Exacerbations: 1.1. requiring hospitalisation **1.2. requiring OCS:** 1.3 not otherwise specified **3. Serious adverse events** (mortality and lifethreatening	Erwachsene: gilt für alle EP: Fragestellung nur indirekt zur Empfehlung passend EP3: gepoolter Effektschätzer schneidet Nullwert EP7: mäßige Heterogenität EP8/9: nicht berichtet Kinder: EP3: niedrige Fallzahl EP1: nicht berichtet EP8/9: nicht berichtet	**Budesonide/formoterol as reliever in asthma with ICS and LABA maintenance therapy compared to terbutaline as reliever:** **Erwachsene:** 1.2. The combined results from these two studies show a reduction in the number of patients needing oral corticosteroids with single inhaler therapy, Odds Ratio 0.54 (95% CI 0.44 to 0.65; I^2=0, n=3838). This translates into a number needed to treat over 12 months of 15 (95% CI 13 to 21) in order to prevent one patient being treated with oral corticosteroids. 3. The combined data on adults with all cause serious adverse events did not show a significant difference between budesonide/formoterol and terbutaline as reliever, Odds Ratio 1.04 (95% CI 0.79 to 1.36; I^2= 0, n=3854). There were four deaths in 1,940 patients on terbutaline from the two studies and one death in 1,914 patients on budesonide/formoterol, giving a pooled Odds Ratio of 0.34 (0.05 to 2.14, I^2=0, n=3854) for all cause fatal serious adverse events. There were no patients recorded as having an asthma-related fatal event on budesonide/formoterol and one patient on terbutaline. 7. Overall the pooled risk difference was -3.16% nights with awakenings (95% CI -4.64 to -1.69, I^2=45%, n=4079). **Kinder:** 1.2. The number of children with exacerbations requiring OCS were not reported in the paper. 3. Children with serious adverse events of any cause	- nur teilweise passend - Vergleich SABA vs. Formoterol+ICS(Fix-Kombi) bei bestehender Langzeittherapie **hier nur Darstellung von:** - Budesonide/formoterol as reliever in asthma with ICS and LABA maintenance therapy compared to terbutaline as reliever - weitere Vergleiche siehe Empfehlung **3-16** **Subgruppenenanalysen:** - adults and children separately (Adult and adolescent studies were considered as those which recruit participants from 12 upwards We considered participants in studies where the upper age limit was 12 years as children, and in studies where the upper age limit was 18 years as children and adolescents.) **Sensitivitätsanalyse:** - RoB

Zitat	Suchzeitraum	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
			events): low 1 RCT 4. Clinic spirometry Fixed Expiratory Volume in one second (FEV1) 5. Diary card morning and evening peak expiratory flow (PEF) 6. Number of rescue medication puffs required per day **7. nächtliches Erwachen: low, 1 RCT** 8. Quality of life 9. Adverse events 10. Study withdrawal		were significantly less with budesonide/formoterol as reliever, (two events in contrast to 16 events with fixed dose budesonide/formoterol and terbutaline as reliever, odds ratio 0.11 (95% CI 0.02 to 0.48). No fatal events were reported in children. 7. Change in percentage nights with awakenings is reported as a significant reduction in the adjusted mean difference in favour of budesonide/formoterol. However this represents 2.4% nights with awakenings on budesonide/ formoterol and 4.4% on terbutaline, and the baseline difference between groups is the same size (12.8% and 10.8% respectively).	
Vezina K. Inhaled anticholinergics and short-acting beta(2)-agonists versus short-acting beta2-agonists alone for **children with acute asthma in hospital.** Cochrane Database Syst Rev 2014;7:CD010283. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25080126	2013/11	9	**1. Liegedauer:** moderate, 3 RCTs 2. schwere UAW 3. Liegedauer auf Intensivstation **4. Aufnahme auf Intensivstation:** moderate, 1 RCT 5. **Notwendigkeit zusätzlicher Therapie:** moderate, 4 RCTs 6. Dauer von Sauerstofftherapie 7. Änderung von: 7.1 Asthmaschweregrad 7.2 LuFu, 7.3. Symptomen **7.4. klinischen Scores:** moderate, 2 RCTs 8. Rückfall innerhalb von 72h nach Entlassung **9. unerwünschte Ereignisse:** moderate, 2 RCTs 10. Therapieabbrüche **11. Zeit bis zur regulären Einnahme von SABA:** moderate, 2 RCTs (nicht prädefiniert)	Bewertung der Datenqualität teilweise von Autoren des SR durchgeführt - alle EP: ggf. Abwertung für Direktheit, weil akute Exazerbation betrachtet - EP: 7.4. gepoolter Effektschätzer schneidet Nullwert - EP 5: Effekschätzer schneidet Nullwert, wenige Events, niedrige Fallzahl - EP 9: keine Events aufgetreten keine Studien/Ergebnisse für folgende EP von SR identifiziert: - SAE, Dauer auf Intensivstation, Atemunterstützung	1. The difference in hours of length of hospitalisation between participants treated with the combination of anticholinergics and short-acting 2-agonists versus 2-agonists alone was not statistically significant, with an MD of -0.28 hours (95% CI -5.07 to 4.52; I2 = 0%, n=327). *2. No trials reported information on serious adverse events.* 4. No admission to the ICU was described by the one study reporting on this outcome. 5. No statistically significant impact of therapy on the need for supplemental therapy was described (RR 0.77, 95% CI 0.41 to 1.42; I²=0, n= 465). 7.4. Two trials reported on the change from baseline in the asthma clinical score eight to 36 hours after initial treatment (higher is worse). No statistically significant group difference was described (SMD 0.02, 95% CI -0.34 to 0.38). 8. No relapse was reported in the one study reporting on these outcomes. 9. Two trials totaling 290 children reported that no adverse health events were observed. 11. No statistically significant group difference (MD -2.17, 95% CI -7.01 to 2.66, n=290) was reported in outcome "Time to short-acting 2-agonists spaced at four hours or longer".	im Krankenhaus: Anticholinergika + SABA vs. SABA allein bei akuter Exazerbation **Subgruppenanalysen:** - Alter (Grenze: Schulbeginn) - Aufnahmemodus (Intensivstation vs. Normalstation) - Intensität der Anticholinergen Therapie - Cointerventionen mit systemen Corticosteroiden **Sensitivitätsanalyse:** - Publikationsstatus - methodische Qualität >> beide nicht durchgeführt
Griffiths B. Combined inhaled anticholinergics and	2012/04	9	1. **Krankenhausaufnahme:** high, 19 RCTs 2.Change from baseline in %	Bewertung der Datenqualität teilweise von Autoren des SR durch-	1. When anticholinergics were delivered in addition to SABAs, there was a significant decrease in the risk of hospital admission versus SABAs and placebo (RR	Anticholinergika + SABA vs. SABA allein bei akuter Exazerbation - Alter: 18 Monate bis 18 Jahre

Zitat	Suchzeitraum	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
short-acting beta2-agonists for initial treatment of **acute asthma in children**. Cochrane Database Syst Rev 2013;8:CD000060.			predicted forced expiratory volume in one second (FEV1) 3. Percent change from baseline in FEV1 4. Change from baseline in respiratory resistance 5. **Änderung im klinischen Score nach 120 min:** moderate, 2 RCTs **6. Sauerstoffsättigung** **6.1. nach 60 min:** moderate, 2 RCTs **6.2. nach 120 min:** moderate, 2 RCTs 7. Notwendigkeit wiederholter Bronchiodilatation 8. Notwendigkeit systemischer Corticosteroide **9. Rückfallrate:** moderate, 10 RCTs **10. AE** **10.1. Tremor:** moderate, 9 RCTs **10.2. Übelkeit:** moderate, 7 RCTs **10.3. Erbrechen: moderate, 8 RCTs**	geführt - alle EP: ggf. Abwertung für Direktheit, weil akute Exazerbation betrachtet - EP 5: Effektschätzer schneidet Nullwert nur sehr knapp nicht -0,04, Fallzahl nicht sehr hoch, beide Studien von einem Autor durchgeführt - EP 6.1.: niedrige Fallzahl, niedrige Eventrate - EP 6.2.: niedrige Fallzahl, niedrige Eventrate, Nullwert von Effektschätzer geschnitten - EP 9: Effektschätzer schneidet Nullwert - EP 10.1.: niedrige Eventrate - EP 10.2.: niedrige Eventrate - EP 10.3.: niedrige Eventrate, Effetschätzer schneidet Nullwert	0.73; 95%CI 0.63 to 0.85, I²=0, n=2497). In the children receiving SABAs only, 23 people out of 100 were admitted to hospital compared with 17 (95% CI 15 to 20) out of 100 for children receiving SABAs plus anticholinergics. This represents an overall number needed to treat for an additional beneficial effect (NNTB) of 16 (95% CI 12 to 29). 5. Combining these two results showed that subjects treated with an anticholinergic had a greater improvement in clinical score at 120 minutes (SMD -0.23; 95% CI -0.42 to - 0.04, I²=0, n=434). 6.1./6.2. In two trials reporting data for oxygen saturation there was a significant group difference at 60 minutes (RR 0.73; 95% CI 0.55 to 0.97; n=415), but not at 120 minutes (RR 1.10; 95% CI 0.76 to 1.59; n=185). 9. Ten studies on 1389 children reported the relapse rate of children initially discharged from the emergency department during the follow-up period. No statistically significant difference between groups was observed (RR 1.07; 95% CI 0.68 to 1.68, I²=0) 10.1. Analysis of nine studies on 524 children showed that children treated with the addition of an anticholinergic were significantly less likely to experience tremor than those treated with inhaled SABAs alone (RR 0.69; 95% CI 0.51 to 0.93;I²=24%). 10.2. Similarly, analysis of seven studies including 757 children showed that children treated with an anticholinergic were significantly less likely to suffer from nausea (RR 0.60; 95% CI 0.38 to 0.95; I²=0). 10.3. Analysis of eight studies on 1230 children observed no statistically significant group difference on vomiting (RR 0.88; 95% CI 0.49 to 1.56; I²=0)	**Subgruppenanalyse:** 1. the intensity of anticholinergic treatment; 2. co-intervention with glucocorticoids 3. the severity of exacerbation 4. Fixed- oder Single-Inhaler **Sensitivitätsanalyse:** - Publikationsstatus - methodische Qualität **>> beides berichtet**
Teoh L. Anticholinergic therapy for acute asthma in children. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012;4.	2011/04	10	**1. anticholinergic agents vs beta2- agonists:** **1.1. Behandlungsversagen:** low, 3 RCTs **1.2. Krankenhausaufnahme:** 2 RCTs, low **1.3. Änderungen der Symptome/ Symptomscores:** very low, 4 RCTs 1.4. Notwendigkeit zusätzlicher Medikation 1.5. LuFu (PEF, FEV1)	- Bewertung der Datenqualität teilweise von Autoren des SR durchgeführt alle EP: ggf. Direktheit abwerten, weil Studie für akutes Asthma EP 1.1. - häufig unklares RoB - niedrige Fallzahl, wenige Events, recht breites CI	**1. anticholinergic agents vs beta2- agonists:** 1.1. Pooled analysis revealed a (just) significant difference between the two groups with those who received ipratropium bromide more likely to have treatment failure compared to those on beta2-agonist (OR 2.36; 95% CI 1.02 to 5.47; n=143; I²=0). 1.2. Pooled data from the two studies (hospital admission) that used similar medications (ipratropium versus beta2-agonist) showed no significant difference between groups (OR 5.34; 95% CI 0.24 to 121.0, n=111). 1.3. kein Pooling erfolgt, Symptome wurden in 4 Studien auf verschiedene Weise erhoben. Zwei zeigten signifi-	- Kinder > 2 Jahre - nur indirekt zu dieser Aussage passend: akutes Asthma **ausgewertete Interventionen:** 1. Anticholinergics versus beta2-agonists 2. Anticholinergics versus anticholinergics plus beta2-agonists. **Subgruppenanalysen:** - Alter (2-5J., 5-8J) - Kointerventionen (ICS ja/nein) - MDI vs. nebuliser

Zitat	Suchzeitraum	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
			1.6. Effekt auf Oxygenierung **1.7. Side Effects:** very low, 6 RCTs 1.8. Studienabbrüche **2. anticholinergic agents vs combination of anticholinergic agents plus beta2- agonists:** **2.1. Behandlungsversagen:** 3 RCTs, low **2.2. Krankenhausaufnahme**: low, 2 RCTs **2.3. Änderungen der Symptome/ Symptomscores:** very low, 3 RCTs 2.4. Notwendigkeit zusätzlicher Medikation 2.5. LuFu (PEF, FEV1) 2.6. Effekt asuf Oxygenierung **2.7. Side Effects:** very low, 6 RCTs 2.8. Studienabbrüche	EP 1.2: - häufig unklares RoB - niedrige Fallzahl, wenige Events, breites CI EP 1.3: - häufig unklares RoB - ausgepägte Heterogenität in Methodik - keine präzise Darstellung der Ergebnisse EP 1.7. und 2.7: - häufig unklares RoB - k.A. zu Heterogenität oder warum kein Pooling erfolgte --> Präzision der Ergebnisses nicht beurteilbar EP 2.1.: - häufig unklares RoB - niedrige Fallzahl, wenige Events, recht breites CI EP 2.2.: - häufig unklares RoB - niedrige Fallzahl, wenige Events, breites CI EP 2.3: - häufig unklares RoB - ausgepägte Heterogenität in Methodik - keine präzise Darstellung der Ergebnisse	kante Unterschiede zwischen den Gruppen, zwei zeigten keine. (keine Angabe, welche Gruppe besser war) 1.7. All studies reported no significant differences in side effects between the participants. (keine Metaanalyse erfolgt) **2. anticholinergic agents vs combination of anticholinergic agents plus beta2- agonists:** 2.1. A significant difference between anticholinergic and combination therapy was observed (OR 3.67; 95% CI 1.41 to 9.50; I^2=0%, n=144) i.e. those who received ipratropium alone were more likely to have treatment failure compared to those on combination therapy. 2.2. Pooled data from the two studies (hospital admission) that used similar medications (ipratropium versus beta2- agonist plus ipratropium) showed no significant difference between groups (OR 5.69; 95% CI 0.25 to 128.5;n=112). 2.3. Analog zu 1.3: kein Pooling erfolgt, Symptome wurden in 4 Studien auf verschiedene Weise erhoben. Zwei zeigten signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen, zwei zeigten keine. (keine Angabe, welche Gruppe besser war) 2.7.All studies reported no significant differences in side effects between the participants. (keine Metanalyse erfolgt)	- Dauer der Einnahme (Grenze 7d) - Asthmaschweregrad (mild/moderate/schwer) **Sensitivitätsanalyse** - Studienqualität >> nicht durchgeführt
Welsh EJ. Formoterol versus short-acting beta-agonists as relief medication for adults and children with asthma. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010;9.	2010/02	10	**1. Exazerbationen, die Hospitalisierung erfordern:** moderate, 7 RCTs **2. Exazerbationen, die Ocs erfordern:** moderate, 6 RCTs **3. tödliche UAW:** low, 5 RCTs **4. nicht-tödliche schwere UAW (all-cause):** low, 7 RCTs **5. schwere UAW** (asthmabezogen)	Bewertung der Datenqualität teilweise von Autoren des SR durchgeführt	1. There were fewer hospitalisations in participants on formoterol (13/1000 95% CI 11-17) than in those on SABA (16/1000) (OR 0.84; 95% CI 0.67 to 1.04; I^2=0, n=22236). 2. There were fewer exacerbations requiring a course of oral corticosteroids in patients of formoterol (101/1000; 95% CI 93 to 108) than those on SABA (117/1000) (OR 0.84; 95% CI 0.77 to 0.91, n=21591; I^2=0). prädefinierte Subgruppenanalyse: maintenance ICS-therapy: fewer exacerbations in patients on formoterol than those on SABA (Peto OR 0.75; 95% CI 0.62 to 0.91, I^2=0, n=2994)	- Kinder und Erwachsene - Kontrollinterventionen: Salbutamol, Terbutalin - Intervention: Effekt von Formoterol (mit oder ohne Erhaltungstherapie) **Subgruppenanalysen** - Kinder/ Erwachsene (nicht erfolgt) - Erhaltungstherapie (ICS/LABA) - Schweregrad (nicht erfolgt) **Sensitivitätsanalyse:** - RoB

Zitat	Suchzeit-raum	AMSTAR	endpunktspezifische Daten-qualität	Gründe für Bewertung	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
					without ICS maintenance: no statistically significant difference in exacerbations requiring oral corticosteroids for this study (Peto OR 1.47; 95% CI 0.70 to 3.10). >> opposite directions, a relationship between exacerbations requiring OCSs and maintenance ICS was neither proved or disproved. (Chi² = 2.94, df = 1 (P = 0.09)) 3. There was one death per 1000 people on both formoterol and on SABA used for relief of symptoms (OR 1.08; 95% CI 0.51 to 2.30,n=21629, I²=0). 4. Overall there were fewer serious adverse events from any cause in patients on formoterol (33/1000; 95% CI 29 to 38) than in patients on SABA(35/1000) without statistical significance (OR 0.94; 95% CI 0.81 to 1.08; I²=9%, n=22538). prädefinierte Subgruppenanalyse: ICS-Maintenance-Therapie: fewer all-cause serious adverse events in patients with formoterol (OR 0.91; 95%CI 0.78 to 1.06, I²=25%). without ICS- Maintenance: fewer serious adverse events in patients on SABA (OR 1.14; 95% CI 0.77 to 1.69). >> opposite direction, but no significant interaction between maintenance inhaled corticosteroids and all-cause serious adverse events. (Chi² = 1.17, df = 1 (P = 0.28)) LABA-Maintenance: fewer all-cause serious adverse events in patients on formoterol than on SABA, (OR 0.84; 95% CI 0.68 to 1.03) without LABA-Maintenance: no significant difference in serious adverse events in those on formoterol or SABA (OR 1.06; 95% CI 0.86 to 1.30). >> no statistically significant difference in the treatment effects in patients on background LABA compared to those on none (Chi² = 2.44, df = 1 (P = 0.12)). 5. These trials showed fewer asthma-related serious adverse events in patients on formoterol (13/1000 95% CI 10-16) than in patients on SABA (14/1000), (OR 0.91; 95% CI 0.72 to 1.15, I²=0%, n=21986).	
Welsh EJ. Formoterol versus short-acting beta-agonists as relief medication for adults and children	2010/02	10	Fortsetzung 6. LuFu (PEF, FEV1) **7. Symptome/ symptomfreie Tage:** low, 4 RCTs 8. nächtliches Erwachen **9. Lebensqualität:** moderate,	Fortsetzung: EP7: - zu starke Heterogenität für Pooling - keine präzisen Ergebnisse	Fortsetzung: 7. Five studies provided information on symptoms, but the unit of analysis varied. Rabe 2006 reported change from run-in on an asthma symptom score scale from zero to six. Participants in Rabe 2006 on formoterol showed an improvement in symptoms of -0.58 and par-	- Kinder und Erwachsene - Kontrollinterventionen: Salbutamol, Terbutalin - Intervention: Effekt von Formoterol (mit oder ohne Erhaltungstherapie)

Zitat	Suchzeitraum	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
with asthma. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010;9.			1 RCT	EP9: - kleine Fallzahl	ticipants on terbutaline showed an improvement of -0.57 which did not result in a significant difference between the two treatments (MD 0.1; 95%CI -0.05 to 0.07). Three trials reported symptom scores on a scale of zero to four, but there was no significant difference between scores. 9. There was an improvement of 0.41 units (AQLQ) in patients on formoterol as-needed and 0.17 units in patients on terbutaline asneeded which was a statistically significant difference (MD 0.24; 95% CI 0.09 to 0.39, n=362), but the minimally important difference to the individual is 0.5 units.	**Subgruppenanalysen** - Kinder/ Erwachsene (nicht erfolgt) - Erhaltungstherapie (ICS/LABA) - Schweregrad (nicht erfolgt) **Sensitivitätsanalyse:** - RoB
Kirkland SW. Combined inhaled beta-agonist and anticholinergic agents for emergency management in adults with asthma. Cochrane Database Syst Rev 2017;1:CD001284. DOI: 10.1002/14651858.CD001284.pub2.	2015/07	11			**Hospitalisierung:** Participants receiving combination inhaled therapy were less likely to be hospitalised than participants receiving SABA alone (RR 0.72, 95% CI 0.59 to 0.87; n = 2120; studies = 16; I² = 12%; moderate Datenqualität). **Adverse events:** Participants who received combination inhaled therapy were more likely to experience adverse events than those who received SABA agents alone (OR 2.03, 95% CI 1.28 to 3.20; n = 1392; studies = 11; I² = 14%; moderate Datenqualität) >> zusätzliche Analysen der UAW: - dry mouth (OR 2.08, 95% CI 0.84; 5.12; n = 447; 5 studies; I² = 54%) - tremor (OR 1.33, 95% CI 0.88; 2.01; n = 804; 5 studies; I² = 0%) - anxiety (OR 0.82, 95% CI 0.31; 2.17; n = 564; studies = 2; I² = 0%) - palpitations (OR 1.03, 95% CI 0.17; 6.06; n = 809; 5 studies; I² = 79%) - nausea (OR 0.65, 95% CI 0.19; 2.17; n = 245;3 studies; I² = 0%), - headache (OR1.46, 95%CI 0.3; 6.78; n = 247; 2 studies; I² = 13%) - blurred vision (OR 0.73, 95% CI 0.12; 4.50; n = 141; 1 studies) - agitation (OR 2.90, 95% CI 0.11 to 74.10; n = 62; 1 studies; I² = 0%)	Veröffentlichung nach Ende des Recherchezeitraums des ÄZQ

ersetzt 2020

Von Autoren eingebrachte Literatur

Zitat	Kapitel	Bewertung (je nach Studientyp)	Extraktion
Kirkland SW. Combined inhaled beta-agonist and anticholinergic agents for emergency management in adults with asthma. Cochrane Database Syst Rev 2017;1:CD001284. DOI: 10.1002/14651858.CD001284.pub2.	Med. Therapie	AMSTAR: y-y-y-y-y-y-y-y-y-y (11/11)	**Hospitalisierung:** Participants receiving combination inhaled therapy were less likely to be hospitalised than participants receiving SABA alone (RR 0.72, 95% CI 0.59 to 0.87; n = 2120; studies = 16; I² = 12%; moderate Datenqualität). **Adverse events:** Participants who received combination inhaled therapy were more likely to experience adverse events than those who received SABA agents alone (OR 2.03, 95% CI 1.28 to 3.20; n = 1392; studies = 11; I² = 14%; moderate Datenqualität) >> zusätzliche Analysen der UAW: - dry mouth (OR 2.08, 95% CI 0.84; 5.12; n = 447; 5 studies; I² = 54%) - tremor (OR 1.33, 95% CI 0.88; 2.01; n = 804; 5 studies; I² = 0%) - anxiety (OR 0.82, 95% CI 0.31; 2.17; n = 564; studies = 2; I² = 0%) - palpitations (OR 1.03, 95% CI 0.17; 6.06; n = 809; 5 studies; I² = 79%) - nausea (OR 0.65, 95% CI 0.19; 2.17; n = 245;3 studies; I² = 0%), - headache (OR1.46, 95%CI 0.3; 6.78; n = 247; 2 studies; I² = 13%) - blurred vision (OR 0.73, 95% CI 0.12; 4.50; n = 141; 1 studies) - agitation (OR 2.90, 95% CI 0.11 to 74.10; n = 62; 1 studies; I² = 0%)

Anhang 6.3 Stufe 2

Systematische Übersichtsarbeiten

Zitat	Suchzeitraum	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
Ni CM. Addition of long-acting beta2-agonists to inhaled steroids as first line therapy for persistent **asthma in steroid-naive adults and children.** Cochrane Database of Systematic Reviews 2009;4. http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD005307.pub2/abstract	2008/05	11	**ICS+LABA vs. same ICS dose alone:** 1. **Exazerbation, die systemische Cs erfordern:** moderate, 12 RCTs 2. Hospitalisierung 3. LuFu **4. Symptome tags:** high, 7 RCTs 5. Symptome nachts: **5. Lebensqualität** (nicht berichtet) 6. Notfallmedikation (Beta-2-Agonisten) 7. Entzündungsmarker (Serum, Sputum, Ausatemluft) **8. schwere UAW:** moderate, 10 RCTs **9. UAW:** moderate, 13 RCTs	EP1: - Effektschätzer schneidet Nullwert EP8 und EP9: - Effekschätzer schneidet Nullwert	**ICS+LABA vs. same ICS dose alone:** 1. no statistically significant group difference in the risk of patients requiring OCS (RR 1.04; 95% CI 0.73 to 1.47; I²=0, n= 3400, 12 Studien). - Baseline FEV1 >= 80%predicted: RR 1,02, 95% CI 0,67 to 1,56; I²=8%, n=967 - Baseline FEV1 < 80%predicted: RR 1,39, 95% CI 0,56 to 3,43; I²=0%, n= 1153 4. Patients (Baseline FEV1 < 80%predicted): (SMD -0.26; 95%CI -0.37; -0.14; I²=17%, n=1464; 7 studien), zugunsten Kombitherapie 8. no statistically significant difference, nor equivalence, in the risk of SAE between options (10 studies; RR 1.15; 95% CI 0.64 to 2.09;I²=0, n=3751). - Baseline FEV1 >= 80%predicted: RR 1,54, 95% CI 0,53 to 4,45 I²=1%, n=804 - Baseline FEV1 < 80%predicted: RR 1,36, 95% CI 0,47 to 3,90 I²=23%, n= 770 9. no statistically significant differences between treat-	- Erwachsene und Kinder > 2J. - jeglicher Schweregrad **Subgruppenanalysen:** 1. Severity of airway obstruction at baseline 2. Children versus adults. 3. Dose of ICS: i) Mean dose (ex-valve) ii) Dose difference between groups in studies where a different ICS dose was used in the LABA + ICS vs.ICS alone **4. Use of one or two devices to deliver the combination of ICS plus LABA. 3-15** 5. Long-acting ß2-agonist used (salmeterol versus formoterol). 6. Trial duration

Zitat	Suchzeit-raum	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqua-lität	Gründe für Bewertung	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
			10. Abbrüche		ments in the risk of any AE (13 studies: RR 1.02; 95% CI 0.96 to 1.09; I²=0%, n=3286), reaching our a priori definition of equivalence. - Baseline FEV1 >= 80%predicted: RR 1,03, 95% CI 0,91 to 1,17 I²=11%, n=1470 - Baseline FEV1 < 80%predicted: RR 0,86, 95% CI 0,64 to 1,14 I²=0%, n= 370 **Zusatzinformationen:** There was a significant increase in the risk of tremor associated with the use of LABA (four studies: RR 4.71; 95% CI 1.38 to 16.08; I²=0, n=761).Other potential AE such as tachycardia and adverse cardiovascular events could not be examined reliably due to insufficient trials reporting these outcomes. There were no reported deaths. **Subgruppenanalyen:** (RR<1 = zugunsten ICS+LABA) kombiniertes Inhalationssystem: RR 0.88 [0.51, 1.50], I²=0, n=2886 frei Kombination: RR 1.19 [0.75, 1.88], I²=0, n=514	**Sensitivitätsanalyse:** 1. risk of bias (blinding, selective reporting); 2. publication status 3. funding source 4. use of the same ICS versus similar dose-equivalent ICS.
Ni CM. Addition of long-acting beta2-agonists to inhaled steroids as first line therapy for persistent asthma in **steroid-naive adults and children.** Cochrane Database of Systematic Reviews 2009;4. http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD005307.pub2/abstract	2008/05	11	**ICS + LABA vs. higher ICS dose alone:** **1. Exazerbation, die systemische Cs erfordern:** high, 3RCTs 2. Hospitalisierung 3. LuFu 4. Symptome (nicht gepoolt) **5. Lebensqualität** (nicht berichtet) **6. Notfallmedikation** (Beta-2-Agonisten) 7. Entzündungsmarker (Serum, Sputum, Ausatemluft) **8. schwere UAW:** moderate 4 RCTs 9. UAW nicht gepoolt 10. Abbrüche	EP8: Effektschätzer schneidet Nullwert	Fortsetzung **ICS + LABA vs. higher ICS dose alone:** 1. 2 adult and 1 paediatric trial, the combination of LABA and ICS (11/100 95% CI 9-14) in steroid-naive participants led to a higher risk of patients with exacerbations requiring OCS compared with those treated with a higher ICS dose (9/100) alone (RR 1.24; 95%CI 1.00 to 1.53; I²=0, n=2709), a group difference at the limit of statistical significance. (only Baseline FEV1 >= 80%predicted) 4. Data for these outcomes could not be aggregated as they were only available for single studies. 8. no statistically significant difference in the risk of SAE between treatments (four studies: RR 1.03; 95% CI 0.63 to 1.69; I²=0, n=2864), with insufficient power to reach equivalence. (only Baseline FEV1 >= 80%predicted) 9. The risk of headache was not significantly different between treatments (RR 0.97; 95%CI 0.80 to 1.17; Analysis 2.16).Due to insufficient trials reporting hoarseness (Analysis 2.17) or other adverse health events, we were unable to perform meta-analysis for additional safety endpoints.	- Erwachsene, Kinder > 2J. - jeglicher Schweregrad Subgruppenanalysen: 1. airway obstruction at baseline 2. Children versus adults. 3. Dose of ICS: i) Mean dose (ex-valve) ii) Dose difference between groups 4. one or two devices to deliver the combination of ICS plus LABA. 5. salmeterol vs. formoterol 6. Trial duration Sensitivitätsanalyse: 1. risk of bias 2. publication status 3. funding 4. same ICS vs. similar dose-equivalent ICS
Chong J. Intermittent inhaled corticosteroid therapy **versus**	2015/03	11	Ältere Kinder und Erwachsene 1. **Exazerbationen** (Erfordernis OCS)	Bewertungd er Datenqualität von Autoren des SR durchge-	1. Im Vergleich zu Placebo führt die intermittierende Nutzung von ICS bei der Diagnose eines milden persistierenden Asthmas bei älteren Kindern (OR 0.57; 95%	Objective: compare efficacy and safety of intermittent ICS vs placebo in the management of child-

Zitat	Suchzeitraum	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
placebo for **persistent asthma in children and adults.** Cochrane Database Syst Rev 2015;7:CD011032. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26197430			1.1 Kinder: low -1 RCT 1.2. Erwachsene: low - 1 RCT 2. Hospitalisierung 3. **QoL** 4. **Asthmascore (tags)**: moderat -1 RCT 5. Asthmascore (nachts): moderat- 1 RCT 6. **schwere UWA:** moderat- 2 RCT 7. **UAW nach 6 Monaten:** low - 1 RCT <u>Vorschulkinder</u> **1. Exazerbationen** (Erfordernis oraler Corticosteroide): moderate-4 RC**T** **2. Hospitalisierung:** very low- 3 RCT **3. QoL:** low- 1 RCT **4. Asthmascore (tags)**: moderat- 3 RCTs **5. Asthmascore (nachts):** moderat- 3 RCT **6. schwere UWA**: low- 3 RCT **7. UAW nach 6 Monaten**: low - 1 RCT	führt	KI 0.29 bis 1.12) und Erwachsenen (OR 0.10; 95% KI 0.01 bis 1.95) zu einer Reduktion der Exazerbationen, die orale Corticosteroide erfordern. Die Häufigkeit von Exazerbationen, die orale Corticosteroide erforden, sank bei Vorschulkindern mit "Wheezing episodes" signifikant (OR 0.48; 95% KI 0.31 bis 0.73). 2. Compared to the placebo group, there was an insufficient number of participants to make firm conclusions whether the intermittent ICS group displayed any reduction in the rate of hospitalisations. 3. Die Lebensqualität wurde nur in einer Studie mit Hilfe des PedsQL erfasst und zeigte eine geringe Verbesserung zugunsten der Behandlung mit ICS. 4.There was no significant difference in day time or night time symptom scores according to one study in adults with mild asthma. While in preschool children, ICS treatment was associated with lower day time symptoms score (SMD-0.35; 95%CI -0.57 to -0.13) and night time symptoms score (SMD -0.28; 95% CI -0.50 to -0.06). 6. There was no statistically significant difference in the rate of serious adverse events in studies of children and adults diagnosed with mild asthma (OR 1.00; 95% CI 0.14 to 7.25), with 1/193 people in the ICS group compared with 1/192 with placebo. There were fewer events recorded in preschool children who received ICS compared with the placebo group (OR 0.42; 95% CI 0.17 to 1.02), with no difference between the studies using inhaled versus nebulised therapy. 7. Im Vergleich zu Placebo war die Rate an Heiserkeit und Pneumonien bei intermittierender ICS-Anwendung bei Erwachsenen und Vorschulkindern nicht erhöht. Es gab keine schädlichen Effekte auf die Größenentwicklung bei Kindern jeglichen Alters oder auf die Gewichtsentwicklung bei Vorschulkindern.	ren and adults diagnosed with, or suspected to have, symptoms of mild persistent asthma. - mildes persistierendes Asthma - ältere Kinder und Erwachsene gemeinsam betrachtet - Vorschulkinder gesondert betrachtet **ggf. weiter wichtige Ergebnisse:** Es gab keine signifikanten Unterschiede in der Rate von Hospitalisierungen in der Anwendung von intermittierenden ICS im Vergleich zu Placebo bei Kindern oder Vorschulkindern (OR 0.73; 95% KI 0.23 bis 2.29). **Eingeschlossene Studien:** Bachariaer 2008 (A in Chauhan et al 2013 (ID 25784): Control group was not daily ICS) Durcharme 2009 Martinez 2011 Papi 2007 Papi 2009 Svedmyr 1999 (A in 25784: Control group was not daily ICS)
Chauhan BF. Intermittent v**ersus daily inhaled** corticosteroids for **persistent asthma in children and adults.** Cochrane Database Syst Rev 2013;2:CD009611.	2012/10	11	1. **Anzahl der Patienten mit einer oder mehreren Exazerbationen, die OCS erfordern:** low, 7 RCTs 2. **schwere UAW:** low, 6 RCTs 3. Exazerbationen, die Hospitalisierung erfordern 4. Exazerbationen die RST-Besuche erfordern	Bewertung der Datenqualität teilweise von Autoren des SR durchgeführt EP 8.2.: kleine Fallzahlen EP 6: kleine Eventrate EP 8.3: klinische He-	1. no statistically significant group difference in the number of patients experiencing one or more exacerbations requiring oral corticosteroids (n=1204; RR 1.07; 95% CI 0.87 to 1.32). - The magnitude of effect was not significantly affected by [...], age (preschool children versus school-aged children versus adults; test for subgroup differences: Chi2 = 2.64; df = 2; P = 0.27; I2 =24.2%), duration of trials (12 to 24 weeks versus 44 to 52 weeks; test for subgroup	**<u>Objective:</u>** to compare efficacy and safety of intermittent versus daily ICS in the management of children and adults with persistent asthma and preschool-aged children suspected of persistent asthma. --> Kontrollgruppe: tägliche ICS-Gabe

Zitat	Suchzeit-raum	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqua-lität	Gründe für Bewertung	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23450606			5. Zeit bis zur Exazerbation, die OCS erfordert **6. UAW:** moderate, 3 RCTs **6.1. Größenveränderung (cm):** moderate, 4 RCTs 7. Therapieabbrüche **8.** Clinical or physiological out-comes reflecting chronic asthma control including period or change in: pulmonary function tests, **symptoms**, night-time awaken-ing, quality of life, 2-agonist use, days with/ without symptoms and days with/ without ß-2-agonist use. **8.1. Asthmakontrolltage:** mode-rate, 3 RCTs **8.2. Lebensqualität:** moderate, 2 RCTs **8.3. proportion of 'symptom-free days':** moderate, 5 RCTs 9. exhalierte NO	terogenität	differences: Chi2 = 0.01; df = 1; P = 0.93; I2 = 0%). 2. no statistically significant group difference in serious adverse health events (n=1055; RR 0.82; 95% CI 0.33 to 2.03, I²=0). 6. no statistically significant group difference in overall adverse effects (n= 726 ; OR 1.01; 95% CI 0.70 to 1.44). 6.1. a statistically significant group difference was ob-served favouring intermittent over daily inhaled budesonide or beclomethasone in the change in height from baseline over 44 to 52 weeks (n=532; MD 0.41 cm; 95% CI 0.13 to 0.69). 8.1. a statistically significant group difference in disfa-vour of intermittent ICS compared to daily ICS in the change from baseline in asthma control days (n=214; MD -7% days; 95% CI -14% to -1%). 8.2. No statistically significant group difference was ob-served in: [...] and quality of life (n=389; MD -0.16; 95% CI -0.36 to 0.04). 8.3 disfavour intermittent ICS: change in the proportion of symptom-free days (984 patients; SMD -0.15; 95% CI -0.28 to -0.03, I²=0%, n=984	**Subgruppenanalysen:** - Alter - Schwere der Atemwegsobruktion - Protokolle zur Erfassung der Exazerbationen - Studiendauer **Sensitivitätsanalyse für EP 1 u. 2:** - Studienqualität - Publikationsbias **Eingeschlossene Studien:** Boushey 2005 (A in 25079: fehlende Placebogruppe) Martinez 2011a Martinez 2011b Papi 2007 Papi 2009 Turpeinen 2008 (A in Chong et al 2015 (ID 25079): fehlende Placebogruppe und Crossover-Design) Zeiger 2011 (A in 25079: fehlende Placebogruppe)
Rodrigo GJ. Daily vs. intermittent inhaled corticosteroids **for recurrent wheezing and mild persistent asthma:** a systematic review with meta-analysis. Respir Med 2013;107(8):1133-40. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23769720	2013/04	6	**1. Häufigkeit von Asthma-exazerbationen:** moderate, 5 RCTs 2. Patienten mit einer oder mehr Exazerbationen,die orale CS er-fordern 3. Zeit bis zur Exazerbation, die orale CS erfordert **4. Asthmafreie Tage:** moderate, 4 RCTs 5. Notfallmedikation 6. FeNO 7. Eosinophile im Sputum 8. Lungenfunktionstest 9. Therapieabbruche **10. schwere UAW:** low, 7RCTs **11. Lineare Wachstumsge-schwinigkeit:** low, 3 RCT	EP1: Effektschätzer schneidet Nullwert EP10: Effektschätzer schneidet Nullwert EP11: Effektschätzer schneidet Nullwert EP4/10/11: kein Er-gebnis des Tests auf Publication bias be-richtet, keine Suche nach grauer Literatur	1. Data from five studies showed no statistically signifi-cant difference in the frequency of asthma exacerba-tions among patients receiving daily ICS and those re-ceiving intermittent ICS (RR = 0.96; 95% CI, 0.86, 1.06, p = 0.40, I2 = 0%, n=1018) 4. Compared to intermittent ICS, the daily ICS group displayed a significant increase in percent asthma-free days (RR= 1.10%; 95% CI: 1.01, 1.20, n=881). 10. There were no group differences in [...] and SAE (RR=0.96, 95% CI 0.71, 1.30, I²=0, n=1367). 11. Data from pediatric studies showed a small decline in the short-term linear growth rate during treatment with daily ICS but this effect was not significant (MD= 0.35, 95%CI 0.08, 0.78, I²= 0, n=537).	- Kinder und Erwachsene - wiederkehrendes Wheezing, mildes bis moderates per-sistierendes Asthma Subgruppenanalysen: - Alter - Studiendauer - step-up-Strategie Intervention: intermittent or as-needed (intermittent administra-tion of ICS at the onset of exac-erbations in combination with rescue SABA) vs. continuous ICS (daily ICS with rescue SABA during exacerbations); LABA ex-cluded as a part of treatment **Eingeschlossenen Studien**: **- Boushey 2005** **- Papi 2007** **- Turpeinen 2008**

Zitat	Suchzeit-raum	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqua-lität	Gründe für Bewertung	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
						- Papi 2009 **- Martinez 2011** **- Zeiger 2011** - Calhoun 2012 (Auschlussgrund bei Chauhan 2013 (ID 25784): Daily ICS was not one of the tested strategies (approximately 40% patients did not receive daily ICS) zurückgestellt**:** denn Chauhan 2013 hat zwar älteren Suchzeitraum, schließt jedoch bis auf Calhoun alle Studien ein, die auch Rodrigo et al. einschließt; Calhoun beabsichtigt von Chauhan 2013 ausgeschlossen; Amstar von Chauhan 2013 besser
Powell H. High dose versus low dose inhaled corticosteroid as initial starting dose for asthma in adults and children. October 2003. Cochrane Airways Group DOI: 10.1002/14651858.CD004109.pub2	2003/01	7	**1. Symptomscore:** very low, 2 RCTs **1.1. nächtliches Erwachen:** moderate, 3 RCTs 2. lung function **3. exacerbations:** low, 2 RCTs 4. unscheduled visits to the doctor **5. ER visits: k.A** **6. hospitalisation: k.A.** 7. airway hyperresponsiveness **8. asthma control: k.A** **9. Adverse Events:** low, 4 RCTs	EP1: - starke Heterogenität - breite KI - Publikationsbias nicht erhoben, keine graue Literatur gesucht --> hohes Risiko für PB EP 1.1.: - Publikationsbias nicht erhoben, keine graue Literatur gesucht --> hohes Risiko für PB EP 3 und 9: - breite KI - Publikationsbias nicht erhoben, keine graue Literatur gesucht --> hohes Risiko für PB	Ergebnisse moderate vs. Low dose 1. Symptom Score change from baseline (adults): WMD -0.04 (95%CI -0.21 to 0.13), I^2=83%, n=75. 1.1 Symptom score (night waking): SMD -0.29 (95%CI -0.53 to - 0.06), I^2= 0%, n=285. 3. no significant difference between moderate and low dose ICS for children or infants (2 Studien). This was consistent for ICS type, device and duration of study. No statistical heterogeneity was present. Exacerbations (children & infants): RR 0.82 (95% CI 0.47 to 1.43), I^2= 0%, n=393. 9. no significant differences and no heterogeneity between moderate and low dose ICS for the seven studies that reported this outcome either as withdrawal due to adverse event or as adverse events. This was consistent for age, ICS type, device and duration of study. Adverse events (all): RR 1.04 (95% CI 0.93 to 1.17), I^2= 0%, n= 523.	**Literatur der 2. Auflage, keine Aktualisierung identifiziert** weitere Therapieschemata in SR betrachtet, nicht extrahiert - Step Down vs Constant ICS Dose - High vs Moderate ICS Dose - High vs Low ICS Dose - Fold difference in ICS dose: two or four fold increased ICS vs base ICS dose <u>Subgroup analysis:</u> i) Delivery device (nebuliser / pMDI / DPI) ii) Age (infants / children / adults) iii) Design (parallel / crossover) iv) Duration of treatment (<= 12 weeks / > 12 weeks) v) ICS type >>Kinder und Erwachsene - keine Nutzung von ICS seit min. 1 Monat - Anwendung des ICS für min. 4 Wochen
Chen X. Extrafine HFA-	1980-	7	1. FEV1 2. PEF (morgens und abends)	alle EP: - häufig unklares oder	4. Ein RCT zeigt, dass es keine signifikanten Unterschiede in der Häufigkeit von Exazerbationen (17/107	hydrofluoroalkane-beclomethasone dipropionate

Zitat	Suchzeitraum	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
beclomethasone dipropionate versus budesonide for asthma: a meta-analysis. Int J Clin Exp Med 2015;8(1):212-21. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25784990	2014/10		Sekundär: 3. Bronchiodilatatornutzung (Reserve) **4. Akute Exazerbationen:** low; 1 RCT **5. Symptome:** low; 3 RCTs **6. ACQ-7:** low; 1 RCT **7. UAW:** low; 4 RCTs	hohes RoB EP 4: niedrige Fallzahl EP 6: Nullwert geschnitten bzw. nur niedrige Fallzahl/ Eventrate EP 7: schneiden Nullwert	vs 12/109), der Dauer bis zum Auftreten der ersten Exazerbation (p= 0,342) und der Notwendigkeit des Einsatzes OCS (2/107 vs 2/109) im Gruppenvergleich gibt. 5. Während 2 Studien keine signifikanten Unterschiede im Vorkommen von Symptomen zeigten, konnten in einem RCT in der HFA-BDP-Gruppe eine signifikante Verbesserung gegenüber der Budesonid-Gruppe für Giemen (26.48 vs 8.29%, P=0.01), Luftnot (22.68 vs 11.25%, P=0.02), Brustenge (20.71 vs 6.25%, P<0.01), und Symptome am Tag (25.36 vs 12.22%, P=0.03) erfasst werden. 6. Although there was a trend in favor of HFA-BDP, there was no significant difference in the ACQ-7 scales between the two groups (MD=-0.20, 95% CI -0.42 to 0.02, P=0.07, 1 Studie). 7. Werden alle UAW gemeinsam betrachtet, zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen Interventions- und Kontrollgruppe (OR=1.04, 95% CI 0.78 to 1.38, I2=0%, P=0.81). - The subgroup analysis showed that there was no statistical significant difference in dysphonia (OR=0.89, 95% CI 0.51 to 1.57, I2=0%, P=0.70), respiratory tract infections (OR=0.92, 95% CI 0.45 to 1.87, I2=0%, P=0.81), bronchitis (OR=1.14, 95% CI 0.39 to 3.33, I2=0%, P=0.81) and worsening of asthma (OR=1.17, 95% CI 0.60 to 2.29, I2=0%, P=0.64) between the two groups.	(HFA-BDP) versus budesonide (BUD) - keine Metaanalyse für Symptome durchgeführt, 3 Studien, die dazu Angaben machen --> narrative Darstellung - more than 12 years of age; - duration of at least 4 weeks; - a diagnosis of asthma without other lung diseases >> nicht relevant für NVL, Äquivalenztabelle wird auf Basis von Expertenwissen erstellt
Kramer S. Ciclesonide versus other inhaled corticosteroids for **chronic asthma in children.** Cochrane Database Syst Rev 2013;2:CD010352. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23450613	2012/11	10	<u>Ciclesonid vs. Budesonid Dosis-Ratio 1:2</u> 1. **Asthmasymptomescore:** low, 2 RCTs 2. Tage ohne Symptome/ Notfallmedikation **3. Anzahl Exazerbationen:** very low, 2 RCTs schwer Exazerbationen definiert als 3.1. Hospitalisierungen 3.2. RST-Besuche 3.3. zusätzlicher CS-Bedarf **4. UAW:** low, 2 RCTs 5. **Lebensqualität:** low, 2 RCTs 6. Compliance (Adhärenz)	Bewertung der Datenqualität teilweise von Autoren des SR durchgeführt <u>Ratio 1:2</u> - EP 5. Direktheit: In one study the dose of budesonide was much higher than what is commonly prescribed in clinical practice. Publikationsbias: Both studies were sponsored by the manu-	<u>Ciclesonid vs. Budesonid Dosis-Ratio 1:2</u> 1. Two studies found no significant differences between the groups regarding the outcome asthma symptoms (symptom scores, asthma symptom and rescue medication-free days). 3. Pooled data for exacerbations (as defined in the original studies) showed no significant difference between ciclesonide versus budesonide (RR 2.20, 95%CI 0.75 to 6.43; n= 1024). 4. Local side effects such as pharyngitis were seen in both treatment groups with no significant differences, even in the study using a very high dose of budesonide (800 µg) administered once daily. systemic side effects: one study showed a significant improvement in height in the ciclesonide group compared to the budesonide group after 12 weeks of inter-	Ciclesonid vs andere ICS bei chronischem Asthma bei Kindern **Subgruppenanalysen:** - Alter - Asthmaschweregrad - Dosis - Inhaltionssystem **Sensitivitätsanalyse:** - RoB: low risk of bias for allocation concealment, blinding (outcome: asthma symptoms, adverse effects, quality of life, compliance) or ncomplete follow-up (outcome: asthma symptoms, adverse effects, quality of life, compliance).

Zitat	Suchzeit-raum	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqua-lität	Gründe für Bewertung	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
			7. LuFu (FEV1, mittlere expiratori-scher Fluss 25%) 8. Atemwegsentzündung (Biopsie, Lavage, FeNO) Ciclesonid vs. Fluticason Dosis-Ratio 1:1 **'1. Asthmasymptomescore:** moderate, 3 RCTs 2. Tage ohne Symptome/ Notfall-medikation **3. Anzahl Exazerbationen:** very low - 2 RCTs - schwer Exazerbationen definiert als 3.1. Hospitalisierungen 3.2. RST-Besuche 3.3. zusätzlicher CS-Bedarf **4. UAW:** low - 6 RCTs **5. Lebensqualität:** moderate - 1 RCT 6. Compliance (Adhärenz) 7. LuFu (FEV1, mittlere expiratori-scher Fluss 25%) 8. Atemwegsentzündung (Biopsie, Lavage, FeNO)	facturer and at least one of the authors of each study was an employee of the man-ufacturer that spon-sored the study. Ratio 1:1 - EP5: niedrige Fall-zahl.	vention, but measurements were only performed in a subset of patients. Studies assessing 24-hour urinary cortisol levels showed less suppression (ciclesonide versus budesonide). 5. Pooled results showed no significant differences be-tween the groups (RR -0.00, 95% CI -0.09 to 0.09; n= 1010). Both studies measured quality of life on the PAQLQ(S). Ciclesonid vs. Fluticason Dosis-Ratio 1:1 1. We found no significant differences in efficacy be-tween ciclesonide and fluticasone [...] for asthma symptoms [...] after 12 weeks of treatment. 3. Pooled data comparing ciclesonide 160 µg versus fluticasone 88 µg twice daily showed no significant dif-ference in number of patients with exacerbations (RR 1.37, 95% CI 0.58 to 3.21; n= 1003). 4. No significant difference in number of patients with adverse events were found between ciclesonide 160 µg and fluticasone 88 µg twice daily (RR 0.88, 95% CI 0.72 to 1.07; one study; n= 492).The other two studies on 1023 children reported that adverse effects were similar in both groups. 5. Quality of life (PAQLQ and 8 PACQLQ) was reported in one study on 492 children. Non-inferiority was con-firmed for both measurements for ciclesonide compared to fluticasone (P < 0.0001, one-sided). Non-inferiority limits were set at -0.5 for the PAQLQ scores and 15 for the PACQLQ scores.	**> nicht erfolgt** > gute tabellarische Zsf. aller Er-gebnisse aus Einzelstudien: in Tab 2/3 CAVE: Auswertungen für Cicle-sonid vs. Fluticason Dosis-Ratio 1:2 auch vorhanden, noch nicht extrahiert: für primäre Outcomes (EP 1-3) nur eine Studie vorhan-den - Compliance in Studien nicht er-fasst >> nicht relevant für NVL, Äqui-valenztabelle wird auf Basis von Expertenwissen erstellt
Yang D. Comparison of the efficacy and safety of mometa-sone furoate to other inhaled steroids for asthma: a meta-analysis. Asian Pac J Allergy Immunol 2013;31(1):26-35. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23517391	2012/04	6	1. LuFu (FEV1, FVC, FEF25%-75%,morning PEF) 2. **Symptomscore** **2.1. morning wheezing score:** low, 2 RCTs **2.2. morning difficult breathing score:** low, 2 RCTs **2.3. morning cough score:** low, 2 RCTs 3. Notfallmedikation 4. nächtliches Erwachen 5. **UAW:** moderate, 3 RCTs 6. **schwere UAW:** moderate, 2 RCTs 7. Therapieabbrüche	- EP 2.1-2.3.: niedrige Fallzahlen - EP5 wenige Events, CI des geppolten Schätzers enthält Nutzen und Schaden der verschiedenen In-terventionen - EP6: weite KI alle EP: - Publication bias: keine Suche nach grauer Literatur, Eg-gers Test nur für binä-res Outcome erfolgt,	2.1. MF was similar to other ICS therapy in improving morning wheezing scores (mean difference 0.14 [95% CI 0.00–0.28], (p = 0.05; I2 = 0; n=322). 2.2. MF was superior to other ICS therapy in improving morning difficulty breathing scores) (mean difference 0.13 [95% CI 0.01–0.26], p = 0.03; I2 = 0; n=322). 2.3. MF was similar to other ICS therapy in improving morning cough scores (mean difference 0.03 [95% CI -0.07–0.13], p = 0.55; I2 = 0; n=322). 5. MF was similar to other ICS therapy in the incidence of treatment-related AEs (OR 1.06 [95% CI 0.74–1.52], p = 0.75; I2 = 0, n=719). 6. MF was similar to other ICS therapy in the incidence of treatment-related severe AEs (OR 0.52 [95% CI 0.05–5.03], p = 0.57; I2 = 0, n=351).	moderates bis schwere Asthma - keine Differenzierung hinsicht-lich Alter erfolgt >> nicht relevant für NVL, Äqui-valenztabelle wird auf Basis von Expertenwissen erstellt

Zitat	Suchzeitraum	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
				funnel plot nur für primären Endpunkt (LuFu)		
Chong J. Intermittent inhaled corticosteroid therapy **versus placebo for persistent asthma in children and adults.** Cochrane Database Syst Rev 2015;7:CD011032. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26197430	2015/03	11	'Ältere Kinder und Erwachsene **1. schwere UWA:** moderat; 2 RCT **2. UAW nach 6 Monaten:** low - 1 RCT Vorschulkinder **1. schwere UWA:** low; 3 RCT 2**. UAW nach 6 Monaten**: low - 1 RCT	Cochrane Review	1. There was no statistically significant difference in the rate of serious adverse events in studies of children and adults diagnosed with mild asthma (OR 1.00; 95% CI 0.14 to 7.25),with 1/193 people in the ICS group compared with 1/192 with placebo. There were fewer events recorded in preschool children who received ICS compared with the placebo group (OR 0.42; 95% CI 0.17 to 1.02), with no difference between the studies using inhaled versus nebulised therapy. 2. Im Vergleich zu Placebo war die Rate an Heiserkeit und Pneumonien bei intermittierender ICS-Anwendung bei Erwachsenen und Vorschulkindern nicht erhöht. Es gab keine schädlichen Effekte auf die Größenentwicklung bei Kindern jeglichen Alters oder auf die Gewichtsentwicklung bei Vorschulkindern.	intermittierende ICS-Gabe - mildes persistierendes Asthma - Kinder und Erwachsene Eingeschlossene Studien: Bacharier 2008 Durcharme 2009 Martinez 2011 Papi 2007 Papi 2009 Svedmyr 1999
Yang D. Comparison of the efficacy and safety of mometasone furoate to other inhaled steroids for asthma: a meta-analysis. Asian Pac J Allergy Immunol 2013;31(1):26-35. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23517391	2012/04	6	**5. UAW:** 3 RCTs, moderate **6. schwere UAW:** 2 RCTs, moderate	- EP5: CI des gepoolten Schätzers enthält Nutzen und Schaden der verschiedenen Interventionen - EP6: weite KI	5. MF was similar to other ICS therapy in the incidence of treatment-related AEs (OR 1.06 [95% CI 0.74–1.52], p = 0.75; I2 = 0, n=719). 6. MF was similar to other ICS therapy in the incidence of treatment-related severe AEs (OR 0.52 [95% CI 0.05–5.03], p = 0.57; I2 = 0, n=351).	moderates bis schwere Asthma - keine Differenzierung hinsichtlich Alter erfolgt >> nicht relevant für NVL, Äquivalenztabelle wird auf Basis von Expertenwissen erstellt
Chauhan BF. I**ntermittent versus daily inhaled corticosteroids for persistent asthma** in children and adults. Cochrane Database Syst Rev 2013;2:CD009611.	2012/10	11	**1. schwere UAW:** low, 6 RCTs **2. UAW:** moderate, 3 RCTs **2.1. Größenveränderung (cm):** moderate, 4 RCTs	Bewertung der Datenqualität teilweise von Autoren des SR durchgeführt EP2: kleine Eventrate, Nullwert geschnitten	1. There was no statistically significant group difference in serious adverse health events (n=1055; RR 0.82; 95% CI 0.33 to 2.03, I²=0). 2. There was no statistically significant group difference in overall adverse effects (n= 726 ; OR 1.01; 95% CI 0.70 to 1.44). 2.1. However, a statistically significant group difference was observed favouring intermittent over daily inhaled budesonide or beclomethasone in the change in height from baseline over 44 to 52 weeks (n=532; MD 0.41 cm;	intermittierende ICS vs. Tägliche ICS bei mildem persistierendem Asthma bei Kindern und Erwachsenen **Subgruppenanalysen:** - Alter - Schwere der Atemwegsobruktion - Protokolle zur Erfassung der Exazerbationen

Zitat	Suchzeitraum	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23450606					95% CI 0.13 to 0.69).	- Studiendauer **Sensitivitätsanalyse für EP 1 u. 2:** - Studienqualität - Publikationsbias
Zhang L. Inhaled corticosteroids in children with persistent asthma: **effects on growth.** Cochrane Database Syst Rev 2014;7:CD009471. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25030198	2014/01	11	1. **Lineare Wachstumsgeschwindigkeit** - nach 3-5 mon - 1 RCT - nach 6-8 mon - 2 RCTs **- nach 12 mon:** moderate; 14 RCT - nach 2 Jahren - 5 RCTs - nach 3 Jahren - 2 RCTs 2. **Änderungen in dem Größen-Standardabweichungsscore (SDS):** **- nach 12 mon:** moderate; 4 RCTs **3. Größenunterschied im Zeitverlauf:** - 3-5 mon - 6-8 mon **- 12 mon:** moderate; 15 RCTs - 2 Jahre - 3 Jahre 4. Gewichtsunterschied im Zeitverlauf	- Datenqualität von Autoren des SR bewertet	1. One 12-week trial did not show a statistically significant difference in mean linear growth velocity between the ciclesonide 50, 100 and 200 µg/d and placebo groups (mean ± SE, 0.82 ± 0.16, 0.97 ± 0.10, 0.95 ± 0.12 and 0.96 ± 0.18, P value > 0.05, n= 904) - Two trials showed that seven- and eight-month treatment with ICS was associated with decreased linear growth velocity compared with placebo, with a pooled MD of -1.23 cm/y (95% CI -2.32 to - 0.13, P value 0.03, I2 = 92%, n=369). - Nach 12-monatiger Einnahmedauer von ICS zeigt sich im Vergleich zur Placebogruppe eine signifikante Verminderung der Wachstumsgeschwindigkeit (n= 5717; MD -0.48 cm/y, 95% CI -0.65 to -0.30, P < 0.0001). - nach zweijähiger Thrapiedauer zeigte sich im Vgl. zu Placebo kein signifikanter Unterschied in der linearen Wachstumsgeschwindigkeit (MD -0.19 cm/y, 95% CI -0.48 to 0.11, P = 0.22, I2 = 75%). 2. Meta-analysis of four trials showed that participants treated with ICS had a statistically significantly lower mean change in height SDS compared with those treated with placebo, with an MD of -0.13 (95% CI -0.24 to -0.01, P= 0.03;I2 =68%). 3. Meta-analysis of 15 trials showed that participants treated with ICS had a statistically significantly lower mean increase in height compared with the control group, with an MD of -0.61 cm (95% CI -0.83 to -0.38, P < 0.00001; I² = 63%).	- assess the impact of ICS on the linear growth of children with persistent asthma - Unterschied zu Loke et al. (ID 25150): schließt auch RCTs unter 12mon Dauer ein - wirkstoffspezifische Auswertung **Post-hoc-Analysen:** - Inhaltionssysteme - Molekülgrößen - Dosishöhe - Molekül Budesonid - Molekül Beclomethson - Molekül Fluticason proprionate - Alter etc. - zusätzlich Off-treatment-Follow up berichtet (u.a. adulthood) **Eingeschlossene Studien:** Allen 1998, Becker 2006, Bensch 2011, Bisgaard 2004, CAMP 2000, Doull 1995, Gillman 2002, Gradman 2010, Guilbert 2006, Jonasson 2000 Kannisto 2000, Martinez 2011, Pauwels 2003, Pedersen 2010, Price 1997, Roux 2003, Simons 1997, Skoner 2008, Skoner 2011, Sorkness 2007, Storr 1986, Tinkelman 1993, Turpeinen et al 2008, Verberne et al 1997, Wasserman 2006 **- Überschneidungen mit Prutenau et al:** Allen 1998, Brand 2001, Pedersen 2010, Shapiro 1998, Skoner 2008, Skoner 2011, Sorkness 2007, Vaessen-Verberne 2010, Verbern 1998, Wasserman 2006

Zitat	Suchzeitraum	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
Pruteanu AI. Inhaled corticosteroids in **children with persistent asthma: dose-response effects on growth.** Cochrane Database Syst Rev 2014;7:CD009878. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25030199	2014/03	11	1. **Lineare Wachstumsgeschwindigkeit:** high; 4 RCT 2. **Größenunterschied nach 3 mon:** moderate; 9 RCT **3. Größenunterschied nach 12 mon:** moderate; 4 RCT 4. Gewichtsunterschied nach 12 mon 5. BMI-Unterschied nach 12 mon **6. Skelettreifung nach 12 mon:** low; 1 RCT 7. Change in standard deviation score (SDS) (height)	Bewertung der Datenqualität teilweise von Autoren des SR durchgeführt	1. Die Gruppe mit niedrig dosierter ICS-Gabe hatte eine signifikant höhere Wachstumsgeschwindigkeit (5.94 cm/y) innerhalb von 12 Monaten als die Gruppe mit höheren ICS-Dosen (5.74 cm/y);(n= 728 children;MD 0.20 cm/y, 95% CI 0.02 to 0.39; I^2=0%). 2. Statistically significant group difference was noted in the change in height from zero to three months in favour of the higher ICS dose (N = 944 children; MD -0.15 cm, 95% CI -0.28 to -0.02); children were described as having mild to moderate to severe asthma, and the ICS used were cicleconide, budesonide and fluticasone. 3. The group difference was not statistically significant over longer or subsequent periods, that is, [...] and from zero to 12 months (N = 548 children;MD 0.25, 95% CI -0.04 to 0.54). 6. Only one trial reported change in skeletal maturation, with a statistically significant group difference from zero to 12 months in favour of a lower ICS dose (N = 181 children; MD 0.18, 95% CI 0.02 to 0.34).	- mildes bis moderates persistierendes Asthma - wirkstoffspezifische Auswertung **Eingeschlossene Studien:** Allen 1998, Brand 2001 Pedersen 2010, Shapiro 1998, Skoner 2008 Skoner 2011, Sorkness 2007, Vaessen-Verberne 2010, Verbern 1998, Wasserman 2006
Loke YK. Impact of Inhaled Corticosteroids on Growth in Children with Asthma: Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS One 2015;10(7):e0133428. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26191797	2014/12	6	1. Wachstumsgeschwindigkeit 1.1. in 16 RCTs: low 1.2. in 1 BS: very low 2. Größe im Erwachsenenalter 2.1. in 2 BS: very low 2.2. in 1 RCT: low	EP1.1: - verschiedene Medikamente in Gesamtanalyse eingeschlossen - Limitationen in RoB-Tabelle oft unklar --> bessere Konsistenz wenn 1.1. je nach Mediklamentengruppe betrachtet wird (auf Kosten der Präzision) EP 1.2-2.2 - Abwertung Präzision da kleine Fallzahl und teilweise Nullwert geschnitten wird für alle EP: - kein Funnelplot, Publication bias von Autoren selbtst als unklar eingestuft	1.1. Die Langzeitanwendung von ICS in RCTs ist mit einer signifikanten Verminderung der Wachstumsgeschwindigkeit assoziiert (pooled Mean difference -0.48 cm/year; 95% CI -0.66 to -0.29 cm/year; I2 = 48%). 1.2. Eine Beobachtungsstudie mit geringer Fallzahl zeigt nach 2,5 Jahren eine Verminderung der Wachstumsgeschwindigkeit (MD= -0.44 cm/year; 95% CI -1.25 to 0.37 cm/year, n=66). 2.1. Zwei Beobachtungsstudien mit geringen Fallzahlen zeigten einen mittlenen Größenunterschied von -0,85 cm (95% CI -3.35 to 1.65, I2 = 0%) bei Langzeitnutzung von ICS. 2.2. In einem RCT war die Interventionsgruppe nach vierjährigem Gebrauch von Budesonid 1,2 cm kleiner als die Placebogruppe (MD= -1,2 cm; 95% CI -1.9 − -0.5 cm).	- jeglicher Schweregrad - wirkstoffspezifische Auswertung - Unterschied zu Zhang 2014 (ID 25322): RCTs mit mehr als12 mon Dauer, Beobachtungsstudien eingeschlossen Subgruppenanalyse: - Dose Response, - ICS Komponenten, - Einfluss der Dauer des Follow up auf Wachstumsgeschwindigkeit, - Alter - CAVE: Zahlen im Ergebnisteil und Abstract stimmen nicht mit Metaanalyse überein 1.1. MD= -0,43; 95%CI -0,60 bis - 0,26; I^2=58%) Eingeschlossene Studien: Acun 2005, Allen 1998, Becker 2006, Bensch 2011, De Benedicts 2001, Ferguson 2006, Garcia 2005, Gillman 2002, Gradman and Wolthers 2010, Jonasson 2000, Kelly 2012, Pauwels

Zitat	Suchzeit-raum	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqua-lität	Gründe für Bewertung	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
						2003, Price 1997, Roux 2003, Simons 1997, Skoner et al 2000, Skoner et al 2008, Skoner et al 2011, Turpeinen et al 2010, Verberne et al 1997 zurückgestellt: - Informationen aus Zhang et al. 2014 verlässlicher, aktuellerer Suchzeitraum, bessere AMSTAR-Bewertung - Zugewinn dieser Arbeit wäre separate Auswertung der Beobachtungsstudien, Problem: Fallzahl sehr niedrig
Loke YK. **Bone mineral density and fracture risk** with long-term use of inhaled corticosteroids in patients with asthma: systematic review and meta-analysis. BMJ Open 2015;5(11):e008554. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26603243	2014/12	7	**1. Frakturrisiko** 1.1 **Kinder:** very low; 2 BS 1.2 **Kinder:** low; 1 RCT 1.3. **Erwachsene:** very low; 4 BS 2. **Kinder: Lumbar spine BMD** 2.1. 3 RCTs: low 2.2. 3 BS: very low 3. **Erwachsene: Lumbar spine BMD** 3.1. **3** RCTs: low 3.2. 4 BS: very low 4. **Erwachsene: Femur/hip BMD -** 4.1 3 RCTs: low 4.2. 4 BS: very low	- für alle EP: keinen Funnel-Plot erstellt, keine Suche nach grauer Literatur erfolgt --> Publikationsbias wahrscheinlich EP 1.1: - Nullwert geschnitten EP1.2: - nur ein RCT, niedrige Fallzahl EP 1.3: - Nullwert geschnitten, aber hohe Fallzahl - ausgeprägte Heterogenität EP 2.1: - Nullwert geschnitten - mäßige Heteronität (keine Abwertung) EP 2.2.: - Nullwert geschnitten - mäßige Heteronität (keine Abwertung) EP 3.2: - Nullwert geschnitten EP 4.1.: EP 4.2.: - hohe Heterogenität - Nullwert geschnitten	1. 1.1./1.2. In einer Metaanalyse aus zwei Beobachtungsstudien bei Kindern zeigte sich bei der Langzeiteinnahme von ICS keine signifikant erhöhte Wahrscheinlichkeit für Frakturen (OR 1.02, 95% CI 0.94 to 1.10, I2=0%). In einem Langzeit-RCT waren in der Interventionsgruppe 0,6/100 Frakturen mehr als in der Placebogruppe (p=0,53). 1.3. In der Metaanalyse aus 4 Beobachtungsstudien zeigte sich hinsichtlich des Frakturrisikos bei Erwachsenen nach Langzeiteeinnahme von ICS keine signifikante Assoziation (overall OR 1.09, 95% CI 0.45 to 2.62; I^2= 76%). 2. Three RCTs and three observational studies reported on comparative change at the lumbar spine in children. ICS use was not associated with significant reductions in BMD as compared to controls in RCTs (mean difference −0.0018 g/cm2; 95% CI −0.0051 to 0.0015 g/cm2; I2=46%) or observational studies (mean difference −0.0075 g/cm2; 95% CI −0.044 to 0.028 g/cm2; I2=42%). 3. Three RCTs and four observational studies reported in comparative change in BMD at the lumbar spine in adults. ICS use was not associated with significant reductions in BMD as compared to controls in RCTs (mean difference −0.0019 g/cm2; 95% CI −0.0075 to 0.0038 g/cm2; I2=0%) or observational studies (mean difference −0.0055 g/cm2; 95% CI −0.047 to 0.058 g/cm2; I2=45%). 4. ICS use was not associated with significant reduc-	Kinder und Erwachsen gesondert ausgewertet Folgen: Langzeiteinnahme von ICS auf: - Knochendichte, - Frakturrisiko - Wirbelsäulendeformitäten Eingeschlossene Studien: RCTs: CAMP/Kelly et al, Ferguson et al 2007, Kemp et al, Li et al, Maspero et l, Roux et al, Turpeinen et al Beobachtungsstudien: Agertoft and Pedersen, Allen et al, Bahceciler et al, El et al, Harris et al, Johannes et al, Schlienger et al, Sosa et al, Van Staa et al, Wisniewski et al, Yanik et al

Zitat	Suchzeit-raum	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqua-lität	Gründe für Bewertung	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
					tions in BMD as compared to controls in RCTs (mean difference 0.0020 g/cm2; 95% CI −0.0030 to 0.0070 g/cm2; I2=0%) or observational studies (mean differ-ence 0.0070 g/cm2; 95% CI −0.045 to 0.059 g/cm2; I2=73%).	
Bansal V. Inhaled corticosteroids and **incident pneumo-nia** in patients with asthma: Systematic review and meta-analysis. Acta Med Acad 2015;44(2):135-58. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26702909	1993-2015/08	10	1. **Inzidenz Pneumonie:** modera-te, 10 RCTs 2. **Inzidenz Pneumonie:** very low, 4 BS	GRADE von Autoren durchgeführt	1.The estimated overall unadjusted risk of pneumonia with the use of ICS in RCTs, was in protective range; RR 0.74, 95% CI 0.57 to 0.95, p=0.02,I²=0, n= 19098. 2. 4 studies included 44,016 patients, of whom 15,803 were on ICS and 28,213 were not on ICS. The risk of incident pneumonia was found to be increased; OR 1.97; 95% CI 1.87to 2.07, p<0.0001, I²=0.	Inzidenz von Pneumonien bei Einnahme von ICS - Aussage der RCTs haben laut Studienautoren höheren Stellen-wert, da bessere Datenqualität - Alter: kein Einschlusskriterium, nicht in Baseline berichtet
LTRA Monotherapie						
Yang D. Comparison of inhaled cortico-steroids and leuko-triene receptor an-tagonists in **adoles-cents and adults** with **mild to moder-ate asthma**: a meta-analysis. Clin Respir J 2013;7(1):74-90. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22364111	2011/09	6	1. diverse EP für LuFu: 1-11 sie-he Kommentar 12. **Changes from baseline in symptom scores:** moderate, 5 RCTs 13. **Changes from baseline in scores of AQLQ:** moderate, 2 RCTs 14. Percentage changes from baseline in symptom-free days (%) 15. Changes from baseline in night-time awakenings (num-ber/night) 16. Percentage changes from baseline in total daily beta-agonist use (%) 17. Percentage changes from baseline in rescue-free days (%) **18. UAW:** **18.1 Kopfschmerz:** moderate, 13 RCTs **18.2. Übelkeit:** low, 10 RCTs, **18.3. Heiserkeit:** low, 5 RCTs	- alle EP: keinen fun-nel plot aufgezeigt, keine Suche nach grauer Literatur außer Anschreiben von Au-toren und Frage nach fehlenden Daten, zu-sätzlcih haben alle bis auf 4 Studien indust-rielle Förderung - Abwertung Präzisi-on: 18.2. Nullwert ge-schnitten 18.3. sehr weite KI 18.4. Nullwert ge-schnitten 18.5. breite KI	12. ICS was significantly superior to LTRA therapy in decreasing symptom scores (MD 0.24 95% CI 17 –0.30, P < 0.00001; I2 = 12%; n= 1953). 13. ICS was significantly superior to LTRA therapy in decreasing scores of AQLQ (MD 0.18 95% CI 0.01–0.34, P = 0.04; I2 = 24%, n=655). **UAW:** 18.1. ICS was similar to LTRA therapy in the incidence of **headache** (OR 1.19 95% CI 0.95–1.49, P = 0.14; I2 = 0%, n=4989). 18.2. ICS was similar to LTRA therapy in the incidence of **nausea (**OR 0.91 (95% CI 0.55–1.52), P = 0.72; I2 = 29%, n= 4033). 18.3. ICS was significantly higher to LTRA therapy in the incidence of **hoarseness** (OR 9.87 (95% CI 2.68–36.32), P = 0.0006; I2 = 0%, n= 2240). 18.4. ICS was similar to LTRA therapy in the incidence of **throat irritation or sore throat** (OR 1.42 (95% CI 0.61–3.31), P = 0.0006; I2 = 0%, n= 1279). 18.5. ICS was significantly higher to LTRA therapy in the incidence of **oral pharyngeal candidiasis** (OR 7.56 (95% CI 2.64–21.69), P = 0.0002; I2 = 0%, n=1279). 19. ICS was associated with significantly smaller **inci-dence of asthma exacerbations or attacks** during the treatment period as compared with LTRA therapy (OR	Jugendliche (> 12 Jahre) und Erwachsene mit mildem bis mo-deratem Asthma - gemeinsam ausgewertet - UAW eher zu ICS passend als LTRA **- diverse Endpunkte LuFu be-trachtet:** zurückgestellt - Suchzeitraum aktueller als Chauhan 2012 (ID 25875) - **ABER:** keine zusätzlichen Stu-dien aus den 9 Monaten Diffe-renz eingeschlossen - stattdessen: fehlen Studien für Jugendliche und Erwachsene, die bei ID 25875 mit beachtet sind. --> nur ID 25875 zitieren

Zitat	Suchzeit-raum	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqua-lität	Gründe für Bewertung	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
			18.4. Halsschmerzen: low, 3 RCTs **18.5. oropharyngeale Candidia-sis:** , low, 3 RCTs **19. Patients of asthma exacer-bations or attacks during the treatment period:** moderate, 7 RCTs		0.61; 95% CI 0.47–0.81, P = 0.0005; I2 = 0%; n= 2983).	
Chauhan BF. **Anti-leukotriene agents** compared to inhaled corticosteroids in the management of **re-current and/or chronic asthma in adults and chil-dren.** Cochrane Da-tabase of Systematic Reviews 2012;5. http://onlinelibrary.wil ey.com/doi/10.1002/ 14651858.CD00231 4.pub3/abstract	2010/12	10	**1. Anzahl der Patienten mit mindestens einer Exazerbation, die systemische CS erforderte**: moderate, 21 RCTs 2. Hosptalisierung 3. RST-Besuche 4. Asthmakontrolle **4.1. Symptomscore** **a) 4-8 Wochen: high, 6 RCTs** **b) 12-16 Wochen: high, 9 RCTs** **c) 24-26 Wochen: moderate, 3 RCTs** **d) 36-52 Wochen: low, 2 RCTs** 4.2. nächtliches Erwachen 4.3. symptomfreie Tage 4.4. LuFu **4.5. Lebensqualität:** high, je 2 RCTs **4.6. Asthmakontrolltage:** **a) 4-8 Wochen:** moderate, 2 RCTs **b) 24-26 Wochen:** low 2 RCTs 4.4. SABA-Notfallmedikation 5. Entzündungsmarker (eNO, Eo-sinophile etc) **6. UAW:** moderate, 22 RCTs 7. Abbrüche	EP1: Heterogenität nicht durch Pooling verschiedener Alters-grupper erklärbar EP4.1. a) keine Abwertung b) keine Abwertung c) hohe Heterogenität d) häufig unklares bis hohes RoB, Effekt-schätzer schneidet Nullwert EP 4.6. a) breites KI b) hohe Heterogeni-tät, breites KI, Null-wert geschnitten EP6: Effektschätzer schneidet Nullwert	1. Compared with ICS, patients treated with anti-leukotrienes had a 51% increased [relative] risk of expe-riencing one or more exacerbation requiring systemic corticosteroids (Risk ratio (RR) = 1.51, 95% CI 1.17, 1.96; random-effects model, I²=42%, n=6077), that is, from 7% to 11%. - NNT in Studie mit 28 berechnet, bei Kontrolle (durch 2 Mitarbeiter des ÄZQ) NNT= 24 - Kinder: RR= 1.35, 95% CI 0,99, 1.86; random-effects model, I²=43%, n=1662 - Erwachsene: RR= 1.61, 95% CI 1,12, 2,31; random-effects model, I²=41%, n=4415) There was no significant group difference between pae-diatric (6 RCTs) compared with adult, (15 RCTs);(Chi2 = 1.95 (1 df), P = 0.16. 4.1. A significant group difference in the improvement from baseline daytime symptom scores in favour of ICS at: a) 4 to 8 weeks (n=1925 ; SMD 0.20; 95% CI 0.08 to 0.32; random-effects model; I²=39%) c) 24 to 26 weeks (3 adult trials, n=1719; SMD 0.22; 95% CI 0.02 to 0.42; random-effects model; I²=77%), b) 12 to 16 weeks (n= 2650; SMD 0.25; 95% CI 0.18 to 0.33; fixed-effects model;I²=3%) --> No significant group difference: d) 36 to 52 weeks (2 paediatric trials,n= 582; SMD 0.16 95%CI -0.02 to 0.34; random-effects model; I²=17%). 4.5. A significant group difference was observed in the change in quality of life at all points in time in disfavour of anti-leukotrienes: at 12 to 16 weeks (2 adult trials, n= 1065 ; MD -0.21; 95% CI -0.34 to -0.09; I²=0%), at 24 to 26 weeks (2 adult trials, n= 1028 ; MD -0.38; 95% CI -0.54 to -0.21; I²=0%). 4.6. Few trials evaluated the percentage of asthma con-trol days during the intervention period; it was in disfa-vour of anti-leukotrienes at 4 to 8 weeks (n=1293; MD -	Sicherheit und Effektivität von LTRA (Monotherapie) vs. ICS - Kinder: 0-17 J - Erwachsene: ab 18 J. - chronisch persistierendes Asthma - keine Co-Therapie außer Not-fallmedikation (SABA) erlaubt **Subgruppenanalysen** 0. Alter 1. anti-leukotriene used (monte-lukast versus zafirlukast); 2. doses of inhaled corticoster-oids in HFA-BDP 4. baseline severity of airway ob-struction (moderate = FEV1 60 to 79% vs mild = FEV1 80%); 5. publication status; 6. funding source. **Sensitivitätsanalyse:** **-** für EP1: Studienqualität CAVE: fraglicher Druckfehler in 4.5. 36-52 Wo im Ergebnisteil; Fallzahl, MD, CI in Metaanalyse anders: Ergebnis daher nicht ex-trahiert

Zitat	Suchzeit-raum	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqua-lität	Gründe für Bewertung	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
					5.72%; 95% CI -10.86 to -0.59; I²=23%) and at 24 to 26 weeks (n=1185, MD -8.19%; 95% CI -19.46 to 3.07; random-effects model; I²=84%). 6. There was no significant group difference in the number of patients who experienced “any adverse effects”, (22 trials, n=7818 RR 1.00; 95% CI 0.95 to 1.05; P = 0.90; I²=21%), which met our definition of equivalence. - There was also no significant group difference in elevation of liver enzymes, upper respiratory infections, headache, nausea, oral candidiasis or death (death: 13 trials, n=5489 ; RR 3.05; 95% CI 0.32 to 29.26; I²=0%) which was reported in only two trials both in antileukotriene group.	
Zhang HP. Montelukast for prevention and treatment of asthma exacerbations in **adults**: Systematic review and meta-analysis. Allergy Asthma Proc 2014;35(4):278-87. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24992547	2013	6	**First-Line** **1. Asthmaexazerbationen** 1.1 Montelukast vs. Placebo (first line): moderate; 3 RCTs 1.3. Montelukast vs. ICS (first line):moderate; 6 RCTs 1.6. Montelukast vs. ICS+LABA (first line): moderate; 2 RCTs 2. Notwendigkeit systemischer CS 3. RST-Besuche 4. ungeplante Arztbesuche 5. Hospitalisierungen **6. Sicherheit -** k.A.- siehe Tab.2	Qualitätsbewertung durch Studienautoren erfolgt siehe Erläuterungen in Tab3 im Volltext	ausführlich Auswertung siehe Tabelle 3 1. Erwachsene mit chronischem Asthma, die Montelukast erhalten, haben im Vergleich zur Placebogruppe eine signifikant niedrigere Anzahl an Asthmaexazerbationen (OR=0.60; 95% CI, 0.49-0.74; NNT =17; 95% CI, 12-29; I² = 25.6% and p=0.224). - *Subgruppenanalysen:* 1.1. Further subgroup analyses indicated that montelukast could decrease asthma exacerbations either in the first-line OR = 0.54; 95% CI, 0.39-0.74; NNT =13; 95% CI, 8-29 [...]. 1.3/1.6 However, montelukast treatment was inferior to ICS (OR=1.63; 95% CI 1.29 to 2.0) and ICS plus LABA (OR=3.94; 95% CI, 1.64 to 9.48) as the first-line therapies and [...]. 6. Die Inzidenz unerwünschter Wirkungen im Vergleich von Montelukast mit Placebo oder anderen Therapien bei Erwachsenen war ähnlich oder zeigte keine signifikanten Unterschiede, abgesehen von Heiserkeit (OR=0.43; 95% CI, 0.20- 0.90, 4 Studien), Schlafstörungen (OR=0.11; 95% CI, 0.01- 0.87, 2 Studien) und oropharyngeale Candidiasis (OR=0.13; 95% CI, 0.03-0.57, 3 Studien). (siehe Tab.2 im Volltext)	LTRA **(First-Line)** bei Erwachsenen, Prävention und Behandlung von chronischem Asthma **Add-on bei Kombinationstherapie berichtet** - kein Supplement vorhanden --> Frage an Experten ist first-Line mit Monotherapie gleichzusetzen - Qualität der Evidenz nach GRADE von Autoren endpunktspezifisch bewertet--> Extraktion ohne Suppl. Möglich - an dieser Stelle nur chronisch ausgewertet - Ergebnisse zu akut bei Asthmaanafall verortet - Subgruppen und Sensitivitätsanalysen für Komorbidität Rhinitis - keine Qualitätsbewertung für Sicherheit durchgeführt **Eingeschlossene Studien: 26 Stück** Überschneidungen mit Yang 2013: - Malmstrom 1999, Busse 2001, Israel 2002
Chen CF. Does zafirlukast reduce future risk of asthma exac-	2013/06	8	Unterscheidung zwischen 2 Auswertungen: • Zafirukast vs. Placebo/	Qualitätsbewertung durch Studienautoren	1.1. Patienten, die Zafirukast als First-Line-Therapie erhielten, hatten im Vergleich zu der Placebogruppe seltener Exazerbationen (OR = 0.68, 95% CI = [0.45,	Zafirukast zur Vermeidung von Exazerbationen bei Jugendlichen und Erwachsenen

Zitat	Suchzeit-raum	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqua-lität	Gründe für Bewertung	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
erbations in **adults**? Systematic review and meta-analysis. Multidiscip Respir Med 2014;9(1):30. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24936302			• Zafirukast vs. ICS **1. Anzahl der Exazerbationen :** **1.1. vs. Placebo:** low; 4 RCTs **1.2. vs. ICS:** moderate; 6 RCTs **2.Exazerbationen, die systemische CS erfordern:** **2.1. vs. Placebo:** low; 2 RCTs **2.2. vs. ICS:** moderate; 3 RCTs 3. RST-Besuche 4. Hospitalisierung	erfolgt	1.00]). 1.2. Im Vergleich zu Patienten, die ICS als First-Line-Therapie erhielten, hatten Patienten die Zafirlukast erhielten ein höheres Risiko für Exazerbationen (OR = 2.11, 95% CI = [1.35, 3.30]). 2.1. Patienten, die Zafirukast als First-Line-Therapie erhielten, benötigten im Vergleich zu der Placebogruppe nicht seltener systemische Glukokortikoide bei Exazerbationen (OR = 0.76, 95% CI = [0.45, 1.29]). 2.2 Im Vergleich zu Patienten, die ICS als First-Line-Therapie erhielten, hatten Patienten, die Zafirlukast erhielten, ein höheres Risiko für den Gebrauch von systemischen Glukokortikoiden bei Exazerbationen (OR=3.71, 95% CI = [1.82, 7.59]).	**- First-Line-Therapie** (aus Baselinetabelle entnommen: nur Bedarfstherapie zusätzlich) - keine Differenzierung zwischen Jugendlichen und Erwachsenen in Auswertung - Heterogenität nicht mit aufgeführt Eingeschlossene Studien: - 12 Stück - Überschneidungen mit Yang 2013: Bleecker 2000, Brabson 2002, Busse 2001, Nathan 2001 >> zurückgestellt: Experten in TK2: nicht NVL-relevant, da Zafirklukast in Dtld. nicht zugelassen ist.
Chen X. Leukotriene receptor antagonists for small-airway abnormalities in asthmatics: a systematic review and meta-analysis. J Asthma 2013;50(7):695-704. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23713591	*2012/12*	7	LTRA vs. Placebo 1. High resolution computed tomography 2. Residual volume ***3. Forced expiratory flow between 25% and 75%:***low, 3 RCTs 4. Reactance area LTRA vs. ICS 1. High resolution computed tomography 2. Residual volume ***3. Forced expiratory flow between 25% and 75%:*** low, 1 RCT 4. Reactance area	für beide Medikamentenregime EP3: - kleine Fallzahlen, wenige Events, breite KI - für Vgl. mit ICS sogar nur eine Studie, weites KI - keine Suche nach grauer Literatur	LTRA vs. Placebo 3. The pooled MD for the treatment effect was 5.29 (95% CI, -4.05 to 14.62; p=0.27; I^2=0; p=0,4), showing no improvement in the FEF25–75% in participants receiving LTRA compared with patients receiving placebo. LTRA vs. ICS 3. There was only 1 RCT included in the meta-analysis that showed no significant difference in the FEF25–75% between LTRAs and ICSs (MD, 4.00; 95% CI -14.79 to 22.79; p=0.68). However, Larsen et al showed an improvement (MD, 1.147; 95% CI, 0.819 to 1.475; p<0.001) in the FEF25–75% when comparing ICSs with LTRAs over the first 12 weeks of treatment. However, there was no significant difference (MD, 0.002; 95% CI, -0.180 to 0.185; p=0.980) between the treatments from 12 to 48 weeks.	- keiner der als klinisch kritischen EP gewerteten ausgewertet > FEF 25-75% dargestellt - keine Daten zur Sicherheit - verschiedene Altersgruppen gemeinsam betrachtet - verschiedene Asthmaschweregrade betrachtet LTRA als Add-on später in Tabelle betrachtet >> zurückgestellt: keinen als klinisch kritisch bewertet EP betrachtet

ersetzt durch 4

Von Autoren eingebrachte Literatur

Zitat	Studiencharakteristika	Extraktion	Bewertung (Risk of Bias Tool – low, unclear, high risk)
O'Byrne PM, FitzGerald JM, Bateman ED, et al. Inhaled Combined Budesonide-Formoterol as Needed in Mild Asthma. N Engl J Med 2018; 378(20):1865–76. DOI: 10.1056/NEJMoa1715274. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29768149	**SYGMA I** **Design/ Intervention:** - double-blind, randomized, parallelgroup, 52-week, Phase-III - 1:1:1-Randomisierung - Fixkombination: Budesonide (200 µg) + Formoterol (6 µg) as needed - Placebo (bid) + Terbutaline (0.5 mg) as needed - Budesonide (200 µg) bid + Terbutaline (0.5 mg) as needed - Run-in: 2-4 Wo Terbutalin as needed - Bedingung für Randomisierung: terbutaline on ≥ 3 days /last week but not ≥ 6 inhalations /d for ≥ 2d/14d (or for ≥3 d/15d to 21d or for ≥4d/ ≥22d in run-in period) - During trial: patients with asthma exacerbations or long-term poor asthma control permitted to receive additional treatment with open-label budesonide (200 µg 2x/d for ≥ 2 - 4 weeks) - complete an electronic diary (alert patients to signs of worsening of asthma and prompt them to contact the investigator) **Einschlusskriterien:** - ≥ 12y - mildes Asthma - assessed by the investigator as needing GINA step 2 treatment for the 30 d before visit 2 - unkontrolliert mit SABA allein - kontrolliert mit niedrig dosierter ICS-Monotherapie oder LTRA-Monotherapie (jeweils + SABA) **Ausschlusskriterien:** - systemische CS (12 Wo prior) - asthma worsening requiring change in asthma treatment (30 d prior) - Smoker (current or previous ≥ 10py) - significant disease or disorder **Power:** - powered to assess the primary objective of comparing Symbicort vs. terbutaline and the secondary objective to estimate the relative efficacy of Symbicort vs Pulmicort plus terbutaline in the overall population and	**Baseline-Charakteristika:** n = 3849 randomisiert, 3836 ausgewertet - 12,5% zwischen 12 und <18 J. **Nichtunterlegenheits-Grenze:** - lower limit of the 95% confidence interval of the relative efficacy is ≥0.8 (OR) **Primärer Endpunkt** *mean percentage of electronically recorded weeks with well-controlled asthma per patient*: - Budesonide–formoterol (as needed) superior to terbutaline (as needed) (34.4% vs. 31.1% of weeks; OR 1.14; 95% CI, 1.00; 1.30) **Sekundäre Endpunkte (ausgewählt):** *percentage of electronically recorded weeks with well-controlled asthma per patient:* - Budesonide–formoterol (as needed) inferior to budesonide maintenance therapy (34.4% vs. 44.4%; OR 0.64; 95% CI, 0.57 to 0.73). *annualized exacerbation rate:* - Budesonide–formoterol (as needed) vs. terbutaline (as needed): 0.07 vs. 0.20; rate ratio, 0.36; 95% CI, 0.27; 0.49) - budesonide–formoterol vs. budesonide maintenance group: 0.07 and 0.09; rate ratio, 0.83; 95% CI, 0.59 to 1.16) *Adherence and Glucocorticoid Dose* - did not differ across the trial groups: the mean (±SD) percentage of doses taken was 79.0±23.3% (terbutaline group), 79.1±23.0% (budesonide–formoterol group), 78.9±22.4% (the budesonide maintenance). - Similar rates of adherence were seen with the electronic diary. - Additional inhaled or systemic CS: budesonide–formoterol as needed (12.8%), terbutalin as needed (27.0%), budesonide maintenance therapy (14.6%). *median metered daily dose of ICS:* - budesonide–formoterol group (57 µg) was 17% of the dose in the budesonide maintenance group (340 µg) **Adverse Events:**	**Selection bias** Randomisierung: low *Kommentar: Country and pre-study treatment groups were used as stratification factors; computer generated* Allocation concealment: low *Kommentar: Symbicort and terbutaline Turbuhalers will be identical, and the Pulmicort and placebo Turbuhalers will be identical* **Performance bias** Verblindung von Teilnehmern und Personal: low *Kommentar: Personnel involved in the conduct of the study will not have access to the information in the randomisation list. It will be kept in a secure location until the end of the study.* **Detection bias** Verblindung der Ergebnisevaluation: low *Kommentar: All personnel involved with the analysis of the study will remain blinded until database lock and protocol violators identified.* **Attrition bias** Verlust von Studienteilnehmern/ fehlende Daten: unclear/high *Kommentar:* Drop-out-Rate in Terbutalin (as needed) am höchsten, Gründe nur teilweise ausgeglichen ITT-Analyse: high *Kommentar: nur diejenigen, die min. 1x die Intervention erhielten, wurden ausgewertet* **Reporting bias** selektive Ergebnisdarstellung: high *Kommentar: sekundäre EP anders berichtet als in Methodenteil angekündigt* **Andere Biasursachen** Baseline imbalance: low *Kommentar: ausgeglichen* Interessenkonflikte/ Sponsoring: AstraZeneca **Einschätzung der Autoren:** - Terbutalin allein ist quasi die Plaebokontrolle. Relevant ist der Vergleich zwischen Bud/Form ist nur bei Bedarf und Bud regelmäßig + Terbutalin bei Bedarf, der für Stufe 2 empfohlene Standard.

Zitat	Studiencharakteristika	Extraktion	Bewertung (Risk of Bias Tool – low, unclear, high risk)
	pre-study treatment groups. **Studienzeitraum:** 07/2014 – 08/2017 **Ort:** multicenter	- terbutaline (545/1277 [42.7%]) - budesonide–formoterol (485/1277 [38.0%]) - budesonide maintenance (512/1282 [39.9%]) no notable differences in adverse-event profile	
Bateman ED, Reddel HK, O'Byrne PM, et al. As-Needed Budesonide-Formoterol versus Maintenance Budesonide in Mild Asthma. N Engl J Med 2018; 378(20):1877–87. DOI: 10.1056/NEJMoa1715275. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29768147	**SYGMA II** **Design/ Intervention:** - 52-week, double-blind, multicenter, Phase-III - 1:1 Randomisierung - Fixkombination: Budesonide (200 µg) –Formoterol (6 µg) as needed + Placebo (bid) plus - with twice-daily Budesonide (200 µg) + terbutaline (0.5 mg) as needed - Run-in: 2-4 Wo Terbutalin as needed - Bedingung für Randomisierung: terbutaline on ≥ 3 days /last week but not ≥ 6 inhalations /d for ≥ 2d/14d (or for ≥3 d/15d to 21d or for ≥4d/ ≥22d in run-in period) - use of trial inhalers was electronically recorded with the use of Turbuhaler usage monitors - follow-up telephone contact: 2 wks +/- 3 d after the last investigational product intake **Einschlusskriterien:** - ≥ 12y - mild asthma - needing GINA step 2 treatment - unkontrolliert mit SABA allein - kontrolliert mit niedrig dosierter ICS-Monotherapie oder LTRA-Monotherapie (jeweils + SABA) **Ausschlusskriterien:** - asthma worsening (change in treatment or use of systemic CS prior 30 days) - Smoker (current or previous ≥ 10py) - significant disease or disorder **Studienzeitraum:** 11/2014 – 08/2017 **Ort:** multicenter	**Baseline-Charakteristika:** N = 4215, 4176 ausgewertet - 9,9% zwischen 12 und 18J **Nichtunterlegenheits-Grenze:** - If the upper 95% 1-sided confidence limit of the relative risk ratio is < 1.2 then non-inferiority can be declared **Primärer Endpunkt** *annualized rate of severe exacerbations* - Budesonide–formoterol (as needed) noninferior to budesonide maintenance therapy (0.97; one-sided 95% upper confidence limit, 1.16) - budesonide-formoterol: 0.11 (95% CI 0.10; 0.13) - budesonide maintenance: 0.12 (95% CI 0.10; 0.14) **Sekundäre Endpunkte** *Exacerbations* - similar number of patients in each treatment group had severe exacerbations (led to emergency department visit or hospitalization) *Adherence and Treatment Exposure* - mean percentage of daily doses was 64.0±30.0% of placebo doses in the budesonide–formoterol group and 62.8±29.4% of budesonide maintenance - median daily dose of ICS: 75% lower in budesonide–formoterol (66 µg) than in budesonide maintenance (267 µg) *Asthmakontrolle* - ACQ-5 decreased (ess impairment) over time in each group: budesonide– formoterol less than in budesonide maintenance (MD 0.11 units; 95% CI, 0.07; 0.15) **Safety and Adverse Events:** - adverse events were similar in the treatment groups - one death in each group: - death in budesonide maintenance group was deemed to be asthma-related	**Selection bias** Randomisierung: low *Kommentar: be computer generated* Allocation concealment: *Kommentar: Interactive Voice or Web Response System; Turbuhalers will be identical, and the Pulmicort and placebo Turbuhalers will be identical* **Performance bias** Verblindung von Teilnehmern und Personal: low *Kommentar: siehe Allocation concealment, Personnel other than the above involved in the conduct of the study will not have access to the information in the randomisation list. It will be kept in a secure location until the end of the study.* **Detection bias** Verblindung der Ergebnisevaluation: low *Kommentar: All personnel involved with the analysis of the study will remain blinded until database lock* **Attrition bias** Verlust von Studienteilnehmern/ fehlende Daten: low *Kommentar:* Drop out berichtet, Gründe ausgeglichen ITT-Analyse: high *Kommentar: nur diejenigen, die min. 1x die Intervention erhielten, wurden ausgewertet* **Reporting bias** selektive Ergebnisdarstellung: high *Kommentar: Änderung des Studiendesign zu Nicht-Unterlegenheit erfolgt. Basis für Änderung: prespecified sample-size review of results* **Andere Biasursachen** Baseline imbalance: low *Kommentar: ausgeglichen* Interessenkonflikte/ Sponsoring: AstraZeneca

Anhang 6.4 Stufe 3

Systematische Übersichtsarbeiten

Zitat	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Studiencharakteristika	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
Ducharme FM. Addition of **long-acting beta2-agonists to inhaled corticosteroids versus same dose inhaled corticosteroids** for chronic asthma in **adults and children.** Cochrane Database of Systematic Reviews 2010;5. http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD005535.pub2/abstract	10	**1. Anzahl Patienten mit Exazerbationen, die OCS erfordern:** 30 RCTs, high **2. Exazerbationen, die Hospitalisierung erfordern:** 24 RCTs, moderat **3. symptoms:** moderate, 8 RCTs 4. days and nights without symptoms 5. functional status, **6. quality of life:** low, 3 RCTs 7. rescue short-acting ß2-agonists. 8. Changes in measures of inflammation, such as serum eosinophils, serum eosinophil cationic protein and sputum eosinophils. 9. Withdrawals. **10. serious adverse events, clinical and biochemical:** moderate 53RCTs **11. adverse effects:** moderate, 41 RCTs 12. changes in pulmonary function tests	EP 1: keine Abwertung EP2: - Effektschätzer schneidet Nullwert EP 3: - keine nach Alter differenzierte Auswertung, Empfehlung gilt nur für Erwachsene EP 6: - mäßige Heterogenität - keine nach Alter differenzierte Auswertung, Empfehlung gilt nur für Erwachsene EP 10/11: - gepoolter Effektschätzer schneidet Nullwert - auch hier keine altersspezifische Auswertung, bei AE und SAE jedoch nicht so relevant >> 86% aller eingeschlossenen Studien von Pharme/Industrie gesponsert: ggf. Abwertung des Publ. Bias	Suchzeitraum: 2008/05 Fragestellung: assess the safety and clinical efficacy in asthma control resulting from the addition of LABA to ICS in asthmatic patients P: Children ≥ 2y or adults, chronic asthma (Schweregrad oder Kontrolle nicht definiert) I: LABA (salmeterol or formoterol) or placebo, daily at a fixed dose, at least 28 days. C: ICS-dose similar between the intervention (LABA + ICS) and the control (ICS monotherapy) groups. - co-intervention as xanthines, anticholinergics and other antiasthmatics were accepted, dose remained unchanged; Rescue SABA and short courses of OCS permitted. S: RCTs	1. addition of a LABA to ICS: led to 23% reduction (from 15% to 11%) in the relative risk of patients experiencing one or more exacerbations requiring OCS (RR 0.77, 95% CI 0.68 to 0.87, P < 0.0001, n= 6808; I²=0%, 28 Studies). - overall NNT to prevent one rescue OCS was 41 (29, 72); 4 and 54 weeks duration, pooled control group event rate of 15%. **Kinder:** effect not statistically significant (RR 0.89, 95% CI 0.58 to 1.39) **Erwachsene:** RR 0,77 (95% KI 0,68; 0,88) 24 RCTs, n = 6203; I² = 0%, Datenqualität hoch 2. no significant group difference in the risk of exacerbations requiring admission to hospital (RR 1.13, 95% CI 0.70 to 1.82, 24 studies, I²=0, n=7297) 3. LABA significantly reduced daytime symptoms (SMD -0.33, 95%CI -0.42 to -0.23, 8 studies, I²=0, n=1713); nighttime symptoms (SMD -0.22, 95% CI -0.33 to -0.11,I²=0, n=1319, 5 studies), 24-hour symptoms (SMD -0.23, 95% CI -0.34 to -0.12, 6 studies, I²=35%, n=1463). 6. change in [...] in quality of life (as measured by the AQLQ) also favoured LABA (0.26, 95% CI 0.04 to 0.47, I²=66%). 10. risk of all-cause serious adverse events (events requiring or prolonging hospital admission or causing death): similar in groups (RR 1.06, 95% CI 0.87 to 1.3, n=16213) 11. no apparent group difference in the risk of overall adverse effects (RR 1.00, 95% CI 0.97 to 1.04, n=10622, I²=0%) - no group difference in risk of specific side effects including: headache, hoarseness; oral thrush, tachycardia or palpitations; cardiovascular adverse effects such as chest pain or tremor - no statistically significant difference from three studies reporting death (RR 2.46, 95% CI 0.48 to 12.65). - wide CI (including the upper limit) for some adverse events was high for tachycardia, palpitations,	**Übergang von Stufe 2 auf 3** **Subgruppenanalysen** - airway obstruction - age group - dose of ICS - type of LABA - treatment duration - number of devices - funding sources >> einzelene UAW mit Effektschätzern berichtet, kann zusätzlich extrahiert warden <u>Subgruppenanalysen:</u> There was no significant difference in the relative risks between subgroups based on airway obstruction (P = 0.20), age group (P = 0.53), dose of inhaled steroids (P = 0.34), type of LABA (P = 0.16), treatment duration (P = 0.13), number of devices (P = 0.45) or funding sources (P = 0.63).

Zitat	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Studiencharakteristika	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
					tremor and death, indicating uncertainty. - More dramatic was the scarce documentation of the impact on growth (in children), adrenal function and bone mineral density, preventing any aggregation due to the paucity (0 to 2) of trials measuring or reporting these outcomes.	
Ducharme FM. Addition of **long-acting beta2-agonists to inhaled steroids versus higher dose inhaled steroids in adults and children** with persistent asthma. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010;4. http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD005533.pub2/abstract	10	1. **Anzahl Patienten mit Exazerbationen, die OCS erfordern**: high, 25 RCTs **2. Exazerbationen, die Hospitalisierung erfordern**: moderate, 33 RCTs 3. Abbrüche **4. schwere UAW:** moderate, 35 RCTs 5. LuFu **6. Symptome** **7. Lebensqualität:** moderate, 4 RCTs 8. Entzündungsparameter (Eosinophile in Blut, Sputum etc) **9. UAW (klinisch und biochemisch)**	EP2/ EP4/ EP7: gepoolter Effektschätzer schneidet Nullwert EP4: zusätzlich niedrige Fallzahl EP6 und EP9: - diverse EP zu diesen Kategorien von Studienautoren ausgewertet - klinische Relevanz mit Experten besprechen, danach Graduierung	Suchzeitraum: 2008/05 Fragestellung: benefit and safety profile of the combination of LABA and ICS vs. a higher dose ICS in asthmatic patients with or without previous treatment with ICS P: Children aged two years and above, adolescents or adults with recurrent or chronic asthma. I: LABA twice a day (e.g. salmeterol or formoterol) combined with ICS C: a higher dose of ICS with or without placebo. Delivery of therapy could be either via one or two inhaler devices. co-interventions: as xanthines, anticholinergics and non-steroidal anti-inflammatory medications accepted, dose remained unchanged throughout the study. duration: administered for at least 28 days at fixed doses. Inhaled	1. LABA + ICS: lower risk of OCS-treated exacerbations than higher doses of ICS (RR 0.88, 95% CI 0.78 to 0.98, P = 0.02; I²=2%, n=9833). - NNT of 73 (95% CI 42 to 437); mean duration of 12 weeks. - Due to variation in the rate of rescue OCS in the control groups: NNTs for 4 different control group risks based on control group risk quartiles: Low: NNT=673, Low to medium: NNT=106, Medium to high: NNT= 69, High: NNT= 45 **Subgruppenanalysen:** *- Kinder: not statistically significant (RR 1.24, 95% CI 0.58 to 2.66).* *>> children could be almost three times more likely than adults to require OCS when treated with a LABA than they were when treated with increased steroids (RRR 1.42, 95% CI 0.73 to 2.77).* *- Erwachsene: RR 0.87 [95% CI 0.78, 0.97], I²=4%, n=9349 (favour LABA+ICS)* *- Niedrige ICS-Dosis: RR 0,86 (95% KI 0,77; 0,97) I² = 0%, 22 RCTs, n = 9388, Datenqualität hoch* *2. no significant group difference in the risk of patients with exacerbation requiring hospitalisation (RR 1.02, 95% CI 0.67 to 1.56, n=12573).* *Erwachsene: RR 0.87 [95% CI 0.54, 1.38], n=11215, I²=0%* *Kinder: RR 2.21 [95%CI 0.74, 6.64], n= 1026, I²= 0%* 4. The risk ratio of SAE (including all cause hospital admission) was 1.12 (95% CI 0.91 to 1.37, I²=0, n=13640; favours higher ICS). 6. The change in daytime symptom score (SMD -0.26, 95% CI -0.35 to -0.17, N=5); overall (24 hours) symptom score (SMD -0.23, 95% CI -0.37 to -0.08, random-effects model, N=6); change in percent symptom-free days at endpoint (9.18%, 95% CI 6.02 to 12.33, random- effects model, N=12) and %	**Optionen innerhalb von Stufe 3** **Subgruppenanalyse (für EP1)** - airway obstruction at baseline (FEV1% predicted) **- Dose of ICS examined as mean dose (ex-valve) of ICS in LABA group, reported in CFC-propelled beclomethasone equivalent (mcg/day); ii) dose difference in dose of ICS (in CFC-propelled beclomethasone equivalent) between the LABA and the higher ICS groups.** - LABA (salmeterol/formoterol). - Children (< 18 years) versus adults. **- Use of one or two devices to deliver the combination of ICS +** LABA. - Trial duration **Sensitivitätsanalyse** - risk of bias; - publication bias; - funding source. Subgruppenanalysen: the dose of LABA, dose of ICS dose combined with LABA, ICS dose difference between the two

Zitat	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Studiencharakteristika	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
				SABA and OCS were permitted rescue interventions. S: RCTs	nighttime awakenings at endpoint (-0.40; 95% CI -0.55 to -0.25, fixed-effect model, N=2); all favoured combination therapy. - no significant group difference in percentage of symptom-free days at endpoint, daytime symptoms at endpoint, nighttime symptoms at endpoint, change in nighttime symptoms, percentage of symptom-free nights at endpoint and in the change from baseline in nighttime awakenings. 7. no group difference in the change from baseline in quality of life measured by the Juniper Questionnaire (0.10, 95% CI -0.06 to 0.26, n=341, I²=0). 9. - significantly more tremor in the LABA group (RR 1.84, 95% CI 1.20 to 2.82, N=11). - significantly less oral thrush on LABA and ICS compared with the higher dose of ICS (RR 0.58, 95% CI 0.40 to 0.86, N=14). - in one study: a significantly better short-term rate of growth in the LABA and ICS group over 12 months (0.9 cm, 95% CI 0.20 to 1.60). - no group difference in the following: overall side effects, adverse cardiovascular events, headache, hoarseness, tachycardia/palpitations.	groups, number of devices to deliver combination therapy, and publication status were not important effect modifiers.
Chauhan BF. Addition to inhaled corticosteroids of long-acting beta2-agonists versus anti-leukotrienes for chronic asthma. Cochrane Database Syst Rev 2014;1:CD003137. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24459050	11	**1. Exazerbationen, die systemische CS erfordern:** high; 8 RCTs (7 Erwachsene, 1 Kinder) 2. Schweregrad der Exazerbationen **3. Asthmakontrolle** -LuFu - symptomfreie Tage **- Symptomscore tags:** high; 5 RCTs - Symptome nachts/erwachen/ morgens/ - Bedarfsmedikation - Patientenzufriedenheit **4. Lebensqualität:** high; 4 RCTs 5. Entzündungsparame-	Cochrane Review EP7: CI des gepoolten Effektschätzers schneidet Nullwert	Suchzeitraum: 2012/12 P: Kinder und Erwachsene - recurrent or persistent asthma - treated with ICS as the only asthma control medication before study entry I: LABA (e.g. salmeterol, formoterol) or LTRA (e.g. montelukast, pranlukast, zafirlukast, zileuton).	1. Das Risiko für das Auftreten von Asthmaexazerbationen, die systemische Glukokortikiode erfordern, ist bei der Kombinationstherapie von LABA (Salmeterol) + ICS signifikant niedriger als bei der Kombination aus LTRA+ ICS (RR 0.87, 95% CI 0.76 to 0.99, I²= 6%, 8 Studien, 5923 adults, 334 children). **Subgruppenanalysen**: *ICS niedrig dosiert: RR 0,81 (95%KI 0,66; 0,98) n = 3076, I² = 41%, 4 RCTs; zugunsten LABA+ICS* *Kinder: RR 0.84, 95% CI 0.53 to 1.34, 1 Studie* *Erwachsene: RR 0.87, 95% CI 0.76 to 1.00, I²= 19%, 7 Studien* 3. Erwachsene Patienten mit einer Kombinationstherapie aus LABA+ICS hatten eine signifikant größere Verbesserung der Asthmasymptom-Scores als solche, die LTRA+ICS erhielten (SMD -0.18, 95% CI -0.25 to -0.12, n=3823, I²=0%). 4. Unter der Kombinationstherapie von LABA+ICS	- 15 Studien: Erwachsene (35-44y) - 2 Studien: Kinder (6-17y) - Subgruppenanalysen: - für einzelne und kombinierte Inhalationssysteme - Typ und Dosis der LTRA/ICS - Studiendauer - Subgruppenanalyse für ICS-Dosis erfolgt: "No effect modification was apparent in trials that used low, moderate, mixed or unclear ICS doses (Analysis 2.2)."

Zitat	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Studiencharakteristika	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
		ter (Eosinophile in Blut oder Sputum) **6. schwere UAW:** moderat; 9 RCTs **7. UAW:** 10 RCTs, moderate 8. Abbrüche 9.. Exazerbationen, die Hospitalisierung erforder		- stable dose of ICS throughout the treatment period. Duration: minimum of four weeks. - Inhaled SABA and short courses of OCS permitted as rescue interventions.	zeigt sich bei erwachsenen Patienten eine signifikant größere Verbesserung der Lebensqualität als unter der Theapie von LTRA+ICS (SMD 0.12, 95% CI 0.05 to 0.19, n=3243, I,²=0). 6.Das Risiko für das Auftreten von schweren UAW ist in der Gruppe, die LTRA+ICS (2,3%) erhält nicht-signifikant niedriger als in der, die LABA+ICS (3,1%) erhält (RR 1.33, 95% CI 0.99 to 1.79, P= 0.06, I²=0%, n= 6288). *Kinder: RR 1.00, 95% CI 0.20 to 4,91, I²=0%, n=630* *Erwachsen: RR 1.35, 95% CI 1.00 to 1.82, I²=0%, n=5658* 7. Ten studies in 5977 adults and 300 children reported adverse events with no statistically significant group difference. In fact, the absence of group differences (RR 1.02, 95% CI 0.99 to 1.06) met our a priori definition of equivalence.	- keine Betrachtung von Kleinkindern - nur Outcome 1 und 6 differenziert für Kinder ausgewertet.
Chen X. Addition to inhaled corticosteroids of leukotriene receptor antagonists versus theophylline for symptomatic asthma: a meta-analysis. J Thorac Dis 2015;7(4):644-52. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25973230	7	1. Lungenfunktion FEV1 und PEF 2. **Asthmaexazerbationen:** nicht möglich; 2 RCTs 3. **Anzahl unerwünschter Wirkungen:** low; 5 RCTs	- kein GRADE der Evidenz für EP2 möglich (in Studie nur sekundäre Endpunkte), da nicht zitiert ist, welche Studien für Metanalyse genutzt wurden, auch für Adverse Events nur begrenzt möglich, da JADAD-Score nur im Ergebnis dargestellt - Effektschätzer schließt Null-Wert ein, Abwertung Präzision - kein Funnel plot, keine Suche nach grauer Lit. --> Abwertung PB	Suchzeitraum: 2014/11 P: Kinder und Erwachsene S: RCTs (blinded a. non-blinded) I: LTRAs or theophylline added, as fixed dose combination, to ICS; - despite being treated with ICS, patients had asthmatic symptoms prior to study entry or during the run-in period; - duration: minimum 4 weeks.	2. Vergleicht man Patienten, die ICS in Kombination mit LTRA erhalten mit Patienten, die ICS in Kombination mit Theophyllin erhalten, so zeigt sich kein signifikanter Unterschied im relativen Risiko für das Auftreten von Exazerbationen [RR 1.00 (95% CI: 0.31-3.20), P=0.99, I2=0%, n=143, davon 83 Kinder und 60 Erwachsene]. 3. Vergleicht man Patienten, die ICS in Kombination mit LTRA erhalten mit Patienten, die ICS in Kombination mit Theophyllin erhalten, so zeigen sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des relativen Risikos für unerwünschter Effekte [RR 1.31 (95% CI: 0.77-2.24), P=0.32, I²=0%, n=297, davon 168 Kinder und 129 Erwachsene].	**Therapiealternative in Stufe 3 bei Erwachsenen** LTRA oder Theophyllin als Add-On zu ICS (Tabelle 15),ggf. auch 3-11 - **Erwachsene und Kinder gemeinsam ausgewertet**
Chauhan BF. Addition of long-acting beta2-agonists to inhaled corticosteroids for **chronic**	10	<u>ICS+ LABA vs. ICS in gleicher Dosis (Stufe 2 zu 3)</u> 1. **Anzahl von Asthmaexazerbationen** (Erfordernis oraler CS): mode-	Datenqualität teilweise von Autoren des SR bewertet <u>Stufe 2 zu 3</u> - EP5/6: oft Unklares RoB	Suchzeitraum: 2015/01 P: Children and adolescents 2 - 18 y; persistent asthma on daily ICS	<u>ICS+ LABA vs. ICS in gleicher Dosierung</u> 1./2. Zwischen der Gruppe, die ICS kombiniert mit LABA erhielten und der Gruppe, die nur ICS in der gleichen Dosis erhielten, unterschied sich weder die Anzahl der Kinder, die eine Asthmaexazerbation mit der Notwendigkeit der Gabe von systemischen Glu-	**Übergang Stufe 3 zu 4** - Stufenschema für Kinder zugeordnet **Subgruppenanalysen:** - Dosis ICS /Dosis LABA - Typ LABA

Zitat	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Studiencharakteristika	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
asthma in children. Cochrane Database Syst Rev 2015;11:CD007949. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26594816		rate; 12 RCTs 2. **Hospitalisierung wegen Asthmaexazerbation:** moderate; 6 RCTs 3. RST-Besuche 4. Lungenfunktion **5. Symptome:** moderate; 6 RCTs **6. Lebensqualität:** low; 4 RCTs 7. Notfallmedikation (SABA) 8. nächtliches Erwachen 9. Entzündungsparameter im Blut oder Sputum 10. **UAW:** moderate; 15 RCTs **11. schwere UAW:** moderate; 16 RCTs <u>ICS+LABA vs. ICS in steigender Dosis (Stufe 3)</u> **1. Anzahl von Asthmaexazerbationen** (Erfordernis oraler CS): moderate; 3 RCTs **2. Hospitalisierung wegen Asthmaexazerbation:** moderate; 4 RCTs 3. RST-Besuche 4. Lungenfunktion **5. Symptome**: moderate; 3 RCTs **6. Lebensqualität** -k.A 7. Notfallmedikation (SABA) 8. nächtliches Erwachen 9. Entzündungsparameter im Blut oder Sputum **10. UAW:** high; 6RCTs **11. schwere UAW**: moderate; 7 RCTs	- EP 6: Effektschätzer schneidet Nullwert - LQ für Stufe 3 nicht berichtet <u>Stufe 3</u> - EP 5: Effektschätzer schneidet Nullwert	therapy for at least four weeks before study entry. I: LABA (salmeterol or formoterol) vs. placebo administered daily for at least four weeks: - with the same ICS dose; or - with an increased dose of ICS.	kokortikoiden hatte (RR 0.95, 95% CI 0.70 to 1.28, N = 1669; I²=0) noch die Anzahl der Kinder mit Exazerbationen, die eine Hospitalisierung erforderte signifikant (RR 1.74, 95% CI 0.90 to 3.36, N = 1292; I²=0%). ***Subgruppenanalysen:*** <u>*ICS niedrigdosiert + LABA vs ICS niedrigdosiert:*</u> *1. RR 0.96 (95%CI 0.67, 1.37) n= 1376, 8 RCTs, I²= 0%* <u>*ICS mitteldosiert + LABA vs.ICS mitteldosiert*</u> *1. RR 0.89 (95%CI 0.48, 1.64) n= 270, 3 RCTs* <u>*ICS hochdoseit + LABA vs ICS hochdosiert*</u> *Keine Studien identifiziert* 5. The addition of LABA did not result in significant group differences for the following outcomes: change in mean symptomscores (SMD-0.07, 95%CI -0.17 to 0.04, six studies, n= 1653), change in nighttime symptom scores (MD - 0.03, 95%CI -0.07 to 0.02, N= 534). 6. The addition of LABA did not result in significant group differences for change in paediatric asthma quality of life (MD -0.02, 95% CI - 0.14 to 0.10, N = 668). 10/11. Es gab keinen signifikanten Unterschied für das Auftreten von UAW jeglicher Art (RR 1.04, 95%0.98 to 1.10, 15 studies, N = 3284) und schwerer UAW (RR 1.17, 95% CI 0.75 to 1.85, N = 4021). <u>ICS+ LABA vs. ICS in höherer Dosierung</u> 1./2. Zwischen der Gruppe, die ICS kombiniert mit LABA erhielten und der Gruppe, die nur ICS, jedoch in höherer Dosis erhielten unterschied sich weder die Anzahl der Kinder, die eine Asthmaexazerbation mit der Notwendigkeit der Gabe von systemischen Glukokortikoiden hatte (RR 1.69, 95% CI 0.85 to 3.32, N = *581 (ICS der Kontrollgruppe niedrigdoseirt)) noch die Anzahl der Kinder mit Exazerbationen, die eine Hospitalisierung erforderte signifikant (RR 1.90, 95% CI 0.65 to 5.54, N = 1008).* *--> keine weiteren Subgruppenanalysen für ICS-Dosis vorhanden* 5. There was no statistically significant group difference in change in daytime asthma symptom score (MD 0.01 L, 95% CI -0.20 to 0.23, N = 329) and	- Kombi/Single-Inhaler - Studiendauer **Sensitivitätsanalysen** -Funding, Publikationsstatus **Symptome mit verschiedenen EP ausgewertet:** - mean symptom score - nighttime symptoms - % symptom-free day - % symptom-free nights - % days without bronchodilator use - change in nighttime awakening - % nights with awakening - % change in awakening-free nights - change in rescue medication-free days - % change in asthma control days - **ggf. relevantes Ergebnis:** Senkung der SABA-Notfallmedikation am Tag (MD -0.07 puffs/d, 95% CI -0.11 to -0.02, 7 studies, N =1798) und in der Nacht (MD -0.08 puffs/d, 95% CI -0.13 to -0.03, 3 studies, N = 672)

Zitat	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Studiencharakteristika	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
					change in nighttime asthma symptom score (MD 0.01 L, 95% CI -0.20 to 0.23, N = 329). 10. Es gab keinen signifikanten Unterschied für das Auftreten von UAW jeglicher Art (RR 1.01, 95% CI 0.92 to 1.10, N= 1254). 11. Die Daten zeigen keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich schwerer UAW (RR 1.54, 95%CI 0.81 to 2.94, N= 1343).	
LTRA als Add-on						
Zhang HP. Montelukast for prevention and treatment of asthma exacerbations in **adults**: Systematic review and meta-analysis. Allergy Asthma Proc 2014;35(4):278-87. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24992547	6	**nur Add-on Therapie betrachtet** **1. Asthmaexazerbationen** 1.2. Montelukast vs. Placebo (Add-on): moderate; 2 RCTs 1.4. Montelukast vs. ICS (Add-on):high; 2 RCTs 1.5. Montelukast vs. LABA (Add-on): high; 6 RCTs 2. Notwendigkeit systemischer CS 3. RST-Besuche 4. ungeplante Arztbesuche 5. Hospitalisierungen **6. Sicherheit -** k.A.- siehe Tab.2	Qualitätsbewertung durch Studienautoren erfolgt siehe Erläuterungen in Tab3 im Volltext	Suchzeitraum: bis 2013	**nur Add-on-Therapie betrachtet** ausführlich Auswertung siehe Tabelle 3 1. Erwachsene mit chronischem Asthma, die Montelukast erhalten, haben im Vergleich zur Placebogruppe eine signifikant niedrigere Anzahl an Asthmaexazerbationen (OR = 0.60; 95% CI, 0.49-0.74; NNT =17; 95% CI, 12-29; I^2 = 25.6% and p=0.224). - *Subgruppenanalysen:* *1.2.* Further subgroup analyses indicated that montelukast could decrease asthma exacerbations (OR = 0.58; 95% CI, 0.34-0.97; NNT=30; 95% CI, 16-306) 1.5 However, montelukast treatment was inferior to [...] LABA (OR= 1.22; 95% CI, 0.05 to 1.42) as the add-on therapies. 6. Die Inzidenz unerwünschter Wirkungen im Vergleich von Montelukast mit Placebo oder anderen Therapien bei Erwachsenen war ähnlich oder zeigte keine signifikanten Unterschiede, abgesehen von Heiserkeit (OR=0.43; 95% CI, 0.20- 0.90, 4 Studien), Schlafstörungen (OR=0.11; 95% CI, 0.01- 0.87, 2 Studien) und oropharyngeale Candidiasis (OR=0.13; 95% CI, 0.03-0.57, 3 Studien). (siehe Tab.2 im Volltext)	LTRA **als Add-on** bei Erwachsenen **- First-Line siehe Monotherapie** - kein Supplement vorhanden --> Frage an Experten ist first-Line mit Monotherapie gleichzusetzen - an dieser Stelle nur chronisch ausgewertet - Ergebnisse zu akut bei Asthmaanafall verortet - keine Qualitätsbewertung für Sicherheit durchgeführt **Eingeschlossene Studien:** **26 Stück** Überschneidungen mit Yang 2013: - Malmstrom 1999, Busse 2001, Israel 2002
Chauhan BF. Addition of anti-leukotriene agents to inhaled corticosteroids in children with persistent asthma.					**Ausführliche Extraktion siehe Stufe 4**	

Zitat	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Studiencharakteristika	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
Cochrane Database Syst Rev 2013;10:CD009585. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24089325						
Chen X. Addition to inhaled corticosteroids of leukotriene receptor antagonists versus theophylline for symptomatic asthma: a meta-analysis. J Thorac Dis 2015;7(4):644-52. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25973230	7	1. Lungenfunktion FEV1 und PEF 2. **Asthmaexazerbationen -** na, 2 RCTs 3. **Anzahl unerwünschter Wirkungen -** low, 5 RCTs	- GRADE für EP2 nicht möglich, da nicht zitiert ist, welche Studien für Metanalyse genutzt wurden - auch für AE nur begrenzt möglich, da JADAD-Score nur im Ergebnis dargestellt - Effektschätzer schließt Null-Wert ein, Abwertung Präzision - keinen Funnel plot, keine Suche nach grauer Lit. --> Abwertung PB	Suchzeitraum: bis 2014/11	2. Vergleicht man Patienten, die ICS in Kombination mit LTRA erhalten mit Patienten, die ICS in Kombination mit Theophyllin erhalten, so zeigt sich kein signifikanter Unterschied im relativen Risiko für das Auftreten von Exazerbationen [RR 1.00 (95% CI: 0.31-3.20), P=0.99, I2=0%, n=143, davon 83 Kinder und 60 Erwachsene]. 3. Vergleicht man Patienten, die ICS in Kombination mit LTRA erhalten mit Patienten, die ICS in Kombination mit Theophyllin erhalten, so zeigen sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des relativen Risikos für unerwünschter Effekte [RR 1.31 (95% CI: 0.77-2.24), P=0.32, I²=0%, n=297, davon 168 Kinder und 129 Erwachsene].	LTRA oder Theophyllin als Add-On zu ICS (Tabelle 15),ggf. auch 3-11 - **Erwachsene und Kinder gemeinsam ausgewertet**
Rank MA. Stepping down from inhaled corticosteroids with leukotriene inhibitors in asthma: a systematic review and meta-analysis. Allergy Asthma Proc 2015;36(3):200-5. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25976437	7	1. **Behandlungsversagen -** Substitution von ICS durch LTRA vs ICS weiter - **moderat, 1 RCT** 2. **Asthmaexazerbation** - Vergleich von LTRA und Placebo bei Reduktion von ICS - **moderat, 3 RCTs**	Qualitätsbewertung von Studienautoren durchgeführt	Suchzeitraum: bis 2014/05	1. Es wurde eine Studie identifiziert, in der eine Substitution von ICS durch LTRA bei Kindern und Erwachsenen stattgefunden hat. Das Risiko für Behandlungsversagen im Beobachtungszeitraum von 16 Wochen ist bei Patienten, die mit LTRA substituiert wurden größer als bei denen, die weiter ICS erhielten (30,3 % vs. 20,2 %; HR 1.6; 95% CI 1.1–2.6). 2. In einer Metaanalyse aus drei Studien zeigt sich, dass Patienten mit stabilem Asthma, die LTRA zum Ausschleichen der ICS erhielten ein mäßig geringeres Exazerbationsrisiko haben als Patienten, die zum Ausschleichen Placebo erhielten (RR=0.57, 95% CI, 0.36–0.90; I²=0%).	LTRA statt ICS bei Jugendlichen und Erwachsenen - passt hier nur teilweise, da Fokus der Studie auf Substitution von ICS durch LTRA ist - bei 1. Kinder und Erwachsene gemeinsam betrachtet - CAVE: Prozentangaben für 1. (20,2 /30,3) im Text einmal vertauscht --> Originalarbeit (Peters SP et al, bei Supp abgelegt) eingesehen: LTRA: 30,3%, ICS 20,2% - bei 2. Jugendliche und Erwachsene gemeinsam

Zitat	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Studiencharakteristika	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
						betrachtet - verschiedene Ausschleichregime in 2.
Chauhan BF. Addition to inhaled corticosteroids of long-acting beta2-agonists versus anti-leukotrienes for chronic asthma. Cochrane Database Syst Rev 2014;1:CD003137. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24459050	11	**1. Exazerbationen, die systemische CS erfordern:** high; 8 RCTs (7 Erwachsene, 1 Kinder) 2. Schweregrad der Exazerbationen **3. Asthmakontrolle** **-** LuFu (PEF, FEV1) - symptomfreie Tage **- Symptomscore tags:** moderat; 5 RCTs - Symptome nachts/erwachen/ morgens/ **-** Bedarfsmedikation - Patientenzufriedenheit **4. Lebensqualität:** moderat; 4 RCTs 5. Entzündungsparameter (Eosinophile in Blut oder Sputum) **6. schwere UAW:** moderat; 9 RCTs **7. UAW:** 10 RCTs, moderate 8. Abbrüche 9.. Exazerbationen, die Hospitalisierung erforder	Datenqualität teilweise von Autoren des SR bewertet EP7: CI des gepoolten Effektschätzers schneidet Nullwert	Suchzeitraum: bis 2012/12	1. Das Risiko für das Auftreten von Asthmaexazerbationen, die systemische Glukokortikiode erfordern, ist bei der Kombinationstherapie von LABA (Salmeterol) + ICS signifikant niedriger als bei der Kombination aus LTRA+ ICS (RR 0.87, 95% CI 0.76 to 0.99, I²= 6%, 8 Studien, 5923 adults, 334 children). Kinder: RR 0.84, 95% CI 0.53 to 1.34, 1 Studie Erwachsene: RR 0.87, 95% CI 0.76 to 1.00, I²= 19%, 7 Studien 3. Erwachsene Patienten mit einer Kombinationstherapie aus LABA+ICS hatten eine signifikant größere Verbesserung der Asthmasymptom-Scores als solche, die LTRA+ICS erhielten (SMD -0.18, 95% CI -0.25 to -0.12, n=3823, I²=0%). 4. Unter der Kombinationstherapie von LABA+ICS zeigt sich bei erwachsenen Patienten eine signifikant größere Verbesserung der Lebensqualität als unter der Theapie von LTRA+ICS (SMD 0.12, 95% CI 0.05 to 0.19, n=3243, I,²=0). 6.Das Risiko für das Auftreten von schweren UAW ist in der Gruppe, die LTRA+ICS (2,3%) erhält nichtsignifikant niedriger als in der, die LABA+ICS (3,1%) erhält (RR 1.33, 95% CI 0.99 to 1.79, P= 0.06, I²=0%, n= 6288). Kinder: RR 1.00, 95% CI 0.20 to 4,91, I²=0%, n=630 Erwachsene: RR 1.35, 95% CI 1.00 to 1.82, I²=0%, n=5658 7. Ten studies in 5977 adults and 300 children reported adverse events with no statistically significant group difference. In fact, the absence of group differences (RR 1.02, 95% CI 0.99 to 1.06) met our a priori definition of equivalence.	LABA vs LTRA als Zusatz zu niedrig bis mitteldosiertem ICS, Kinder und Erwachsene mit mildem bis moderatem Asthma - 15 Studien: Erwachsene (35-44y) - 2 Studien: Kinder (6-17y) - Subgruppenanalysen - für einzelne und kombinierte Inhalationssysteme - Typ und Dosis der LTRA/ICS - Studiendauer - keine Betrachtung von Kleinkindern
Chen CF. Does **zafirlukast** reduce future risk of asthma exacerbations in adults? Systematic review and meta-analysis. Multidiscip Respir Med	8	Unterscheidung zwischen 2 Auswertungen: • Zafirluskast vs. Placebo/ • Zafirlukast vs. ICS **1. Anzahl der Exazerbationen -** **vs. Placebo:** low; 3	Qualitätsbewertung von Studienautoren durchgeführt	Suchzeitraum: bis 2013/06	1.1 Wird Zafirlukast als Add-on verwendet, so zeigt sich kein Vorteil im Vergleich zur Placebogruppe (OR =0.99, 95% CI = [0.54, 1.81]). 2.1.Erhalten Patienten Zafirlukast als Add-on-Therapie, so zeigen sich im Vergleich zu Patienten, die ICS als Add-on erhalten, keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Häufigkeit von Exazerbationen (OR = 1.12, 95% CI = [0.53, 2.34]).	LTRA (Zafirlukast) zur Vermeidung von Exazerbationen bei Jugendlichen Erwachsenen **Add-On-Therapie** - keine differenzierte Auswertung nach Alter - Auswertung für Monotherapie sihe 3-7

Zitat	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Studiencharakteristika	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
2014;9(1):30. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24936302		RCTs **vs. ICS:** low; 2 RCTs 2. RST-Besuche 3. Hospitalisierung				>> zurückgestellt: Experten in TK2: nicht NVL-relevant, da Zafirklukast in Dtld. nicht zugelassen ist.
Chen X. Leukotriene receptor antagonists for small-airway abnormalities in asthmatics: a systematic review and meta-analysis. J Asthma 2013;50(7):695-704. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23713591	7	LTRA + konventionelle Therapie vs. nur konventionelle Therapie 1. High resolution computed tomography 2. Residual volume **3. Forced expiratory flow between 25% and 75%:** low, 2 RCTs 4. Reactance area	- kleine Fallzahlen, Richtung der Effekte unterschiedlich, wenige Events, breite CI, gepoolter Schätzer kreuzt Nullwert - keine Suche nach grauer Literatur	Suchzeitraum: bis 2012/12	LTRA + konventionelle Therapie vs. nur konventionelle Therapie 3. The pooled MD for the treatment effect was 2.67 (95% CI, -10.83 to 16.16; p=0.70, I2=0%; p=0.67), showing no significant difference in FEF25–75% between the two groups.	- LTRA als add-on - keiner der als klinisch kritischen gewerteten EP ausgewertet > FEF 25-75% dargestellt - keine Daten zur Sicherheit - verschiedene Altersgruppen gemeinsam betrachtet - verschiedne Asthmaschweregrade betrachtet - keine Spezifizierung was conventionalm treatment beinhaltet

Anhang 6.4.1 Sicherheit von LABA in Mono- und Kombinationstherapie

Systematische Übersichtsarbeiten

Zitat	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Studiencharakteristika	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
Velayati A. Comparison of the effectiveness and **safety of formoterol versus salmeterol** in the treatment of patients with asthma: A systematic review and meta-analysis. J Res Med Sci 2015;20(5):483-90. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed	8	**1. FEV1 12h nach Inhalation:** very low; 3 RCTs 2. FEV1 nach Inhalation von Metacholin **3. Anzahl der Tage ohne Anfall:** low; 2 RCTs 4. Borg score (Dyspnoe)	EP1 und 3: schlechte RoB-Bewertung EP1: - weite Konfidenzintervalle bei geringen Fallzahlen, Effektschätzer schneidet Nullwert - Abwertung der Direktheit wegen unklarer Einschlusskritrien - Publikationsbias nicht berichtet, aber nach grauer Literatur gesucht	Suchzeitraum: 2013/02	1. Die FEV1 12 Stunden nach Inhalation bei Patienten, die 12µg Formoterol inhalierten unterschied sich nicht signifikant von der der Patienten, die 50µg Salmeterol inhalierten MD= −0.02 95% CI −0.22, 0.18; I²=0, n= 50). 3. Die Anzahl der Tage ohne Anfall ist bei Patienten, die 50µg Salmeterol inhalierten, signifikant höher als bei Patienten, die 12µg Formoterol inhalierten (MD=1.71; 98% CI 0.19, 3.22; I²=0%, n= 1010).	- in Ein- und Ausschlusskritrien nicht erfasst ob Bedarfs- oder Erhaltungstherapie - Ausschlusskriterium: use of formoterol in combination with other drugs such as budesonide, and the use of salmeterol in combination with other drugs such as fluticasone. - nur Erwachsene - nur ein patientenrelevanter EP betrachtet

Zitat	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Studiencharakteristika	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
/26487878						
Chauhan BF. Addition of **long-acting beta2-agonists to inhaled corticosteroids** for chronic asthma in children. Cochrane Database Syst Rev 2015;11:CD007949. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26594816	10	ICS+ LABA vs. ICS in gleicher Dosis (Stufe 3 zu 2) **10. UAW:** moderate; 15 RCTs **11. schwere UAW:** moderate; 16 RCTs ICS+LABA vs. ICS in steigender Dosis (Stufe 3) **10. UAW:** high; 6 RCTs **11. schwere UAW:** moderate; 7 RCTs	Datenqualität von Autoren des SR bewertet	Suchzeitraum: 2015/01	ICS+ LABA vs. ICS in gleicher Dosierung 10/11. Es gab keinen signifikanten Unterschied für das Auftreten von UAW jeglicher Art (RR 1.04, 95%0.98 to 1.10, 15 studies, N = 3284) und schwerer UAW (RR 1.17, 95% CI 0.75 to 1.85, N = 4021). ICS+ LABA vs. ICS in höherer Dosierung 10./11. Es gab keinen signifikanten Unterschied für das Auftreten von UAW jeglicher Art (RR 1.01, 95% CI 0.92 to 1.10, 7 studies, N= 1254). Die Daten zeigen keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich schwerer UAW (RR 1.54, 95%CI 0.81 to 2.94, N= 1343).	**Ausführliche Extrakton siehe Stufe 3**
Hernandez G. **Long-acting beta-agonists plus inhaled corticosteroids safety:** a systematic review and meta-analysis of non-randomized studies. Respir Res 2014;15:83. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25038591	8	**1. Hospitalisierung mit Ursache Asthma:** very low; 8 BS **2. RST-Besuche mit Ursache Asthma:** very low; 9 BS **3. Gebrauch systemischer Glukokortikoide wegen Asthma:** very low; 4 BS 4. Kombinierter Endpunkt: Hospitalisierung + systemische GC wegen Asthma	EP:1./2.: - Altersgruppen in gepoolten Studien heterogen, kann hohes I² erklären, daher keine Abwertung - Limitationen in Studiendesigns, Confounder wenig bedacht EP3: - Studie mit größtem Gewicht hat andere Altersgruppe als die 3 anderen eingeschlossenen - insgesamt hohe Fallzahl,aber EP1/3: - KI schneiden Nullwert - Asymmetrie im Funnelplot für EP1	Suchzeitraum: 2013/01	1. Bei der gemeinsamen Betrachtung von Patienten mit Asthma in verschiedenen Altersgruppen zeigte die kombinierte Therapie von ICS+LABA im Vergleich zur Therapie mit ICS allein keine Assoziation für ein erhöhtes Risiko für asthmainduzierte Hospitalisierungen (OR=0.88; 95% CI 0.69-1.12; I2 = 66%; n=624,303). 2. Bei der gemeinsamen Betrachtung von Patienten mit Asthma in verschiedenen Altersgruppen zeigte die kombinierte Therapie von ICS+LABA im Vergleich zur Therapie mit ICS allein keine Assoziation für ein erhöhtes Risiko für asthmainduzierte Rettungsstellenbesuche (OR=0.75; 95% CI 0.66-0.84; n=153,799). 3. Bei der gemeinsamen Betrachtung von Patienten mit Asthma in verschiedenen Altersgruppen zeigte die kombinierte Therapie von ICS+LABA im Vergleich zur Therapie mit ICS allein eine geringe, nichtsignifikante Assoziation für ein erhöhtes Risiko für eine asthmainduzierte systemische Anwendung von Glukokortikoiden (OR=1.02; 95% CI 0.94-1.10; n=105,855).	**Sicherheit von LABA/ICS Kombination** - hauptsächlich retrospektive Arbeiten - keine altersspezifischen Auswertung - keine Auswertung zum Unterschied freie vs. Fix-Kombination - ICS-Dosis nicht erfasst
Cates CJ. **Regular treatment with formoterol** for	9	Formoterol vs. Placebo **1. All-cause mortality:** low, 14 RCTs	alle EP: - Abwertung Direktheit, weil nicht klar ersichtlich ob Mono-/	Suchzeitraum: 2012/01 Fragestellung: assess risk of mortality	**Formoterol vs. placebo** 1. Three deaths occurred in 14 trials (two adults and one child), and overall there were three deaths on	Endpunkte nicht differenziert nach: - Monothgerapie oder Kom-

Zitat	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Studiencharakteristika	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
chronic asthma: **serious adverse events**. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012;4. http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD006923.pub3/abstract		**2. All-cause non-fatal serious adverse events:** moderate, 5 RCTs Formoterol vs. Salbutamol: **1. All-cause mortality:** low, 6 RCTs **2. All-cause non-fatal serious adverse events:** low, 9 RCTs Sekundäre EP *3. Asthma-related mortality* **4. Asthma-related non-fatal serious adverse events:** **Placebo:** moderate, 17 RCTs **Salbutamol:** very low, 9 RCTs *5. Respiratory-related mortality* *6. Respiratory-related non-fatal serious adverse events* *7. Cardiovascular-related mortality* **8. Cardiovascular-related non-fatal serious adverse events** *9. Asthma-related non-fatal life-threatening events (intubation/ ICU)* *10. Respiratory-related non-fatal life-threatening events*	Kombitherapie Formoterol vs. Placebo: EP1: breites CI Formoterol vs. Salbutamol: EP1: niedrige Eventrate EP2: Effektschätzer schenidet Nullwert sekundäre EP: EP 4 (Salbutamol): mäßige Heterogenität, gepoolter Effektschätzer schneidet Nullwert Cave: kursiv gedruckte EP wurde in SR nicht berichtet	and non-fatal SAE in trials which randomise patients with chronic asthma to formoterol alone P: clinical diagnosis of asthma of any age, unrestricted by disease severity, previous or current treatment. I: inhaled formoterol twice daily for a period of at least 12 weeks, at any dose and delivered by any device (metered-dose inhalers (MDIs) with chlorofluorocarbons (CFCs) or hydrofluoroalkane (HFAs), or dry powder inhalers (DPIs)). C: placebo or short-acting beta2-agonists, Cave: co-intervention with leukotriene receptor antagonists, ICS or OCS or theophylline was allowed as long as they are not part of the randomised intervention. S: RCTs of parallel design, with or without blinding, in which formoterol alone was randomly assigned to pa-	formoterol and none on placebo. The pooled OR was not statistically significant (Peto OR 4.50; 95% CI 0.41 to 49.49, n=5463, I²=0). 2. The overall result indicated an increased risk of SAEs with formoterol (Peto OR 1.57; 95% CI 1.06 to 2.31, I2 =20%, n=6646). [...]for every thousand patients treated over 16 weeks with formoterol there are an extra 6 patients who will suffer a SAE, so that in comparison to 10/1000 in the placebo group this rises to 16/1000 on regular formoterol. **Erwachsene:** When comparing regular formoterol with placebo, the results showed a smaller increase in risk which did not reach statistical significance (Peto OR 1.23; 95% CI 0.76 to 1.99, n=5307) **Kinder:** Regular formoterol compared with placebo, showed a larger increase in serious adverse events with regular formoterol (Peto OR 2.48; 95%CI 1.27 to 4.83, n=1335) **Fromoterol vs. Salbutamol** 1. Data were available from 6 studies comparing formoterol (N = 847) to salbutamol/albuterol (N = 571), representing 49% of the randomised patients for this comparison. Only two deaths occurred, both in Pleskow 2003; one in the formoterol arm (from asthma as reported above) and one in the salbutamol arm (from pancreatitis), and again the difference was not statistically significant. As only one study contributed to this outcome, we calculated no pooled OR. 2. The results from nine studies in adults comparing regular formoterol (to salbutamol, representing 80% of the randomised patients for this comparison, showed a non-significant reduction in the risk of SAEs (PetoOR 0.73; 95% CI 0.37 to 1.43, n=2039, I²=20%). **Sekundäre EP:** 4.When formoterol is compared to placebo, there is a significant increase in asthma-related serious adverse events on regular formoterol (Peto OR 1.99; 95% CI 1.12 to 3.53, I ²=35%, n=5759) and Mantel-Haenszel OR 1.90 (95% CI 1.03 to 3.48).	bitherapie **Subgruppenanalyse (primärer EP):** - Dosis - Alter - Kotikosteroidnutzung ja/nein geplant, aber nicht durchgeführt: - Definition von SAE **Sensitivitätsanalyse (primärer EP):** - Verblindung - hohe Dosis - random- /fixed-effects-Modell zurückgestellt: keine Subgruppenanalyse für Monotherapie durchgeführt --> Cates 2013 (ID 25731) bessere Alternative, da dort klar ist, dass es sich um Kombitherapie handelt

Zitat	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Studiencharakteristika	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
				tients with chronic asthma.	4. In comparison with regular salbutamol there is a decrease in asthma-related serious adverse events on regular formoterol but this is not significant (Peto OR 0.74; 95% CI 0.29 to 1.88, I ²=50%, n=2119) and Mantel-Haenszel OR 0.72 (95%CI 0.32 to 1.76). 8. Very few events relating to the cardiovascular system were reported, so although the direction of effect is in favour of formoterol the confidence intervals in comparison to placebo and salbutamol are very wide.	
Cates CJ. **Regular treatment with formoterol versus regular treatment with salmeterol** for chronic asthma: **serious adverse events.** Cochrane Database of Systematic Reviews 2012;3. http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD007695.pub3/abstract	10	**1. All-cause mortality** **1.1. Erwachsene:** low, 3 RCTs **1.2. Kinder:** very low, 1 RCT **2. All-cause non-fatal SAEs** **2.1. Erwachsene: l**ow, 3 RCTs **2.2. Kinder:** very low, 1 RCT **3. Asthma-related mortality** **4. Asthma-related non-fatal SAEs** **4.1. Erwachsene:** low, 3 RCTs **4.2. Kinder:** very low, 1 RCT **5. Cardiovascular-related mortality**	Datenqualität von Autoren des Reviews bewertet EP 3 und EP 5 nicht im SR ausgewertet	Suchzeitraum: 2012/01 P: diagnosis: asthma of any age, unrestricted by disease severity, previous or current treatment. I/C: inhaled formoterol vs. salmeterol for a period of at least 12 weeks, but not randomised with ICS. - excluded: used adjustable maintenance dosing and single inhaler therapy (for maintenance and relief of symptoms). S: RCTs of parallel design, with or without blinding	1.1./1.2. insufficient data to draw any firm conclusions in relation to mortality, but using the pooled risk difference (RD) to combine the results of studies, the overall risk difference in adults (RD -0.00; 95% CI - 0.01 to 0.01, I²=0%, n=1116) and in children (RD 0.00; 95% CI -0.02 to 0.02, I ²=0%, n=156). 2.1. The Peto OR comparing formoterol to salmeterol was not significantly different between groups (Peto OR 0.77; 95% CI 0.46 to 1.28, I²=0%, n=1116), nor was the risk difference (RD-0.01; 95%CI -0.04 to 0.01). Over the six-month period for adults that contributed to this analysis the percentages of adults with SAEs were formoterol 5.1% and salmeterol 6.4%. 2.2. Over the three-month period the percentages of children with SAEs were formoterol 1.3% and salmeterol 1.3%. The Peto OR was not significantly different between groups (Peto OR 0.96; 95% CI 0.06 to 15.52), nor was the risk difference (RD -0.0005; 95% CI -0.04 to 0.04; I²=0%, n=156). 4.1. Again there is no significant difference between the treatment groups (Peto OR 0.86; 95% CI 0.29 to 2.57; I²=0%, n=1116). (6/554 in Formoterolgruppen; 7/562 in Salmeterolgruppe) 4.2. Neither of the SAEs in children in Everden 2004 were asthmarelated.	- alle Patienten in eingeschlossenen Studien erhielten ebenso ICS: "Although none of the studies randomised patients to inhaled corticosteroids (in the form of combined inhalers), all four studies randomised patients who were already taking inhaled corticosteroids as background treatment." hier zurückgestellt weil: Kombitherapie mit ICS betrachtet - nicht für Stufentherapie relevant, da kein Wirkstoff, sondern die Gruppe empfohlen wird
Cates CJ. Regular treatment with **formoterol and an inhaled corti-**	11	<u>Formoterol/budesonide versus salmeterol/fluticasone</u> **1. All-cause mortality:**	- Datenqulalität teilweise von Autoren des Reviews bewertet - für EP 3 und 5 keine	Suchzeitraum: 2011 P: any age, unrestricted by disease severity, previous or current	<u>Formoterol/budesonide vs. salmeterol/fluticasone</u> 1. The pooled results do not show a significant difference in all-cause mortality using Peto odds ratio (Peto OR 1.03; 95% confidence interval (CI) 0.06 to 16.44,	Formoterol+ICS vs. Salmeterol+ICS **Subgruppenaanalysen** - Erwachsene/ Kinder

Zitat	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Studiencharakteristika	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
costeroid versus regular treatment with salmeterol and an inhaled corticosteroid for chronic asthma: **serious adverse events**. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010;1. http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD007694.pub2/abstract		low, 7 RCTs **2. All-cause non-fatal serious adverse events:** moderate, 7 RCTs 3. Asthma-related mortality **4. Asthma-related non-fatal serious adverse events:** low, 7 RCTs 5. Cardiovascular-related mortality	Auswertung durchgeführt	treatment I/C: Formoterol v. salmeterol given regularly in combination with an ICS, any dose and delivered at fixed dose by any single or separate devices (CFC-MDI, HFA-MDI, DPI), for a period of at least 12 weeks.	I2 = 50%), or risk difference (RD 0.000009; 95% CI -0.002 to 0.002, I2= 0%). 2. There were 77 out of 2966 adults and adolescents on formoterol and budesonide who suffered one or more SAE, compared to 68 out of 2969 patients on salmeterol and fluticasone. >> not a significant difference when combined as Peto OR 1.14 (95% CI 0.82 to 1.59, I2 = 26%), or as RD 0.003 (95% CI -0.005 to 0.011, I2 = 21%). 4. 7 adults and adolescents out of 2966 on formoterol and budesonide with asthma-related serious adverse events; 25 out of 2969 on salmeterol and fluticasone. >> not a significant difference when combined as Peto OR 0.69; 95% (CI 0.37 to 1.26, I2 = 33%), or as RD -0.003; (95% CI -0.007 to 0.002, I2 = 0%). 3/ 5. insufficient information to consider asthma-related or cardiovascular-related mortality (secondary outcomes in our protocol). Formoterol/beclomethasone vs. salmeterol/fluticasone No serious adverse events (fatal or non-fatal) were reported in the single trial in the 228 adult participants. Formoterol/mometasone vs. salmeterol/fluticasone - Two deaths occurred in the single study of this comparison and both were taking mometasone (electrocution and gastric cancer). - There were similar proportions of participants with non-fatal serious adverse events of any cause on both formoterol/mometasone and salmeterol/fluticasone, but the confidence intervals are too wide to conclude that the safety of the two products is equivalent (Peto OR 1.07; 95% CI 0.40 to 2.84). - Asthma-related serious adverse events were not reported from this study. Formoterol/fluticasone vs. salmeterol/fluticasone One serious adverse event was reported in each arm of a single study comparing formoterol/fluticasone versus salmeterol/fluticasone in 202 adult participants from. These numbers are too small to make any meaningful	- ICS-Dosis >beide nicht durchgeführt, keine Studien mit Kindern identifiziert **Sensitivitätsanalysen** - RoB

Zitat	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Studiencharakteristika	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
					comparison of the relative safety of the two treatments.	
Cates CJ. **Regular treatment with formoterol and inhaled steroids** for chronic asthma: **serious adverse events**. Cochrane Database Syst Rev 2013;6:CD006924. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23744625	11	Erwachsene und Jugendliche **1. Mortalität jeglicher Ursache:** low, 22 CT **2. nichttödliche schwere UAW jeglicher Ursache:** moderate, 22 CT **3. asthmabedingte Mortalität:** n.a. **4. asthmabedingte nicht tödliche schwere UAW:** moderate, 21 CT 5. Atmungsbezogene Mortalität 6. Atmungsbezogene nicht tödliche schwere UAW 7. kardiovaskuläre Mortalität 8. kardiovaskuläre nicht tödliche schwere UAW 9. asthmabedingte, nichttödliche lebensbedrohliche Ereignisse 10. Atmungsbezogene nichttödliche lebensbedrohliche Ereignisse	Bewertung der Datenqualität teilweise von Autoren des SR durchgeführt EP5-10 nicht in Studie berichtet	Suchzeitraum: 2012/08 P: any age, unrestricted by disease severity or previous or current treatment. I/C: formoterol and inhaled corticosteroid randomly assigned to participants with chronic asthma for comparison with outcomes in those given the same dose of inhaled corticosteroid alone. S: Controlled parallel-design clinical trials, with or without blinding,	Vergleich Formoterol+ICS vs. ICS in gleicher Dosis 1. increased odds of all-cause mortality with formoterol did not reach statistical significance (Peto OR 3.56, 95% CI 0.79 to 16.03, P = 0.1; I²=0; RD is 0.0009 (95% CI -0.0012 to 0.0030, P = 0.42) for adults and adolescents treated for an average of 28 weeks. 2. In 142 out of 6163 (2.3%) participants on regular formoterol with ICS and in 113 out of 4415 (2.6%) on ICS alone, such events occurred. The Peto OR was close to 1 (0.98, 95% CI 0.76 to 1.27, P = 0.87; I2 =0); pooled RD was -0.0005 (95% CI -0.0066 to 0.0056, P = 0.87) over an average of 28 weeks of treatment. 3. None of the seven deaths in adults were reported as being due to asthma in the original trial reports, but the death in (OPTIMA) was subsequently attributed to status asthmaticus and septic shock in a recent meta-analysis. 4. number of adults experiencing one or more asthma-related non-fatal SAE was lower when formoterol was randomly assigned with ICSs in comparison with ICSs alone, and after the 2012 update, the difference reached statistical significance when both the Peto OR and the RD were used. A total of 17 out of 5981 (0.3%) participants on regular formoterol and ICS suffered an asthma-related serious adverse event, as well as 30 out of 4227 (0.7%) on ICS alone. The Peto OR was 0.49 (95% CI 0.28 to 0.88), and I² was zero. The pooled RD was - 0.0034 (95% CI -0.0067 to -0.0001).	- All participants in these studies had a mean age of greater than 18 years.
Cates CJ. **Regular treatment with formoterol and inhaled steroids** for chronic asth-	11	Kinder und Jugendliche **1. Mortalität jeglicher Ursache:** 7 CT, very low **2. nichttödliche schwere UAW jeglicher Ursache:**	Bewertung der Datenqualität teilweise von Autoren des SR durchgeführt EP5-10 nicht in Studie	Suchzeitraum: 2012/08 s.o.	Formoterol+ICS vs. ISC allein 1. No deaths were reported in the trials on children and adolescents (n=2788). The RD is zero (95% CI -0.0042 to 0.0042, P = 1) in trials on children and adolescents treated for an average of 13 weeks (in which	-**Altersgruppen:** - 2788 participants - 6 to 11 - 4 to 11

Zitat	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Studiencharakteristika	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
ma: **serious adverse events.** Cochrane Database Syst Rev 2013;6:CD006924. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23744625		7 CT, moderate *3. asthmabedingte Mortalität* **4. asthmabedingte nicht tödliche schwere UAW:** 7 CT, low 5. Atmungsbezogene Mortalität 6. Atmungsbezogene nicht tödliche schwere UAW 7. kardiovaskuläre Mortalität 8. kardiovaskuläre nicht tödliche schwere UAW 9. asthmabedingte, nichttödliche lebensbedrohliche Ereignisse 10. Atmungsbezogene nichttödliche lebensbedrohliche Ereignisse	berichtet		no deaths were reported). 2. A total of 25 such events were reported amongst young people out of 1719 (1.5%) on regular formoterol with ICS, and nine events occurred amongst 1069 (0.8%) participants taking ICS alone. The increased odds of serious adverse events with formoterol did not reach statistical significance: Peto OR: 1.62 (95% CI 0.80 to 3.28, P = 0.18; I2: 32%). The pooled RD for children was 0.0058 (95% CI -0.0028 to 0.0144, P = 0.19). 4. Nine young people out of 1719 (0.5%) on regular formoterol and ICS suffered an asthma related serious adverse event (SAE), as did four out of 1069 (0.4%) on ICS alone. The increased odds of SAEs related to asthma was imprecise and was not statistically significant (PetoOR 1.49, 95% CI 0.48 to 4.61, P = 0.49; I²=60%). The pooled RD was 0.002 (95% CI -0.005 to 0.009).	- 11 to 17 - 6 to 15 - 6 to 11 - 6 to 15 - 4 to 17. In all studies, the mean age of participants was younger than 18 years.
Cates CJ. **Regular treatment with salmeterol and inhaled steroids for** chronic asthma: **serious adverse events.** Cochrane Database Syst Rev 2013;3:CD006922. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23543548	11	**Erwachsene und Jugendliche** **1. Mortalität jeglicher Ursache:** 35 CT, moderate **2. nichttödliche schwere UAW jeglicher Ursache:** 35 CT, moderate 3. asthmabedingte Mortalität: **4. asthmabedingte nicht tödliche schwere UAW:** 35 CT, moderate 5. Atmungsbezogene Mortalität 6. Atmungsbezogene nicht tödliche schwere	Bewertung der Datenqualität teilweise von Autoren des SR durchgeführt	Suchzeitraum: 2012/08 P: any age, unrestricted by disease severity, previous or current treatment I: ICS and salmeterol given regularly for a period of at least 12 weeks, at any daily dose and delivered by any single or separate devices C: same dose of ICS, and co-interventions with leukotriene receptor antagonists, cromones or oral corti-	Sicherheit von Salmeterol+ICS vs. ICS 1. adult and adolescent studies: 7 deaths (out of n= 6986) on salmeterol with ICS and 7 deaths (out of n =6461) on ICS alone; pooled OR in adults and adolescents was not statistically significant (PetoOR 0.90; 95%CI 0.31 to 2.60); I²=0%), but the CI is wide due to the small number of deaths, and still includes the possibility of a nearly three-fold increase inmortality, as well as a three-fold reduction. The pooled RD: very small (RD 0.0001; 95% CI -0.0021 to 0.0019,5 studies expressed as fractions not percentages throughout). 2. There were 167 out of 6986 (2.4%) on regular salmeterol with ICS and 135 out of n= 6461 (2.1%) on ICS alone. The Peto OR was 1.15 (95% CI 0.91 to 1.44, I²=0). The pooled RD was 0.003 (95% CI -0.0021 to 0.0081). 3. None of the deaths were reported to be due to	Sensitivitätsanalyse: - Dosis Salmeterol Subgruppenanalyse: - Alter - Schweregrad des Asthma - Salmeteroldosis - ICS-Dosis

Zitat	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Studiencharakteristika	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
		UAW 7. kardiovaskuläre Mortalität 8. kardiovaskuläre nicht tödliche schwere UAW 9. asthmabedingte, nichttödliche lebensbedrohliche Ereignisse 10. Atmungsbezogene nichttödliche lebensbedrohliche Ereignisse		costeroids or theophylline were allowed (not part of the randomised intervention) S: Controlled parallel design CT, with or without blinding,	asthma. 4. 29 out of 6986 (0.4%) on regular salmeterol with ICS experiencing one or more asthma-related non-fatal serious adverse events and 23 out of 6461 (0.4%) on ICS alone, with no significant difference in the OR (Peto OR 1.12; 95% CI 0.65 to 1.94, I2 = 5%) . The pooled RD was 0.0005 (95% CI -0.0018 to 0.0027).	
Cates CJ. **Regular treatment with salmeterol and inhaled steroids** for chronic asthma: **serious adverse events.** Cochrane Database Syst Rev 2013;3:CD006922. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23543548	11	**Kinder** **1. Mortalität jeglicher Ursache**: n.a. **2. nichttödliche schwere UAW jeglicher Ursache:** 5 CT, moderate 3. asthmabedingte Mortalität **4. asthmabedingte nicht tödliche schwere UAW:** 5 CT, moderate 5. Atmungsbezogene Mortalität 6. Atmungsbezogene nicht tödliche schwere UAW 7. kardiovaskuläre Mortalität 8. kardiovaskuläre nicht tödliche schwere UAW 9. asthmabedingte, nichttödliche lebensbedrohliche Ereignisse 10. Atmungsbezogene nichttödliche lebensbedrohliche Ereignisse	Bewertung der Datenqualität teilweise von Autoren des SR durchgeführt	Suchzeitraum: 2012/08 s.o.	Sicherheit von Salmeterol+ICS vs. ICS 1. No deaths reported in the 5 studies on children (n=1862). It is not possible to calculate any ORs from these data, but the pooled RD 0.000 (95% CI -0.0047 to 0.0047). 2. were 6 out of 930 (0.6%) participants with serious adverse events on regular salmeterol with ICS and 5 out of 932 (0.5%) on ICS alone. The Peto OR was 1.20 (95% CI 0.37 to 3.91; I^2=0) and the pooled RD for children was 0.0011 (95%CI -0.0065 to 0.0086). 3. None of the deaths were reported to be due to asthma. 4. In the trials in patients who were less than 12 years of age, 1 of the children out of 930 (0.1%) had an asthma-related serious adverse event on regular salmeterol with ICS, and 1 out of 932 (0.1%) on ICS alone. The Peto OR showed no significant difference, with wide confidence intervals (Peto OR 0.99; 95% CI 0.06 to 15.85). The pooled RD was -0.0005 (95% CI -0.0058 to 0.0048).	Sensitivitätsanalyse: - Dosis Salmeterol Subgruppenanalyse: - Alter - Schweregrad des Asthma - Salmeteroldosis - ICS-Dosis
Sears MR. **Safety**	n.a.	1. Tod jeglicher Ursache	Metaanalyse von Astra-	Suchzeitraum: 2011/12	Ergebnisse aus Mantel-Haenszel-Analyse (wenn RR	Metaanalyse von Astra-

Zitat	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Studiencharakteristika	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
of formoterol in asthma clinical trials: an update. Eur Respir J 2014;43(1):103-14. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23722615		2. Asthmabezogene Todesfälle 3. kardiale Todesfälle 4. Andere Todesfälle 5. UAW jeglicher Ursache 6. Asthmabezogene UAW 7. kardiale UAW 8. Therapieabbrüche jeglicher Ursache 9. asthmabedingte Therapieabbrüche 10. kardial bedingte Therapieabbrüche	Zenica Studien zu Sicherheit von Formoterol - weder AMSTAR noch GRADE im eigentlichen Sinne anwendbar		< 1 dann zugunsten Formoterol, RR >1 dann zugunsten Non-LABA): RR; (95% CI) 1. 1.38; (0.71-2.68) 2. 2.75; (0.52-14.4) 3. 0.74; (0.27-2.04) 4. 2.07; (0.65-6.60) 5. 1.02; (0.90-1.14) 6. 0.83; (0.68-1.02) 7. 0.83; (0.54-1.28) 8. 1.03; (0.91-1.16) 9. 0.81; (0.68-0.96) 10. 1.55; (1.02-2.34) In conclusion, we provide evidence that the use of formoterol in asthma patients, most of whom used ICS, is not associated with an increased risk of asthma-related or cardiac-related deaths or SAEs.	Zenica Studien zu Sicherheit von Formoterol (92% der Patienten erhielten zusätzliche ICS) - Metaanalyse von Individualdaten - Ergebnisse aus Mantel-Haenszel-Analyse extrahiert, da nur diesen einen LABA vs. NON-LABA-Vergleich darstellen - primäre Analyse vergleicht auch verschiedene Konzentrationen von LABA miteinander, wodurch möglicher Confounder durch fehlende Kontrollgruppe entsteht (siehe S.7)

Gezielte Suche: von FDA geforderte Studien zur Sicherheit von LABA

Zitat	Studiencharakteristika	Ergebnisse	Methdodische Qualität (nach GRADE) Verzerrungsrisiko: low/unclear/high	Kommentar
Peters SP. Serious Asthma Events with Budesonide plus Formoterol vs. Budesonide Alone. N Engl J Med. 2016 Sep 1;375(9):850-60. doi: 10.1056/NEJMoa1511190. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27579635	**Anzahl:** - Gesamt: n=11693 - Intervention: n= 5846 (low: 1645) - Kontrolle: n= 5847 (low: 1646) **Alter:** ≥12 years - Interventionsgruppe: 43,4±17,4 - Kontrolle: 43,7±17,3 **Mittlere Zeit seit Diagnose:** - Interventionsgruppe: 15,3 a - Kontrolle: 15,4 a **Kontrollstatus** (kontrolliert ACQ6 <1,5): - Interventionsgruppe: 59,4% - Kontrolle: 60,3% **Low Dose:** - 80µg of budesonide + 4.5µg of formoterol - 80µg of budesonide - twice daily **High Dose:**	**Primäre Endpunkte - Sicherheit:** asthmabezogene SAE (kombinierter Endpunkt): 43 (0,7%) Patienten u. 49 Events (Budesonid-Formoterol) vs. 40 (0,7%) Patienten u. 45 Events (Budesonid) Low dose: 6 (0,4%) Patienten (Budesonid-Formoterol) vs. 8 (0,5%) Patienten (Budesonid) High-dose: 37 (0,9%) Patienten (Budesonid-Formoterol) vs. 32 (0,8%) Patienten (Budesonid asthmabezogene Todesfälle: 2 (<0,1%) (Budesonid-Formoterol - high dose) vs. 0 (Budesonid) asthmabezogene Hospitalisierung: 42 (0,7%) (Budesonid-Formoterol - high dose) vs. 40 (0,7%) (Budesonid) Zeit bis zum ersten SAE: HR 1.07; 95%CI 0.70 to 1.65 (Statistical noninferiority) >> results in prespecified subgroups (age, sex, race,	**Selection bias** Randomisierung: low Allocation concealment: low **Performance bias** Verblindung von Teilnehmern und Personal: low **Detection bias** Verblindung der Ergebnisevaluation: unclear **Attrition bias** Verlust von Studienteilnehmern/ fehlende Daten: low (Drop out ausgeglichen, Gründe dokumentiert) ITT: low **Reporting bias**	- Auswertung erfolgt teilweise für low und high dose gemeinsam - Differenzierung für low/ high dose bei primären Endpunkten - Weitere Ein-/ Ausschlusskriterien siehe Studienprotokoll - weitere Subgruppenanalysen vorhanden (Alter, Geschlecht etc.)

Zitat	Studiencharakteristika	Ergebnisse	Methdodische Qualität (nach GRADE) Verzerrungsrisiko: low/unclear/high	Kommentar
	- 160µg of budesonide + 4.5µg of formoterol twice daily - 160µg of budesonide - twice daily Kombitherapie: open-label inhaler Einzeltherapie: pressurized metered-dose inhaler **Dauer:** 26 Wochen **Follow up:** Tag 28, Tag 84, Behandlungsende **Wo:** multicenter: Europa, Asien, Afrika, Amerika (Nord-/Süd/-Mittel-) **ausgewählte Einschlusskriterien:** - Alter: ≥12 years - clinical diagnosis of asthma for ≥1 year - History of at least one asthma exacerbation (requiring treatment with systemic corticosteroids or hospitalization) in the previous year (none in 4 weeks prior to randomization) - stable dose of ICS alone or in combination with a LABA, LTRA or other maintenance therapy/therapies for ≥4 weeks prior to randomization - stable dose of LTRA or xanthine monotherapy (for ≥4 weeks prior to randomization) or daily SABA (in the 4 weeks before randomization but ≤8 puffs a day on 2 consecutive days, or ≥25 puffs in one day, in the 7 days prior to screening) **ausgewählte Ausschlusskriterien:** - history of life-threatening asthma - systemic corticosteroids for any reason in the 4 weeks prior randomization - Unstable asthma within 7d prior randomization - PEF (pre- or post-bronchodilatory) <50% of predicted normal - Concurrent respiratory disease - history of >10 pack-years - Omalizumab or any other monoclonal/polyclonal antibody use in the 6 months prior to randomization	and region) were consistent with the overall population jegliche SAE: 125 (2,1%) (Budesonid-Formoterol) vs. 123 (2,1%) (Budesonid) >> Low dose: 1,3% vs. 1,9%; >> High dose: 2,5% vs. 2,2% Tod jeglicher Ursache: 6 (0,1%) (Budesonid-Formoterol) vs. 8 (0,1%) (Budesonid) >> Low dose:0,2% vs. 0,2%; >> High dose: 0,1% vs. 0,1% Abbruch wegen SAE: 93 (1,6%) (Budesonid-Formoterol) vs. 132 (2,3%) (Budesonid) >> Low dose:1,2% vs. 1,6%; >> High dose: 1,7% vs. 2,5% Abbruch wegen Exazerbation: 0,9% (Budesonid-Formoterol) vs. 1,2% (Budesonid) **Primärer Endpunkt - Wirksamkeit:** risk of an asthma exacerbation: HR 0.84; 95% CI, 0.74 to 0.94; P = 0.002; 9,2% (Budesonid-Formoterol) vs. 10,8% (Budesonid) >> results across subgroups were generally consistent with the overall results **Sekundäre Endpunkte - Wirksamkeit:** Asthma control: clinically relevant improvement −0.67 (Budesonide-Formoterol); −0.58 (Budesonid); least-squares mean [±SE], −0.08±0.01; 95% CI, −0.10 to −0.06; P<0.001 symptom-free days, fewer night-time awakenings, and the use of fewer doses of rescue medication: Budesonide–formoterol superior to budesonide **authors conclusion:** the results [...] established the noninferiority of budesonid-formoterol to budesonide with regard to the risk of serious asthma-related events in adults and adolescents with predominantly moderate-to-severe asthma; in addition, budesonid-formoterol therapy resulted in a 16.5% lower risk of asthma exacerbations than budesonide alone.	selektive Ergebnisdarstellung: unclear **Andere Biasursachen** Baseline imbalance: low Interessenkonflikte/ Sponsoring: - Astra Zeneca Studie von FDA geforder (Post-market Safety Study)	
Stempel DA. Serious Asthma	**Anzahl:** - Gesamt: n= 11751	**Primäre Endpunkte - Sicherheit:** asthmabezogene SAE (kombinierter Endpunkt): 36	**Selection bias** Randomisierung: low	**zur statistischen Auswertung:**

Zitat	Studiencharakteristika	Ergebnisse	Methdodische Qualität (nach GRADE) Verzerrungsrisiko: low/unclear/high	Kommentar
Events with Fluticasone plus Salmeterol versus Fluticasone Alone. N Engl J Med. 2016 May 12;374(19):1822-30. doi: 10.1056/NEJMoa1511049. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26949137	- Intervention: n= 5834 - Kontrolle: n= 5845 **Alter:** ≥12 years - Interventionsgruppe: 43,4±17,45 - Kontrolle: 43,4±17,28 **Low Dose:** - 100 µg fluticasone and 50 µg salmeterol - 100 µg fluticasone propionate alone - twice daily **Medium Dose:** - 250 µg fluticasone and 50 µg salmeterol - 250 µg fluticasone propionate alone - twice daily **High Dose:** - 500 µg fluticasone and 50 µg salmeterol - 500µg fluticasone propionate alone - twice daily masked DISKUS dry-powder inhaler **Dauer:** 26 Wochen **Follow up:** Tag 30, Tag 60 (telefonisch), Tag 90, Tag 120 (telefonisch), Tag 150 (telefonisch), Tag 182, Tag 189 (telefonisch) **Wo:** multicenter: Europa, Asien, Australien, Südafrika, Amerika (Nord-/Latein-) - teilweise doppelt verblindet, randomisiert **ausgewählte Einschlusskriterien:** - Alter ≥12 - diagnosis of persistent asthma for at least 1 year, PEF ≥50% of predicted normal value - using ICS or ICS with ≥1 adjunctive therapy (LABA,LTRA, theophylline) for ≥4 weeks prior to randomization (if high-dose ICS, pat. must have had ACQ-6 <1.5 at Visit 1) - or using LTRA or theophylline at a stable dose for ≥4 weeks prior to randomization (ACQ-6 score of ≥1.5, with asthma severity justifying treatment with ICS or ICS + LABA) - or using daily rescue medication in the 4 weeks prior to randomization (ACQ-6 score of ≥1.5, with asthma severity justifying treatment with ICS or ICS + LABA) - at least one asthma exacerbation requiring treatment or hospitalization within 12 mon prior to randomization.	events in 34 patients (fluticasone–salmeterol) and 38 events in 33 patients (fluticasone-only) The HR for a asthma-related SAE (fluticasone–salmeterol): 1.03 (95% CI, 0.64 to 1.66) >> fluticasone–salmeterol was shown to be noninferior to fluticasone alone (P = 0.003) asthmabezogene Todesfälle: 0 asthmabezogene Hospitalisierung: 34 patients (fluticasone–salmeterol) vs. in 33 patients (fluticasone-only); Subgruppenanalysen für Alter, ethnische Zugehörigkeit, asthmabezogene Intubationen: 0 (fluticasone–salmeterol) vs. 2 patients (fluticasone-only) jegliche SAE: 2% in beiden Gruppen Abbruch wegen AE:165/5834 (3%)(fluticasone–salmeterol) vs. 180/5845 (3%)(fluticasone-only) Abbruch wegen SAE: 29 (<1%) (fluticasone–salmeterol) vs 34 (<1%) (fluticasone-only) respiratorische SAE: 33 pat. (<1%)(fluticasone–salmeterol) vs. 38 pat. (<1%) (fluticasone-only) jegliche Todesfälle: 3 (fluticasone–salmeterol) vs.6 (fluticasone-only); none were independently adjudicated as being asthma-related Abbruch wegen Exazerbation: n.b. **Primärer Endpunkt - Wirksamkeit:** one or more severe asthma exacerbations: 480 of 5834 pat. (8%) (fluticasone–salmeterol) vs. in 597 of 5845 pat. (10%) (fluticasone-only) HR for severe asthma exacerbation in fluticason-salmeterol: 0.79 (95% CI, 0.70 to 0.89; P<0.001) when age was included as a covariate; weitere Subgruppenanalysen vorhanden **Sekundäre Endpunkte - Wirksamkeit:** rescue medication use: The mean and median number of puffs of rescue medication per day were slightly lower in the fluticasone– salmeterol group (Mean: 0,9; SE 0,018) than in the fluticasone-only (Mean: 1,09; SE 0,020) **authors conclusion:** we found that among patients with moderate-to-severe asthma, serious asthma related events occurred with similar frequency among those receiving 26 weeks of treatment with fluticason-salmeterol and those receiving fluticasone alone,	Allocation concealment: low **Performance bias** Verblindung von Teilnehmern und Personal: unclear **Detection bias** Verblindung der Ergebnisevaluation: unclear **Attrition bias** Verlust von Studienteilnehmern/ fehlende Daten: low (Drop out ausgeglichen, Gründe dokumentiert) ITT: high **Reporting bias** selektive Ergebnisdarstellung: high **Andere Biasursachen** Baseline imbalance: low Interessenkonflikte/ Sponsoring: - GSK Studie von FDA gefordert	- 11751 Pat. randomisiert - 72 haben nie das Medikament erhalten - 11679 in so genannte ITT-Analyse eingeschlossen --> Verfahren entspricht nicht der Definition einer ITT-Analsye **Verblindung:** double-blinded with respect to fluticasone–salmeterol versus fluticasone alone but not with respect to the dose of inhaled glucocorticoid Weitere Ein-/ Ausschlusskriterien siehe Studienprotokoll selektive Ergebnisauswertung: Auswertungen für alle Dosierungen gemeinsam, keine einzelnen Auswertungen der Dosierungen berichtet Subgruppenanalysen zu Alter, Kontrollstatus vorhanden

Zitat	Studiencharakteristika	Ergebnisse	Methdodische Qualität (nach GRADE) Verzerrungsrisiko: low/unclear/high	Kommentar
	ausgewählte Ausschlusskriterien: - history of lifethreatening asthma - concurrent respiratory disease, chronic obstructive pulmonary disease, tobacco use (>10 pack years); exercise-induced asthma as the only asthma-related diagnosis; respiratory infection; unstable asthma status - asthma exacerbation 4 weeks of randomization; asthma hospitalizations (>2 in the preceding 12 months) - pregnancy and lactation, concurrent disease/abnormalities, concomitant medications (β-blockers, ICS, LABA, ICS+LABA, leukotriene modifiers, anticholinergics, theophylline) **Exploratory endpoints: -** ACQ-6, rescue-free days, ungeplante Inanspruchnahme, Produktivität (AU, Schulunfähigkeit), nächtliches Erwachen	which showed the noninferiority of the fixed-dose combination to fluticasone alone. The clinical benefits of fluticason-salmeterol were significant, with a 21% lower risk of a severe asthma exacerbation among patients who received that therapy than among those who received fluticasone alone.		
Stempel DA.Safety of Adding Salmeterol to Fluticasone Propionate in Children with Asthma. N Engl J Med. 2016 Sep 1;375(9):840-9. doi: 10.1056/NEJMoa1606356. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27579634	**Anzahl:** - Gesamt: n=6250 - Intervention: n= 3107 - Kontrolle: n= 3101 **Alter:** 4-11 Jahre - Interventionsgruppe: 7,6±2,2 - Kontrolle: 7,6±2,2 **Mittlere Zeit seit Diagnose:** - Interventionsgruppe: 4±2,8 a - Kontrolle: 4±2,7 a **Low Dose:** - 100 µg fluticasone propionate + 50 µg salmeterol - 100 µg fluticasone alone - twice daily **High Dose:** - 250 µg fluticasone + 50 µg salmeterol - 250 µg fluticasone alone - twice daily Diskus devices bei Kombitherapie: fixed-dose-inhaler **Dauer:** 26 Wochen	**Primäre Endpunkte - Sicherheit:** asthmabezogene SAE (kombinierter Endpunkt): 27 (0,9%) patients in the fluticasone–salmeterol group and 21(0,7%) in the fluticasone-alone group The HR for a asthma-related SAE (fluticasone–salmeterol vs. fluticasone alone): 1.28 (95% CI, 0.73 to 2.27) >> showed noninferiority of fluticasone–salmeterol to fluticasone alone (P = 0.006) asthmabezogene Todesfälle oder Intubationen: 0-0 asthmabezogene Hospitalisierung: 27 (0,9%) (fluticasone-salmeterol) vs. 21 (0,7%) (fluticasone-alone)>> Subgruppenanalysen für Alter, ethnische Zugehörigkeit, Geschlecht jegliche SAE: 56 (1.8%) fluticasone-salmeterol vs. 54 (1.7%) fluticasone-alone Abbruch wegen SAE: 27 (<1%) fluticasone-salmeterol vs. 19 (< 1%) fluticasone-alone (s. Suppl.) Abbruch wegen Exazerbation: 34(1.1%) (fluticasone-salmeterol) vs. 35(1.1%) (fluticasone-alone) growth velocity: 2.712 cm per 6 months in the subgroup that received 100 µg of fluticasoneand 2.657 cm per 6 months in the subgroup that received 250 µg of fluticasone (difference,−0.055 cm per 6 months; 95% CI, −0.190 to 0.079)	**Selection bias** Randomisierung: low Allocation concealment: low **Performance bias** Verblindung von Teilnehmern und Personal: low **Detection bias** Verblindung der Ergebnisevaluation: unclear **Attrition bias** Verlust von Studienteilnehmern/ fehlende Daten: low (Drop out ausgeglichen, Gründe dokumentiert) ITT: high **Reporting bias** selektive Ergebnisdarstellung: high **Andere Biasursachen** Baseline imbalance: low Interessenkonflikte/ Sponsoring: GSK Studie von FDA gefordert	**zur statistischen Auswertung:** - 6250 Pat. randomisiert- 42 haben nie das Medikament erhalten- 6208 in so genannte ITT-Analyse eingeschlossen--> Verfahren entspricht nicht der Definition einer ITT-Analsye **zur Fallzahlplanung:** - Adjustierung der Fallzahl nach Interim-Analyse - Weitere Ein-/ Ausschlusskriterien siehe Studienprotokoll - Auswertung erfolgt größtenteils für low und high dose gemeinsam - Subgruppenanalysen für sekundären Endpunkt

Zitat	Studiencharakteristika	Ergebnisse	Methdodische Qualität (nach GRADE) Verzerrungsrisiko: low/unclear/high	Kommentar
	Follow up: 2 Wochen, 2 Monate, 4 Monate, 6 Monate, follow-up-Anruf ca 7d nach letzter Untersuchung **Wo:** multicenter: Europa, Asien, Australien, Südafrika, Amerika (Nord-/Latein-) doppelt verblindet, randomisiert **ausgewählte Einschlusskriterien:** - Alter: 4-11 Jahre - consistent use of asthma medication during 4 weeks before enrollment - Childhood Asthma Control Test: (range: 0–27; minimally important difference: 1.6; controlled ≥20 or uncontrolled ≤19)- a history of 1-4 asthma exacerbation in the previous 12 months **ausgewählte Ausschlusskriterien:** - history of life-threatening asthma or unstable asthma - high-dose ICS or ICS/ LABA therapy - concurrent respiratory disease, respiratory infection, exercise-induced asthma as the only asthma-related diagnosis - asthma exacerbation in the previous 4 weeks or >4 exacerbations in the previous 12 months - asthma hospitalization in the previous 4 weeks or >2 asthma hospitalizations in the previous 12 months - clinically significant uncontrolled disease, neurological or psychiatric disease or drug or alcohol abuse - use of investigational medication, drug allergy, severe hypersensitivity to cow milk proteins **Exploratorische Endpunkte - Wirksamkeit:** - symptom-free days, rescue salbutamol/albuterol use, ungeplante Inanspruchnahme, Produktivität (AU, Schulunfähigkeit)	**Primärer Endpunkt - Wirksamkeit:** one or more severe asthma exacerbations 265 patients (8.5%) (fluticason-salmeterol) vs. 309 (10.0%) (fluticasone-alone) time-to-event analysis of the first severe asthma exacerbation: (HR 0.86; 95% CI, 0.73 to 1.01)>> Subgruppenanalyse für Alter, ethnische Zugehörigkeit vorhanden **Sekundäre Endpunkte - Wirksamkeit:** Asthma control days: mean percentage 74.8% (fluticason-salmeterol) vs. 73.4% (fluticasone-alone) rescue free days: mean percentage 83.0% (fluticason-salmeterol) vs. 81.9% (fluticasone-alone) **authors conclusion:** The results of the VESTRI trial showed that salmeterol given in combination with fluticasone propionate did not result in a higher risk of severe asthma events among children 4 to 11 years of age than fluticasone alone.		
NCT01471340	k.A.	k.A.		**Informationen Clinicla-trial.gov:**

Zitat	Studiencharakteristika	Ergebnisse	Methdodische Qualität (nach GRADE) Verzerrungsrisiko: low/unclear/high	Kommentar
A Serious Asthma Outcome Study With Mometasone Furoate/Formoterol Versus Mometasone Furoate in Asthmatics 12 Years and Over (P06241 AM3) (SPIRO)	- offizieller Titel: A 26-Week Randomized, Double-Blinded, Active Controlled Study Comparing the Safety of Mometasone Furoate/Formoterol Fumarate MDI Fixed Dose Combination Versus Mometasone Furoate MDI Monotherapy in Adolescents and Adults With Persistent Asthma (Protocol No. P06241 Also Known as P202)			- This study is ongoing, but not recruiting participants. - Merck Sharp & Dohme Corp. >> Update: 27.10.2017: noch keine Ergebnisse publiziert
Study of Safety of Foradil in Patients With Persistent Asthma https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01845025	**Anzahl:** - Screening: n= 1121 randomisiert - Gesamt:n= 820 - Intervention: n= 411 - Kontrolle: n= 409 **Alter:** - Interventionsgruppe: 44,7 (16,67) - Kontrolle: 45,6 (17,02) **Weibliches Geschlecht:** - Interventionsgruppe: 69,1% - Kontrolle: 66,5% **Low Dose:** - Formoterol 12 mcg + fluticasone propionate 100 mcg **Medium dose:** - Formoterol 12 mcg + fluticasone propionate 250 mcg **High Dose:** - Formoterol 12 mcg + fluticasone propionate 500 mcg Formoterol 12 mcg one inhalation twice daily, via dry powder inhaler fluticasone propionate 100/ 250/ 500 mcg, one inhalation twice daily, via dry powder inhaler Placebo to match formoterol one inhalation twice daily via dry powder inhaler **Dauer:** 26 Wo **Follow up:** k.A. **Wo:** US Phase 4: double blind, randomized, active-controlled safety study **ausgewählte Einschlusskriterien:** - ≥ 12 Jahre	**Primärer Endpunkt:** - asthma related hsopitalization: 3/411 (Intervention) vs. 3/409 (Kontrolle) - keine weiteren Composite events **Sekundäre Endpunkte at 26 Weeks - ausgewählt:** - Asthma Exacerbations; mean (SD): 1,3 (0,62) (Intervention) vs. 1,2 (0,51) (Kontrolle) - Percentage of Days of School/Work Missed; % (SD): 0.97 (4.558) (Intervention) vs. 0.56 (1.641) (Kontrolle) - Percentage of Days With Nighttime Awakenings; % (SD): 4.55 (9.577) (Intervention) vs. 4.20 (8.956) (Kontrolle) - Percentage of Days With no Symptoms; % (SD): 79.47 (25.501) (Intervention) vs. 77.64 (28.394) (Kontrolle) - Change From Baseline in Asthma Control Questionnaire (ACQ – 6) Total Score; mean (SD): -0.65 (1.224) (Intervention) vs. -0.59 (1.094) (Kontrolle) **Sicherheit:** - AE (total): 5/411 (1.22%) Intervention vs. 9/409 (2.20%) Kontrolle - SAE (total): 10/411 (2.43%) Intervention vs. 9/409 (2.20%) Kontrolle > Atrial fibrillation: 1/411 (0.24%) Intervention vs. 0/409 (0.00%) Kontrolle > Cardiac failure congestive: 1/411 (0.24%) Intervention vs. 0/409 (0.00%) Kontrolle > Duodenal ulcer: 1/411 (0.24%) Intervention vs. 0/409 (0.00%) Kontrolle > Upper gastrointestinal haemorrhage: 0/411 (0.00%) Intervention vs. 1/409 (0.24%) Kontrolle > Pneumonia bacterial: 1/411 (0.24%) Intervention vs. 0/409 (0.00%) Kontrolle > Pneumonia: 1/411 (0.24%) Intervention vs. 1/409 (0.24%) Kontrolle	noch nicht möglich, da kein Vollpublikation vorliegt	**Informationen Clinicaltrial.gov:** - This study has been completed. - Novartis Pharmaceuticals - NCT01845025 Anmerkung ÄZQ: keine Veröffentlichung identifiziert (Stand: 02.12.2016) >> Update 21.06.2017: Ergebnisse bei clinicalTrial.gov publiziert - dort extrahiert

Zitat	Studiencharakteristika	Ergebnisse	Methdodische Qualität (nach GRADE) Verzerrungsrisiko: low/unclear/high	Kommentar
	- persistent asthma (national/ international asthma guidelines, 1 year prior enrollment) - PEF≥50% of predicted normal value - exacerbation 30d -12mo prior randomization (required systemic CS or hospitalization) **ausgewählte Ausschlusskriterien:** - life-threatening asthma episode (intubation and/or hypercapnia requiring NIV) - andere chronische oder akute Erkrankungen der Lunge (akut auch Sinus und Ohr) - History of smoking ≥ 10 pack years. - Exercise induced asthma (as the only asthma-related diagnosis) - Worsening/Unstable asthma 7d prior randomization. - exacerbation requiring systemic CS 30d prior randomization or > 4 exacerbations 12 mo preceding randomization. - ≥2 hospitalizations for > 24h for treatment of asthma 12mo preceding randomization. - hypersensitivity to beta2-agonist, sympathomimetic drug, ICS, or systemic CS or any component of the possible study treatments, incl. severe milk protein hypersensitivity. - any other mono-clonal antibody, 6mo prior randomization. - β-blockers within 1d prior to first dose of study medication. - ICS, LABA, ICS+LABA, LTRAs, leukotriene modifiers, anticholinergics, or theophylline must be discontinued prior first dose of investigational treatment. - CYP3A4 inhibitor 4we prior randomization **primäre Endpunkte:** - Number of First Occurrence(s) of Any Composite Endpoint Including Asthma-related Hospitalizations, Intubations and Deaths During the Study at 26 Weeks - composite events include asthma-related deaths, asthma-related intubations and asthma-related hospitalizations. **sekundäre Endpunkte (ausgewählt):** - Number of Asthma Exacerbations at 26 Weeks - Percentage of Days of School/Work Missed	> Tracheobronchitis: 0/411 (0.00%) Intervention vs. 1/409 (0.24%) Kontrolle > Lung neoplasm malignant: 0/411 (0.00%) Intervention vs. 1/409 (0.24%) Kontrolle > Cerebrovascular accident: 0/411 (0.00%) Intervention vs. 1/409 (0.24%) Kontrolle > Dizziness: 1/411 (0.24%) Intervention vs. 0/409 (0.00%) Kontrolle > Dyskinesia: 0/411 (0.00%) Intervention vs. 1/409 (0.24%) Kontrolle > Suicide attempt: 0/411 (0.00%) Intervention vs. 1/409 (0.24%) Kontrolle		

Zitat	Studiencharakteristika	Ergebnisse	Methdodische Qualität (nach GRADE) Verzerrungsrisiko: low/unclear/high	Kommentar
	at 26 Weeks - Symptome tags, nachts, ACQ-6,			

Anhang 6.4.2 Fixkombination aus ICS und LABA

Systematische Übersichtsarbeiten

Zitat	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Studiencharakteristika	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
Cates CJ. Combination **formoterol and budesonide as maintenance** and reliever therapy versus current best practice (including inhaled steroid maintenance), for chronic asthma in adults and children. Cochrane Database Syst Rev 2013;4:CD007313. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23633340	10	Jugendliche und Erwachsene 1. Anzahl der Pat. Mit Exazerbationen, die Hospitalisierung erfordern: **2. Anzahl der Pat. Mit Exazerbationen, die OCS erfordern**: moderate, 8 RCTs **3. tödliche schwere UAW:** low, 8 RCTs **4. schwere UAW:** low, 8 RCTs 5. Abbruch wegen UAW 6. schwere Exazerbationen (composite outcome of hospitalisation/emergency room (ER) visit/oral steroid course) 7. LuFu (PEF, FEV1) 8. Anzahl der Hübe Notfallmedikation/Tag 9. Symptome/ symptomfreie Tage 10. nächtliches Erwachen **11. Lebensqualität: n.a.**	- Datenqualität von Autoren des SR bewertet -Symptome nicht berichtet	Suchzeitraum: 2013/02 P: Adults and children with a diagnosis of chronic asthma. I: ICS and (LABA) through a single inhaler device for regular maintenance and relief C: “**current best practice”=**ICS given as regular maintenance treatment with any separate reliever inhaler S: Randomised trials of parallel group design	**160/ 4.5 µgBDF single inhaler therapy compared to current best practice for adults with asthma that is not controlled on ICS:** 2. The reduction of courses of OCS with single inhaler therapy is statistically significant (OR 0.83; 95% CI 0.70 to 0.98, n=8841; I²=0). 304/4408 participants (7%) were treated with OCS using current best practice over six months, and this translates into a number needed to treat to benefit (NNTB) of 90 (95% CI 51 to 767), to prevent one patient needing OCS over an 11-month period. 3./4. No significant difference was seen in people who suffered a fatal or non-fatal serious adverse event from the combined results of the eight trials on 8841 participants; for fatal events (Peto OR 1.95; 95% CI 0.53 to 7.21; I²=7) and for non-fatal events (OR 1.20; 95% CI 0.90 to 1.60; I²= 17%). 11. 5 studies reporting QoL had heterogeneous findings (Analysis 1.9). SALTO, SPAIN and SYMPHONIE demonstrated an improvement in the ACQ score in favour of single inhaler therapie, whilst in DE-SOLO and SOLO the direction of effect favoured current best practice. The results have not been combined in view of the heterogeneity (I2 = 68%). - 160/ 4.5 µgBDF single inhaler therapy compared to current best practice for adults with asthma that is not controlled on ICS - keine Ergebnisse für Kinder - Single inhaler therapy compared to fixed dose ICS for asthma in adults not controlled on regular ICS - Kinder und Erwachsene getrennt betrachtet	**verschieden Medikamentenregime untersucht**
Cates CJ. Combination **formoterol and**	10	Jugendliche und Erwachsene 1. Anzahl der Pat. Mit	Datenqualität von Autoren des SR bewertet	s.o.	Fortsetzung **Adults and adolescents treated with single inhaler therapy (SiT) versus maintenance inhaled cortico-**	**verschieden Medikamentenregime untersucht**

Zitat	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Studiencharakteristika	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
budesonide as maintenance and reliever therapy versus current best practice (including inhaled steroid maintenance), for chronic asthma in adults and children. Cochrane Database Syst Rev 2013;4:CD007313. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23633340		Exazerbationen, die Hospitalisierung erfordern **2. Anzahl der Pat. Mit Exazerbationen, die OCS erfordern:** high, 4 RCTs **3. tödliche schwere UAW:** moderate, 3 RCTs **4. schwere UAW:** moderate, 3 RCTs 5. Abbruch wegen UAW 6. schwere Exazerbationen (composite outcome of hospitalisation/emergency room (ER) visit/oral steroid course) 7. LuFu (PEF, FEV1) 8. Anzahl der Hübe Notfallmedikation/Tag 9. Symptome/ symptomfreie Tage 10. nächtliches Erwachen **11. Lebensqualität: n.a.** Kinder 12. Annual height gain			**steroids (ICS) with separate reliever inhaler** 2. The pooled result showed a significant reduction in the number of patients requiring a course of steroids (OR 0.54; 95% CI 0.45 to 0.64; I²=7) and with a total of 228 patients with an event on Single inhaler therapy and 387 on budesonide. 3./4. No significant difference was seen in either fatal or non-fatal serious adverse events from the combined results for fatal events (Peto OR 0.37; 95% CI 0.05 to 2.62, I²=0), and for non-fatal events (OR 0.97; 95% CI 0.73 to 1.29, I²=0). 11. The only study reporting ACQ scores was Sovani 2008 and no significant difference was found. **Children treated with single inhaler therapy (SiT) versus higher doses of inhaled corticosteroids (ICS)** 3./4. There were no fatal serious adverse events in STAY – Children and non-fatal events occurred in two out of 118 children on Single Inhaler therapy compared with five out of 106 on ICS (a non-significant reduction). 12. The mean increase in height over one year in the SiT group was 5.3 cm (range 1 to 14 cm) and in the ICS group the mean increase was 4.3 cm (range -2 to 15 cm), but the average advantage of 1 cm for SiT was statistically significant (95% CI 0.3 to 1.7 cms).	- 160/ 4.5 µgBDF single inhaler therapy compared to current best practice for adults with asthma that is not controlled on ICS - keine Ergebnisse für Kinder - Single inhaler therapy compared to fixed dose ICS for asthma in adults not controlled on regular ICS - Kinder und Erwachsene getrennt betrachtet
Kew KM. **Combination formoterol and budesonide** as **maintenance** and reliever therapy **versus combination inhaler maintenance** for chronic asthma in adults and children. Cochrane Database Syst Rev 2013;12:CD009019. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub	10	Jugendliche und Erwachsene 1. Anzahl der Pat. Mit Exazerbationen, die Hospitalisierung erfordern: na **2. Anzahl der Pat. Mit Exazerbationen, die OCS erfordern:** high, 4 RCTs 3. tödliche schwere UAW: **4. schwere UAW:** moderate, 4 RCTs 5. Abbruch wegen UAW 6. schwere Exazerbationen (composite outcome of hospitalisation/emergency room (ER) visit/oral steroid course) 7. LuFu (PEF, FEV1) 8. Anzahl der Hübe Notfallmedikation/Tag **9. Symptome/ symptom-**	Datenqualität von Autoren des SR bewertet	Suchzeitraum: 2013/11 Fragestellung: P: Adults and children - chronic asthma. I: Any dose of combined budesonide and formoterol (single inhaler) for maintenance and reliever therapy (SiT). C: Combination ICS/LABA inhalers (fluticasone/ salmeterol or budesonide/ formoterol) at a higher maintenance steroid dose than the maintenance dose in the SiT group, with additional fast-acting beta2-agonist inhaler for symptom relief. S: randomised trials of parallel-group design of at least 12	**Single-inhaler therapy (SiT) versus ICS/LABA combination inhalers at a higher ICS dose with separate SABA relief** 2. Single-inhaler therapy reduced the number of people who had an exacerbation requiring a course of oral corticosteroids (OR 0.75, 95% CI 0.65 to 0.87; I2 = 0%, P = 0.82, n=9096). 4. We could not rule out a possible increase or decrease in serious adverse events with Single-inhaler therapy (OR 0.92, 95% CI 0.74 to 1.13; I² = 0%, P = 0.98; n= 9130). 9. Moderate-quality evidence suggested a small but significant improvement with Single-inhaler therapy on the ACQ-5 (MD -0.04, 95% CI -0.07 to 0.00; I² = 3%, P = 0.31, n= 4432). 11. For AQLQ evidence of very low quality suggested a small benefit of Single-inhaler therapy compared with a higher-dose luticasone/ salmeterol combination (MD -0.06, 95% CI -0.10 to -0.02; n=2143).	- All trials included outpatients at least 12 years of age and thus were treated as adult and adolescent studies.

Zitat	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Studiencharakteristika	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
med/24343671		**freie Tage:** moderate, 2 RCTs 10. nächtliches Erwachen **11. Lebensqualität:** 1 RCT, very low		weeks' duration.		
Lasserson TJ. **Combination fluticasone and salmeterol versus fixed dose combination budesonide and formoterol** for chronic asthma in **adults and children**. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011;12. http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD004106.pub4/abstract Selektive Recherche	11	**1. Exacerbations of asthma requiring oral steroids:** moderate, 4 RCTs 2. Exacerbations of asthma requiring hospital admission. **3. Asthma-related serious adverse events:** moderate, 3 RCTs 4. Exacerbations leading to emergency department (ED) visit/ admission to hospital. **5. Mortality: l**ow, 5 RCTs **6. Quality of life:** very low, 2 RCTs 7. Diary card morning and evening peak expiratory flow (PEF). 8. Clinic spirometry (FEV1, clinic PEF, FVC). 9. Rescue medication use. **10. Symptoms:** low, 3/2 RCTs **11. Adverse events:** 12. Study withdrawal.	Datenqualität teilweise von Autoren des SR bewertet EP6: RoB vorhanden, Heterogenität zu stark für Pooling, keine präzise Aussage möglich EP10: RoB vorhanden, Effektschätzer schneidet Nullwert EP11: RoB vorhanden, Effektschätzer schneidet Nullwert	P: adults and children with a diagnosis of chronic asthma. I: ICS fluticasone (FP) and LABA salmeterol (SAL) C: ICS (BUD) and LABA formoterol (F). only included studies where both preparations were delivered in one inhaler device. S: randomised controlled trials (RCTs) with a parallel design, as the minimum wash-out period of ICS has not been adequately established which precludes the inclusion of crossover trials	1. Treatment with FP/SAL led to a slightly lower odds of experiencing an exacerbation requiring OCS treatment compared with BUD/F, although the wide confidence interval meant that this could have been a chance finding (OR 0.89, 95% CI 0.74 to 1.07, P = 0.22, I^2=0%, n=4949 Erwachsene). With an assumed control group rate of 106 per 1000 over six months in the BUD/F group, between 81 and 113 per 1000 participants given FP/SAL would experience an exacerbation. 3. The risk of an asthma-related SAE was higher with FP/SAL but the CI was wide and the overall result was not statistically significant (N = 4879; OR 1.47, 95% CI 0.75 to 2.86, P = 0.26; I^2=29%). Based on an assumed control group rate of seven per 1000 over six months in the BUD/F groups, between five and 20 people per 1000 given FP/SAL would experience a serious adverse event. 5. COMPASS reported one death in the FP/SAL group and no deaths in the BUD/F group, and there were no other deaths in any of the studies. 6. Two studies assessed quality of life with AQLQ. However, differences in the way that this outcome was measured in the studies (mean differences in COMPASS, and the number of participants achieving clinically meaningful change in Busse 2008) precluded us from combining their data. No statistically significant differences between the treatments were reported in either study. 10. There was no significant difference between treatments in the mean change in symptom scores (3 studies, n = 3464; -0.02, 95% CI -0.6 to 0.03; I^2=0%), and also in the mean change in symptom-free days (2 studies, n = 3027; 1.25 days, 95% CI -1.18 to 3.67; I^2=0%). 11. The odds of experiencing any adverse event were similar between FP/SAL and BUD/F (three studies, N = 3547; OR 1.00, 95% CI 0.88 to 1.15;I^2=0) - Differences between treatments in the odds of headache (OR1.08, 95% CI 0.82 to 1.43), candidiasis (OR 1.64, 95% CI 0.68 to 4.00), upper respiratory tract infec-	Passt nur indirekt: **Vergleich zweier Fix-Kombinationen: Fluticason/Salmeterol vs. Budesonid/Formoterol** We only included studies where both preparations were delivered in one inhaler device. **Subgruppenanalyse:** - Alter - Schweregrad **Sensitivitätsanalyse:** - RoB - Dosis - Inhalationssystem

Zitat	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Studiencharakteristika	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
					tion (OR 1.09, 95% CI 0.81 to 1.47), dysphonia (OR 1.45, 95% CI 0.87 to 2.43) and throat irritation did not differ significantly between treatments.	
Chauhan BF. Addition of long-acting beta2-agonists to inhaled corticosteroids for chronic asthma in **children**. Cochrane Database Syst Rev 2015;11:CD007949. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26594816	10	LABA+ICS vs. ICS in gleicher Dosis **Exazerbationen, die orale CS erfordern -** moderate 1. ohne Differenzierung des Inhaltionssystems: 12 RCTs 1.1 fixe Inhaltion: 6 RCTs 1.2. vs. freie Inhaltion: 6 RCTs LABA+ICS vs ICS in höher Dosis **Exazerbationen, die orale CS erfordern -** moderate 2. ohne Differenzierung des Inhaltionssystems: 3 RCTs 2.1. fixe Inhaltion: 2 RCTs 2.2 vs. freie Inhaltion: 1 RCTs	Datenqualität von Autoren des SR bewertet	Siehe Stufe 3	LABA+ICS vs. ICS in gleicher Dosis 1. n= 1669; RR = 0.95; 95% CI 0.70, 1.28 1.1. n= 1227; RR = 0.99; 95% CI 0.66, 1.47 1.2. n= 442; RR = 0.90; 95% CI 0.57, 1.42 LABA+ICS vs ICS in höher Dosis 2. n= 581; RR = 1.69; 95%CI 0.85, 3.32 2.1. n= 461; RR = 2.05; 95%CI 0.72, 5.82 2.2. n= 120; RR = 1.43; 95%CI 0.58, 3.50 >> narrative Zsf. der Subgruppenanalysen 1.1/1.2 Airway obstruction as determined by baseline mean FEV1, dose of ICS, dose of LABA, type of LABA, use of single versus separate inhaler(s) to deliver LABA and ICS and trial duration did not influence the magnitude of response. 2.1/2.2 Dose of ICS, dose of LABA, type of LABA, use of single versus separate inhaler(s) to deliver LABA and ICS and trial duration did not influence the magnitude of response.	- **Subgruppenanalyse** zu Fix-Kombination durchgeführt - RR < 1 zugunsten ICS+LABA statt ICS allein
Chauhan BF. Addition to inhaled corticosteroids of long-acting beta2-agonists versus anti-leukotrienes for chronic asthma. Cochrane Database Syst Rev 2014;1:CD003137. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24459050	11	1.Anzahl der Pat. Mit einer oder mehr **Exazerbationen**, startifiziert nach Inhalationssystem (frei vs. fix) - moderate, 7 RCTS 2. **schwere UAW** stratifiziert nach Inhalationssytem (frei vs. Fix) - moderate, 9 RCTs	- EP1: Heterogenität hoch - EP2: Effektschätzer schneidet Nullwert	Siehe Stufe 3	1. Use of a single inhaler to deliver LABA + ICS appeared to provide significantly greater protection against exacerbations compared with LTRA + ICS (RR 0.64, 95% CI 0.45 to 0.91) versus use of two separate inhalers (RR 1.06, 95% CI 0.80 to 1.41), yet because of the wide confidence interval around each estimate, no statistically significant difference in the magnitude of effectwas noted between subgroups of trials using a single inhaler versus two separate inhalers (Chi^2 = 2.69, df = 1 (P value 0.10), I^2 = 62.9%). 2. The RR of SAE was 0.77 (95%CI 0.31 to 1.90) in the four studies using a single inhaler to deliver LABA + ICS compared with LTRA + ICS, and the RR was 1.43 (95% CI 1.04 to 1.96) in the five studies in which LABA + ICS were delivered by separate inhalers. The difference between the two subgroup estimates did not reach statistical significance (subgroup differences: Chi^2 = 1.59, df = 1 (P value 0.21), I^2 = 37.2%).(Post-hoc-Analyse)	- **Subgruppenanalyse** - für einzelne und kombinierte Inhalationssysteme - Typ und Dosis der LTRA/ICS - Studiendauer Authors' Conclusion: These findings would support the use of a single inhaler as the preferred device for delivery of LABA + ICS.
Cates CJ. Combination formoterol and in-	8	**Erwachsene:** 1. Exacerbations: 1.1. requiring hospitalisation	**Budesonide/formoterol as reliever in asthma with**	Suchzeitraum: 2009/04 P: Adults and children with a diagnosis of chronic asthma.	**Budesonide/formoterol as reliever in asthma with ICS and LABA maintenance therapy compared to terbutaline as reliever:**	- Fixkombi ICS+Formoterol vs. SABA als Bedarf

Zitat	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Studiencharakteristika	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
haled steroid versus beta2-agonist as relief medication for chronic asthma in adults and children. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009;1. http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD007085.pub2/abstract		1.2. requiring OCS: moderate, 2 RCTs 1.3 not otherwise specified 3. Serious adverse events (mortality and lifethreatening events), low, 2 RCTs 4. Clinic spirometry Fixed Expiratory Volume in one second (FEV1) 5. Diary card morning and evening peak expiratory flow (PEF) 6. Number of rescue medication puffs required per day 7. nächtliches Erwachen: low. 2 RCTs 8. Quality of life 9. Adverse events 10. Study withdrawal **Kinder:** 1. Exacerbations: 1.1. requiring hospitalisation 1.2. requiring OCS: 1.3 not otherwise specified 3. Serious adverse events (mortality and lifethreatening events): low 1 RCT 4. Clinic spirometry Fixed Expiratory Volume in one second (FEV1) 5. Diary card morning and evening peak expiratory flow (PEF) 6. Number of rescue medication puffs required per day 7. nächtliches Erwachen: low, 1 RCT 8. Quality of life 9. Adverse events 10. Study withdrawal	**ICS and LABA maintenance therapy compared to terbutaline as reliever:** Erwachsene: gilt für alle EP: Fragestellung nur indirekt zur eMpfehlung passend EP3: gepoolter effektschätzer schneidet Nullwert EP7: mäßige Heterogenität EP8/9 sind nicht berichtet Kinder: EP3: niedrige Fallzahl	I: combined formoterol and ICS through a single inhaler device for relief of symptoms. 1.As needed, in addition to regular maintenance therapy with combination iICS and LABA (i.e. as needed and regular combination therapy). 2. As needed, in addition to regular maintenance therapy with ICS only (i.e. as needed combination therapy and regular ICS). 3. As needed only (i.e. combination therapy used without maintenance treatment). C: prescribed RABA such as terbutaline, salbutamol or formoterol alone, given on an as needed basis S: Randomised trials of parallel group design	Erwachsene: 1.2. The combined results from these two studies show a reduction in the number of patients needing oral corticosteroids with single inhaler therapy, Odds Ratio 0.54 (95% CI 0.44 to 0.65; I^2=0, n=3838). This translates into a number needed to treat over 12 months of 15 (95% CI 13 to 21) in order to prevent one patient being treated with OCS. 3. The combined data on adults with all cause serious adverse events did not show a significant difference between budesonide/formoterol and terbutaline as reliever, Odds Ratio 1.04 (95% CI 0.79 to 1.36; I^2= 0, n=3854). There were four deaths in 1,940 patients on terbutaline from the two studies and one death in 1,914 patients on budesonide/formoterol, giving a pooled Odds Ratio of 0.34 (0.05 to 2.14, I^2=0, n=3854) for all cause fatal serious adverse events. There were no patients recorded as having an asthma-related fatal event on budesonide/formoterol and one patient on terbutaline. 7. Overall the pooled risk difference was -3.16% nights with awakenings (95% CI -4.64 to -1.69, I^2=45%, n=4079). Kinder: 1.2. The number of children with exacerbations requiring OCS were not reported in the paper. 3. Children with serious adverse events of any cause were significantly less with budesonide/formoterol as reliever, (two events in contrast to 16 events with fixed dose budesonide/formoterol and terbutaline as reliever, odds ratio 0.11 (95% CI 0.02 to 0.48). No fatal events were reported in children. 7. Change in percentage nights with awakenings is reported as a significant reduction in the adjusted mean difference in favour of budesonide/formoterol. However this represents 2.4% nights with awakenings on budesonide/ formoterol and 4.4% on terbutaline, and the baseline difference between groups is the same size (12.8% and 10.8% respectively).	**weitere Medikamentenvergleiche:** - Budesonide/ formoterol as reliever in mild asthma with no maintenance therapy - Budesonide/ formoterol as reliever in asthma with ICS maintenance therapy >> Auswertung bei Bedarf
Cates CJ. Combination formoterol and inhaled steroid	9	**Erwachsene:** 1. Exacerbations: 1.1. requiring hospitalisation **1.2. requiring OCS:** mod-	EP 1.2: nur eine Studie betrachtet, gepoolter Effektschätzer sehr nah am Nullwert	Suchzeitraum: 2009/05 P: Adults and children with a diagnosis of chronic asthma. I: This review included studies	**Fortsetzung** **Budesonide/formoterol as reliever in asthma with ICS and LABA maintenance therapy compared to formoterol as reliever:**	- Fixkombi ICS+Formoterol vs. Formoterol als Bedarf - nur Erwachsene

Zitat	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Studiencharakteristika	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
versus beta2-agonist as relief medication for chronic asthma in adults and children. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009;1. http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD007085.pub2/abstract		erate, 1 RCT 1.3 not otherwise specified **3. Serious adverse events (mortality and lifethreatening events):** moderate, 1 RCT 4. Clinic spirometry Fixed Expiratory Volume in one second (FEV1) 5. Diary card morning and evening peak expiratory flow (PEF) 6. Number of rescue medication puffs required per day **7. nächtliches Erwachen: low. 2 RCTs** 8. Quality of life 9. Adverse events 10. Study withdrawal	EP3: gepoolter effektschätzer schneidet Nullwert	which assessed the effects of using a combined formoterol and ICS delivered through a single inhaler device for relief of symptoms. - As needed, in addition to regular maintenance therapy with combination iICS andLABA (i.e. as needed and regular combination therapy). - As needed, in addition to regular maintenance therapy with ICS only (i.e. as needed combination therapy and regular ICS). 3. As needed only (i.e. combination therapy used without maintenance treatment). C: prescribed fast-acting beta2-agonist such as terbutaline, salbutamol or formoterol alone, given on an as needed basis S: Randomised trials of parallel group design were included in the review.	1.2. Asthma exacerbations requiring oral corticosteroids were not reported but could be calculated by subtracting the number of patients with admissions/ER visits from the total number with exacerbations. This represented a significant reduction using budesonide/ formoterol as reliever from 120 to 89 patients (OR 0.74 95% CI 0.56 to 0.99, n=2244). 3. There were 16 patients in the budesonide/formoterol arm in comparison to 23 in the formoterol arm with serious adverse eveents leading to hospitalisation, odds ratio 0.71 (95% CI 0.37 to 1.35, n=2244). Non-fatal serious adverse events relating from any cause were not significantly different, budesonide/formoterol 70 participants and formoterol 55 participants, odds ratio 1.33 (95%CI 0.92 to 1.91, n=2244).Ther was one fatal serious adverse event on budesonide/ formoterol and one on formoterol, neither was reported as due to asthma. The results [...] and night awakenings were very similar to the findings when budesonide/formoterol was compared to terbutaline, with clinically small, but statistically significant advantages for budesonide/formoterol as reliever. Again the difference in asthma control days was not statistically significant.	betrachtet **weitere Medikamentenvergleiche:** - Budesonide/formoterol as reliever in mild asthma with no maintenance therapy - Budesonide/formoterol as reliever in asthma with ICS maintenance therapy >> Auswertung bei Bedarf

Von Autoren eingebrachte Literatur

Zitat	Bewertung	Extraktion
Turner S, Richardson K, Murray C, et al. Long-Acting β-Agonist in Combination or Separate Inhaler as Step-Up Therapy for Children with Uncontrolled Asthma Receiving Inhaled Corticosteroids. J Allergy Clin Immunol 2017; 5(1):99-106.e3. DOI:	**Kohortenstudie** Patientencharakteristika beschrieben: ja ausbalanciert zwischen den Gruppen: teilweise Drop-out beschrieben/Consort-Diagramm: ja Statistische Methoden beschrieben: ja angewendete Methoden und Definitionen beschrieben (z. B. Schmerzskala, Defini-	**OBJECTIVE:** - to compare the effectiveness of a LABA added as an FDC inhaler, and as a separate inhaler, in children with uncontrolled asthma. **METHODS:** - Two UK primary care databases were used to create a matched cohort study with a 2-year follow-up period. - children prescribed their first step-up from ICS monotherapy. - Two cohorts formed for children receiving an

Zitat	Bewertung	Extraktion
10.1016/j.jaip.2016.06.009. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27421902.	tion von Schmerz, Messmethoden etc.): ja potentielle Confounder erhoben: ja Limitationen/Confounder diskutiert: ja Interessenkonflikte/Sponsoring beschrieben: ja, - funded by the Respiratory Effectiveness Group (a not-for-profit initiative; supported by Pharmaceutical or medical company)	add-on LABA as an FDC inhaler, or a separate LABA inhaler. - Matching variables and confounders were identified by comparing characteristics during a baseline year of follow-up. Outcomes were examined during the subsequent year. - The primary outcome was an adjusted odds ratio for overall asthma control (defined as follows: no asthma-related hospital admission or emergency room visit, prescription for oral corticosteroids or antibiotic with evidence of respiratory consultation, and £2 puffs of SABA daily). **RESULTS:** - 1330 children in each cohort (mean age 9 years; 59% male). - In the separate ICSDLABA cohort, the odds of achieving overall asthma control were lower (adjusted odds ratio, 0.77 [95% CI, 0.66-0.91]) compared with the FDC cohort. **CONCLUSION:** small but significant benefit in achieving asthma control from an add-on LABA as an FDC, compared with a separate inhaler and this supports current guideline recommendations.

Anhang 6.5 Stufe 4

Systematische Übersichtsarbeiten

Zitat	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Studiencharakteristika	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
Chauhan BF. Addition to **inhaled corticosteroids of long-acting beta2-agonists versus anti-leukotrienes for** chronic asthma. Cochrane Database Syst Rev 2014;1:CD003137. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24459050	11	**1. Exazerbationen, die systemische CS erfordern:** high; 1 RCTs Ausführliche extraktion siehe Stufe 3	Bewertung der Datenqualität teilweise von Autoren des SR durchgeführt EP7: CI des gepoolten Effektschätzers schneidet Nullwert	Suchzeitraum2012/12 P: Kinder und Erwachsene mit mildem bis moderatem Asthma I/C:: LABA vs. LTRA als Zusatz zu niedrig bis mitteldosiertem ICS	Ausführliche Extraktion siehe Stufe 3 <u>Subgruppenanalyse ICS mitteldosiert:</u> RR 0,85 (95%KI 0,67; 1,08); 1 RCT, n= 1452, zugunsten ICS+LABA	
Ducharme FM. Addition of long-acting beta2-agonists to inhaled corticosteroids versus same dose inhaled corticoster-oids for		Ausführliche Extraktion siehe Stufe 3	Datenqualität Subgruppenanalyse 1: moderat - Direktheit: unklarheit der Altersgruppen Datenqualität Sub-		<u>Subgruppenanalysen :</u> 1. mitteldosiertes ICS + LABA vs. mitteldosierten ICS Monotherapie: Exazerbationen, die eine Behandlung mit OCS erfordern (POR 0,68 (95% KI 0,48; 0,97) I² = 0%, 6 RCTs, n = 1076), zugunsten Kombinationstherapie; Datenwqua-	

Zitat	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Studiencharakteristika	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
chronic asthma in adults and children. Cochrane Database of Systematic Re-views 2010;5. http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD005535.pub2/abstract			gruppenanalyse 2: niedrig - Direktheit: unklarheit der ICS-Dosierung - Effektschätzer schneidet Nullwert, niedrige Fallzahl		lität moderat 2. Kinder und Jugendlichen ohne Differenzierung der Höhe der ICs-Dosis: - Exazerbationen, die eine Behandlung mit OCS erfordern: (RR 0,88 (95% KI 0,58; 1,39) 6 RCTs, n = 604; I² = 0%), Datenqualität niedrig	
Chauhan BF. Addition of **anti-leukotriene agents to inhaled corticosteroids** in **children with persistent asthma.** Cochrane Database Syst Rev 2013;10:CD009585. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24089325	11	**1.Anti-leukotrienes and ICS (step 3) versus the same dose of ICS (step 2)** **1.1. Anzahl der Pat. mit einer oder mehr Exazerbationen, die OCS erfordern:** 1 RCT, low 1.2. Exazerbationen (Hospitalisierung, RST- Besuche) erfordern 1.3. Klinische Parameter - LuFu (FEV1, PEFR) - **Asthmasymptome -na** - Notfallmedikation (Beta-2-Agonisten) - Tage ohne Symptome - Tage ohne Notfallmedikation - nächtliches Erwachen - **Lebensqualität- na** 1.4. Biologische Marker (Eosinophile in Blut und Sputum, FeNO, Leukotriene) **1.5. UAW:** 1 RCT, moderate **1.6. schwere UAW:** 1 RCT, moderate 1.7. Therapieabbrüche	Datenqualität teilweise von Autoren des SR bewertet - keine Studien zu LQ und Symptomen identifiziert - Basis für UAW/ schwere UAW: 1 Studie - 1.5. Abwertung der Präziusion weil Effektschätzer Nullwert für alle UAW schenidet - 1.6. Präzision -1 weil geringe fallzahl betrachtet	2013/01	**1.Anti-leukotrienes and ICS (step 3) versus the same dose of ICS (step 2)** 1.1 There was no statistically significant group difference in the only trial reporting the risk of children (aged six to 14 years) with exacerbations requiring oral corticosteroids over 12 weeks. There were eight children with an exacerbation on anti-leukotrienes, 10 on placebo, and one child who had an exacerbation on both treatments (N = 268 participants; (RR) 0.80, 95%CI 0.34 to 1.9). 1.5/1.6. Based on only one trial, there were no reported serious adverse effects or death in either treatment group. The only trial reporting each of the following outcomes observed no group difference in overall adverse effects (N = 270; OR 0.87, 95%CI 0.62 to 1.23); upper respiratory tract infections (N = 270 ; OR 0.85, 95% CI 0.46 to 1.54); headache (N = 270; OR 1.02, 95% CI 0.55 to 1.88); nausea (N = 270; OR 0.39, 95%CI 0.07 to 2.00); and elevated liver enzymes (N = 270; OR 1.96, 95% CI 0.18 to 21.70).	**Übergang von Stufe 3 zu 4** **Stufe 3: LTRA + ICS bei Kindern und Jugendlichen mit persistierendem Asthma** drei Therapieregime ausgewertet, daher in zwei Tabellenzeilen dargestellt **keine Studien zu 3. Medikamenten-regim:** Anti-leukotrienes and tapering dose of ICS (step 3) versus a tapering dose of ICS (step 3) **Subgruppenanalysen** 1. Tadesdosis ICS 2. Alter 3. Schwere der Atemwegsobstruktion 4. Art des LTRA 5. Dauer der Intervention 6. Funding **Sensitivitätsanalyse** 1. Publikatuionsstatus 2. methodische Qualität

Zitat	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Studiencharakteristika	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
						>> nicht durchgeführt
Chauhan BF. Addition of long-acting beta2-agonists to inhaled corticosteroids for **chronic asthma in children**. Cochrane Database Syst Rev 2015;11:CD007949. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26594816	10	ICS+ LABA vs. ICS in gleicher Dosis 1. **Anzahl von Asthmaexazerbationen** (Erfordernis oraler CS): moderate; 12 RCTs 2. **Hospitalisierung wegen Asthmaexazerbation:** moderate; 6 RCTs 3. RST-Besuche 4. Lungenfunktion **5. Symptome:** moderate; 6 RCTs **6. Lebensqualität:** low; 4 RCTs 7. Notfallmedikation (SABA) 8. nächtliches Erwachen 9. Entzündungsparameter im Blut oder Sputum 10. **UAW:** moderate; 15 RCTs **11. schwere UAW:** moderate; 16 RCTs ICS+LABA vs. ICS in steigender Dosis **1. Anzahl von Asthmaexazerbationen** (Erfordernis oraler CS): moderate; 3 RCTs **2. Hospitalisierung wegen Asthmaexazerbation:** moderate; 4 RCTs 3. RST-Besuche 4. Lungenfunktion **5. Symptome**: moderate; 3 RCTs **6. Lebensqualität** -k.A 7. Notfallmedikation (SABA) 8. nächtliches Erwachen 9. Entzündungsparameter im Blut oder Sputum **10. UAW:** high; 6RCTs **11. schwere UAW**: modera-	Datenqualität teilweise von Autoren des SR bewertet Stufe 2 zu 3 - EP5/6: oft Unklares RoB - EP 6: Effektschätzer schneidet Nullwert - LQ für Stufe 3 nicht berichtet Stufe 3 - EP 5: Effektschätzer schneidet Nullwert *Subgruppenanalyse EP 1 (ICS mitteldosiert):low; Effekschätzer schneidet Nullwert, keine Heterogenität bestimmbar)* *Subgruppenanalyse EP 1 (ICS niedrigdosiert): moderare; Effekschätzer schneidet Nullwert*	Suchzeitraum: 2015/01 P: Children and adolescents 2 - 18 y; persistent asthma on daily ICS therapy for at least four weeks before study entry. I: LABA (salmeterol or formoterol) vs. placebo administered daily for at least four weeks: - with the same ICS dose; or - with an increased dose of ICS.	ICS+ LABA vs. ICS in gleicher Dosierung 1./2. Zwischen der Gruppe, die ICS kombiniert mit LABA erhielten und der Gruppe, die nur ICS in der gleichen Dosis erhielten, unterschied sich weder die Anzahl der Kinder, die eine Asthmaexazerbation mit der Notwendigkeit der Gabe von systemischen Glukokortikoiden hatte (RR 0.95, 95% CI 0.70 to 1.28, N = 1669; I²=0) noch die Anzahl der Kinder mit Exazerbationen, die eine Hospitaliserung erforderte signifikant (RR 1.74, 95% CI 0.90 to 3.36, N = 1292; I²=0%). ***Subgruppenanalysen:*** *ICS niedrigdosiert + LABA vs ICS niedrigdosiert:* *1. RR 0.96 (95%CI 0.67, 1.37) n= 1376, 8 RCTs, I²= 0% (moderate Datenqualität)* *ICS mitteldosiert + LABA vs.ICS mitteldosiert* *1. RR 0.89 (95%CI 0.48, 1.64) n= 270, 3 RCTs, niedrige Datenqualität)* *ICS hochdoseit + LABA vs ICS hochdosiert* *Keine Studien identifiziert* 5. The addition of LABA did not result in significant group differences for the following outcomes: change in mean symptomscores (SMD-0.07, 95%CI -0.17 to 0.04, six studies, n= 1653), change in nighttime symptom scores (MD - 0.03, 95%CI -0.07 to 0.02, N= 534). 6. The addition of LABA did not result in significant group differences for change in paediatric asthma quality of life (MD -0.02, 95% CI - 0.14 to 0.10, N = 668). 10/11. Es gab keinen signifikanten Unterschied für das Auftreten von UAW jeglicher Art (RR 1.04, 95%0.98 to 1.10, 15 studies, N = 3284) und schwerer UAW (RR 1.17, 95% CI 0.75 to 1.85, N = 4021). ICS+ LABA vs. ICS in höherer Dosierung 1./2. Zwischen der Gruppe, die ICS kombiniert mit LABA erhielten und der Gruppe, die nur ICS, jedoch in höherer Dosis erhielten unterschied sich weder die Anzahl der Kinder, die eine Asthmaexazerbation mit der Notwendigkeit der Gabe von systemischen Glukokortikoiden hatte (RR 1.69, 95% CI 0.85 to 3.32, N = 581 (*ICS der Kontrollgruppe niedrig-doseirt*)) noch die Anzahl der Kinder mit Exazerbationen, die eine Hospita-	**Übergang Stufe 3 zu 4** - Stufenschema für Kinder zugeordnet **Subgruppenanalysen:** - Dosis ICS /Dosis LABA - Typ LABA - Kombi/Single-Inhaler - Studiendauer **Sensitivitätsanalysen** - Funding, Publikationsstatus **Symptome mit verschiedenen EP ausgewertet:** - mean symptom score - nighttime symptoms - % symptom-free day - % symptom-free nights - % days without bronchodilator use - change in nighttime awakening - % nights with awakening - % change in awakening-free nights - change in rescue medication-free days - % change in asthma control days - **ggf. relevantes Ergebnis:** Senkung der SABA-

Zitat	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Studiencharakteristika	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
		te; 7 RCTs			liserung erforderte signifikant (RR 1.90, 95% CI 0.65 to 5.54, N = 1008). *--> keine weiteren Subgruppenanalysen für ICS-Dosis vorhanden* 5. There was no statistically significant group difference in change in daytime asthma symptom score (MD 0.01 L, 95% CI -0.20 to 0.23, N = 329) and change in nighttime asthma symptom score (MD 0.01 L, 95% CI -0.20 to 0.23, N = 329). 10. Es gab keinen signifikanten Unterschied für das Auftreten von UAW jeglicher Art (RR 1.01, 95% CI 0.92 to 1.10, N= 1254). 11. Die Daten zeigen keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich schwerer UAW (RR 1.54, 95%CI 0.81 to 2.94, N= 1343).	Notfallmedikation am Tag (MD -0.07 puffs/d, 95% CI -0.11 to -0.02, 7 studies, N =1798) und in der Nacht (MD -0.08 puffs/d, 95% CI -0.13 to -0.03, 3 studies, N = 672)

Anhang 6.5.1 Langwirksame Anticholinergika

Systematische Übersichtsarbeiten: Erwachsene

Zitat	Suchzeitraum	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
Anderson DE. Long-acting muscarinic antagonists (LAMA) added to inhaled corticosteroids (ICS) versus the same dose of ICS alone **for adults** with asthma. Cochrane Database Syst Rev 2015;8:CD011397. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26301488	2015/04	11	**1. Exazerbationen, die orale CS erfordern** - high, 4 RCTs **2. Lebensqualität** - high, 4 RCTs **3. Schwere UAW** - low, 5 RCTs 4. Exazerbartionen, die Hospitalisierungen erfordern 5. LuFu (FVC, FEV1) **6. Asthmakontrolle (ACQ)** - moderate, 3 RCTs **7. UAW** - low, 5 RCTs	Datenqualität von Autoren des SR bewertet	**LAMA+ ICS vs. ICS allein bei unkontrolliertem Asthma** 1. LAMA reduced the odds that participants would need to take oral corticosteroids (OCS) for an exacerbation of asthma compared with those for ICS alone (OR 0.65, 95% CI 0.46 to 0.93;n = 2277; I2 = 0%). 2. Scores on the Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ)were slightly higher for those taking a LAMA than for those continuing on ICS alone, but confidence intervals showed benefit for both treatments and were not within the range of the scale's established minimal clinically important difference (MCID) of 0.5(MD0.05, 95% CI -0.03 to 0.12; n = 1713; I2 = 0%). 3. People who were taking LAMA reported fewer serious adverse events, but the pooled effect was too inconsistent and im-	LAMA+ ICS vs. ICS allein - Erwachsene **Subgruppenanalysen:** - Therapiedauer - Dosis der ICS - Dosis und Typ des LAMA **Sensitivitätsanalysen:** - Blinding - unpublizierte Daten **eingeschlossene Studien:** NCT01340209 NCT01316380 NCT01172821 NCT01172808 NCT00350207

Zitat	Suchzeitraum	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
					precise to suggest a definitive benefit over ICS alone (OR 0.60, 95% CI 0.23 to 1.57; n = 2562; I2 = 59%). 6. Participants taking LAMA add-on improved slightly more on the Asthma Control Questionnaire (ACQ) than those taking ICS alone, but confidence intervals for the effect showed no difference and heterogeneity was significant (MD -0.08, 95% CI -0.19 to 0.03;n = 1916; I2 = 72%). 7. People taking LAMA add-on did not have a significantly different number of adverse events of any kind compared with those given ICS alone (OR 0.95, 95% CI 0.80 to 1.14; n = 2562; I2=0%).	
Rodrigo GJ. What is the role of tiotropium in asthma?: a systematic review with meta-analysis. Chest 2015;147(2):388-96. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25322075	2014/09	8	1. PEF 2. FEV1 **3. AQLQ:** high, 4 RCTs **4. ACQ:** high., 8 RCTs **5. Anzahl der Patienten mit mindestens einer Exazerbation:** high., 6 RCTs **6. schwere UAW:** moderate, 10 RCTs **7. UAW:** moderate, 9 RCTs 8. Anzahl der symptomfreien Tage 9. Nofallmedikation 10. Therapieabbrüche	- Egger Regressionstest durchgeführt aber Ergebnis nicht berichtet, dafür nach grauer Literatur gesucht, keine Abwertung - EP6/7: Effektschätzer schließt Null-Wert ein	**1. Tiotropium + ICS vs. ICS allein (mildes bis moderates Asthma)** 3./4. Tiotropium significantly improved AQLQ (MD = 0.07; 95%CI 0.01 to 0.13; P < 0.03; I²= 0; n=1656) and ACQ-7 (MD= -0.14; 95%CI -0.19 to -0.09; P < 0.00001; I²=22%; n=2633) total scores from baseline, although these improvements and their CIs did not achieve the MCID. However, tiotropium showed a greater likelihood of achieving an MCID in ACQ-7 (66.3% vs 60.2%), with an NNTB of 16. 5. Tiotropium produced a significant decrease in the number of patients with at least one episode of asthma exacerbation compared with ICS monotherapy (10.5% vs 13.3%), with an NNTB of 36 (RR=0.74 95% CI 0.57 to 0.95, p<0,02; I²=0; n=2466). 6./7. There were no significant differences in [...], AEs (34.6% vs 34.6%; RR= 0.90; 95%CI 0.75 to 1.07; I²= 0; p=0.22;n=2674) and SAEs (1.9% vs 2.1%; RR 0.80; 95%CI 0.49 to 1.30; I²= 24; p=0.37;n=3,093).	zurückgestellt: aktuellerer Cochrane-Review mit besserer AMSTAR-Bewertung 3 verschiedene Medikamentenregime betrachtet (3x in MASTER verortet, jeweils unter thematisch passendem Cochrane Review) - Jugendliche >12J. und Erwachsene gemeinsam ausgewertet - mildes und moderates Asthma gemeinsam ausgewertet - Symptomfreie Tage nicht erfasst, weil ACQ als übergeordneter Parameter der Asthmakontrolle als EP erfasst **eingeschlossene Studien:** Peters et al Bateman et al BI 205.464 BI 205.420 Vogelberg et al Beeh et al BI 205.442 BI 205.418 BI 205.419 BI 205.444 --> in RefID Anderson 2015 nur Vogelberg 2014 ausgeschlossen, weil Jugendliche betrachtet

Zitat	Suchzeitraum	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
Evans DJ. Long-acting muscarinic antagonists (LAMA) added to inhaled corticosteroids (ICS) versus higher dose ICS **for adults** with asthma. Cochrane Database Syst Rev 2015;7:CD011437. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26196545	2015/04	11	**1. Exazerbationen, die orale CS** erfordern - low; 1 RCT **2. Lebensqualität** - low; 1 RCT **3. Schwere UAW** - low; 1 RCT 4. Exazerbartionen, die Hospitalisierungene erfordern 5. LuFu (FVC, FEV1) **6. Asthmakontrolle (ACQ)** - low, 1 RCT **7. UAW** - n.a.	Datenqualität von Autoren des SR bewertet	**LAMA+ ICS vs. ICS in höherer Dosierung bei unkontrolliertem Asthma** 1. Fewer people taking a LAMA add-on had an exacerbation requiring treatment with oral steroids compared with people taking double dose ICS (OR 0.57, 95% CI 0.22 to 1.43), but the confidence intervals did not exclude the possibility that doubling ICS was better. 2. People treated with LAMA add-on were not found to have a different quality of life compared with those treated with an increased dose of ICS (MD in change from baseline 0.10, 95% CI − 0.07 to 0.27). 3. The confidence intervals were too wide to determine if there was a difference in the number of people who experienced serious adverse events (SAEs) whilst taking a LAMA add-on compared with an increased dose of ICS (OR 1.00, 95% CI 0.20 to 5.09). 6. Asthma control was found to be slightly improved in people taking a LAMA add-on compared with those taking an increased dose of ICS (MD in change from baseline − 0.18, 95% CI − 0.34 to − 0.02). 7. The published article (Peters 2010) reports that people taking the double dose of ICS had a higher number of unscheduled visits for asthma symptoms and events for which urgent care was needed compared with people taking a LAMA.	- Erwachsene - nur eine Studie identifiziert, kein Pooling erfolgt **Subgruppenanalysen**: - Therapiedauer - Dosis der ICS - Dosis und Typ des LAMA **Sensitivitätsanalysen:** - Blinding - unpublizierte Daten - Cross-over-Design
Kew KM. Long-acting muscarinic antagonists (LAMA) added to inhaled corticosteroids (ICS) versus addition of long-acting beta2-agonists (LABA) for **adults** with asthma. Cochrane Database Syst Rev	2015/04	11	1. **Exazerbationen, die orale CS erfordern**:l ow, 3 RCTs **2. Lebensqualität:** high, 4 RCTs **3. Schwere UAW**: low, 4 RCTs 4. Exazerbartionen, die Hospitalisierungene erfordern 5. LuFu (FVC, FEV1) **6. Asthmakontrolle (ACQ):** high, **3 RCTs** **7. UAW**: moderate, 3 RCTs	Datenqualität von Autoren des SR bewertet	**LAMA + ICS vs LABA+ ICS bei unkontrolliertem Asthma** 1. Three more people per 1000 would have an exacerbation on LAMA compared with LABA, but the CIs ranged from 29 fewer to 61 more. The effect was too imprecise to determine whether one treatment reduced these exacerbations more than the other (OR 1.05, 95%CI 0.50 to 2.18; n= 1753 ; 3 studies). 2. People treated with LAMA add-on	LAMA + ICS vs LABA+ ICS - Erwachsene **Subgruppenanalysen:** - Therapiedauer - Dosis der ICS - Dosis und Typ des LABA - Dosis und Typ des LAMA **Sensitivitätsanalysen:** - Blinding - unpublizierte Daten - Cross-over-Design

Zitat	Suchzeit-raum	AMSTAR	endpunktspezifische Daten-qualität	Gründe für Bewertung	Extraktion der klinisch relevanten End-punkte	Kommentar
2015;6:CD011438. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26031392					scored slightly worse than LABA add-on for quality of life measured on the AQLQ (MD - 0.12, 95% CI -0.18 to -0.05; n = 1745; 4 studies; I2 = 0%). Both CIs fell well below the established minimal clinically important difference (MCID) of 0.5 on the AQLQ, so it is unlikely to be a clinically meaningful difference. 3. The CIs were too wide to determine whether serious adverse events were more likely with LAMA or LABA because so few events occurred in the studies (OR 0.84, 95% CI 0.41 to 1.73; n=2012; 4 studies; I2 = 23%). 6. Three studies reporting the ACQ showed that the asthma of people taking LAMA add-on were slightly less controlled than people taking LABA add-on (MD 0.06, 95% CI 0.00 to 0.13; n= 1483, I2 = 0%). The difference between the treatments was unlikely to be of clinical significance. 7. More people taking LAMA had an adverse event than people taking LABA, but the difference was not statistically significant (OR 1.11, 95% CI 0.92 to 1.35; n=1839; 3 studies; I2 = 0%).The CIs were relatively tight but not so much that equivalence of the two treatments could be concluded.	**eingeschlossenen Studien:** NCT00350207 NCT00565266 NCT01172808 (I) NCT01172821
Rodrigo GJ. What is the role of tiotropium in asthma?: a systematic review with meta-analysis. Chest 2015;147(2):388-96. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25322075	2014/09	8	1. PEF 2. FEV1 **3. AQLQ:** high, 4 RCTs **4. ACQ:** low, ,3 RCTs **5. Anzahl der Pat. Mit mindestens einer Exazerbation:** moderate, 3 RCTs **6. schwere UAW:** moderate, 4 RCTs **7. UAW:** moderate, 3 RCTs 8. Anzahl der symptomfreien Tage 9. Nofallmedikation	- Egger Regressionstest durchgeführt aber Ergebnis nicht berichtet, dafür nach grauer Literatur gesucht, keine Abwertung im Publication Bias -EP4: hohes I², Effektschätzer schließt Nullwert ein - EP5: Effektschätzer schließt Nullwert ein, erhöhtes I ², ggf. durch unterschiedliche Charakteristika der eingeschlossenen Studien erklärbar - EP 6/7: Effektschätzer schließt	**2. Tiotropium + ICS vs. LABA + ICS (moderates Asthma)** 3. Patients receiving LABA experienced an improved AQLQ total score (MD= -0.12 ; 95%CI -0.06 to -0.18; p<0,0001; I²=0; n=1718) without reaching the MCID. 4./5./6./7. There were no significant differences in - ACQ-7 total score (MD=0.00; 95%CI=-0.07 to 0.07) I²=73; p=0.98; n= 1456); - number of patients with at least one asthma exacerbation (RR=1.23; 95%CI	zurückgestellt: akteullerer Cochrane-Revioew mit besserer AMSTAR-Bewertung - Jugendlich >12J. und Erwachsene gemeinsam ausgewertet - Symptomfreie Tage nicht erfasst, weil ACQ als übergeordneter Parameter der Asthmakontrolle als EP erfasst **eingeschlossenen Studien:** Peters et al Bateman et al BI 205.418 BI 205.419

Zitat	Suchzeitraum	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
			10. Therapieabbrüche	Nullwert ein	0.83 to 1.83; I²=32; p=0.30; n=1320); - AEs (67.6% vs 72.8%; RR=1.02; 95%CI 0.82 to 1.28; I²=0; p=0.84; n=1321) and - SAEs (1.9% vs 2.5%; RR=0.75 95%CI 0.39 to 1.44; I²=17; p=0.39; n=1740).	--> keine der 4 Arbeiten in SR Kew 2015 (ID 25130) ausgeschlossen
Kew KM. Long-acting muscarinic antagonists **(LAMA) added to combination long-acting beta2-agonists and inhaled corticosteroids** (LABA/ICS) versus LABA/ICS **for adults** with asthma. Cochrane Database Syst Rev 2016;1:CD011721. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26798035	2016/01	11	**1. Exazerbationen, die orale CS erfordern -** moderate, 2 RCTs **2. Lebensqualität -** high, 2 RCTs **3. Schwere UAW -** low, 3 RCTs 4. Exazerbartionen, die Hospitalisierungene rfolgen 5. LuFu (FVC, FEV1) **6. Asthmakontrolle**(ACQ): high; 2RCTs **7. UAW -** high; 3 RCTs	Datenqualität von Autoren des SR bewertet	**LAMA + ICS/LABA vs. ICS/LABA bei unkontrolliertem Asthma** 1. Fewer people taking tiotropium add-on (271/1000 vs 328/1000) had exacerbations that needed treatment with oral corticosteroids, but the confidence intervals (CIs) for the effect estimate included no difference (OR 0.76, 95% CI 0.57 to 1.02; n = 907; I2 = 1%). 2. Two studies reporting scores from the Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ) did not show a benefit of tiotropium over LABA/ICS alone (MD0.09, 95%CI −0.03 to 0.20; n= 907; studies = 2; I2 = 0%). The effect estimate favoured tiotropium add-on, but the confidence intervals included a benefit of LABA/ICS alone, and they were both well within the minimal clinically important difference for the scale (0.5). 3. The effect estimate suggested fewer serious adverse events when people took tiotropium, but the difference against LABA/ICS alone was not statistically significant (OR 0.60, 95% CI 0.24 to 1.47; n = 1197; studies = 3; I2 = 76%). 6. Scores on the Asthma Control Questionnaire (ACQ) were slightly better with tiotropium add-on compared with LABA/ICS alone, but the difference was not clinically significant (MD −0.13, 95% CI − 0.23 to − 0.02; n = 907; studies = 2; I2 = 0%). 7. People taking tiotropium add-on were less likely to have adverse events than those taking LABA/ICS alone (OR 0.70, 95%CI 0.52 to 0.94; participants = 1197; studies = 3; I2 = 0%).	LAMA + ICS/LABA vs. ICS/LABA (GINA 2016: Stufe 4/5) - Erwachsene (≥18 J.) **Subgruppenanalysen:** - Therapiedauer (Grenze: 6 Monate) - Dose and type of LABA/ICS - Dose and type of LAMA **Sensitivitätsanalysen:** - Blinding - unpublizierte Daten - Cross-over-Design **ggf. weitere relevante Ergebnisse:** Tiotropium add-on did not reduce the number of people needing to go to hospital for an exacerbation of their asthma (OR 0.68, 95% CI 0.34 to 1.38; n = 1191; studies = 3; I2 = 11%). **eingeschlossene Studien:** Kerstjens 2012 (2x weil replicate design) NCT02127697 Ohta 2014
Rodrigo GJ. What is the role of tiotropium	2014/09	8	1. PEF 2. FEV1	- Egger Regressionstest durchgeführt aber Ergebnis nicht be-	**3. Tiotropium + ICS +LABA vs. ICS + LABA**	zurückgestellt: akteullerer Cochrane-Revioew mit besserer AMSTAR-

Zitat	Suchzeitraum	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
in asthma?: a systematic review with meta-analysis. Chest 2015;147(2):388-96. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25322075			**3. AQLQ:** high, 4 RCTs **4. ACQ:** moderate, 2 RCTs **5. Anzahl der Pat. Mit mindestens einer Exazerbation:** high,3 RCTs **6. schwere UAW:** moderate, 3 RCTs **7. UAW:** moderate, 3 RCTs 8. Anzahl der symptomfreien Tage 9. Nofallmedikation 10. Therapieabbrüche	richtet, dafür nach grauer Literatur gesucht, keine Abwertung - EP3: erhöhtes I^2, ggf. durch unterschiedliche Charakteristika der eingeschlossenen Studien erklärbar - EP4: hohes I^2, nicht erklärbar, da exakt gleiches Studiendesign - EP6/7: Effektschätzer schließt Null-Wert ein	3./4. Although the combination of tiotropium, LABA, and ICS resulted in significant increases in AQLQ and ACQ-7 total scores, they did not reach the MCDI. However, tiotropium showed a greater likelihood of achieving an MCID in ACQ-7 score (58.1% vs 45.1%), with a NNTB of 8. AQLQ change from baseline: n= 1,169 MD 0.12, 95%CI 0.05 to 0.18; I^2= 26; p=0.003 ACQ-7 (change from baseline): n=912, MD = -0.20, 95% CI -0.25 to -0.09, I^2= 73; p=0,98 5. Triple therapy showed a significant reduction in the number of patients who experienced at least one asthma exacerbation (18.2% vs 24.0%), with a NNTB of 17; n=1,119; RR=0.70; 95% CI = 0.53 to 0.94; I^2= 0, p= 0.02. 6./7. There were no significant differences between groups in the remainder of outcomes. Any AE n= 1,119; RR= 0.77; 95% CI= 0.59 to 1.01, I^2= 15, p=0.06 SAE n= 1,119; RR= 0.71; 95% CI= 0.32 to 1.55, I^2= 55, p=0.39	Bewertung - Jugendliche >12J. und Erwachsene gemeinsam ausgewertet - mildes und moderates Asthma gemeinsam ausgewertet - Symptomfreie Tage nicht erfasst, weil ACQ als übergeordneter Parameter der Asthmakontrolle als EP erfasst **eingesclossene Studien:** Kerstjens 2012 (2x weil replicate design) Fardon 2007 (A bei Kew 2016 (ID 25133): Participants not taking LABA/ICS combination, and too short) Kerstjens 2011(A bei 25133: Too short, 8 weeks)
Lee SW. Long-acting anticholinergic agents in **patients with uncontrolled asthma:** a systematic review and meta-analysis. Int J Tuberc Lung Dis 2014;18(12):1421-30. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25517806	2013/06	8	1. FEV1/FVC 2. Notfallmedikation 3. **Lebensqualität:** moderate, 3 RCT 4. **Veränderungen im ACQ:** moderate, 3 RCT 5. **schwere UAW:** low, 2 RCT 6. **schwere akute Exazerbationen:** moderate, 4 RCT 7. Asthmafreie Tage	alle EP: zu wenige Studien für funnel plot und keine graue Literatur gesucht - EP5: weite KI und Übertritt des Null-Wertes	3. The quality of life score assessed by the AQLQ increased by 0.1 (95%CI 0.04–0.16, P=0.001, I2=0%) [compared to placebo or double dose of ICS]. 4. The change in ACQ score decreased statistically (0.18, 95%CI 0.25 to 0.11, P < 0.001, I2 = 0%), although it did not reach a minimally clinical important difference. 5. When tiotropium was added to baseline treatment, serious adverse events did not occur more frequently (OR 0.88, 95%CI 0.57–1.34, P = 0.54, I2 = 0%) 6. Two trials evaluated the number of severe acute exacerbations of asthma. Although each trial failed to show statistical significance, the positive effect on the reduction in severe acute exacerbations was	**LAMA bei unkontrolliertem Asthma** - Erwachsene - verschiedene Basismedikation, zu der LAMA Add-on (ICS/LABA oder nur ICS) **eingeschlossene Studien:** Fardon 2007 Peters 2010 Bateman 2011 Kerstjen 2011 Kerstjen 2012 --> Überschneidungen der Einschlüsse zu Rodrigo et al. (ID 25197) **ggf. weitere wichtige Ergebnisse:** - LQ: the effect of tiotropium on the AQLQ score was not significant in ICS/LABA users (0.11, 95%CI 0.03 – 0.25, P=0.12, I2=43%).

Zitat	Suchzeit-raum	AMSTAR	endpunktspezifische Daten-qualität	Gründe für Bewertung	Extraktion der klinisch relevanten End-punkte	Kommentar
					noted when data were pooled from these trials (OR 0.73, 95%CI 0.56–0.96, P= 0.02; I2 = 0%).	
Tian JW. Tiotropium versus placebo for **inadequately controlled asthma**: a meta-analysis. Respir Care 2014;59(5):654-66. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24170916	2012/12	6	1. FEV1 2. FVC 3. **Asthmakontrolle**(ACQ-7): moderate, 3 RCTs 4. nächtliches Erwachen 5. Notfallmedikation 6. **Lebensqualität-** moderate, 3 RCTs 7. **UAW -** moderate, 6 RCTs 8. **schwere UAW -** moderate, 6 RCTs	- funnel plot durchgeführt, Ergebnis nicht dargestellt, graue Literatur gesucht, daher keine Abwertung - EP 6/7/8: Effektschätzer überschreitet Nullwert -EP3: klinisch kritischer Schwellenwert nicht erreicht	3. The score was statistically lower with tiotropium than with placebo (WMD 0.12, 95% CI 0.21 to 0.03, P = 0.01). However, the improvement in ACQ-7 score did not achieve the minimum clinically important difference of 0.5 units in asthma. 6. Although the cumulative analysis showed a little decrease in patients receiving tiotropium compared with those receiving placebo (WMD 0.09, 95% CI 0.01 to 0.20; I2=0%, P= 0.09), no significant difference between the two groups was observed. 7. The overall cumulative incidence of adverse events was 44% in the tiotropium group and 47.4% in the placebo group. The overall analysis showed no statistically significant increase in the total number of adverse events in the tiotropium group (OR 0.80, 95%CI 0.62–1.03,P=0.08; I^2=0). 8. There was no statistical significant difference in serious adverse events between the two groups (OR 1.15, 95% CI 0.74 –1.79, P=0.54;I^2=0).	zurückgestellt: Cochrane-Reviews mit differenzierter Untersuchung einzelner Therapieoptionen **LAMA bei unkontrolliertem Asthma unter Standardthetrapie** - Jugendliche und Erwachsene gemeinsam betrachtet - nur Tiotropium 5 µg betrachtet - Überschneidungen mit 25197 und 25268 (Kerstjens, 2012)

ersetzt durch 4. Auflage

Systematische Übersichtsarbeiten: Jugendliche

Zitat	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Bewertung
Rodrigo GJ. Tiotropium for the treatment of adolescents with moderate to severe symptomatic asthma: a systematic review with meta-analysis. Ann Allergy Asthma Immunol 2015;115(3):211-6.	**Systematischer Review** **Fragestellung:** Is inhaled tiotropium equally effective and safe in adolescents as in adults with asthma? Is the 5 µg once-daily dose appropriate for adolescents? **Suchzeitraum:** 05/2015 **Eingeschlossene Studien:** Hamelmann E. NCT01277523 Hamelmann E. NCT01257230 Vogelberg C. Tiotropium in asthmatic adolescents symptomatic despite inhaled corticosteroids: a randomised dose-ranging study. Respir Med 2014;108(9):1268-76. **Einschlusskriterien**: • 12-18y • stabiles Asthma jeglichen Schweregrades • Therapie: ICS oder ICS+LABA • RCT (auch Cross-over) • Vergleich: 2,5 oder 5 µg Tiotropium vs. jegliche Behandlung **Endpunkte:** 1. FEV1 2. ACQ-7 responder rate: moderate, 2 RCTs 3. Notfallmedikation 4. schwere UAW: moderate; 3 RCTs 5. UAW: moderate; 3 RCTs 6. Anzahl der Patienten, mit einer Asthmaexazerbation: moderate, 2 RCTs	2. Although there was no significant difference in the rate of ACQ-7 responders between tiotropium and placebo (74.6% vs 69.9%, P = 0.17), tiotropium significantly reduced the percentage of patients who experienced an ACQ-7 worsening episode - defined as a change from trial baseline of 0.5 points or more compared with placebo (2.1% vs 4.8%; NNT = 38; 95% CI 19-139; P=0.05; RR 0,45 95%CI 0,20-0,99; I²=0%). 4./5. No significant differences were found in [...], AEs (27.3% vs 27.1%; RR 1.01 95%CI 0.83; 1.44; I²=0, p=0,89), and SAEs (6.5% vs 7.1%; RD=- 0,01; 95%CI -0.04; 0.03; I²=0; p=0,74). 6. Tiotropium treatment was associated with a significantly decreased risk of exacerbation (number of patients with at least one episode of asthma exacerbation) compared with placebo (17.6% vs 23.8%; NNT=16: P=0.04; RR 0,74; 95% CI 0,56;0,98; I²=0%).	9/11
Eingeschlossene Primärstudien in systematischehn Review von Rodrigo et al.			
Hamelmann E. Tiotropium add-on therapy in adolescents with moderate asthma: A 1-year randomized controlled trial. J Allergy Clin Immunol	**Phase-III-Studie:** randomisiert, doppel-blind, placebokontrolliert Intervention: - 4-week screening - randomized1:1:1 - to 5 µg (2 puffs of 2.5 µg)/ to 2.5 µg (2 puffs of 1.25 µg) of tiotropium/ to placebo (2 puffs) 1/d in the evening (5-7 PM)	**Baseline-Patientencharakteristika:** ausgeglichen, bis auf Passivrauchexposition **Population**: n= 398 (54.2%: 12-14 y; 45.6%: 15-17 y; n=1: 11 y) Primärer EP: - peak FEV1(0-3h) after 24 weeks: greater improvement with both doses of tiotropium vs. placebo	Selection bias Randomisierung: low Allocation concealment: low Kommentar: pseudo-random number generator with a supplied seed number and fixed block sequence, with a block size of 6 Performance bias

Zitat	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Bewertung
2016;138(2):441-50. ID 26592	through Respimat Soft Mist inhaler Begleitmedikation: - ICS maintenance therapy budesonide or equivalent: 200 to 800 µg for (12 to 14 y) and 400 to 800 µg (15 to 17 y): unaltered during study. - required to stop LABA therapy at least 72h before screening (visit 1) - permitted to continue LTRAs at the same dose throughout the study Einschlusskriterien: - 12-17 years - history of asthma: > 3 months - ACQ-7: ≥1.5 - maintenance therapy with ICSs +/- LABA or LTRA for 4 or more weeks before screening; - LuFu: prebronchodilator FEV1 of 60% to 90% of predicted, FEV1 reversibility of ≥ 12% and ≥ 200 mL 15 to 30 minutes after 400 mg of salbutamol (albuterol), variability of absolute FEV1 values from screening to randomization within 630%; never to have smoked or to have stopped smoking ≥1 years before enrollment Ausschlusskriterien: diagnosis of any significant lung disease other than asthma. **Follow-up** 48 Wo + 21d **Ort:** multicenter	- adjusted MD in response was greater with the 5-µg dose (174 mL [95% CI, 76-272 mL] vs 134 mL [95% CI, 34-234 mL] for the 2.5- µg dose) **Sekundäre EP** (ausgewählt): - at least 1 severe asthma exacerbation: 2 (1.5%) in 5 µg-group, 5 (4.0%) in 2.5 µg- group, 9 (6.5%) in placebo group. - At least 1 episode of asthma worsening: 30 (22.4%) in 5 µg -group, 34 (27.2%) in the 2.5 µg-group, and 37 (26.8%) in placebo group. - proportion of patients who achieved the minimal clinically important difference for both the ACQ-6 and ACQ-7: higher with both tiotropium doses at week 24 compared with placebo, but the differences were not statistically significant Sicherheit: - *adverse events:* overall incidence was comparable across 3 groups (2,5 µg: 63,2% ; 5 µg: 62,7%; Placebo: 59,4%) >> häufiste AE: Asthmaverschlechterung/ Exazerbation: (2,5 µg: 21,6% ; 5 µg: 17,2%; Placebo: 23,2%) - *serious AE:* 3 (2.2%) in 5 µg -group(1 with an asthma exacerbation, 1 with upper abdominal pain, and 1 with anaphylactic reaction after a plant sting); 2 (1.6%) in 2.5 µg –group (1 with multiple injuries after an accident, 1 with appendicitis)	Verblindung von Teilnehmern und Personal: low Kommentar: gleicher Inhalator, gleiche Häufigkeit Detection bias Verblindung der Ergebnisevaluation: high Kommentar: k.A. Attrition bias Verlust von Studienteilnehmern/ fehlende Daten: high Kommentar: unausgeglichen zwischen Gruppen ITT-Analyse: unclear Kommentar: as treated, 1 Verlust nach Randomisierung, Grund nicht angegeben Reporting bias selektive Ergebnisdarstellung: high Kommentar: Änderung der sekundären EP im Protokoll Andere Biasursachen Baseline imbalance: low Kommentar: ausgeglichen Interessenkonflikte/ Sponsoring: Boehringer Ingelheim Fragen an Autoren: 1. Birgt die Änderung der Begleitmedikation ein Verzerrungsrisiko?
Hamelmann E. A randomised controlled trial of tiotropium in adolescents with severe symptomatic asthma. Eur Respir J 2017;49(1). ID 26590	**Phase-III-Studie,** 12-week, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial Intervention: - randomised in a 1:1:1 ratio - 5 µg (two puffs of 2.5 µg) or 2.5 µg (two puffs of 1.25 µg) Tiotropium or placebo (two puffs) via Respimat Einschlusskriterien: - 12–17 y - severe symptomatic asthma - ⩾3-month of symptomatic asthma, defined by (ACQ-7) mean score of ⩾1.5 at screening and before randomisation. - LuFu: prebronchodilator FEV: 60–90% predicted at screening; FEV1 reversibility ⩾12% and ⩾200 mL 15–30 min after 400 µg salbutamol (albuterol; if patients aged 12–14 years exhibited a very small total lung volume, positive reversibility	**Baseline-Patientencharakteristika**: ausgegelichen; n = 392; Alter: 14,2±1,7; male: 61,7% Primärer EP: - adjusted MD from placebo in *peak FEV1(0–3h) response* was not statistically significant with tiotropium 5 µg **Sekundäre EP** (ausgewählt): - *Asthmakontrolle at week 12:* no statistically significant difference in the response of both ACQ-6 and ACQ-7 scores between both tiotropium doses and placebo (classed as responder, no change or worsening) - *severe asthma exacerbation:* 1 in 2.5 µg-group (0.79%) ; 1 in placebo (0.74%); 2 (1.54%) in 5 µg-group - *At least one episode of asthma worsening:* 15 (11.5%) in 5 µg-group, 18 (14.2%) in 2.5 µg-group and 25 (18.5%) in Placebo	Selection bias Randomisierung: low Allocation concealment: low Kommentar: pseudo-random number generator and supplied seed number, to ensure the allocation was both reproducible and nonpredictable, and was performed in blocks of six, stratified by country Performance bias Verblindung von Teilnehmern und Personal: low Kommentar: gleicher Inhalator, gleiche Häufigkeit **Detection bias** Verblindung der Ergebnisevaluation: unclear Kommentar: keine Angabe

Zitat	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Bewertung
	testing could be based solely on FEV1 reversibility ⩾12%); and variability of absolute FEV1 values from screening to randomisation within ±30%. - be never-smokers or to have stopped smoking ⩾1 year before enrolment Begleitmedikation: - ⩾4 weeks before screening: maintenance treatment with high-dose ICS plus one or more controller therapies (e.g. a LABA or LTRA) or medium-dose ICS plus two or more controller therapies (e.g. a LABA and/or LTRA and/or sustained-release theophylline). - High-dose ICS budesonide or equivalent: >400 µg (12–14 y); 800-1600 µg (15–17 y) - Medium-dose ICS (budesonide or equivalent): 200-400 µg (12–14 y); 400-800 µg (15–17 y) Ausschlusskriterien: - diagnosis of any significant disease other than asthma **Follow-up:** 12 Wochen + 3 Wochen **Ort:** multicenter	Sicherheit: - any AE: (2,5 µg: 33,1% ; 5 µg: 33,1%; Placebo: 35,6%) >> häufigste AE: Asthmaverschlechterung/ Exa-zerbation: (2,5 µg: 11,0% ; 5 µg: 11,5%; Placebo: 10,4%) - SAE: (2,5 µg: 0% ; 5 µg: 2,3%; Placebo: 0%)	Attrition bias Verlust von Studienteilnehmern/ fehlende Daten: low Kommentar: sehr wenige, Drop-out berichtet ITT-Analyse: low Kommentar: all randomised patients Reporting bias selektive Ergebnisdarstellung: hoch Kommentar: Änderung der sekundären EP im Protokoll Andere Biasursachen Baseline imbalance: low Kommentar: ausgeglichen Interessenkonflikte/ Sponsoring: Boehringer Ingelheim

Randomisiert kontrollierte Studien: Kinder

Quelle	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Qualität (GRADE)	Kommentar
Szefler SJ. A phase III randomized controlled trial of tiotropium add-on therapy in children with severe symptomatic asthma. J Allergy Clin Immunol 2017.	**Phase-III-Studie** (VivaTinA-asthma) **Design/ Intervention**: 12-week, randomized, double-blind, placebo controlled, parallel-group • randomized 1:1:1 to once-daily tiotropium 5 µg (2 puffs of 2.5 µg) or 2.5 µg (2 puffs of 1.25 µg), or placebo (2 puffs), • Screening: 4 Wo, alle 4 Wo Visite **Follow-up**: 3 Wo post-treatment **Population:** n=635, randomisiert: n= 401 **Einschlusskriterien** (ausgewählt): • 6-11y • severe symptomatic asthma • min 6 Mo erkrankt • ACQ ≥ 1,5 (interviewer-administered) • maintenance therapy(min. 4 Wo): ICSs at stable high dose in combination with 1 or more	**Baseline-Patientencharakteristika:** ausgeglichen, bis auf: Altersgruppen **Primäre EP** (at week 12)**:** • statistically significant improvement vs. placebo in peak FEV1(0-3h) response, with the 5µg dose (adjusted MD: 139 mL; 95% CI, 75;203; P < 0.001) but not with the 2.5µg dose (adjusted MD: 35 mL; 95% CI, 228;99; P = 0.27) **sekundäre EP** (at week 12; ausgewählt): • Changes in adjusted mean ACQ-IA score with both doses of tiotropium were similar to placebo • adjusted mean number of asthma symptom-free days was increased by a similar degree in all treatment groups • no significant difference versus placebo in adjusted mean daytime rescue medication use with both tiotropium doses	**Selection bias** Randomisierung: low Allocation concealment: unclear **Performance bias** Verblindung von Teilnehmern und Personal: unclear **Detection bias** Verblindung der Ergebnisevaluation:unclear **Attrition bias** Verlust von Studienteilnehmern/ fehlende Daten: low (Drop out ausgeglichen, Gründe dokumentiert) ITT: low **Reporting bias** selektive Ergebnisdarstellung: low	

Quelle	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Qualität (GRADE)	Kommentar
	controller (eg, LABA or LTRA) or at stable medium dose in combination with 2 or more controller • required to show compliance of ≥ 80% (recorded with the AM3 asthma monitor device [electronic peak flow meter and eDiary; eResearch Technology, Hochberg, Germany]) at randomization **Ausschlusskriterien** (ausgewählt): • diagnosis of any significant disease other than asthma **Primärer EP:** change from baseline (response) in peak FEV1 within 3 hours after dosing (FEV1(0-3h)). **Studienzeitraum:** **Ort:** 17 countries (Argentina, Australia, Belgium, Brazil, Canada, Czech Republic, Germany, Guatemala, Hungary, Latvia, Lithuania, Poland, Romania, Russia, Slovakia, Ukraine, and the US)	**Sicherheit** (ausgewählt): • AE: tiotropium 5µg (n=56; 43.1%); 2.5µg (n=59; 43.4%), placebo (n= 66; 49.3%). • most common AE: asthma, decreased PEF rate, nasopharyngitis, respiratory tract infection • treatment related AE: tiotropium 5µg, n=1 (dizziness); placebo, n=2 (cough, n=1; asthma, cough, decreased appetite, fatigue, and metabolic cardiomyopathy, n=1). • discontinuation due to AE: tiotropium 5µg (asthma, n=2); placebo (cough, n=1; metabolic cardiomyopathy, n=1). • SAE: tiotropium 5µg, n= 4 (asthma, n=3; appendicitis, n=1); tiotropium 2.5µg, n=2 (asthma, n=1; epilepsy, n= 1); placebo, n= 2 (asthma, n=1; asthmatic crisis, n=1). • SAE treatment related: keine • death: keine	**Andere Biasursachen** Baseline imbalance: Interessenkonflikte/ Sponsoring: Boehringer Ingelheim, Pfizer	
NCT01634113 (NinaTinA-asthma)	**Phase-II-Studie** (NinaTinA-asthma) **Design/ Intervention**: Randomized, Parallel Assignment, Double-Blind • Experimental: tiotropium bromide low dose Once daily, delivered with Respimat inhaler • Experimental: tiotropium bromide high dose Once daily, delivered with Respimat inhaler • Placebo Comparator: placebo Once daily, delivered with Respimat inhaler **Follow-up**: k.A. **Population:** n= k.A. , randomisiert: n= 102 **Einschlusskriterien** (ausgewählt): • 1-5 y, physician diagnosed • 6 month persistent symptoms (wheezing, cough, and/or shortness of breath); persistent =need for ICS maintenance therapy to control symptoms • wenn durchführbar: impaired lung function (i.e. pre-bronchodilator FEV1 is smaller or equal to 90% of predicted normal) • symptomatic (partly controlled) in the week prior to Visit 1 (screening) and in the week prior to	**Baseline-Patientencharakteristika:** Alter ausgeglichen, weibliches Geschlecht nicht ausgeglichen **Primäre EP** (at week 12)**:** daytime asthma symptom Score: • Placebo vs R2.5: MD -0.080, 95%KI -0.312; 0.152 • Placebo vs. R5: MD -0.048, 95%KI -0.292; 0.195 FEV1-Change from Baseline MD (SD): • Placebo: n=4, 0,158 (0,026); R2.5: n=7, 0,130 (0,125); R5: n= 2; 0,145 (0,078) **sekundäre EP** (ausgewählt): Overnight Asthma Symptom: • Placebo vs R2.5: MD 0.083, 95%KI -0.229; 0.394 • Placebo vs. R5: MD 0.015, 95%KI -0.303; 0.333 Nighttime Awakenings: • Placebo vs R2.5: MD 0.061, 95%KI -0.161; 0.283 • Placebo vs. R5: MD -0.075, 95%KI -0.305; 0.156 **Sicherheit** (ausgewählt): SAE: • Placebo: 3/34 (8,82%); R2.5: 0/36 (0%); R5: 0/31 (0%) • Appendizitis, Bronchopneumonie, viraler Infekt der oberen Atmewege, Asthma	**Selection bias** Randomisierung: Allocation concealment: **Performance bias** Verblindung von Teilnehmern und Personal: **Detection bias** Verblindung der Ergebnisevaluation: **Attrition bias** Verlust von Studienteilnehmern/ fehlende Daten: (Drop out ausgeglichen, Gründe dokumentiert) ITT: high, as treated **Reporting bias** selektive Ergebnisdarstellung: **Andere Biasursachen** Baseline imbalance: Interessenkonflikte/ Sponsoring: Boehringer Ingelheim , Pfizer >> noch nicht möglich, da noch keine Vollpublikation vorliegt	Primäre EP im Studienverlauf erweitert

Quelle	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Qualität (GRADE)	Kommentar
	randomisation (Visit 2) **Ausschlusskriterien** (ausgewählt): • schwere andere Erkrankung, Herzerkrankungen, Malignome, Tbc, • abnormal screening haematology or blood chemistry • in a pulmonary rehabilitation program or have completed a one in the 6 weeks prior screening **Primärer EP** • Weekly Mean Combined Daytime Asthma Symptom Score • FEV1 Peak (0-3h) Change From Baseline **Studienzeitraum:** 07/2012-03/2015 **Ort:** multicenter (AM(N), EU, AS)	AE: • Placebo: 24/34 (70,59%); R2.5: 19/36 (52,78%); R5: 16/31 (51,61%) • häufigste: Nasopharyngitis, Asthma		
NCT01634113 liegt zum Zeitpunkt der Besprechung der Kommentare aus der Konsultationsphase als Vollpublikation vor:				
Vrijlandt EJ. Safety and efficacy of tiotropium in children aged 1-5 years with persistent asthmatic symptoms: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Respir Med 2018 http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29361462.	**Ziel:** evaluate the safety and efficacy of two doses of tiotropium inhalation once daily in the afternoon in patients (1 to 5 years old) with persistent asthma on top of inhaled corticosteroid (ICS) treatment **Phase-II-Studie** (NinaTinA-asthma) **Design/ Intervention**: Randomized, Parallel Assignment, Double-Blind • Experimental: tiotropium bromide low dose Once daily, delivered with Respimat inhaler • Experimental: tiotropium bromide high dose Once daily, delivered with Respimat inhaler • Placebo Comparator: placebo Once daily, delivered with Respimat inhaler **Follow-up**: 3 Wo nach letzter Stdueinmedikation **Population:** randomisiert: n=102, mittleres Alter: 3,1y **Einschlusskriterien** (ausgewählt): • 1-5 y, physician diagnosed • 6 month persistent symptoms (wheezing, cough, and/or shortness of breath); persistent =need for ICS maintenance therapy to control symptoms • wenn durchführbar: impaired lung function (i.e. pre-bronchodilator FEV1 is smaller or equal to	**Baseline-Patientencharakteristika:** ausgeglichen, bis auf Geschlecht, Passivrauchen, Haustierexposition, Komorbiditäten **Primäre EP** (at week 12)**:** daytime asthma symptom Score (negative Werte = Verbesserung): • Placebo vs R2.5: MD -0.080, 95%KI -0.312; 0.152 • Placebo vs. R5: MD -0.048, 95%KI -0.292; 0.195 Weekly frequency of worsening of asthma symptoms (by the PACD): not significantly different between the tiotropium and placebo; adjusted MD versus placebo was -0,658 (95% CI -2,413 to 1,098) with 2·5 µg tiotropium and -1·063 (-2,897 to 0,772) with 5 µg tiotropium. **Sekundäre EP** (ausgewählt): Overnight Asthma Symptom: • Placebo vs R2.5: MD 0.083, 95%KI -0.229; 0.394 • Placebo vs. R5: MD 0.015, 95%KI -0.303; 0.333 **Nighttime Awakenings:** • Placebo vs R2.5: MD 0.061, 95%KI -0.161; 0.283 • Placebo vs. R5: MD -0.075, 95%KI -0.305; 0.156 **Sicherheit** (ausgewählt): SAE: • Placebo: 3/34 (8,82%); R2.5: 0/36 (0%); R5: 0/31 (0%)	**Selection bias** Randomisierung: low Allocation concealment: low **Performance bias** Verblindung von Teilnehmern und Personal: low **Detection bias** Verblindung der Ergebnisevaluation: low **Attrition bias** Verlust von Studienteilnehmern/ fehlende Daten: low (nur 1 Drop out, Gründe dokumentiert) ITT: low (as treated – jedoch nur eine Abweichung) **Reporting bias** selektive Ergebnisdarstellung: **Andere Biasursachen** Baseline imbalance: Interessenkonflikte/ Sponsoring: Boehringer Ingelheim	Keine Power-Kalkulation durchgeführt (da Effektgröße nicht abschätzbar) Explorative Analysen

Quelle	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Qualität (GRADE)	Kommentar
	90% of predicted normal) • symptomatic (partly controlled) in the week prior to Visit 1 (screening) and in the week prior to randomisation (Visit 2) **Ausschlusskriterien** (ausgewählt): • schwere andere Erkrankung, Herzerkrankungen, Malignome, Tbc, • abnormal screening haematology or blood chemistry • acute exacerbation 4 wks before visit 1 • required salbutamol or albuterol as rescue medications (≥ 6puffs by metered-dose inhaler or ≥ 3 nebulised treatments/ day on > two consecutive days) during 2 weeks before assignment **Primärer EP** • Weekly Mean Combined Daytime Asthma Symptom Score • FEV1 Peak (0-3h) Change From Baseline **Studienzeitraum:** 07/2012-03/2015 **Ort:** multicenter (AM(N), EU, AS)	• Appendizitis, Bronchopneumonie, viraler Infekt der oberen Atmewege, Asthma **AE** *(in Publikation anders berichtet als im Protokoll):* • Placebo: 25/34 (74%); R2.5: 20/36 (56%); R5: 18/31 (58%) • häufigste: Asthma, Nasopharyngitis		
NCT 01634139 (CanoTinA-asthma)	**Phase-III-Studie** (CanoTinA-asthma) **Design/ Intervention**: Randomized, Parallel Assignment, Double-Blind • Experimental: tiotropium high dose QD Once daily, • Experimental: tiotropium low dose QD Once daily, • Placebo Comparator: placebo QD Once daily **Follow-up**: k.A. (min 48 Wo) **Population:** n=, randomisiert: n= 403 **Einschlusskriterien** (ausgewählt): • 6-11y • 6-month history of asthma • treatment with ICS (stable medium dose), either as mono or in combination with another controller,(at least 4 weeks before Visit1) • LABAs are not permitted • be symptomatic (partly controlled) ACQ-IA	**Baseline-Patientencharakteristika:** Alter ausgeglichen, Geschlecht nicht ausgeglichen **Primäre EP** (at week 24)**:** • Placebo vs R2.5: MD 0.170, 95%KI 0,108; 0.231 • Placebo vs. R5: MD 0,614, 95%KI 0,103; 0.255 **sekundäre EP** (at week; ausgewählt): ACQ−IA Total Score (Weeks 24) • Placebo vs R2.5: MD -0.120, 95%KI -0,262; 0.022 • Placebo vs. R5: MD -0,182, 95%KI -0.323; -0.041 ACQ−IA Total Score (Weeks 48) • Placebo vs R2.5: MD -0.065, 95%KI -0,208; 0.078 • Placebo vs. R5: MD -0,093, 95%KI -0.236; 0.049 PAQLQ(S) Total Score Weeks 24 • Placebo vs R2.5: MD 0.176, 95%KI 0.035; 0.316 • Placebo vs. R5: MD 0.127, 95%KI -0.013; 0.267 PAQLQ(S) Total Score Weeks 48 • Placebo vs R2.5: MD -0.021, 95%KI -0.163 to 0.120	**Selection bias** Randomisierung: Allocation concealment: **Performance bias** Verblindung von Teilnehmern und Personal: **Detection bias** Verblindung der Ergebnisevaluation: **Attrition bias** Verlust von Studienteilnehmern/ fehlende Daten: (Drop out ausgeglichen, Gründe dokumentiert) ITT: high (as treated) **Reporting bias** selektive Ergebnisdarstellung: **Andere Biasursachen** Baseline imbalance: Interessenkonflikte/ Sponsoring:	Primären EP im Studienverlauf erweitert

Quelle	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Qualität (GRADE)	Kommentar
	mean score ≥ 1.5 • bronchodilator reversibility: ≥12%, 15 to 30 minutes after 200 mcg salbutamol/albuterol • able to use the Respimat inhaler, trial related procedures **Ausschlusskriterien** (ausgewählt): • schwere andere Erkrankung, Herzerkrankungen, Malignome, Tbc, narrow-angle glaucoma • abnormal screening haematology or blood chemistry • renal impairment, as defined by a creatinine clearance <50 mL/min/1.73 m2 BSA • treated with anti-IgE (prior 6 mo), Beta-Blocker (prior 4 mo), theophylline (2/4 Wo) • acute asthma exacerbation or respiratory tract infection in the 2 weeks prior Visit 1 and /or in 4weeks prior Visit 2 **Primärer EP:** FEV1 peak 0-3h response (24 Wo) **Studienzeitraum:** 07/2012-06/2015 **Ort:** AM(N, Z, S), EU, AS	• Placebo vs. R5: MD 0.017, 95%KI -0.124 to 0.158 **Sicherheit** (ausgewählt): SAE: • Placebo: 6/131 (4,58%); R2.5: 3/135 (2,22%); R5: 1/135 (0,74%) AE: • Placebo: 79/131 (60,31%); R2.5: 76/135 (56,3%); R5: 71/135 (52,59%)	Boehringer Ingelheim, Pfizer >> noch nicht möglich, da noch keine Vollpublikation vorliegt	

Anhang 6.6 Stufe 5 bei Kindern und Jugendlichen

Systematische Übersichtsarbeiten

Zitat	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Studiencharakteristika	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
Chauhan BF. Addition of long-acting beta2-agonists to inhaled corticosteroids for **chronic asthma in children**. Cochrane Database Syst Rev 2015;11:CD007949. http://www.ncbi.nl	10	Ausführliche extraktion siehe Stufe 4	Datenqualität schwach, da zusätzlich Abwertung für Indirektheit durch LL-Gruppe		**ICS+ LABA vs. ICS in gleicher Dosierung** ***Subgruppenanalysen:*** *ICS hochdosiert + LABA vs ICS hochdosiert* *Keine Studien identifiziert* **ICS+ LABA vs. ICS in höherer Dosierung** 1./2. Zwischen der Gruppe, die ICS kombiniert mit LABA erhielten und der Gruppe, die nur ICS, jedoch in höherer Dosis erhielten unterschied sich weder die Anzahl der Kinder, die eine Asthmaexazerbation mit der Notwendigkeit der Gabe von systemischen Glukokortikoiden hatte (RR 1.69, 95% CI 0.85 to 3.32, N = *581 (ICS der Kontrollgruppe niedrigdosiert))* noch die Anzahl der Kinder mit Exazerbationen, die eine Hospitaliserung erforderte signifikant (RR 1.90, 95% CI	- Stufenschema für Kinder zugeordnet **Subgruppenanalysen:** - **ggf. relevantes Ergebnis:** Senkung der SABA-Notfallmedikation am Tag (MD -0.07 puffs/d, 95% CI -0.11 to -0.02, 7 studies, N =1798) und in der Nacht (MD -0.08 puffs/d, 95% CI -0.13 to -0.03, 3 studies, N = 672)

Zitat	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Studiencharakteristika	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
m.nih.gov/pubmed/26594816					0.65 to 5.54, N = 1008). *--> keine weiteren Subgruppenanalysen für ICS-Dosis vorhanden* **Ausswertung ohen Differenzierung der ICS-Dosis: ICS+LABA vs. ICS in gleicher Dosis** no significant group difference in: - exacerbations requiring oral steroids (RR) 0.95, 95% CI 0.70 to 1.28, 12 studies, 1669 children; moderate-quality evidence) - hospital admissions (RR 1.74, 95% CI 0.90 to 3.36, seven studies, 1292 children; moderate-quality evidence) - serious adverse events (RR 1.17, 95% CI 0.75 to 1.85, 17 studies, N = 4021; moderate-quality evidence). **--> weitere Abwertung der Datenqualität wegen Indirektheit auf schwach für alle EP**	
Chauhan BF. Addition of a**nti-leukotriene agents to inhaled corticosteroids** in **children with persistent asthma.** Cochrane Database Syst Rev 2013;10:CD009585. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24089325	11	**2. Anti-leukotrienes and ICS (step 3) versus a higher dose of ICS (step 3).** **2.1. Anzahl der Pat. mit einer oder mehr Exazerbationen, die OCS erfordern: 1 RCT, low** 2.2. Exazerbationen (Hospitalisierung, RST- Besuche) erfordern 2.3. Klinische Parameter - LuFu (FEV1, PEFR) **- Asthmasymptome** - Notfallmedikation (Beta-2-Agonisten) - Tage ohne Symptome - Tage ohne Notfallmedikation - nächtliches Erwachen **- Lebensqualität** 2.4. Biologische Marker (Eosinophile in Blut und Sputum, FeNO, Leukotriene) **2.5. UAW: n.a**	Datenqualität teilweise von Autoren des SR bewertet - nur 2.1. ausgewertet - keine Studien zu übrigen EP identifiziert	2013/01	**Fortsetzung** **2. Anti-leukotrienes and ICS (step 3) versus a higher dose of ICS (step 3).** 2.1. There was no statistically significant group difference observed in children and adolescents with exacerbations requiring oral orticosteroids over 16 weeks (N = 182 ; RR 0.82, 95% CI 0.54 to 1.25).	**Übergang von Stufe 4 zu 5** LTRA + ICS bei Kindern und Jugendlichen mit persistierendem Asthma drei Therapieregime ausgewertet, daher in zwei Tabellenzeilen dargestellt **keine Studien zu 3. Medikamentenregim:** Anti-leukotrienes and tapering dose of ICS (step 3) versus a tapering dose of ICS (step 3) **Subgruppenanalysen** -Tadesdosis ICS 2. Alter 3. Schwere der Atemwegsobstruktion 4. Art des LTRA 5. Dauer der Intervention 6. Funding **Sensitivitätsanalyse** 1. Publikatuionsstatus 2. methodische Qualität *>> nicht durchgeführt*

Zitat	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Studiencharakteristika	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
		2.6. schwere UAW: na.a 2.7. Therapieabbrüche				
Ducharme FM. Addition of long-acting beta2-agonists to inhaled corticosteroids versus same dose inhaled corticosteroids for chronic asthma in adults and children. Cochrane Database of Systematic Re-views 2010;5. http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD005535.pub2/abstract		Ausführliche Extraktion siehe Stufe 3	- Effektschätzer schneidet Nullwert - Indirektheit: keine Differenzeirung für LAtersgruppen		<u>Subgruppenanalysen für Exazerbationen, die eine Behandlung mit OCS erfordern :</u> hochdosierte ICS-Monotherapie vs. ICS hochdosiert + LABA : kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen: POR 0.94 (95%KI 0.58, 1.54) n=1366, 7 RCTs; Datenqualität schwach	
Ducharme FM. Addition of long-acting beta2-agonists to inhaled ster-oids versus higher dose inhaled ster-oids in adults and children with persistent asthma. Cochrane Database of Systematic Re-views 2010;4. http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD005533.pub2/abstract		Ausführliche Extraktion siehe Stufe 3			Die Subgruppenanalyse, in der eine Kombination aus mitteldosiertem ICS und einem LABA mit einer ICS-Monotherapie in höherer Dosierung vergleichen wird, errechnet keinen signifikanten Unterschied für das Risiko für Exazerbationen, die eine Behandlung mit OCS erfordern: RR 1.21 (95%KI 0.69, 2.12), n= 445, 3 RCTs	siehe S. 218

ersetzt

Anhang 6.7 Stufe 5 bei Erwachsenen und Stufe 6 bei Kindern und Jugendlichen

Systematische Übersichtsarbeiten

Zitat	Suchzeitraum	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
Lai T. Long-term efficacy and safety of omalizumab in patients with **persistent uncontrolled allergic asthma**: a systematic review and meta-analysis. Sci Rep 2015;5:8191. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25645133	2014/03	8	Behandlungseffekt und Sicherheit **1. Rate der Asthmaexazerbationen:** high, 5 RCTs **2. UAW:** moderate, 4 RCTs 3. Reduktion der ICS-Dosis **4. AQLQ** moderate., 2 RCTS **5. Asthma symptom score:** low, 2 RCTs 6. Lungenfunktion 7. Ende der Steroidreduktionsphase **8. schwere UAW:** 4 RCTs, moderate	EP1: Exazerbationen in Studien unterschiedlich definiert, inhaltliche Heterogenität - EP2: Effektschätzer schließt Null-Wert ein - EP4: kleine Fallzahl - EP5: Zwei Studien mit je Symptomerfassung Tag oder Nacht, kein Pooling, eine Open-Label-Studie - EP 8: kleine Eventrate bei recht hoher Fallzahl	1. The data showed that omalizumab-treated patients experienced significantly lower rates of clinically significant asthma exacerbations compared with patients who received a placebo during the stable phase (0.45 vs 0.64; p 5 0.007), and the relative risk (RR) was 0.69 [0.53, 0.90]. >> Jugendliche und Erwachsene: 0.65 [0.56, 0.76], p=0.00001 >> Kinder: 0.41 [0.29, 0.58], p=0.00001 2. Patienten, die mit Omalizumab behandelt wurden, haben ähnlich viele unerwünschte Nebenwirkungen (UAW) gezeigt wie Patienten in der Placebogruppe (RR 0.97, 95% CI [0.93, 1.01]; p = 0.11; I^2 = 3%, p = 0.38). >> Jugendliche und Erwachsene: 0.99 [0.93, 1.07], p= 0.54 >> Kinder: 0.91 [0.75, 1.12], p=0.06 8. Die Inzidenz schwerer UAW war in der mit Omalizumab behandelten Patientengruppe etwas niedriger ausgeprägt als in der Placebogruppe (RR 0.55, 95% CI [0.37, 0.82]; p = 0.003; I^2 = 0%, p = 0.70). 4. At 52 weeks, AQLQ scores (≥1.5 points from baseline) favored omalizumab RR 2.08, 95% CI [1.03, 4.20]; p =0.04. >> Jugendliche und Erwachsene: 2.08 [1.03, 4.20], p=0.04 >> Kinder: k.A. 5. With regard to asthma symptoms and lung function, descriptive analysis methods were utilized, as most of these data were unavailable or unsuitable for analysis. Two RCTs demonstrated greater reductions in asthma symptom scores than placebo.	- Langzeit-Effektivität (52 Wochen) - persistierendes unkontrolliertes moderates bis schweres Asthma - Kinder und Erwachsene gemeinsam ausgewertet Auswertungszeiträume: - stable steroid phase and steroid-reduction phase - Omalizumab als Add-on zu ICS oder oralen Kortikosteroiden - Subgruppen- und Sensitivitätsanalysen siehe Tabelle 3, Seite 5 (Risk of Bias, Alter, Schweregrad, Intervention etc) → 2 der eingeschlossenen Studien auch in Normansell 2015 (ID 25390) eingeschlossen: Lanier 09, Busse 11; Buhl 02 in 25390 ausgeschlossen, hier nicht) - Symptome nur narrativ dargestellt, 2 Studien eingeschlossen, kein Pooling erfolgt
Rodrigo GJ. Systematic review on the use of omalizumab for the treatment of **asthmatic children and adolescents.** Pediatr	2015/01	6	**1. Anzahl der Patienten mit einer Asthmaexazerbation** - moderate, 3 RCTs - Asthmaexazerbationen, die Hospitalisierung bedarürfen - Mittlere Exazerbationen pro Patient 2. Herabdosieren von Steroiden	- alle EP: Limitation im RoB - EP3: Effektschätzer schließt Nullwert ein - EP9: Effektschätzer schließt Nullwert ein	1. Die Anzahl der Kinder und Jugendlichen mit moderatem bis schwerem persistierendem allergischem Asthma mit mindestens einer Exazerbation unter Therapie mit Omalizumab war im Vergleich zur Placebogruppe niedriger (26.7% vs. 40.6%, NNTB = 7, 95% CI 5-11; RR= 0,69; 98% CI 0,59-0,80, I^2=0). Auch die Anahl von Asthmaexazerbationen, die eine Hospitalisierung erforderten, war in der Interventionsgruppe	Omalizumab bei moderatem bis schweren persistierendem allergischem Asthma (Kinder und Jugendliche) - Metaanalysen nur für primäres Outcome dargestellt - Post-hoc-Subanalysen zu Studiendauer vorhanden

Zitat	Suchzeitraum	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
Allergy Immunol 2015;26(6):551-6. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25963882			(oral, inhaltiv oder beides) **3. schwere UAW**- 3 RCTs 4. FEV1 5. Peak Flow 6. Notfallmedikation **7. Asthmasymptome:** 2 RCTs **8. gesundheitsbezogenen LQ - na** **9. UAW - 3 RCT**		seltener als in der Placebogruppe (2.0 % vs, 4.7%, NNTB = 36, 95%, CI. 21-215, RR= 0,35; 95%CI 0,2-0,64, I²=29%). 3.. Schwere unerwünschte Wirkungen traten in der Interventionsgruppe etwas seltener auf als in der Placebogruppe (5,2% vs 5,6%, RR = 1,02 [CI 0,96-1,09] p= 0,50, I²=9). 7. Patienten, die Omalizumab erhielten, zeigten gegenüber der Placebogruppe eine signifikante Verbesserung der Symptome (-0,57 vs. -0,45; MD 0,12, 95% CI 0,04-0,20; p=0,005, I²=0; n= 1047). *8. keine Metaanalyse dargestellt* 9. Es gab keinen signifikanten Unterschied im Auftreten von UAW allgemein zwischen mit Omalizumab und Placebo behandelten Patienten (76,3% vs 74,2%, RR=1,02; 95%CI 0,96-1,09; p=0,5, I²=9, n=1381).	→ alle eingeschlossenen Studien auch in 25390 eingeschlossen, dort jedoch keine kinderspezifische Auswertung
Normansell R. Omalizumab for **asthma in adults and children.** Cochrane Database Syst Rev 2014;1:CD003559. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25963882	2013/06	10	steroidstabile Phase **1. Asthmaexazerbationen** **1.1 Anzahl von Patienten mit einer Exazerbation -** moderate, 10 RCTs **1.2 Anzahl von Patienten mit schwerem Asthma und einer Exazerbation -** moderate, 2 RCTs **1.3 Anzahl von Patienten mit moderatem bis schwerem Asthma und einer Exazerbation -** moderate, 7 RCTs **2. Mortalität -** low, 9 RCTs **3. Hospitalisierungen:** moderate, 4 RCTs 4. **schwere UAW-**moderate, 15 RCTs 5. Reduktion von Steroiden (inhalativ, oral, beides) Sekundär 6. **Asthmasymptome - low,** 9 RCTs 7. **Gesundheitsbezogene Lebensqualität,** 6 RCTs 8. Notfallmedikation 9. Lungenfunktion i.F.v. FEV1/PEF	- Bewertung der Datenqualität teilweise von Autoren des SR durchgeführt - EP6: kein Pooling für Symptome Scores erfolgt weil ausgeprägte Heterogenität	1.Die Behandlung mit subcutanem Omalizumab führte in der steroidstabilen Phase zu einer Reduktion der Chance für eine oder mehrere Exazerbationen im Vergleich zur Placebogruppe (OR 0.55, 95% CI 0.46 to 0.65; 10 Studien, n= 3261). → je schwerer die Erkrankung, desto unsicherer der Effekt des Omalizumab: - moderates bis schweres Asthma + ICS-Therapie: (OR 0.50, 95% CI 0.42 to 0.60; 7 studies, 1889 participants) - schweres Asthma + ICS-Therapie: (OR 1.00, 95%CI 0.50 to 1.99; 2 studies, 277 participants) - schweres Asthma + ICS + orale Steroide: (OR 1.65, 95% CI 0.66 to 4.13; 1 study, 95 participants). 2. No significant difference between subcutaneous omalizumab and placebo with respect to mortality was observed (OR 0.19, 95%CI 0.02 to 1.67. 3. Hinsichtlich der Häufigkeit von Hospitalisierungen in der steroidstabilen Phase wird der Therapie mit Omalizumab (0,5%) im Vergleich zu Placebo (3%) ein signifikanter Nutzen zugesprochen (OR 0.16, 95%CI 0.06 to 0.42; 4 studies, n=1824). 4. Patienten, die Omalizumab erhielten, zeigten signifikant weniger schwere UAW als Patienten, die ein Palcebo erhalten (OR 0.72, 95% CI 0.57 to 0.91; I²=7%, n=5713). 6. Treatment with omalizumab generally improved asthma symptom scores in both steroid stable and	Effektivität von Omalizumab bei Erwachsenen und Kindern - steroidstabiler Phase und Phase des Steroidausschleichens - Ergebnisse Steroidausschleichphase bei Bedarf extrahierbar - auch Analysen zu iv- und vernebelter Gabe vorhanden **Subgruppenanalysen:** - Alter - Schweregrad - Studienmedikation - Einschlusskriterien der Studien - Medikationsdauer - Alter nicht durchgeführt:

Zitat	Suchzeit-raum	AMSTAR	endpunktspezifische Daten-qualität	Gründe für Bewertung	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
			10. UAW, 14 RCTs 11. Therapieabbrüche		steroid reduction phases. In view of the heterogeneity among different approaches to assessing symptom scores, we have avoided statistical aggregation of these data. 7. Significantly greater improvement in the overall Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ) favoured omalizumab (MD 0.31, 95%CI 0.23 to 0.39; 2981 participants), but this finding did not reach the validated clinically relevant effect size of 0.5. 10. In terms of all adverse events, no significant difference was seen between subcutaneous omalizumab and placebo (OR 0.92, 95%CI 0.81 to 1.06, I^2=22%, 5167 participants). - kein vordefinierter EP des SR: Participants' global asthma control was significantly better when taking omalizumab than placebo (OR 2.12, 95%CI 1.67 to 2.68; 4 studies, 1136 participants; I2 = 69%).	
Normansell R. Omalizumab for asthma in adults and children. Cochrane Database Syst Rev 2014;1:CD003559. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24414989	2013/06	10	<u>Seroid-Ausschleichphase Phase</u> 1. Asthmaexazerbationen 1.1 Anzahl von Patienten mit einer Exazerbation: 4 RCTs, moderate 6. Asthmasymptome: 2 RCTs, low 7. Gesundheitsbezogene Lebensqualität: 1 RCT 8. Notfallmedikation 9. Lungenfunktion i.F.v. FEV1/PEF 11. Therapieabbrüche	EP1: häufig unklares Bias-Risiko EP6 und 7: häufig unklares Bias-Risiko, niedirege Fallzahl	<u>Seroid-Ausschleichphase Phase</u> 1. During the steroid tapering phase, participants treated with subcutaneous omalizumab were less likely to experience an asthma exacerbation compared with those treated with placebo (OR 0.46, 95% CI 0.36 to 0.59; four trials, 1631 participants). >> Again, we were less certain of the benefit of omalizumab when the data from participants with severe asthma were considered alone (OR 0.59, 95% CI 0.30 to 1.16). 6. nicht gepoolt, in 2 Studien berichtet, heterogene Ergebnisse 7. 1 Studie (unpublizierte Daten): Overall change was 0.68 (SD 1.02) for omalizumab versus 0.26 (SD 0.96) for placebo. A greater number of participants in the omalizumab group (16%) than in the placebo group (5.9%) also reported clinically relevant improvement in their overall quality of life (P < 0.05). ungeplanter Endpunkt: Asthmakontrolle: Moderate to severe participants in two studies were more likely to rate treatment as good or excellent when treated with omalizumab than with placebo (OR 2.72, 95% CI 2.04 to 3.62; two studies, 842 participants).	Daten zur Sicherheit nicht differenziert nach: - steroidstabile Phase - Steroid-Ausschleich-Phase

ersetzt

Zitat	Suchzeitraum	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
Norman G. Omalizumab for the treatment of **severe persistent allergic asthma:** a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess 2013;17(52):1-342. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24267198	2011/10	10	Erwachsene **1. klinische signifikante Exazerbation:** moderate, 5 RCTs **2. Asthmasymptome:** moderate, 3 RCTs 3. klinisch signifikante schwere Exazerbation 4. Notfallmedikation **5. Mortalität:** moderate, 3 RCTs 6. Gebrauch oraler Corticosteroiden (steroidsparender Effekt) **7. UAW und schwere UAW:** moderate, 9 RCTs 8. Therapieabbrüche **9. gesundheitsbezogene Lebensqualität: 6 RCTs** 10. Hospitalisierungen Kinder **1. klinische signifikante Exazerbation:** moderate, 1 RCT **2. Asthmasymptome**: moderate, 1 RCT 3. klinisch signifikante schwere Exazerbation 4. Notfallmedikation 5. Mortalität 6. Gebrauch oraler Corticosteroiden (steroidsparender Effekt) 7. UAW und schwere UAW: 2 RCTs 8. Therapieabbrüche **9. gesundheitsbezogene Lebensqualität:** moderate, 1 RCT 10. Hospitalisierungen	kein Pooling erfolgt Erwachsene: EP 1/2/7/9: Heterogenität der eingeschlossenen Studien hoch, damit sinkt auch Präzision der Ergebnisse, Abwertung nur in einem Item EP 5: Studien nicht genug power für Mortalitätsanalyse Kinder: EP1/2/9: nur ein RCT, niedrige Fallzahl	Erwachsene und Jugendliche ≥12 J. 1. There is evidence from RCTs, one of which had a low risk of bias, that omalizumab reduces the total rate of CS (clinically significant) exacerbations, including CSS (severe) exacerbations, in the licensed adult population. 2. In RCTs there was evidence of a statistically significant benefit of omalizumab on symptom scales in the three licensed population groups in adults (INNOVATE, EXALT and IA-04-EUP) and also in the supportive SOLAR and Hanania et al. trials; the studies of Bardelas et al. and Ohta et al. showed non-significant benefits. 5. Six RCTs assessed mortality; three of these (including IA-05 trial in children only) reported no deaths, whereas the remaining three reported a total of six deaths (one in the omalizumab group and five in the comparator group). RRs were calculated for three RCTs, none of which showed statistically significant treatment differences. Six observational studies reported mortality rates; there were a total of 13 deaths, with all-cause mortality rates ranging from 0% to 2.5% in the individual studies These rates were slightly higher than those for the omalizumab arms of the RCTs (0% to 0.71%). 7. Adverse event rates and serious adverse events in adults and adolescents were generally similar between treatment groups. Two RCTs in adults and adolescents showed statistically significant higher rates of adverse events in patients exposed to omalizumab (RR 1.25; 95% CI 1.05 to 1.50; and RR 1.14; 95% CI 1.01 to 1.28). 10. Studies in the adult licensed population showed statistically significant evidence of benefit on the AQLQ. Supporting this, the Hanania et al. trial also showed a statistically significant benefit.33 Kinder < 12J. 1. The evidence of efficacy in the licensed paediatric population came from a single a priori but underpowered subgroup of a good-quality double-blind RCT. This showed that omalizumab significantly reduced total exacerbations, a benefit sustained during a subsequent steroid-sparing phase of the trial. 2./10. There was no evidence of significant treatment effects on measures of symptom control and QoL in	nur Kapitel 3 bearbeitet: klinische Effektivität - Kosten nicht ausgewertet - Omalizumab sc - Kinder ≥ 6a - auch retrospektive Beobachtungsstudien eingeschlossen - für UAW zusätzlich die Daten von EMA und FDA bearbeitet - kein Pooling erfolgt - Informationen aus Reviews zu UAW und schweren UAW berichtet, nicht extrahiert (analog umbrella review) Darstellung von schweren UAW: - Anaphylaxie, Maligne Erkrankungen, arterielle Thrombosen **Überschneidungen zu Cochrane Review Normansell 2015 (ID 25390):** - zwei zusätzliche RCTs: in Normansell 2015 (ID 25390) mit Ausschlussgründen dokumentiert: Bousquet 2010 (EXALT): A comparison between different clinical measures Hoshino 2012: Open label study

Zitat	Suchzeitraum	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
					the randomised study in the licensed population. 7. There was also very limited evidence pertaining to the safety of omalizumab in children; the FDA documentation did not indicate any differences from the adult safety profile.	
Powell C. **Mepolizumab versus placebo** for asthma. Cochrane Database Syst Rev 2015;7:CD010834. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26214266	2014/11	11	intravenöse Gabe '1. **Gesundheitsbezogene Lebensqualität alle Dosierungen (AQLQ)** - low, 2 RCTs 2. **Anzahl der Pat. mit einer oder mehr Asthmaexazerbationen -** low, 4 RCTs 2.1 **bei 75 mg** - moderate, 2 RCTs 2.2 **bei 250mg -** moderate, 1 RCT 2.3 **bei 750 mg -** moderate, 1 RCT 3. **schwere UAW** - moderate, 5 RCTs 4. Lungenfunktion: PEF/FEV1 **5. Asthmasymptome** **- bei 75 mg -** moderate, 2 RCTs - bei 250 mg: - bei 750 mg: low, 4 RCTs **6. UAW -** n.n., 6 RCTs 7. Eosinophile in Blut, Sputum, Bronchiallavage	Datenqualität teilweise von Autoren des SR bewertet - EP5: Heterogenität der Studien je nach Dosis des Mepolizumab unterschiedlich, bei 75mg und 750 mg am stärksten ausgeprägt - bei 750mg überdeckt KI positive Effekte beider Interventionen, zusätzlich weite KI - abgesehen von einer Studie alle eingeschlossenen von (Glaxo)SmithKline gefördert, verhältnismäßig kleine Studiengrößen zu neuem Medikament--> ggf. zusätzliches downgrade für Publication bias (durch Cochrane nicht erfolgt)	**i.v.-Gabe** 1. Die iv-Gabe von Mepolizumab bei Patienten mit Asthma verbessert die Lebensqualität (AQLQ) im Vergleich zur Gabe von Placebo nicht signifikant (MD 0.21, 95% CI − 0.01 to 0.44; n = 682). 2. Four studies reported the number of patients experiencing an exacerbation. Analysis, which used a random-effects model, did not show a significant difference between IV mepolizumab and placebo (Risk Ratio 0.67, 95%CI 0.34 to 1.31; n = 468,I2 = 59%). 2.1. Bei einer Dosis von 75 mg Mepolizumab iv bei Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma kommen klinisch relevante Exazerbationen (systemische CS, RST- besuche, Hospitaliserungen) im Vergleich zur Placebogruppe halb so häufig vor (rate ratio 0.52, 95% CI 0.43 to 0.64; n = 690). 2.2/2.3. Für die Dosierung von 250 mg (rate ratio 0.61, 95% CI 0.46 to 0.81; n = 307) und 750 mg Mepolizumab (rate ratio 0.48, 95% CI 0.36 to 0.64; n = 311) zeigen sich in Einzelstudien ähnliche Ergebnisse. 3. Bei Patienten, die Mepolizumab iv erhalten, treten signifikant seltener schwere UAW auf als bei Patienten, die Placebo erhalten (RR 0.49, 95% CI 0.30 to 0.80; n=1441; I²=0%). 5. There were no significant differences between IV mepolizumab at 250 mg or 750 mg and placebo using an asthma symptom score or the JACQ, but there was a significant difference between 75 mg and placebo (MD −0.30, 95% CI −0.55 to −0.04; n=690), although test for subgroup difference was again non-significant (Chi2=0.81,df=2,P=0.67, I2=0%). 6. Narrative Zusammenfassung der UAW: siehe Seite 15f. im Volltext	Kinder und Erwachsene gemeinsam - geplante Subgruppen: Alter, Eosinophile, Dosis der Intervention, HRQoL, Symptome >> there was no separate reporting of results in adolescents, so we have insufficient evidence to undertake a subgroup analysis based on age. Eingeschlossene Studien: Leckie 2000, Büttner 2003, Flood-Page 2003, Flood-Page 2007, Nair 2009, Orlega 2014, Haldar 2009, Pavord 2012 >> aktuellerer Suchzeitraum als Liu 2013 (ID 25803) , Unterschiede zu ID 25803: - LQ: alle Dosierungen gemeinsam betrachtet - JACQ: Ortega mit eingeschlossen - Anzahl der Menschen mit einer oder mehr Exazerbationen vs Rate von Exazerbationen hier Ortega eingeschlossen (in ID 25803)

ersetzt durch 2020

Zitat	Suchzeitraum	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
Powell C. **Mepolizumab versus placebo** for asthma. Cochrane Database Syst Rev 2015;7:CD010834. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26214266	2014/11	11	subcutane Gabe **'1. Gesundheitsbezogene Lebensqualität alle Dosierungen** - moderate, 1RCTs **2. Anzahl klinisch signifikanter Exazerbationen** - moderate, 1CTs **3. schwere UAW** - moderate, 5 RCTs 4. Lungenfunktion: PEF/FEV1 **5. Asthmasymptome: low, 1 RCT** **6. UAW** - n.n., 6 RCTs 7. Eosinophile in Blut, Sputum, Bronchiallavage	Datenqualität teilweise von Autoren des SR bewertet	**s.c.-Therapie Mepolizumab vs. Placebo:** 1. Verbesserung der LQ (SGRQ) unter Mepolizumab s.c.: (MD -7.00, 95% CI -10.19 to -3.81; n = 385; 1 Studie, moderate) 2. Mepolizumab s.c.senkt die Rate klinisch relevanter Exazerbationen:(rate ratio 0.47, 95%CI 0.35 to 0.63;n=385;1 study, moderate) 3. schwere UAW nicht für sc berichtet 5. signifikante Verbesserung des Symptomscores bei s.c.-Gabe: (MD -0.44, 95% CI -0.64 to -0.24; n = 385; 1 study, low); less than the minimal clinically important difference of − 0.5 units (keine Differenzierung für Dosierungen erfolgt) 6. Narrative Zusammenfassung der UAW: siehe Seite 15f. im Volltext	
Liu Y. **Efficacy** of anti-interleukin-5 therapy with **mepolizumab in patients with asthma:** a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. PLoS One 2013;8(3):e59872. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23544105	2013/01	8	1. Eosinophile im Blut 2. Eosinophile im Sputum 3. FEV1 4. PEF **5. Rate der Asthmaexazerbationen:** moderate, 4 RCTs **6. Asthmakontrolle (JACQ):** moderate, 3 RCTs **7. asthmaspezifische Lebensqualität:** moderate, 2 RCTs	- keine prädefinierten Einschluss/Ausschlusskriterien EP 5: ausgeprägte Heterogenität, unterschiedliche Charakteristika der eingeschlossenen Studien machen diese ggf. erklärlich EP 6: Effektschätzer schneidet Nullwert kanpp EP 7: Effektschätzer schneidet zwar Nullwert nicht, aber Fallzahl < 400	5. Analysis of 4 studies showed a higher proportion of patients in the placebo group (173 of 324; 53.4%) had exacerbations during the study period, compared with the mepolizumab group (91 of 310; 29.3%). From the pooled analysis, mepolizumab treatment was associated with significantly decreased risk of exacerbation (OR 0.30, 95%CI 0.13 to 0.67, P = 0.004; I2= 62%, P = 0.05, n= 634). 6. The pooled analysis showed mepolizumab was associated with a non-significant improvement in scores on the JACQ (MD -0.21, 95% CI -0.43 to 0.01, P = 0.06, I2 = 0%, P = 0.85, n=391). 7. Findings from the meta-analysis showed a greater improvement was observed in the AQLQ score in the mepolizumab group as compared with the placebo group (MD 0.26, 95% CI 0.03 to 0.49, P = 0.03, I2 =0%, P = 0.35, n= 372). - Safety nicht analysiert, lediglich narrative Darstellung: "Mepolizumab was well tolerated. Some serious adverse events reported such as cerebrovascular disorder, asthma exacerbation and gastrointestinal disturbance were not considered by the investigators to be related to study medication. The common adverse events were as follows: headache, chest pain, facial flushing, erectile or ejaculatory dysfunction, rash, conjunctivitis, fatigue, upper respiratory tract infection, rhinitis, bronchitis, sinusitis, viral infection, injury, nausea, and pharyngitis."	zurückgestellt: Powell et al. hat aktuelleren Suchzeitraum, aktuellere Studien in die Synthese einbezogen und mehr AMSTAR-Kriterien erfüllt - iv-Applikation in unterschiedlichen Dosierungen - nur Mittelwert des Alters aus einzelnen Studien angegeben, nicht klar, ob für Kinder und Erwachsene - verschiedene Asthmaschweregrade eingeschlossen **Subgruppenanalyse:** - Anzahl der Teilnehmer - Form des Asthma - Dosierung Mepolizumab - Follow-up-Zeit **Sensitivitätsanalyse:** - Qualität im JADAD-Score ≥ 4 **Eingeschlossene Studien:** Leckie et al, Büttner, Flood-Page PT, Flood-Page P, Nair et al, Haldar et al, Pavord et al

Zitat	Suchzeitraum	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
Luo J. The Efficacy and Safety of **Antiinterleukin 13**, a Monoclonal Antibody, in Adult Patients With Asthma: A Systematic Review and Meta-Analysis. Medicine (Baltimore) 2016;95(6):e2556. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26871775	1946-2015/06	8	**1. Asthmaexazerbationen -** low, 4 RCTs **2. UAW -** moderate, 9 RCTs 3. Anzahl Eosinophile 4. Lungenfunktion (FEV1) 5. FeNO 6. **ACQ -** low, 4 RCTs 7. Notfallmedikation (SABA)	- EP 1: niedrige Eventrate bei mäßiger Fallzahl, hohes I^2 -EP2: Effektschätzer schließt Nullwert ein - EP 6 nur narrativ ausgewertet, unterschiedliche EP 4: nur narrativ ausgewertet	1. Patienten mit Asthma unterschiedlichen Schweregrades, die ein Antiinterleukin-13 erhalten, haben im Vergleich zu Patienten, die ein Placebo erhalten ein niedrigeres relatives Risiko Exazerbationen zu erleiden (RR = 0.55 ;95% CI: 0.31–0.96; z=2.10, P=0.04). 2. Die Inzidenz von UAW bei den mit Antiinterleukin-13 behandelten Patienten unterscheidet sich nicht signifikant von den mit Placebo behandelten Patienten (RR 1.00, 95% CI: 0.91–1.10, z=0.00, P=1.00). 6. Four trials with 3 different antiinterleukin 13 antibodies reported ACQ scores. However, a similar outcome was identified that antiinterleukin 13 could not significantly improve asthmatic symptoms though ACQ scores were slightly decreased after antiinterleukin 13 treatment.	Anti-IL13-Antikörper bei schwerem Asthma (Stufe 5?) - jeweils nur Outcomes für alle Anti-IL-13-Medikamente gepoolt dargestellt. In der Studie wird auch differenziert ausgewertet nach: - Lebrikizumab - GSK679586 - Tralukinumab (CAT-354) - IMA-638 - IMA-026 --> dann jeweils nur geringe Fallzahlen

Von Autoren eingebrachte Literatur

Zitat	Kapitel	Bewertung (je nach Studientyp)	Extraktion
Hanania NA. Exploring the effects of omalizumab in allergic asthma: an analysis of biomarkers in the EXTRA study. Am J Respir Crit Care Med 2013;187(8):804-11. DOI: 10.1164/rccm.201208-1414OC.	Med Therapie	- in Normansell 2015 eingeschlossen **dortige Bewertung:** - Random sequence generation (selection bias): Low risk - Allocation concealment (selection bias): Low risk - Blinding (performance bias and detection bias): All outcomes Low risk - Incomplete outcome data (attrition bias): All outcomes Low risk - Selective reporting (reporting bias): Unclear risk	**Fragestellung:** - assess the potential of fractional exhaled nitric oxide (FE(NO)), peripheral blood eosinophil count, and serum periostin as biomarkers of Th2 inflammation and predictors of treatment effects of omalizumab. Methodik: - patients (aged 12-75 yr) with uncontrolled severe persistent allergic asthma. - Analyses were performed evaluating treatment effects in relation to FE(NO), blood eosinophils, and serum periostin at baseline - Patients were divided into low- and high-biomarker subgroups. - Treatment effects were evaluated as number of protocol-defined asthma exacerbations during the 48-week treatment period (primary endpoint). **Ergebnisse:** - 850 patients were enrolled. - Data available from 394 (46.4%), 797 (93.8%), and 534 (62.8%) patients for FE(NO), blood eosinophils, and serum periostin, respectively. - After 48 weeks of omalizumab, reductions in protocol-defined exacerbations were greater in high versus low subgroups for all three biomarkers: - FE(NO), 53% (95% confidence interval [CI], 37-70; P = 0.001) versus 16% (95% CI, -32 to 46; P = 0.45); eosinophils, 32% (95% CI, 11-48; P = 0.005) versus 9% (95% CI, -24 to 34; P = 0.54); and periostin, 30% (95% CI, -2 to 51; P = 0.07) versus 3% (95% CI, -43 to 32; P = 0.94).

Anhang 6.7.1 Randomisiert kontrollierte Studien: Anti-IL-5-(R)-Antikörper

Mepolizumab

Quelle	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Qualität Biasrisiko high/unclear/low
Lugogo N. Long-term Efficacy and Safety of Mepolizumab in Patients With Severe Eosinophilic Asthma: A Multi-center, Open-label, Phase IIIb Study. Clin Ther 2016;38(9):2058-70. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27553751	**COSMOS, Phase-IIIb-Studie** **Design/ Intervention**: Multi-center, Open-label auf Basis von MENSA (n=525) und SIRIUS (n=126) • Mepolizumab 100mg s.c., every 4 weeks for a totalf 48 weeks **Follow-up**: • baseline visit: last visit in previous study, • 14 visits were completed to week 52, follow-up 12 weeks after last dose. **Population:** ≥12years, n= 651, zuvor Placebo: n=237, zuvor Intervention n= 414, **Einschlusskriterien** (ausgewählt): • completed MENSA or SIRIUS treated with ICS and another controller medication **Ausschlusskriterien** (ausgewählt): • study medication–related hypersensitivityreaction that led to withdrawl; • clinically significant change in health status (might make the patient unsuitable for participation in study) • a malignancy • a SAE possibly related to study medication • an alanine or aspartate aminotransferase, oralkaline phosphatase, level ≥2-fold the upper limit of normal; and/or a bilirubin level ≥1.5-fold the upper limit of normal • pregnancy; baseline ECG values indicative of a clinically significant abnormality; a current smoker; a positive hepatitis B surface antigen result at visit 1 • use of other monoclonal antibodies or other investigational or experimental anti-inflammatory drugs **Primärer EP:** occurrences of AEs and SAEs **Studienzeitraum:** 05/2013-03/2015 **Ort:** AU, EU, AM (S,Z,N), AS	**Baseline-Patientencharakteristika:** ausgeglichen, bis auf Eosinophile, ACQ-5, LuFu **12-18-Jährige:** keine Fallzahl oder Subgruppenanalysen identifiziert **Sicherheit** (ausgewählt) • AE: 562 (86%) • most common AE: nasopharyngitis 196 (30%), upper respiratory tract infection 101 (16%), and worsening or exacerbation of asthma 90 (14%). • treatment related AE: 123 (19%) • SAE:105 (16%), 94 (14%) while on treatment • most common SAE: worsening or exacerbation of asthma 38 [6%], pneumonia 4 [<1%], and atrial fibrillation 3 [<1%] • 2 SAE treatment related: type IV hypersensitivity reaction (PMG), spontaneous abortion (PPG) • discontinuation due to AE: 66 (10%) • death: keine • injection-site reactions: local: 29 (4%) systemic: 13 (2%), beides etwas häufiger in PPG • Any CV-Event: 6 (3%) in PPG, 9 (2%) in PMG **sekundäre EP** (ausgewählt) • on-treatment asthma exacerbations: 311 (48%) • requiring hospitalization or an ED visit: 59 (9%) • requiring hospitalization: 39 (6%) • ACQ-5: improvements in PMG maintained **Post-hoc Subgruppenanalysen** (ausgewählt) • median OCS dose bei ehemaligen SIRIUS-Pat.: further reduced from 10 mg/d to 5.0 mg/d following 52-weeks open-label	Bewertung in Anlehung an GRADE: **appropriate eligibility criteria** Einschätzung der Autoren? **measurement of exposure and outcome** low **control of confounding** unclear, Einschätzung Autoren? **Follow up** low **Attrition bias** Verlust von Studienteilnehmern/ fehlende Daten: low (Drop out ausgeglichen, Gründe dokumentiert) - as-treated-Auswertung **Reporting bias** selektive Ergebnisdarstellung: low **Andere Biasursachen** Baseline imbalance: low Interessenkonflikte/ Sponsoring: GlaxoSmithKline
Bel EH. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asth-	**Phase-III SIRIUS** **Design/ Intervention**: randomized, double-blind 1:1 Mepolizumab 100mg s.c. alle 4Wo vs. Placebo	**Baseline-Patientencharakteristika:** ausgegleichen, bis auf Geschlecht, Exazerbationen im vergangenen Jahr **12-18-Jährige:** keine Fallzahl oder Subgruppenanalysen identifiziert **primärer EP**	**Selection bias** Randomisierung: low Allocation concealment: low

Quelle	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Qualität Biasrisiko high/unclear/low
ma. N Engl J Med 2014;371(13):1189-97. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25199060	• **Vier Phasen** (der OCS-Therapie): optimization, induction, reduction (by 1.25 to 10 mg per day every 4 weeks), maintenance **Follow-up**: • Run-in-Phase: 3-8 Wo • Medikation u. Visite: 4-wöchentlich bis Wo 20; Wo 24 (Endpunkt-Messung) u. Wo 32 (Follow-up) **Population:** ≥ 12 y, n=185, randomisiert: n= 135 **Einschlusskriterien** (ausgewählt): • 6-month of maintenance treatment with systemic CS (5 to 35 mg/d of prednisone or its equivalent) • eosinophilic inflammation (blood eosinophil level of ≥ 300 cells/µl 12 month before screening) or ≥ 150 cells/µl (during optimization phase) • high-dose ICS and additional controller. **Ausschlusskriterien** (ausgewählt): • Raucher, andere respirat. oder maligne Erkrankung, Lebererkrankung, CVD, Eosinophilic Diseases, Hypersensitivität, andere Monoklonale Antikörper **Primärer EP (24 Wo):** • percentage reduction in the daily OCS-dose during weeks 20 to 24 as compared with the dose determined during the optimization phase, following categories: 90 - 100% reduction, 75 - < 90% reduction, 50 - < 75% reduction, > 0 - < 50% reduction, and no decrease in OCS-dose, lack of asthma control during weeks 20 to 24, or withdrawal from treatment **Studienzeitraum:** **Ort:** AU, EU, AM (Z,N)	• OCS-Reduktion in Mepolizumabgruppe Wo 20-24: OR 2,39 (95%KI 1,25-4,56), p=0,008 • Placebo n (%) vs. Mepolizumab n (%): 90 to 100%: 7 (11) vs. 16 (23); 75 to <90%: 5 (8) vs. 12 (17); 50 to <75%: 10 (15) vs. 9 (13); >0 to <50%: 7 (11) vs. 7 (10); No decrease in OCS-dose, a lack of asthma control, or withdrawal from treatment 37 (56) vs. 25 (36 **sekundäre EP** (Placebo vs. Mepolizumab) • Reduction in daily OCS- dose of ≥50%: 22 (33%) vs. 37 (54%), OR 2,26 (96%KI 1,10;4,65) • Reduction in daily OCS- dose to a level ≤5 mg: 21 (32%) vs. 37 (54%); OR 2.45 (95%KI 1.12;5.37) • Reduction of 100% in OCS dose: nicht sign. • jährliche Exazerbationsrate: 2,21 vs. 1,44 (rate ratio, 0.68; 95% CI, 0.47; 0.99; P = 0.04) • ACQ-5-Verbesserung: unter Mepolizumab ab Wo 2 • LQ-Verbesserung: unter Mepolizumab in Wo 24 **Subgruppenanalysen** (ausgewählt) **Sicherheit** (Placebo vs. Mepolizumab) • non-asthma related AE: 91% vs. 83% • most common AE: Kopfschmerz und Nasopharyngitis • treatment related AE: 18% vs 30% • SAE: 18% vs. 1% • most common SAE: Exazerbationen mit Hospitalisierung, Pneumonie • 4 SAE treatment related • discontinuation due to AE: 5% vs 4% • death: 1 in Placebogruppe • injection-site reactions: 2 vs. 4 (absolut) • systemische reaktionen: 3 vs 4 (absolut)	**Performance bias** Verblindung von Teilnehmern und Personal: low **Detection bias** Verblindung der Ergebnisevaluation: high **Attrition bias** Verlust von Studienteilnehmern/ fehlende Daten: low (Drop out ausgeglichen, Gründe dokumentiert) ITT: low **Reporting bias** selektive Ergebnisdarstellung: low **Andere Biasursachen** Baseline imbalance: Interessenkonflikte/ Sponsoring: GlaxoSmithKline

Post-hoc Subgruppenanalysen

Zitat	Jahr	Kommentar
Shimoda T. Efficacy and safety of mepolizumab in Japanese patients with severe eosinophilic asthma. Allergol Int 2017. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28110	2017	- zurückgestellt **MENSA** - japanische Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma

Zitat	Jahr	Kommentar
896		
Magnan A. Treatment response with mepolizumab in severe eosinophilic asthma patients with previous omalizumab treatment. Allergy 2016;71(9):1335-44. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27087007	2016	**MENSA und SIRIUS** **Fragestellung:** evaluate the effect of mepolizumab in patients with severe eosinophilic asthma who had previously been treated with omalizumab and who had participated in MENSA (mepolizumab as adjunctive therapy in patients with severe asthma) or SIRIUS (steroid reduction with mepolizumab study) **Population:** n= 711; 576 (MENSA); 135 (SIRIUS) **ausgewählte EP:** MENSA: prior omalizumab: Mepolizumab vs. Placebo relative rate of exacerbations reduced (57% not prior omalizumab: Mepolizumab vs. Placebo relative rate of exacerbations reduced (47%) SIRIUS: previously omalizumab vs. no omalizumab: had a similar OCS reduction following mepolizumab previously omalizumab vs. no omalizumab: proportion of patients with no decrease in OCS use, lack of asthma control, or early withdrawal was higher **Sicherheit:** incidence of AEs and serious AEs: comparable between subgroups
Ortega HG. Severe eosinophilic asthma treated with mepolizumab stratified by baseline eosinophil thresholds: a secondary analysis of the DREAM and MENSA studies. Lancet Respir Med 2016;4(7):549-56. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27177493	2016	**MENSA und DREAM** **Fragestellung:** analysis of the relationship between baseline blood eosinophil counts and efficacy outcomes after treatment with mepolizumab. **Population:** n=1192 (as-treated-Analyse) **Ausgewählte EP:** rate of mean exacerbations per person per year: was reduced from 1,91 with placebo to 1,01 with mepolizumab (47% reduction; rate ratio [RR] 0,53; 95% CI 0,44;0,62, p<0,0001). Exacerbation rate reductions (baseline eosinophil ≥ 150 cells/µL): mepolizumab vs placebo: 52% (RR 0,48; 95%KI 0,39;0,58) Exacerbation rate reductions (baseline eosinophil ≥ 500 cells/µL): mepolizumab vs placebo: 70% (RR 0,30; 95%KI 0,23;0,40) improvements in quality of life, and ACQ-5 across all blood eosinophil thresholds (unterhalb der klinisch relevanten Grenze)
Ortega H. Cluster analysis and characterization of response to mepolizumab. A step closer to personalized medicine for patients with severe asthma. Ann Am Thorac Soc 2014;11(7):1011-7. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24983709	2014	**DREAM** **Fragestellung:** identify distinctive patient characteristics within subgroups of a well-characterized severe asthma population at risk for exacerbations and to determine the treatment response within each subgroup **Methodik:** Cluster-Analyse, to find clusters in the study subjects who had similar baseline characteristics and to maximize treatment differences across subgroups for mean yearly exacerbation rate ratio **ausgewählte EP:** Cluster 1: Feature: relative low level of blood eosinophils (90 cells/µl), reduction of exacerbations: 12% (mepolizumab vs. placebo) Cluster 2: Feature: low airway reversibility of 11% (5–14%), reduction of exacerbations: 53% (mepolizumab vs. placebo) Cluster 3: Feature: higher level of reversibility, with a mean value of 28.7% and a BMI of 25.3 kg/m2; reduction of exacerbations: 36% (mepolizumab vs. placebo)

Zitat	Jahr	Kommentar
		Cluster 4: Feature: higher airway reversibility (mean, 28.3%) and obesity (BMI, 33.9 kg/m2); reduction of exacerbations: 67% (mepolizumab vs. placebo)
Prazma CM. Characterisation of an OCS-dependent severe asthma population treated with mepolizumab. Thorax 2014;69(12):1141-2. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24834924	2014	**DREAM** **Fragestellung:** Comparison of population demographics, medical conditions and efficacy responses of the OCS-dependent group with the group not managed with daily OCS **Population:** n=188 using daily OCS, **Ausgewählte Endpunkte:** average duration of OCS: 4,1y, durchschnittliche OCS-Dosis: 17mg/d median level of blood eosinophils (280 cells/µl), sputum eosinophil levels similar ACQ-6: 2,5 (OCS-group) vs. 2,3 (non-OCS-group) ≥3 Exazerbationen im Vorjahr: 49% (OCS-group) vs. 44% (non-OCS-group) Anzahl Exazerbationen/ Jahr: RR 0,49 (95%KI 0,35;0,70) (OCS-group) vs. RR 0,56 (95%KI 0,42;0,76) (non-OCS-group)

Reslizumab

Quelle	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Qualität Biasrisiko high/unclear/low	Kommentar
Bjermer L. Reslizumab for Inadequately Controlled Asthma With Elevated Blood Eosinophil Levels: A Randomized Phase 3 Study. Chest 2016;150(4):789-98. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27056586	**Phase-III-Studie:** • randomisiert, doppelblind, kontrolliert, • n= 1025, randomisert: n= 315 • 1:1:1-Randomisierung (0,3mg/kg; 3,0 mg/kg; Placebo i.v. alle 4 Wo, für 16 Wo) **Einschlusskriterien:** • Alter: 12-75y • inadequately controlled asthma (ACQ-7 score ≥1.5), airway reversibility (≥12% to SABA) • treatment: at least medium-dose ICS • blood eosinophils ≥400 cells/µL (min 1x) • baseline medications: LABA, LTRA, or cromolyn (stable dose for 30d prior screening, remain unchanged) **Ausschlusskriterien:** • other lung disorders or conditions; clinically relevant comorbidities (potential to interfere with the study schedule, procedures or safety) hypereosinophilic	**Baseline-Charakteristika:** weitestgehend ausgeglichen Adolescents (12-17 y), in allen Gruppen jeweils: n = 5 (5%) **Ergebnisse** • change in FEV1 over 16 weeks: improved with reslizumab 0.3 mg/kg (115 mL; P =0.0237) and 3.0 mg/kg (160 mL; P =0.0018) compared with placebo **Sekundär:** • Verbesserung folgender EP in beiden Dosierungen: asthma symptoms (ACQ,19 ACQ-6, ACQ-5), ASUI20, rescue inhaler use, blood eosinophil levels • Verbesserung nur bei 3,0 mg/kg: AQLQ21 **Subgruppen-/Sensitivitätsanalysen (ausgewählt)** • primärer EP nicht von Baseline-Eosinophilen beeinflusst **Sicherheit** • proportion of patients experienced ≥1 AE: 0.3 mg/kg (n=59 [57%]); 3.0 mg/kg (n=61 [59%]), placebo (n=66 [63%]) • Treatment-related AEs: placebo: 8(8%), 3.0-mg/kg: 12 (12%), 0.3-mg/kg: 6 (6%) • majority of AEs were mild to moderate in severity and were self-limiting • serious AEs: not considered related to the study drug. (*Placebo*: (n=1) acute myocardial; *reslizumab 3.0-mg/kg group*	**Selection bias** Randomisierung: unklar Allocation concealment: unclear **Performance bias** Verblindung von Teilnehmern und Personal: unclear **Detection bias** Verblindung der Ergebnisevaluation: unclear **Attrition bias** Verlust von Studienteilnehmern/ fehlende Daten: low (relativ ausgeglichen, Gründe berichtet) ITT: high (Rand.≠Auswertung) **Reporting bias** selektive Ergebnisdarstellung: low **Andere Biasursachen** Baseline imbalance: low Interessenkonflikte/ Sponsoring: Teva Branded Pharmaceutical Products R&D, Inc.	Definition Exazerbation (1 von 4 Kriterien): - FEV1-Abfall ≥20% - Hospitalisierung - ED-Besuch - systemische CS für 3d stat. Analyse: nur wenn min. eine Dosis erhalten klinisch relevant Verbesserung um 0,5 in: - AQLQ: nur bei 3.0 mg/kg vs. placebo (64% vs. 48%) sign. - ACQ: Ø sign.

Quelle	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Qualität Biasrisiko high/unclear/low	Kommentar
	syndrome • systemic CS 30 d prior to screening • current smoker • systemic immunosuppressive/ -modulating agents ≤ 6 months prior screening. **Primärer EP:** FEV1 nach 16 Wo **Follow-up:** • Screening: 2-4 Wo, Behandlung: 16 Wo (Visite alle 4 Wo), Abschlussvisite: 4 Wo nach letzter Infusion • Ø SABA 6h, Ø LABA 12h vor Untersuchung **Studienzeitraum:** 2011-2013, multicenter (68 Länder)	*(n=4):* asthma exacerbation (n=2), sinusitis (n=1), and pneumonia, road traffic accident, rib fracture, and asthma exacerbation (n= 1) • Abbruch: Placebo:10%, 0,3mg/kg: < 1%, 3,0mg/kg: 6%, Hauptgrund: Exazerbationen • ADA responses: Placebo:8%, 0,3mg/kg: 12%, 3,0mg/kg: 11%,		
Corren J. Phase 3 Study of Reslizumab in Patients With Poorly Controlled Asthma: Effects Across a Broad Range of Eosinophil Counts. Chest 2016;150(4):799-810. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27018175	**Phase-III-Studie:** • randomisiert, doppelblind, kontrolliert, • n= 869, randomisert: n=496 • Randomisierung: 4:1 to reslizumab 3.0 mg/kg or placebo i.v. every 4 weeks (total of 4 doses) **Einschlusskriterien**: • Alter: 18-65 y • asthma (ACQ-7 score ≥1.5) • airway reversibility: ≥ 12% to SABA • inadequately controlled with at least medium-dose ICS • baseline medications: LABA, LTRA, 5-lipoxigenase inhibitorsor, cromolyn (stable dose for 30d prior screening, remain unchanged) **Ausschlusskriterien:** • confounding lung disorders or conditions; clinically relevant comorbidities (potential to interfere with the study schedule, procedures or safety), hypereosinophilic syndrome • use of systemic CS 30 days prior screening	**Baseline-Charakteristika:** ausgeglichen, außer Ethnie **Ergebnisse** • mean change in FEV1 over 16 weeks: 255 mL (reslizumab) and 187 mL (placebo), between-group difference of 68 mL (SE±49.5; P=0.17) • relationship between baseline blood eosinophils and change in FEV1: reslizumab positive (slope 0.0229); placebo negative (slope -0.2778) • difference in change in FEV1 in the subgroup with eosinophils < 400 cells/mL: between reslizumab (n=275) and placebo (n= 68) was 33 mL (P=0.54). • difference in change in FEV1 in patients with eosinophils ≥ 400/mL: between the reslizumab (n=69) and placebo (n= 13) groups was 270 mL (P=0.04). **Sekundär:** • improvements in other efficacy parameters (ACQ-7, ACQ-6, FVC, and SABA use) at 16 weeks was consistent with that observed for FEV1. • decrease in blood eosinophils observed after the first dose of reslizumab compared with placebo, maintained during the 16 weeks (treatment difference -260 cells/mL; P<0.0001) **Subgruppen-/Sensitivitätsanalysen (ausgewählt)** • post hoc: baseline eosinophil quartiles: positive changes in FEV1 only for the upper quartiles	**Selection bias** Randomisierung: unclear Allocation concealment: unclear **Performance bias** Verblindung von Teilnehmern und Personal: unclear **Detection bias** Verblindung der Ergebnisevaluation: unclear **Attrition bias** Verlust von Studienteilneh-mern/ fehlende Daten: low (relativ ausgeglichen, Gründe berichtet) ITT: high (Rand.≠ Auswertung) **Reporting bias** selektive Ergebnisdarstel-lung: low **Andere Biasursachen** Baseline imbalance: low Interessenkonflikte/ Sponsoring: Teva Branded Pharmaceutical Products R&D, Inc.	The interaction was tested at the significance level 0.10 using the FAS. post hoc analysis of FEV1, FVC, and ACQ-7 stratified by eosinophil quartile categories was also performed. greater proportion of patients achieved a clinically meaningful decrease in ACQ-7 score of ≥ 0.5 at week 16 with reslizumab (71%) vs placebo (57%; P =0.01).

Quelle	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Qualität Biasrisiko high/unclear/low	Kommentar
	• current smoker • or use of systemic immunosuppressive/ - modulating agents ≤6 months prior to screening. **Primärer EP:** FEV1 nach 16 Wo **Follow-up:** • Screening: 3 Wo, Behandlung: 16 Wo (Visite alle 4 Wo) • Ø SABA 6h, Ø LABA 12h vor Untersuchung **Studienzeitraum:** 2012-2016, USA (66 Zentren)	**Sicherheit** • proportion of patients experienced ≥1 AE: reslizumab (55%), placebo (74%) • Treatment-related AEs: reslizumab (7%), placebo (16%) • serious AEs: reslizumab and placebo (je 4%) • 2 patients (reslizumab): anaphylaxis (one associated with reslizumab), without hemodynamic compromise • Abbruch: reslizumab (8%), placebo (12%) • ADA responses: reslizumab 5%		
Castro M. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. Lancet Respir Med 2015;3(5):355-66. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25736990	**Phase-III-Studie** randomisiert, doppelblind, Placebo-kontrolliert **Design/ Intervention**: • 2 Studien, n1=1486, randomisiert: n1= 489; n2=1111, randoimiesiert n2= 464 • 3mg/kg KG i.v. oder Placebo alle 4 Wo (13 Applikationen bis Wo 48) **Follow-up**: Screening (2-4 Wo), Baseline-Assessment, follow up: 90d nach Ende **Population:** 12-75y, **Einschlusskriterien** (ausgewählt): • one asthma exacerbation requiring systemic CS use for ≥ 3 days over the past 12 months before screening • blood eosinophil level of ≥ 400 per microliter (at screening) • Airway reversibility of ≥ 12% to beta-agonist administration • ACQ of ≥ 1.5 • Medikation: at least medium-dose ICS **Ausschlusskriterien** (ausgewählt): • clinically meaningful comorbidity or other lung disorder or parasites • Current smoker	**Baseline-Patientencharakteristika:** ausgeglichen **12-18-Jährige:** keine Fallzahl oder Subgruppenanalysen identifiziert **primärer EP:** • Reslizumab assoziiert mit Reduktion klinisch relevanter Exazerbationen: Placebo 237 (50%) vs. Relizumab 151 (32%) • Events pro Patient pro Jahr: Placebo 1,81 vs. Relizumab 0,84; rate raio 0,46 (95%KI 0,37;0,58) >> Subgruppen: systemische CS sign., ED-Visit nicht sig. **sekundäre EP** (ausgewählt) • AQLQ und ACQ-7: sign. verbessert (< 0,5, damit nicht klinisch relevant), Anzahl klinisch relevanter Besserungen höher in Reslizumab-Gruppe • Reslizumab assoziert mit Verminderung der Eosinophilen im Blut **Sicherheit** • AE: 1: Placebo (85%) vs Reslizumab (80%); 2: Placebo (87%) vs Reslizumab (76%) • most common AE: Verschlöechterung des Asthmas, Nasopharyngitis, • treatment related AE: k.A. • SAE: 1: Placebo (14%) vs Reslizumab (10%); 2: Placebo (10%) vs Reslizumab (8%) • most common SAE: k.A.	**Selection bias** Randomisierung: low Allocation concealment: low **Performance bias** Verblindung von Teilnehmern und Personal: low **Detection bias** Verblindung der Ergebnisevaluation: high **Attrition bias** Verlust von Studienteilnehmern/ fehlende Daten: low (Drop out ausgeglichen, Gründe dokumentiert) ITT: high for safety (as-treated-Analyse), low for efficacy (ITT) **Reporting bias** selektive Ergebnisdarstellung: low **Andere Biasursachen** Baseline imbalance: low Interessenkonflikte/ Sponsoring: Teva Branded Pharmaceutical Products R&D, Inc.	Erratum: 26499 clinical asthma exacerbation: (1) use of systemic CS or an increase of ICS for ≥ 3 days (dose of CS increased by two-fold for ≥ 3 d); or (2) asthma-related emergency treatment (1 unscheduled visit to the physician's office for urgent treatment to prevent worsening of asthma symptoms, visit to ED for asthma-related treatment, or asthma-related hospitalization. Bestätigung von (1) oder (2) durch: one other measurement to indicate worsening clinical signs and symptoms of asthma, as follows: a decrease in (FEV1 of ≥ 20% from baseline; a decrease in the PEF-rate by ≥ 30% from baseline on 2 consecutive days; or worsening of symptoms or other clinical signs per physician evaluation of the event.

Quelle	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Qualität Biasrisiko high/unclear/low	Kommentar
	• use of systemic immunosuppressive, -modulating or biologic agents • Prior use of Anti-IL-5-AK • History of allergic reactions to or hypersensitivity to any component of the study drug **Primärer EP:** frequency of clinical asthma exacerbations during the 52-week treatment period **Studienzeitraum:** 1: 4/2011-03/2014; 2: 03/2011-04/2014 **Ort:** AM(S,Z,N), EU, AFR, AU, AS	• SAE treatment related: 2 anaphylactic reaction in reslizumab group • discontinuation due to AE: 1: Placebo (8/244) vs Reslizumab (4/245); 2: Placebo (9/232) vs Reslizumab (8/232) • death: 1 in Studie 1 in Placebogruppe • injection-site reactions: 1: Placebo (3%) vs Reslizumab (2%); 2: Placebo (<1%) vs Reslizumab (1%) • Drug-related hypersensitivity: • Anti-drug-antibody-response: 3% in Studie 1, 2% in Studie 2; no difference compared to overall population, nicht im Detail dargestellt		

Post-hoc Subgruppenanalysen

Zitat	Jahr	Kommentar
Brusselle G. Reslizumab in patients with inadequately controlled late-onset asthma and elevated blood eosinophils. Pulm Pharmacol Ther 2017;43:39-45. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28159511	2017	**Post-hoc-Analyse zu Castro 2015 (ID 26500)** **Fragestellung:** determine the efficacy of reslizumab treatment in patients with Late onset (LO) asthma (cut-off ≥ 40y) by secondary analysis of pooled data from the two replicate 52-week exacerbation studies **Population:** n=273 with late-onset asthma (placebo, n=130; reslizumab, n=143); lower frequency of allergic disease and atopy, higher proportion of chronic sinusitis with nasal polyps. **Primärer EP:** Compared with placebo, reslizumab produced a 75% relative reduction in asthma exacerbations in patients with late-onset asthma (rate ratio [RR] 0.25; 95% confidence interval [CI], 0.16, 0.40), substantially larger than the reduction in earlier onset patients (RR 0.58; 95% CI, 0.44, 0.76). **Sicherheit:** Percentages of patients with at least one AE were similar in the two groups, and slightly higher with placebo than with reslizumab. most AEs (both system organ classes and preferred terms) affected similar percentages of patients with versus without LO asthma.

ersetzt durch 4. A

Benralizumab

Quelle	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Qualität Biasrisiko high/unclear/low	Kommentar
FitzGerald JM. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor alpha monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet 2016;388(10056):2128-41. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27609406	**Phase-III-Studie CALIMA –** randomisiert, doppelblind, Placebo-kontrolliert **Design/ Intervention** • Erwachsene und Jugendliche außerhalb EU: 1:1:1: 30 mg s.c.: every 4 weeks (Q4W) or every 8 weeks (Q8W; first 3 doses given 4 weeks apart); placebo. • Jugendliche der EU: 1:1: 30 mg Q8W (first 3 doses given Q4W) or placebo **Follow-up**: • Sreening, Randomiserung, dann 4-wöchentlich bis Woche 56, Follow-up in Wo 60. **Population:** 12-75y, n=2505, randomisiert: n=1306 **Einschlusskriterien** (ausgewählt): • ≥ body weight 40 kg • medium- / high-dosage ICS + LABA (min. 1y) • ≥ 2 asthma exacerbations (systemic CS or increase in usual OCS dose within 1 y) • treatment of ICS+LABA with or without OCS and additional asthma controllers for 3 mo • screening: FEV1< 80% predicted (<90% predicted for patients aged 12–17 y), post-bronchodilator reversibility ≥12% and ≥200 mL in FEV1 within 12mo, ACQ-6 ≥1,5 **Ausschlusskriterien** (ausgewählt): • history of anaphylaxis with any biologic drug, pulmonary disease other than asthma, or a helminthic parasitic infection **Primärer EP:** annual asthma exacerbation rate ratio nach 56 Wo **Studienzeitraum:** 08/2013-03/2015 **Ort:** multizentrisch (EU, AS, AM(S,Z,N))	**Baseline-Patientencharakteristika:** ausgeglichen **Altersgruppe ≥12 to <18:** Placebo 23 (5%) vs. Benralizumab 11 (3%) **primärer EP** (für Pat. mit ≥ 300cells/µl) • significant reductions in both regimes; Q4W vs placebo : 36% (rate ratio 0,64 [95% CI 0,49;0,85], p=0,0018); Q8W vs. placebo: 28% (0,72 [0,54;0·95], p=0,0188) **sekundäre EP**:(56 Wo, Pat. mit ≥ 300cells/µl, ausgewählt) • symptom score: Q8W vs. Placebo, sign. Verbesserung, keine Unterschiede in Q4W vs. Placebo • Exazerbationen, die zu ED-Visits oder Hospitalisierung führen: keine sign. Unterschiede zwischen Q4W oder Q8W zu Placebo • ACQ-6: Q8W: rel. Verbesserung zu Ausgangswert (beide) • AQLQ(S)+12: nur Q8W rel. Verbesserung zu Ausgangswert **Subgruppenanalysen** (ausgewählt) • < 300cells/µl: annual asthma exacerbation rate ratio verbessert • geographic region and baseline asthma severity might have influence on treatment effect **Sicherheit** • AE: 75%, Q4W:74%; Q8W: 75%, placebo: 78% • most common AE: nasopharyngitis (20%) • treatment related AE: Placebo:8%, Q4W:12%, Q8W:13% • SAE: Placebo:14%, Q4W:10%, Q8W:19% • most common SAE: worsening asthma (Placebo:5%, Q4W:5%, Q8W:4%) • 4 SAE treatment related: 1 in Q4W, 2 in Q8W, 1 Placebo • discontinuation due to AE: Placebo:<1%, Q4W:2%, Q8W:2% • death: 4 (<1%): je 2 in Q4W und Q8W, 2 Tote post-treatment, kein Todesfall als studienassoziiert erachtet	**Selection bias** Randomisierung: low Allocation concealment: low **Performance bias** Verblindung von Teilnehmern und Personal: low **Detection bias** Verblindung der Ergebnisevaluation: unclear **Attrition bias** Verlust von Studienteilnehmern/ fehlende Daten: low (Drop out ausgeglichen, Gründe dokumentiert) ITT: low **Reporting bias** selektive Ergebnisdarstellun: low **Andere Biasursachen** Baseline imbalance: low Interessenkonflikte/ Sponsoring: Astra Zeneca und Kyowa Hakko Kirin	- Definition Exacerbation: (1) use of systemic CS, or temporary increase in a stable OCS for 3d or a single injectable dose of CS or (2) ED or urgent care centre (<24h) for systemic CS or (3) inpatient hospital stay (≥24h)

Quelle	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Qualität Biasrisiko high/unclear/low	Kommentar
		• injection-site reactions: Placebo:2%, Q4W:3%, Q8W:3% • Drug-related hypersensitivity: alle <1%		
Bleecker ER. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting beta2-agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet 2016;388(10056):2115-27. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27609408	**Phase-III-Studie SIROCCO** (randomisiert, multizentrisch, doppelblind, Placebo-kontrolliert, 48 Wochen) **Design/ Intervention** • Erwachsene und Jugendliche außerhalb EU: 1:1:1: 30 mg s.c.: every 4 weeks (Q4W) or every 8 weeks (Q8W; first 3 doses given 4 weeks apart), placebo. • Jugendliche der EU: 1:1: 30 mg Q8W (first 3 doses given Q4W) or placebo **Follow-up**: • Sreening, Wo 0, dann 4-wöchentlich, dann Aufhebung Verblindung: siehe BORA (n.n publ.) **Population:** 12-75y, n=2232, randomisiert: n=1205 **Einschlusskriterien** (ausgewählt): • medium- / high-dosage ICS + LABA (min. 1y) • 2 documented asthma exacerbations (systemic CS or increase in usual OCS dose within 1 y) • treatment of ICS+LABA with or without OCS and additional asthma controllers for 3 mo • ≥ 18 y: permitted only high-dosage ICS, 12–17y: medium or high-dosage ICS • screening: FEV1< 80% predicted (<90% predicted for patients aged 12–17 y), post-bronchodilator reversibility ≥12% and ≥200 mL in FEV1 within 12mo, ACQ-6 ≥1,5 **Ausschlusskriterien** (ausgewählt): • history of anaphylaxis with any biologic drug, pulmonary disease other than asthma, or a helminthic parasitic infection **Primärer EP:** annual asthma exacerbation rate ratio nach 48 Wo **Studienzeitraum:** 09/2013-03/2015 **Ort:** multizentrisch (AU, EU, AS, AM(S,Z,N), AFR)	**Baseline-Patientencharakteristika:** ausgeglichen **Altersgruppe ≥12 to <18:** Placebo 23 (6%) vs. Benralizumab 11 (3%) **primärer EP** (für Pat. mit ≥ 300cells/µl) • 48 weeks: decreased significantly for both regimens ; Q4W vs. placebo: 0,55 (95% CI 0,42;0,71; p<0,0001); Q8W vs. placebo: 0,49 (0,37;0,64; p<0,0001) **sekundäre EP** (Pat. mit ≥ 300cells/µl, ausgewählt) • symptom score nach 48Wo: Q8W: least square MD -0,25, 95% CI -0,45; -0,06, p=0,0118; Q4W: (-0,08, 95% CI -0,27; 0,12; p=0,4420) • time to first asthma exacerbation: probability reduced by 37% (HR 0,63, 95% CI 0,49;0,82; p=0,0005) for Q4W and by 40% (0,60, 95% CI 0,46;0,78; p=0,0002) for Q8W • Exazerbationen, die zu ED-Visits oder Hospitalisierung führen: für Q8W reduziert • ACQ-6: Q8W: sign. verbessert; least-squares MD -0,29, 95% CI -0,48;-0,10; p=0;0028; Q4W: nicht sign. • AQLQ(S)+12: Q8W sign. verbessert 0,30, 95%KI 0,10;0,50; p=0,0036; Q4W nicht sign. **Subgruppenanalysen** (ausgewählt) • < 300cells/µl: improvement Q4W in exacerbation rate (p=0·0471); and Q8W in symptoms (p=0·0431); no other secondary EP significant **Sicherheit** • AE: similar percentages for benralizumab (574 [72%] of 797) or placebo (311 [76%]) • most common AE: worsening asthma (13%), nasopharyngitis (12%), upper respiratory tract infection (10%) • SAE: benralizumab (12%), placebo (14%) • most common SAE: worsening asthma • 4 SAE treatment related: 3 in Q4W vs.1 in placebo • discontinuation due to AE: 2% in benralizumab 1% placebo	**Selection bias** Randomisierung: low Allocation concealment: unclear (n. beschrieben) **Performance bias** Verblindung von Teilnehmern und Personal: low **Detection bias** Verblindung der Ergebnisevaluation: unklar **Attrition bias** Verlust von Studienteilnehmern/ fehlende Daten: low (Drop out ausgeglichen, Gründe dokumentiert) ITT: high (Rand.≠ Auswertung, On treat) **Reporting bias** selektive Ergebnisdarstellun: low (fehlende bei NCT berichtet) **Andere Biasursachen** Baseline imbalance: low Interessenkonflikte/ Sponsoring: Astra Zeneca	- Verbotene Medikamente: s. App. - Stratifizierte Randomisierung: adult or adolescent), country (in adults) or region (within the EU and outside the EU for adolescents), and blood eosinophil counts (2:1; cut-off: 300cells/µl). - Definition Exacerbation: (1) use of systemic CS, or temporary increase in a stable OCS for 3d or a single injectable dose of CS or (2) ED or urgent care centre (<24h) for systemic CS or (3) inpatient hospital stay (≥24h) - Subgruppen: regionale Unterschiede identifiziert Post-hoc: wenn mehr als 3 Exazerbationen im Vorjahr: siehe Publik.

Quelle	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Qualität Biasrisiko high/unclear/low	Kommentar
		• death: 2 in Q4W, 1 in Q8W, 2 in placebo. 1 with post-treatment AE in Q8W • injection-site reactions: 3%, Q4W>Q8W>Placebo • pos. ADA-Response zu Benralizumab: 13%		
Ergebnisse der Update-Recherche – 04/2018				
Ferguson GT. Benralizumab for patients with mild to moderate, persistent asthma (BISE): A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Respir Med 2017; 5(7):568–76.	**BISE** (Phase-III-trial) **Design:** randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled **Intervention:** • run in: ICS auf Budesonid DPI umgestellt; LABA abgesetzt • Benralizumab 30mg/ml s.c., alle 4 Wo (für 12 Wo) **Follow-up**: nach Wo 16 und 20 **Population:** 18-75 y, n = 211 (mildes - moderates Asthma) **Einschlusskriterien** (ausgewählt): • postbronchodilator (FEV 1 ≥12% at screening) • low- to medium-dosage ICS or low-dosage ICS plus LABA fixed-combination • prebronchodilator FEV: > 30% to 90% predicted • ≥ one of following symptoms (7 days before randomisation): daytime or night time asthma symptom score of at least 1 for ≥ 2 d, rescue SABA use for ≥2 d or night-time awakenings for ≥ 1 night **Ausschlusskriterien** (ausgewählt): • important pulmonary disease • history of allergy or reaction to study drug, anaphylaxis to any biologic therapy • helminth parasitic infection **Primärer EP:** change from baseline in prebronchodilator FEV1 at week 12 **Studienzeitraum:** 04/2014 - 10/2015 **Ort:** multizentrisch	**Baseline-Patientencharakteristika:** ausgeglichen, bis auch Raucher **primärer EP:** • change from baseline in prebronchodilator FEV1 at week 12: Benralizumab greater improvement than placebo (least square MD 80 ml (95% CI 0-150; p=O. 04)); Placebo: change frorn baseline of 0 ml; bemalizumab: of 70 ml **sekundäre EP** (ausgewählte) • no signlficant differences between benralizumab and placebo groups in totalasthma symptom score, ACQ-6 Score, or AQLQ(S)+12 score (overall and domain) • no signfficant least-squares mean differences: PEF (morning and evening; rescue medication use; nighttime awakening **Sicherheit** • **Exazerbationen**: Placebo: 2 (2%); Benralizumab: 1 (1%) • **AE:** Placebo: 49 (47%); Benralizumab: 44 (42%) • **Treatment related AE:** Placebo: 4 (4%); Benralizumab: 4 (4%) • **AE leading to death:** Placebo: 0; Benralizumab: 2 (1%) • **Häufigtse AE** (jeweils Placebo vs. Benralizumba): Nasopharyngitis (jeweils 8%), Upper respiratory tract infection (jeweils 5%), Worsening asthma (3% vs. 4%), Headache (1% vs. 4%) • **SAE:** Placebo: 2% (Zervix-CA, Colonadenom); Benralizumab: 2% (Panzytopenie [57d nach letzter Dosis verstorben], Suizidversuch) • **Injektions-Reaktion:** Placebo: 3 (3%); Benralizumab: 0 • **ADA-response:** Placebo: 2 (2%); Benralizumab: 14 (13%)	**Selection bias** Randomisierung: low (stratifiziert nach Eosinophilenzahl) Allocation concealment low **Performance bias** Verblindung von Teilnehmern und Personal: low **Detection bias** Verblindung der Ergebnisevaluation: low **Attrition bias** Verlust von Studienteilnehmern/ fehlende Daten: low(Drop outs beschrieben, ausgeglichen) ITT: low **Reporting bias** selektive Ergebnisdarstellung: low **Andere Biasursachen** Baseline imbalance: low Interessenkonflikte/ Sponsoring: Astra Zeneca	

Quelle	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Qualität Biasrisiko high/unclear/low	Kommentar
Nair P. Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Benralizumab in Severe Asthma. N Engl J Med 2017; 376(25):2448–58.	**ZONDA** (randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled trial) **Design:** • run-in: OCS adjusted to minimum dose (without loss of asthma control) • induction phase (4 wk): continued OCS-dose as in run-in • dose-reduction phase (wk:4-24): OCS-dose reduced at regular intervals • dose-maintenance phase: reduced OCS-dose was maintained or no further OCS received (when OCS discontinued) • If the criteria for dose reduction were not met, the OCS-dose was returned to a previous level, which was maintained until the end of the trial. **Intervention:** • Benralizumab s.c. 30 mg every 4 weeks; • benralizumab s.c. 30 mg every 4 weeks for the first three doses and then every 8 weeks (with placebo administered at the 4-week interim visits; hereafter referred to as the group that received benralizumab every 8 weeks), • placebo administered every 4 weeks. **Follow-up**: 36 wks **Population:** n= 220, Erwachsene Patienten (schweres Asthma) **Einschlusskriterien** (ausgewählt): • OCS for ≥6 months before enrollment • OCS-dose of ≤12.5 mg/d baseline: eligible for a 100% dose reduction • blood eosinophil count: ≥150 cells/cubic millimeter • medium- to high-dose ICS + LABA ≥12 months before enrollment • high-dose ICS + LABA ≥ 6 months before enrollment **Ausschlusskriterien** (ausgewählt): • important pulmonary disease • Any not stable disorder • history of allergy or reaction to study drug, ana-	**Baseline-Patientencharakteristika:** Ausgeglichen bis auf: Geschlecht, mediane Zeit seit Asthmadiagnose, mittlere ICS-Dosis, mediane Eosinophilenzahl **primärer EP:** • Median reduction from baseline (range) — % of baseline value: o Placebo: 25.0 (–150 to 100) o Benralizumab (4 Wk): 75.0 (–100 to 100) o Benralizumab (8 Wk): 75.0 (–50 to 100) • Reduktion um ≥ 90%: o Placebo: n = 9 (12%) o Benralizumab (4 Wk): n = 24 (33%) o Benralizumab (8 Wk): n = 27 (37%) • Reduktion um ≥ 75%: o Placebo: n = 15 (20%) o Benralizumab (4 Wk): n = 38 (53%) o Benralizumab (8 Wk): n = 37 (51%) • Reduktion um ≥ 50%: o Placebo: n = 28 (37%) o Benralizumab (4 Wk): n = 48 (67%) o Benralizumab (8 Wk): n = 48 (66%) OR in OCS-dose were 4.09 times (95% CI 2.22; 7.57) as high with benralizumab administered every 4 weeks as with placebo and 4.12 times (95% CI, 2.22 to 7.63) as high with benralizumab administered every 8 weeks as with placebo **sekundäre EP** (ausgewählte) AER: • Benralizumab (4 wks) vs. Placebo: 55% lower (marginal rate, 0.83 vs. 1.83; rate ratio, 0.45; 95% CI, 0.27 to 0.76), zugunsten Benralizumab • Benralizumab (8wks) vs. Placebo: 70% lower (marginal rate, 0.54 vs. 1.83; rate ratio, 0.30; 95% CI, 0.17 to 0.53); zugunsten Benralizumab Asthmakontrolle, Symptome, QoL: • no significant differences between either benralizumab group and the placebo with regard to changes from baseline to the end of the maintenance phase in	**Selection bias** Randomisierung: low (stratifiziert nach Eosinophilenzahl) Allocation concealment: low (Protokoll S. 167/428) **Performance bias** Verblindung von Teilnehmern und Personal: low **Detection bias** Verblindung der Ergebnisevaluation: low (Protokoll S.167/428) **Attrition bias** Verlust von Studienteilnehmern/ fehlende Daten: low (Drop outs berichtet, ausgeglichen) ITT: low **Reporting bias** selektive Ergebnisdarstellung: low **Andere Biasursachen** Baseline imbalance: unclear Interessenkonflikte/ Sponsoring: Astra Zeneca	

Quelle	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Qualität Biasrisiko high/unclear/low	Kommentar
	phylaxis to any biologic therapy • helminth parasitic infection • significant cardiac disease • Current or former smokers (≥10 py) • History of cancer • significant asthma exacerbation prior 2 wks • History of life-threatening asthma • Asthma control with OCS dose of ≤5 mg/d in run-in/OCS optimization phase. • ALAT or ASAT concentration ≥2.5 times the upper limit of normal confirmed during screening period **Primärer EP:** percentage reduction in the OCS-dose (baseline (randomization at week 0) to final dose at the end of the maintenance phase (week 28) while asthma control was maintained **Studienzeitraum:** 04/2014 – 11/2015 **Ort:** multizentrisch	total asthma symptoms **Sicherheit** **AE:** Placebo: 62 (83%); Benralizumab (4wks): 49 (68%); Benralizumab (8wks): 55 (75%) **SAE (Worsening asthma most common):** Placebo: 14 (19%); Benralizumab (4wks): 7 (10%); Benralizumab (8wks): 7 (10%) **SAE (unrelated to exacerbation):** Placebo: 11 (15%); Benralizumab (4wks): 6 (8%); Benralizumab (8wks): 6 (8%) **Todesfälle:** Placebo: 0; Benralizumab (4wks): 0; Benralizumab (8wks): 2 (3%) **Hypersensitivität:** Placebo: 1 (1%); Benralizumab (4wks): 1 (1%); Benralizumab (8wks): 2 (3%) **Injektions-Reaktionen:** Placebo: 1 (1%); Benralizumab (4wks): 0; Benralizumab (8wks): 1 (1%) **Antidrug antibodies positive**: 12/ 145 (8%)		

Post-hoc Subgruppenanalysen

Zitat	Jahr	Kommentar
Chipps BE. Benralizumab efficacy by atopy status and serum immunoglobulin E for patients with severe, uncontrolled asthma. Ann Allergy Asthma Immunol 2018.	2018	**Post-hoc-Analyse zu SIROCCO und CALIMA** **Fragestellung:** investigate the efficacy of benralizumab by atopic status and serum IgE concentrations **Population:** - 12-75 years with severe, uncontrolled asthma on high-dosage inhaled corticosteroids plus long-acting beta2-agonists - patients stratified: met/did not meet similar omalizumab-qualifying criteria of atopy and serum IgE 30-700 kU/L; and serum IgE-high (>/=150 kU/L) or IgE-low (<150 kU/L) and atopic/nonatopic **Intervention:** 30 mg every 4 weeks (Q4W) or every 8 weeks (first three doses Q4W), or placebo Q4W **Primärer EP:** - Benralizumab Q8W reduced exacerbations by 46% (95% CI, 26 to 61%, p=0.0002) vs. placebo for patients with >/=300 eosinophils/L who met the atopy/IgE criteria. - For eosinophilic patients with high or low IgE, treatment with benralizumab Q8W resulted in 42% and 43% reductions in exacerbation rate (p</=0.0004) vs. placebo, respectively

ersetzt

Zitat	Jahr	Kommentar
Ohta K. Efficacy and safety of benralizumab in Japanese patients with severe, uncontrolled eosinophilic asthma. Allergol Int 2018; 67(2):266–72.	2018	**Post-hoc-Analyse zu CALIMA** **Fragestellung**: to evaluate the efficacy and safety of benralizumab for Japanese patients **Population:** 83 patients randomised in Japan, 46 were receiving high-dosage ICS/LABA and had blood eosinophils >/=300 cells/muL. **Sicherheit**: Percentages of adverse events were consistent with the overall CALIMA group.
FitzGerald JM. Predictors of enhanced response with benralizumab for patients with severe asthma: Pooled analysis of the SIROCCO and CALIMA studies. Lancet Respir Med 2018; 6(1):51–64.	2018	**Post-hoc-Analyse zu SIROCCO und CALIMA** **Fragestellung:** explore the efficacy of benralizumab for patients with different baseline blood eosinophil thresholds and exacerbation histories **Stratifizierung:** - by baseline eosinophil counts (>/=0, >/=150, >/=300, or >/=450 cells per muL) - by number of exacerbations (two vs three or more) during the year before enrolment. **Ergebnisse:** - AER (annual exacerbation rate) among patients with baseline blood eosinophil counts of at least 0 cells per muL was 1.16 (95% CI 1.05-1.28) in patients who received placebo versus 0.75 (0.66-0.84) in patients who received benralizumab every 8 weeks (rate ratio 0.64, 0.55-0.75; p<0.0001). - In patients who received benralizumab every 4 weeks who had eosinophil counts of 0 or more cells per muL, AER was 0.73 (0.65-0.82); rate ratio versus placebo was 0.63 (0.54-0.74; p<0.0001). - The extent to which exacerbation rates were reduced increased with increasing blood eosinophil thresholds and with greater exacerbation history in patients in the 4-weekly and 8-weekly benralizumab groups. - Greater improvements in AER: with benralizumab vs. placebo for patients with a combination of high blood eosinophil thresholds and a history of more frequent exacerbations.
Goldman M. The association between blood eosinophil count and benralizumab efficacy for patients with severe, uncontrolled asthma: Subanalyses of the Phase III SIROCCO and CALIMA studies. Curr Med Res Opin 2017; 33(9):1605–13.	2017	**Post-hoc-Analyse zu SIROCCO und CALIMA** **Fragestellung:** we evaluated the effect of applying an eosinophil cutoff of >/=150 cells/muL. **Ergebnisse:** - Benralizumab reduced asthma exacerbation rates by 42% in SIROCCO (rate ratio = 0.58; 95% CI = 0.46-0.74; p < 0.001; n = 325) and 36% in CALIMA (rate ratio = 0.64; 95% CI = 0.50-0.81; p < 0.001; n = 300) vs. placebo (n = 306 for SIROCCO, n = 315 for CALIMA) for patients with blood eosinophil counts >/=150 cells/muL. - overall adverse events frequency: similar between treatment groups and eosinophil count cohorts.

Anhang 6.8 Spezifische (Allergen-)Immuntherapie

Systematische Übersichtsarbeiten

Zitat	Suchzeitraum	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
Lin SY, Erekosima N, Suarez-Cuervo C, et al. Allergen-	2012/05	9			Fragestellungen entsprechenden Empfehlungen zugeordnet - Effektivität und Sicherheit von SCIT - Effektivität und Sicherheit von SLIT	Ergebnisse aus gleicher Arbeitsgruppe teilweise auch in Form von SR veröffentlicht: Erekosima 2014

Zitat	Suchzeitraum	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
Specific Immunotherapy for the Treatment of **Allergic Rhinoconjunctivitis and/or Asthma:** Comparative Effectiveness Review. 2013, DOI: NBK133240 [bookaccession]. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23638484					- Vergleich SLIT und SCIT	(ID 25373), Chelladurai 2013 (ID 25725), Kim 2013 (ID 25739), Lin 2013 (ID 25769) - Extraktion erfolgt aus Hauptartikel, denn: **ID 25373:** SCIT: Ad (7/11, jedoch kein Supplement erhältlich, Fehlen von Information) **ID 25725:** Vergleich SLIT und SCIT: Ad (5/11) **ID 25739**: SCIT und SLIT bei KIndern: Ad (5/11) **ID 25769:** SLIT: Ad (9/11, in Hauptartikel ausführlichere narrative Synthese)
Lu Y. The efficacy and safety of subcutaneous immunotherapy in **mite-sensitized subjects with asthma:** a meta-analysis. Respir Care 2015;60(2):269-78. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25389355	1990-2013/02	6	1. **Asthma symptom score:** low, 13 RCTs 2. Asthma medication score 3. Lungenfunktion 4. FEV1 5. PEF 6. FVC 7. IgE-Level 8. **UAW -** low, 8 RCTs	- ausgeprägte Heterogenität - publication bias nicht betrachtet, aber nach grauer Literaur gesucht, daher keine Abwertung erfolgt - oft unclear in JADAD - weite KI bei UAW	1. Im Vergleich zu Placebo hatten Patienten, die eine SCIT gegen Hausstaubmilben erhielten, einen signifikant niedrigeren Asthma-Symptomscore (SMD = -0.94; 95%CI -1.58 bis -0.29, P = 0.004; I^2=92%). 8. Patienten, die eine SCIT gegen Hausstaubmilden erhielten, hatten im Vergleich zur Placeborguppe ein höheres Risiko sowohl für lokale (RR = 1.96; 95% CI 0.96 –3.99, P= 0.06) als auch für systemische UAW (RR = 2.70; 95% CI 0.82– 8.95, P = 0.10).	Effektivität und Sicherheit v **SCIT** gegen **Hausstaubmilben** bei Asthma - Kinder und Erwachsene gemeinsam ausgewertet - ggf. auch 3-31
Lin SY, Erekosima N, Suarez-Cuervo C, et al. Allergen-Specific Immunotherapy for the Treatment of **Allergic Rhinoconjunctivitis and/or Asthma:** Comparative Effectiveness Review. 2013, DOI: NBK133240 [bookaccession]. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/	2012/05	9	siehe Extraktion	Datenqualität von Autoren der Originalarbeit bewertet	**SCIT - Erwachsene und Kinder gemeinsam betrachtet** Relative to placebo or control treatment: (siehe Tabelle 7 S. 27) • High grade evidence supports that subcutaneous immunotherapy improves asthma symptom control, based on 16 randomized controlled trials with 1178 subjects. • Moderate grade evidence supports that subcutaneous immunotherapy improves asthma plus rhinitis/rhinoconjunctivitis symptoms, based on five randomized controlled trials with 175 subjects. • High grade evidence supports that subcutaneous immunotherapy reduces asthma medication use, based on 12 randomized controlled trials with 1062 subjects. • High grade evidence supports that subcutaneous immunotherapy reduces asthma plus rhinitis/rhinoconjunctivitis medication use, based on five randomized	Alternative: ID 25373 S. 70ff. --> sehr ausführliche narrative Synthese, daher nur Extraktion der Key Points erfolgt

Zitat	Suchzeitraum	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
23638484					controlled trials with 203 subjects. • Low grade evidence supports that subcutaneous immunotherapy improves asthma/rhinitis/rhinoconjunctivitis symptom control and medication use, based on six randomized controlled trials with 196 subjects. **Sicherheit (nicht asthmaspezifisch):** • Lack of a consistent reporting system and grading system for subcutaneous immunotherapy precluded pooling safety data across studies. • Local reactions (occurring at the site of allergen administration) were most common but mild. • Systemic reactions occurred less frequently. Of these, respiratory reactions were the most common and gastrointestinal symptoms were least frequent. • Thirteen anaphylactic reactions were reported in four trials. • No deaths were reported. **Besonderheiten ausgewählter Populationen:** • There is insufficient evidence to comment on safety and effectiveness in the following populations: the elderly, pregnant women, minorities, inner-city residents, rural residents, and patients with severe asthma. • There is no consistent difference in efficacy of subcutaneous immunotherapy when comparing responses in mono-sensitized and poly-sensitized subjects. • Although the evidence supports the use of subcutaneous immunotherapy to improve asthma and allergic rhinitis outcomes in children, we found that there are fewer pediatric studies, and as a result, the strength of evidence is weaker for the pediatric subpopulation than in the mixed adult and pediatric population.	
Lin SY, Erekosima N, Suarez-Cuervo C, et al. Allergen-Specific Immunotherapy for the Treatment of **Allergic Rhinoconjunctivitis and/or Asthma:** Com-	*2012/05*	9	siehe Extraktion	Datenqualität von Autoren der Originalarbeit bewertet	**Kinder (3-18 Jahre)** **key points regarding asthma outcomes - Relative to placebo or control treatment:** • Moderate evidence supports that subcutaneous immunotherapy improves asthma symptom control based on 6 randomized controlled trials with 550 subjects. Low grade evidence supports that subcutaneous immunotherapy reduces asthma medication use	Alternative: ID 25739 sehr ausführliche narrative Synthese, daher nur Extraktion der key Points erfolgt **CAVE**: nur indirekt passend; in Studie Kinder von 3-18 Jahre gemeinsam betrachtet, Empfehlung der 2. Aufl.: Kinder unter 5 Jahren)

Zitat	Suchzeitraum	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
parative Effectiveness Review. 2013, DOI: NBK133240 [bookaccession]. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23638484					based on 4 randomized controlled trials with 470 subjects. • Low grade evidence supports that subcutaneous immunotherapy reduces asthma plus rhinitis/rhinoconjunctivitis medication use based on 2 randomized controlled trials with 80 subjects. • Low grade evidence supports that subcutaneous immunotherapy improves combined asthma/rhinitis/rhinoconjunctivitis symptom and medication scores use based on 2 randomized controlled trials with 85 subjects. **Sicherheit: (nicht asthmaspezifisch)** • Few studies reported adverse events. • Lack of a consistent reporting system and grading system for subcutaneous immunotherapy precluded pooling safety data across studies. • There were no reports of anaphylaxis or deaths.	
Liao W. Sublingual Immunotherapy for **Asthmatic Children Sensitized to House Dust Mite:** A Meta-Analysis. Medicine (Baltimore) 2015;94(24):e701. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26091451	2014/02	6	1. **Asthma symptom score** - moderate, 8 RCTs 2. Medication score 3. pteronyssinus IgE-Level 4. sIgG4-Level 5. **Sicherheit (UAW) -** moderate, 5 RCTs	- EP 1/5: Heterogenität ausgeprägt	1. Die Ergebnisse der Metaanalyse weisen darauf hin, dass sich der Asthma-Symptom-Score bei Kindern, die eine SLIT erhalten, signifikant mehr verbessert als bei Kindern der Kontrollgruppe (SDM-change= 1.202, 95% CI 2.071 to 0.333, P=0.007, Q=91,19, df=7, P<0.001; I²=92.32%). 5. Die Ergebnisse der Metaanlyse weisen darauf hin, dass UAW bei mit SLIT behandelten Kindern nicht signifikant häufiger auftreten als in der Kontrollgruppe (combined OR 1.916, 95% CI 0.500–7.347, P=0.343,Q=13.16, df=4, P=0.011; I²=69.60%).	SLIT bei Kindern mit Sensibilisierung gegen Hausstaubmilben und Asthma - in Outcome wird immer vom Asthma symptom score gesprochen, tatsächlich sind die Asthmasymptome jedoch mit verschiedenen Instrumenten erhoben worden
Normansell R. Sublingual immunotherapy for asthma. Cochrane Database Syst Rev 2015;8:CD011293. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26315994	2015/03	11	1. **Exazerbationen** (Erfordernis RST-Besuche o. Hospitalisierungen): low, 1 RCT 2. **Lebensqualität** (AQLQ), 0 RCTs 3. **schwere UAW-** moderate, 22 RCTs **4. Exazerbation (Erfordernis von OCS**) - low, 2 RCTs 5. ICS-Gebrauch **6. Asthma symptom score -** low, 27 RCTs	Bewertung der Datenqualität teilweise von Autoren des SR durchgeführt EP6: starke Heterogenität und Inkosistenz der Ergebnisse erlaubt keine Metaanalyse, Präzision der Ergbnisse gering	1. Es konnte nur ein RCT (n=43) identifiziert werden, der keine Exazerbationen, die eine Hospitalisierung oder einen RST-Besuch nach sich zogen, berichtete. 2. Die Lebensqualität wurde zwar in 5 Studien berichtet, war jedoch nicht in Metaanlysen vergleichbar, sodass die Autoren des Reviews keine Schlussfolgerung ziehen können. 3. Die Analyse der Risikodifferenz ergab, dass wahrscheinlich nicht mehr als 1 von 100 mit SLIT behandelten Patienten eine schwere UAW erleidet (RD 0.0012, 95% (CI) -0.0077 to 0.0102; moderate, n=2560). In total, 22 participants receiving SLIT and 12 in the control groups experienced an SAE. 4. Two studies included this outcome, but neither study observed any events (low quality). 6. Although many studies reported asthma symptom scores, a variety	Effektivität und Sicherheit SLIT Erwachsene und Kinder → Subgruppenanalysen des Endpunktes UAW für: - Alter - Asthmaschweregrad - Typ des Allergens - Studiendauer

Zitat	Suchzeitraum	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
			7. jegliche UAW-low, 19 RCTs		of largely unvalidated scales were used, and a narrative synthesis of those studies presenting numerical data did not reveal a consistent effect. However, no study reported statistically significant worsening of asthma symptoms with active treatment. (siehe Analyse 1.8. i.F.v. tabellarischer Aufbereitung) 7. In einer Metaanalyse konnte gezeigt werden, dass das Risiko für UAW jeglicher Art bei Patienten, die eine SLIT erhalten signifikant höher ist als in der Kontrollgruppe (OR 1.70, 95% CI 1.21 to 2.38; I² = 13%, n=1755). **UAW: Participant age** We examined subgroups of children (mean participant age < 18) versus teenagers and adults (mean participant age ≥ 18) versus mixed age study populations or those for which the age range was not specified. The effect for adults and teenagers was more precise than for children because of the numbers of participants in the trials and the numbers of events observed in either group (Analysis 2.1; OR 1.48, 95% CI 1.06 to 2.06 vs OR 2.13, 95% CI 0.83 to 5.47), but results of tests for subgroup differences were not statistically significant (I2 = 0%, P value = 0.72).	
Tao L. Efficacy of sublingual immunotherapy for allergic asthma: retrospective meta-analysis of randomized, double-blind and placebo-controlled trials. Clin Respir J 2014;8(2):192-205. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24118881	2012/03	7	1. **Asthmasymptome:** moderate, 14 RCT 2. Asthma Medication score 3. Lungenfunktion 4. allergenspezifische Antikörper 5. Pricktest 6. **Sicherheit**-moderate, 13 RCT	- EP1: hohe Heterogenität - EP6: hohe Heterogenität	1. Werden Kinder und Erwachsene gemeinsam betrachtet, zeigt sich eine signifikante Reduktion der Asthmasymptome bei Patienten, die eine SLIT erhalten im Vergleich zu der Placebogruppe (SMD = −0.74, 95% CI −1.26 to −0.22, I²=91.0%). **Subgruppenanalalyse**: Subgroup analysis according to age showed that SMD was −0.87 (95%CI -1,54, -0,21; I²=92, P = 0.01) in children (<18 years old) and −0.40 (95% CI -0,76, -0,04, I²=0; P = 0.03) in adults. 6. Das relative Risiko für UAW bei SLIT lag bei 2.23 (95% CI, 1.17 to 4.24; P = 0.01; I²=75%).	SLIT bei allergischem Asthma → Subgruppenanalysen für: - **Alter (Kinder vs. Erwachsene)** - Typ des Allergens (Pollen vs. Milben) - Therapiedauer zurückgestellt, da: - Suchzeitraum älter als Normansell 2015 (ID 25174) - deutlich weniger Studien eingeschlossen - AMSTAR-Bewertung schlechter
Lin SY, Erekosima N, Suarez-Cuervo C, et al. Allergen-Specific Immunotherapy for the Treatment of **Allergic Rhinoconjunctivitis and/or Asthma:** Comparative Effectiveness Review.	2012/05	9	siehe Extraktion	Datenqualität von Autoren des SR bewertet	**SLIT (Kinder und Erwachsene gemeinsam betrachtet)** • High grade evidence supports that sublingual immunotherapy improves asthma symptoms based on 13 randomized controlled trials with 625 subjects. • Moderate grade evidence supports that sublingual immunotherapy improves asthma or rhinitis/rhinoconjunctivitis (asthma combined scores) symptom control based on 5 randomized controlled trials with 308 subjects. • Moderate grade evidence supports that sublingual immunotherapy improves allergy	Effektivität und Sicherheit von SLIT (ab S. 105) - CAVE: Abgleich mit ID 25174, dort aktuellerer Suchzeitraum, asthmaspezifische Auswertung, Studien eingeschlossen, die nach Recherche des ID 25771 veröffentlich wurden - Verschiedene Allergentypen - sehr ausführliche narrative Darstellung, daher nur Extraktion der

Zitat	Suchzeit-raum	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Be-wertung	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
2013, DOI: NBK133240 [bookaccession]. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23638484					symptoms or decreases medication use based on 19 randomized controlled trials with 1462 subjects. (keine asthmaspezifische Auswertung) • Moderate grade evidence supports that sublingual immunotherapy improves diseasespecific quality of life based on eight randomized controlled trials with 819 subjects. (keine asthmaspezifische Auswertung) **Sicherheit: (nicht asthmaspezifisch)** • Local reactions (occurring at the site of allergen administration) were common across trials • Systemic reactions were uncommon • No life threatening systemic reactions or anaphylaxis were reported in these trials • No deaths were reported **Besonderheiten ausgewählter Populationen:** • The evidence is insufficient to comment on the effectiveness of sublingual immunotherapy in the following subpopulations: the elderly, pregnant women, minorities, inner-city, and rural residents, and severe asthmatics. • There is low evidence to support that there is difference in the effectiveness of sublingual immunotherapy for treating mono-sensitized individuals and poly-sensitized individuals.	key points - teilweise keine asthmaspezifische Aussage, teilweise nicht klar ersichtlich ob asthmaspezifisch
Lin SY, Erekosima N, Suarez-Cuervo C, et al. Allergen-Specific Immunotherapy for the Treatment of **Allergic Rhinoconjunctivitis and/or Asthma:** Comparative Effectiveness Review. 2013, DOI: NBK133240 [bookaccession]. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23638484	2012/05	9	siehe Extraktion	Bewertung der Datenqualität von Autoren des SR durchgeführt	**SLIT bei Kindern (4-18 Jahre)** • The efficacy and effectiveness of SLIT in the treatment of allergic rhinoconjunctivitis and/or asthma were evaluated in these categories of treatment effect: clinical endpoints, long-term outcomes, biomarker endpoints, convenience of therapy, and adherence to therapy. • High strength of evidence exists for the benefit of SLIT in asthma symptom control versus control groups, based on nine randomized controlled trials with 471 subjects. • Moderate strength of evidence exists for the benefit of SLIT in asthma plus rhinitis/rhinoconjunctivitis (asthma combined scores) symptom control versus control groups, based on one randomized controlled trial with 98 subjects. • Moderate strength of evidence exists for the benefit of SLIT versus control on decreasing medication use, based on 13 randomized controlled trials with 1078 subjects.(nicht sicher, ob asthmaspezifische Auswertung) • Insufficient evidence exists for the benefit of SLIT versus control on improving disease-specific quality of life, based on two randomized controlled trial with 461 subjects.(nicht sicher, ob asthmaspezifische Auswertung)	Alternative: ID 25739 Effektivität und Sicherheit von SLIT - Abgleich mit ID 25174, dort aktuellerer Suchzeitraum, asthmaspezifische Auswertung, aber Subgruppenanalyse für Kinder nur für EP UAW erfolgt - Verschiedene Allergentypen - sehr ausführliche narrative Darstellung, daher nur Extraktion der key points - teilweise keine asthmaspezifische Aussage, teilweise nicht klar ersichtlich ob asthmaspezifisch Vorteil ggü ID 25174: - altersspezifische Auswertung Nachteil:: - Suchzeitraum älter als ID 25174

Zitat	Suchzeitraum	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
					• The overall strength of evidence for use of SLIT in children and adolescents when considering all domains with pertinent clinical outcomes together is moderate. **Sicherheit:** • Local reactions (occurring at the site of allergen administration) were more common across trials • Systemic reactions were less common • No life threatening systemic reactions or anaphylaxis were reported in these trials • No deaths were reported	- deutlich weniger Studien eingeschlossen - AMSTAR-Bewertung schlechter
Larenas-Linnemann D. **Pediatric sublingual immunotherapy efficacy:** evidence analysis, 2009-2012. Ann Allergy Asthma Immunol 2013;110(6):402-15. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23706708	2009-2012/12	8	**1. Symptom and Medication Scores: Seasonal Allergens** **2. Symptom and Medication Scores: Perennial Allergens** 3. Symptom and Medication Scores: Dual SLIT With Combined Grass PolleneHDM Extract 4. Clinical Outcomes of SLIT With Food Allergens 5. PFT and Nasal and Bronchial Provocation Testing 6. Skin Prick Testing 7. Efficacy Summary **8. Safety Data** 9. Immunologic Findings	- for seasonal asthma: moderate evidence of a reduction in exhaled nitric oxide - medication reduction: low and the - effect of grass pollen SLIT on asthma symptoms, PFT results, and nonspecific bronchial hyperreactivity is uncertain - seasonal asthma: low-quality evidence of symptom reduction. - HDM SLIT in children: moderate-high quality - Compared with SLIT, the evidence for HDM SCIT efficacy in asthma is superior: - reduction in asthma symptoms, medication	1. Most data from asthma outcomes with pollen SLIT came from studies where seasonal AR was the leading disease and thus are studies not adequately designed or powered to detect changes in asthma symptoms or medication. The only grass pollen SLIT study in pediatric asthma reports encouraging data: asthma clinical parameters improved after 2 years of precoseasonal treatment comparing the active with the placebo group, reaching statistical significance even though the study was underpowered. 2. The overall balance of the efficacy of SLIT with HDM as part of the integral treatment in pediatric asthma as studied in these trials is positive, but because the trials are small scientific quality is not optimal. 8. Eight mild-moderate systemic adverse events were reported, with a higher frequency among asthmatic patients, but none discontinued SLIT. The treatment was equally well tolerated by children younger than 15 years in comparison with adult patients.	- In 5 trials the principal disease was allergic asthma, caused by HDM (n = 3), grass (n=1), or tree pollen (n=1), with this latter being a safety study. Allergische Rhinitis/ Rhinokonjuktivitits ist Komorbidität - diverse Outcomes nicht asthmaspezifisch ausgewertet - ausführliche narrtive und/oder tabellarische Darstellung der Ergebnisse im Volltext >> nur asthmaspezifische Aussagen extrahiert

Zitat	Suchzeitraum	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
				and combined scores, and improved specific bronchial challenge testing: high-quality evidence		
Lin SY, Erekosima N, Suarez-Cuervo C, et al. Allergen-Specific Immunotherapy for the Treatment of **Allergic Rhinoconjunctivitis and/or Asthma:** Comparative Effectiveness Review. 2013, DOI: NBK133240 [bookaccession]. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23638484	2012/05	9	siehe Extraktion	Datenqualität von Autoren der Originalarbeit bewertet	**Vergleich SLIT/SCIT (Erwachsene und Kinder gemeinsam betrachtet)** • Low grade evidence favors subcutaneous immunotherapy over sublingual for allergic asthma symptom control. • Low grade evidence exists to suggest little difference between routes of therapy for reducing medication use. (nicht sicher, ob asthmaspezifische Auswertung) • Low grade evidence exists to favor subcutaneous immunotherapy over sublingual immunotherapy for reducing symptoms and medication use in dust mite allergic patients.(nicht sicher, ob asthmaspezifische Auswertung) **Sicherheit** - The recording and reporting of the adverse events was neither uniform nor comparable across studies. Adverse events were divided into local reactions and systemic eactions. - The local reactions consisted of oral cavity/oropharynx itching in the sublingual immunotherapy group and injection site reactions in the subcutaneous immunotherapy group. - Gastrointestinal events such as nausea, pain, and diarrhea were the most frequent systemic reaction reported in sublingual immunotherapy groups. In the subcutaneous immunotherapy group, three studies, the occurrence of respiratory events such as rhinitis/asthma were reported in five patients of which two were severe reactions that required hospitalization. **Besonderheiten ausgewählter Populationen:** • The evidence is insufficient to comment on the effectiveness and safety of sublingual immunotherapy compared with subcutaneous immunotherapy in subpopulations of the elderly, pregnant women, ethnic minorities, inner-city residents, rural residents, and patients with severe asthma. • There is no apparent difference in efficacy of sublingual immunotherapy and	Alternative: ID 25725 - Verschiedene Allergentypen - sehr ausführliche narrative Darstellung, daher nur Extraktion der key points - teilweise keine asthmaspezifische Aussage, teilweise nicht klar ersichtlich ob asthmaspezifisch

Zitat	Suchzeitraum	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
					subcutaneous immunotherapy in mono-sensitized versus poly-sensitized subjects.	
Lin SY, Erekosima N, Suarez-Cuervo C, et al. Allergen-Specific Immunotherapy for the Treatment of **Allergic Rhinoconjunctivitis and/or Asthma:** Comparative Effectiveness Review. 2013, DOI: NBK133240 [bookaccession]. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23638484	2012/05	9	siehe Extraktion	Bewertung der Datenqualität von Autoren des SR durchgeführt	**Vergleich SLIT/SCIT Kinder** • Inadequate evidence exists to support sublingual immunotherapy over subcutaneous or vice versa for improvement of asthma or rhinitis symptoms or medication use. • Low grade evidence favors subcutaneous immunotherapy over sublingual for allergic asthma symptom control, based on 3 randomized controlled trials with 135 subjects. • Low grade evidence exists to suggest little difference between routes of therapy for reducing medication use, based on 3 randomized controlled trials with 135 subjects. (nicht sicher, ob asthmaspezifische Auswertung) **Sicherheit** - Among three studies with a total of 135 patients, local injection site reactions were reported in three patients receiving subcutaneous immunotherapy, and local reactions (oral itching) were reported in three patients receiving sublingual immunotherapy. No systemic reactions were reported in patients receiving sublingual immunotherapy. Among patients receiving subcutaneous immunotherapy, four experienced systemic reactions, including 1 anaphylaxis event and 3 patients with moderate – severe respiratory symptoms. These studies suggest that sublingual immunotherapy may be safer than subcutaneous immunotherapy.	Alternative: ID 25725 - Verschiedene Allergentypen - sehr ausführliche narrative Darstellung, daher nur Extraktion der key points - teilweise keine asthmaspezifische Aussage, teilweise nicht klar ersichtlich ob asthmaspezifisch

Gezielte Suche: AHRQ

Lin SY. The Role of Immunotherapy in the Treatment of Asthma. Comparative Effectiveness Review No. 196 AHRQ Publication No. 17(18)-EHC029-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. March 2018 https://effectivehealthcare.ahrq.gov/topics/asthma-immunotherapy/research	
AMSTAR-Bewertung	y-y-y-y-y-y-y-y-y-n-n (9/11)
Suchzeitraum	01/2005 – 08/2017
Fragestellungen	• KQs 1: Efficacy of SCIT • KQs 2: Safety of SCIT • KQs 3: Efficacy of SLIT • KQs 4: Safety of SLIT
Charakteristika des systematischen Reviews	Population: • Patienten mit Asthma

Lin SY. The Role of Immunotherapy in the Treatment of Asthma. Comparative Effectiveness Review No. 196 AHRQ Publication No. 17(18)-EHC029-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. March 2018 https://effectivehealthcare.ahrq.gov/topics/asthma-immunotherapy/research	
	• Jegliches Alter Intervention: • SCIT • SLIT Vergleich: • Placebo • Pharmakotherapie (usual care) • SCIT/ SLIT Studientyp: • KQs 1 and 3: RCTs • KQs 2 and 4: RCTs, observational studies, case series, and case reports for the Key Questions on safety
Ergebnisse	• 61 RCTs (31 SCIT, 26 SLIT), 29 non-RCTs (18 SCIT, 18 SLIT) • 12 Studien: nur Kinder • 43 Studien: ≥ 12 Jahre • 34 Studien: mixed-age KQs1: • SCIT reduces the need for long-term control medication (moderate strength of evidence [SOE]) • SCIT may improve asthma-specific quality of life, decrease use of quick-relief medications, decrease use of systemic corticosteroids, and improve FEV1 (forced expiratory volume) (low SOE). • insufficient evidence regarding the effect of SCIT on asthma symptom control and health care utilization • insufficient evidence about any differential effect of SCIT in pediatric patients KQs2: • Local reactions to SCIT were frequent; • reactions also commonly occurred with placebo injections • (risk differences ranged from -0.317 to 0.4) • local reactions infrequently required a change in the SCIT dosing. • Systemic allergic reactions to SCIT were reported frequently (risk differences ranged from 0 to 0.319). • majority of systemic allergic reactions: mild, only a small number was consistent with anaphylaxis and required treatment with injectable epinephrine. • insufficient evidence to draw conclusions regarding the effect of SCIT on anaphylaxis or death • SAE such as anaphylaxis and death were not reported in the included studies in the pediatric population (total of 462 patients in 4 RCTs). • None of the studies reported providing patients SCIT in the home setting. KQs3: • SLIT improves asthma symptoms, as measured by validated instruments (high SOE). • SLIT improves disease-specific quality of life and decreases use of long-term control medications (specifically, ICS), and improves FEV1 (moderate SOE). • SLIT may decrease quick-relief medication use (short-acting bronchodilators) and may improve disease-specific quality of life (low SOE).

Lin SY. The Role of Immunotherapy in the Treatment of Asthma. Comparative Effectiveness Review No. 196 AHRQ Publication No. 17(18)-EHC029-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. March 2018 https://effectivehealthcare.ahrq.gov/topics/asthma-immunotherapy/research	
	• insufficient evidence on the effect of SLIT on systemic corticosteroid use or health care utilization. • insufficient evidence about the efficacy of SLIT in children. KQs4: • Local reactions to SLIT: frequent (some occurring in up to 80% of patients in RCTs); • reactions also commonly occurred with placebo (RD ranged from -0.03 to 0.765). • Systemic allergic reactions to SLIT: frequent (some occurring in up to 22% of patients in RCTs), with only a few reports of anaphylaxis and no reports of deaths (RD ranged from -0.03 to 0.06). • Although rates of anaphylaxis with SLIT compared to no treatment could not be determined (no cases reported in RCTs, insufficient evidence), • three case reports suggest that rare cases may occur with SLIT treatment. • Two of the three reports of anaphylaxis secondary to SLIT were in patients who received multiple-allergen therapy. • No deaths secondary to SLIT therapy were reported (moderate SOE).

Anhang 6.9 Nicht-empfohlene Medikamente

systematische Übersichtsarbeiten

Zitat	Such-zeitraum	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
Kew KM. Macrolides for chronic asthma. Cochrane Database Syst Rev 2015;9:CD002997. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26371536	2007-2015/04	11	**1. Number of exacerbations requiring hospitalisation -** very low, 2 RCTs **1.1 severe exacerbations (requiring ER visits or short-course systemic steroids) -** very low, 5 RCTs **2. Asthma symptoms including:** **2.1 symptom scores -** very low, 4 RCTs **2.2 asthma control -** very low, 4 RCTs **2.3 asthma quality of life -** very low, 5 RCTs 3. Asthma medication requirements (need for rescue medications) 4. Lung function, including morning and evening peak expiratory flow (PEF) and forced expiratory volume in	Bewertung der Datenqualität von Autoren des SR durchgeführt	1. Two studies reported on exacerbations requiring hospitalisation, with only four events (all recorded in the Brusselle 2013 study, with two in the treatment and two in the placebo group). Thus, the effect was far too imprecise to interpret meaningfully (OR 0.98, 95% CI 0.13 to 7.23; n = 143; I2 = 0%). 1.1 Five studies reported data on 'severe' exacerbations and none showed a benefit of macrolides over placebo (OR 0.82, 95% CI 0.43 to 1.57; n = 290; I2= 0%). The data suggest 34 fewer people per 1000 would have an exacerbation while taking a macrolide compared with placebo over 18 weeks, but the 95% confidence intervals range from 121 fewer to 92 more. 2.1. Symptom scales used across studies varied and were mostly not validated. Data from four studies that could be combined in metaanalysis did not suggest a beneficial effect of macrolides compared with placebo (SMD−0.04, 95%CI−0.36 to 0.28; n=156; I2=79%). 2.2/2.3 A meta-analysis of four studies reporting measures of asthma control, mostly the Asthma Control Questionnaire, did not show any benefit of macrolide over placebo (SMD − 0.05, 95% CI − 0.26 to 0.15; n = 353; I2 = 0%), and the same was true for quality of life on the Asthma Quality of Life Questionnaire AQLQ (MD 0.06, 95% CI −0.12 to 0.24; n=389; I2=18%). 7. In general, macrolides were well tolerated, and there were no recorded deaths due to treatment with macrolides. A meta-analysis of seven studies did not show a clear difference in the likelihood of serious adverse events in the treatment and placebo groups, but the effect was very imprecise due to the rarity of events (OR 0.80, 95% CI 0.24 to 2.68;	**Makrolide bei Asthma** **- Kinder und Erwachsene gemeinsam betrachtet** - keine Differenzierung nach Asthmaschweregrad - Subgruppenanalyse: serologische Antwort auf PCR für C. pneumoniae (nicht durchgeführt) - Sensitivitätsanalyse: Studienqualität

Zitat	Such-zeitraum	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
			one second (FEV1) 5. Non-specific bronchial hyperreactivity (to histamine or methacholine) 6. Lowest tolerated oral corticosteroid dose (in patients requiring oral corticosteroids at baseline) **7. Serious adverse events -** very low, 7 RCTs 8. Number of study withdrawals 9. Eosinophil count in peripheral blood samples, sputum samples or both 10. Eosinophilic cationic protein (ECP) measurements in serum and in sputum.		n=434; n=7; I2=0%).	
Tong X. Macrolide antibiotics for treatment of asthma in **adults**: a meta-analysis of 18 randomized controlled clinical studies. Pulm Pharmacol Ther 2015;31:99-108. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25252142	2014/05	6	1. FEV1 2. FEV1% predicted 3. PEF 4. AHR 5. weitere LuFu (FVC, FEV1/FVC) **6. Asthmakontrolle und Symptomscore -** very low, 11 RCTs **7. Lebensqualität -** low, 6 RCTs 8. Bedarfsmedikation/ 24h 9. Zellzahlen in Blut und Sputum	EP 6: - Hälfte der eingeschlossenene Studien haben niedrigen Jadad-Score - starke Heterogenität - gepoolter Effektschätzer schneidet Nullwert EP7: - Publikationbias vorhanden - gepoolter Effektschätzer schneidet Nullwert	6. Unfortunately, we not found that the statistical signiflcance in patients with prolonged macrolide antibiotics therapy when compared to placebo group (SMD: -0.24, 95%CI: -0.64 to 0.16, p= 0.23, I²=81,4; n=582) by the random model. Subgroup analysis was performed after stratification of the data by ethnicity, we also not found any statistically significant among the Caucasian and Asian (SMD: -0.18, 95%CI: -0.41 to 0.06, P =0.14; SMD: -0.28, 95%CI:-1.35 to 0.79, P= 0.61, respectively). 7. The pooled result indicated no statistical significance between the experimental cohort and control cohort (SMD: 0.09, 95%CI: -0.11 to -0.29, P=0.39, I²=0%, n=450) by fixed model because it haven't heterogeneity.	Av Zurückgestellt, da Kew qualitativ hochwertiger

ersetzt du

Zitat	Such-zeitraum	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
Reiter J. Macrolides for the long-term management of asthma--a meta-analysis of randomized clinical trials. Allergy 2013;68(8):1040-9. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23895667	2013/01	6	1. FEV1 2. PEF **3. Asthmasymptome -** moderate, 8 RCTs **4. Lebensqualität -** low, 5 RCTs 5. bronchiale Hypereagibilität **6. Exazerbationen -** very low, 4 RCTs **7. UAW**- very low	EP 3: - Heterogenität vorhanden EP 4: - I² zwar null, aber verschiedene Populationen miteinander gepoolt, Kinder/Erwachsene mildes/ schweres Asthma, - in Rechnung kein Publication bias identifiziert, vermutlich trotzdem vorhanden, da Kew 2015 (ID 25131) mehr/andere Studien für EP einschließt EP 6: - zu heterogen für pooling - Aussagen unpräzise - Risiko für publication bias bei fehlender Recherche nach grauer Literatur EP 7: - zu heterogen für pooling - Aussagen unpräzise - Risiko für publication bias bei fehlender Recherche nach grauer Literatur	3. Macrolides produced a significant reduction in symptoms in studies reporting change from baseline (WMD -0.26, 95% CI -0.50 to -0.03, P = 0.028, I²=33,9%) and in those reporting final scores (WMD -0.56, 95% CI -0.73 to -0.39, P < 0.001, I²=62,4%); the overall effect was also significant (WMD -0.46, 95% CI -0.60 to -0.32, P < 0.001, I²=60,5%, n=478). 4. Overall, macrolides produced a significant improvement in QOL(WMD 0.18, 95% CI 0.001–0.37, P = 0.048, I²=0%, n=346). 6. Insufficient data were available for pooled analysis of asthma exacerbations. One trial reported no significant difference in the rate of severe exacerbations between the treatment and placebo arms. On subgroup analysis, however, the rate of exacerbations decreased in subjects with noneosinophilic severe asthma treated with azithromycin . Two other studies reported either no significant differences in the rate of exacerbations but neither reported data. 7. Three studies reported comparable gastrointestinal side effects (nausea, diarrhea, and abdominal pain). Patients receiving macrolides reported significantly more nausea (P = 0.012) than patients in the placebo arm, but there were no differences for diarrhea or abdominal pain (Fig. S1, Supporting Information). Most other studies reported varied side-effects and therefore could not be pooled for analysis: narrative Synthese - five instances of 'GI symptoms' in the treatment arm and two in the placebo arm - similar proportions in each arm of vomiting, rash, swelling, and hearing loss, and one case of acute coronary syndrome in the placebo group, which was the only reported instance in which the trial medication was stopped - very small and similar numbers in each arm of allergic reaction, vertigo, headache, and other side-effects; two patients in the placebo arm and one in the treatment arm discontinued the trial medication. - Three of the studies reported a small number of patients with a reversible increase in liver function tests while on the macrolides - treatment arm patients were not more likely to experience drug-related adverse events. - The rest of studies did not report side-effects.	Av Zurückgestellt, da Kew qualitativ hochwertiger

Zitat	Such-zeitraum	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
Luo J. Can Vitamin D Supplementation in Addition to Asthma Controllers Improve Clinical Outcomes in Patients With Asthma?: A Meta-Analysis. Medicine (Baltimore) 2015;94(50):e2185. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26683927	2015/07	7	**1. Exazerbationen:** very low, 3 RCTs **2. Adverse Events**: low, 3 RCTs 3. FEV1 change 4. FeNO **5. ACT:** low, (1-2 RCTs ja nach Follow up) 6. Serum 25-hydroxyvitamin D	EP1: - starke Heterogenität - breite KI - Publikationsbias nicht erhoben, keine graue Literatur gesucht --> hohes Risiko für PB EP 2 und 5: - breite KI - Publikationsbias nicht erhoben, keine graue Literatur gesucht --> hohes Risiko für PB	1./2. The pooled RR of asthma exacerbation and adverse events rate was 0.66 (95% CI: 0.32–1.37, z=1.12, P=0.26, n=820, I^2=81%) and 1.16 (95% CI: 0.74– 1.81, z=0.64, P=0.52, n=326, I^2=0%). 5. no significant differences in ACT at different follow-up points or in the overall effects.	Vitamin D Supplementierung, - Kinder und Erwachsene gemeinsam betrachtet
Riverin BD. Vitamin D Supplementation for Childhood Asthma: A Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS One 2015;10(8):e0136841. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26322509	2014/07	8	**1. ED visits and hospitalizations for asthma:** 1 RCT, moderate **2. Asthma exacerbations:** 3 RCTs, low **3. Asthma severity/symptom scores:** 3 RCTs, low 4. Lung function 5. β2-agonist use 6. Steroid use 7. Serum 25(OH)D concentration **8. Adverse effects:** 2 RCTs	EP1 - niedrige Fallzahl EP2 - nur 3 von 5 Studien konnten gepoolt werden - wenige Events, breite KI EP3 - ausgeprägte Heterogenität - kleine Fallzahl, breites KI EP8 - narrative Synthese	1. im Placebovergleich (monatlich bis 6 Mo follow up) signifikant niedrigere Zahl von RST-Besuchen (1 RCT, n=100, P = 0.015). keine RST-Besuche nach 3 Mo Behandlungsdauer k.A. zu: Hospitalisierung wegen Asthma. 2. four trials found that vitamin D supplementation decreased asthma exacerbations and one reported no significant effect of the intervention. - pooled RR for the 3 trials (with available data for meta-analysis) 0.41 (95% CI 0.27 to 0.63, P<0.0001, I2 = 0%, P = 0.37, n=378). 3. no effect of vitamin D supplementation on asthma symptom scores in the pooled analysis of the three trials that reported scores at baseline and follow-up using SMD: 0,1 (95% CI -0,59 to 0,80, I2 =66%, n=102) >> 2 studies noted a statistically significant improvement in asthma severity/asthma symptoms in favor of vitamin D group at six-month followup (P = 0.016 and P = 0.01). 8. One trial reported no adverse events and one reported that levels of serum calcium, phosphorus, and parathyroid hormone as well as urinary calcium levels were within normal ranges in the vitamin D-receiving group. Other trials did not mention adverse events.	Vitamin D Supplementierung Kinder SR von RCTs

ersetzt durch 2020

Zitat	Such-zeitraum	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
Fares MM. Vitamin D supplementation in children with asthma: a systematic review and meta-analysis. BMC Res Notes 2015;8:23. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25643669	2013/02	10	Zurückgestellt: siehe Vergleichstabelle			Vitamin D Supplementierung Kinder SR von RCTs
Pojsupap S. Efficacy of high-dose vitamin D in pediatric asthma: a systematic review and meta-analysis. J Asthma 2015;52(4):382-90. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25365192	2014/01	8	Zurückgestellt: siehe Vergleichstabelle: Av siehe Vergleichstabelle			Vitamin D Supplementierung Kinder SR von RCTs

Anhang 6.10 Impfung

Aussagen der STIKO zur Impfung gegen Influenza

Zitat	Jahr	Inhalte
Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut – 2017/2018 http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2017/Ausgaben/34_17.pdf?__blob=publicationFile	2017	**Indikationsimpfung:** Personen jeden Alters mit erhöhter gesundheitlicher Gefährdung infolge eines Grundleidens, wie z. B.: • chronische Krankheiten der Atmungsorgane (inklusive Asthma und COPD) • […] **Anwendungshinweise:** Jährliche Impfung im Herbst mit einem Impfstoff mit aktueller, von der WHO empfohlener Antigenkombination. Kinder und Jugendliche im Alter von 2 bis einschließlich 17 Jahren können mit inaktiviertem Impfstoff oder mit einem attenuierten Influenza-Lebendimpfstoff (LAIV) geimpft werden, sofern keine Kontraindikation besteht (s. Fachinformation). Bei Hindernissen für eine Injektion (z. B. Spritzenphobie, Gerinnungsstörungen) sollte präferenziell LAIV verwendet werden. Bei Kindern im Alter von 2 bis einschließlich 17 Jahren können mit inaktiviertem Impfstoff oder mit einem attenuierten Influenza-Lebendimpfstoff (LAIV) geimpft werden, sofern keine Kontraindikation besteht (s. Fachinformation). Bei Hindernissen für eine Injektion (z. B. Spritzenphobie, Gerinnungsstörungen) sollte präferenziell LAIV verwendet werden. ~~Bei Kindern im Alter von 2 bis einschließlich 6 Jahren~~

Zitat	Jahr	Inhalte
		~~sollte LAIV bevorzugt angewendet werden.~~
Wissenschaftliche Begründung für die geänderte Empfehlung zur Anwendung von Influenza-Impfstoffen bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 – 17 Jahren http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2017/Ausgaben/35_17.pdf?__blob=publicationFile	2017	• Die STIKO präzisiert ihre Influenza-Impfempfehlung und empfiehlt für die Impfung von 2- bis 17-Jährigen, bei denen eine Indikation für die saisonale Influenza-Impfung besteht, entweder die Anwendung des Lebendimpfstoffs (live attenuated influenza vaccine, LAIV, intranasale Anwendung) oder eines inaktivierten Impfstoffs (inactivated influenza vaccine, IIV). • Die STIKO zieht ihre bisherige generelle Empfehlung für die bevorzugte Verwendung von LAIV in der Altersgruppe 2 – 6 Jahre zurück. **Wissenschaftliche Begründung:** Wirksamkeitsdaten der letzten Saisons konnten eine Überlegenheit von LAIV nicht mehr belegen: • US-amerikanischen Influenza-Surveillancesystem (US Influenza Vaccine Effectiveness Network): in keiner der vier Influenza- Saisons nach der Pandemie (2010/2011 – 2013/2014) eine Überlegenheit von LAIV gegenüber IIV bei 2- bis 17-Jährigen. • Gegen Influenza A/H1N1pdm2009: IIV signifikant besser wirksam als LAIV (OR: 3,1; 95 % KI: 1,7 – 5,5), die Impfeffektivität gegen Influenza-A/H3N2 und Influenza B unterschied sich nicht signifikant zwischen den beiden Impfstofftypen. • Saison 2015/2016 (hauptsächlich A/H1N1pdm2009-Viren und B-Viren): Überlegenheit von LAIV nicht belegt, Hinweise auf eine im Vergleich zu IIV reduzierte bzw. fehlende Impfeffektivität von LAIV gegen Influenza-A/H1N1pdm2009. Die Ergebnisse der Saison 2015/2016 werden im Folgenden kurz zusammengefasst (s. a. Tab. 1): • In einer großen Beobachtungsstudie aus den USA (US Flu VE Network)3,4 zeigte sich bei Kindern im Alter von 2 – 17 Jahren im Gegensatz zu IIV keine signifikante Impfeffektivität von LAIV gegen laborbestätigte Influenza- Infektionen. Als IIV wurden teils trivalente (IIV3), teils quadrivalente (IIV4) Impfstoffe verwendet, während LAIV ausschließlich als quadrivalenter Impfstoff (LAIV4) verfügbar war. • In einer Beobachtungsstudie aus Sachsen-Anhalt und Niedersachsen fand sich weder bei 2- bis 17-Jährigen noch bei 2- bis 6-Jährigen eine Überlegenheit von LAIV4 gegenüber IIV3; gegen Influenza A/H1N1pdm2009 zeigte IIV eine bessere Impfeffektivität als LAIV. • Daten aus England 6 zeigten eine vergleichbare Impfeffektivität von LAIV4 und IIV4 gegen irgendeinen Influenza- Subtyp bei 2- bis 17-Jährigen. • Auch in einer Beobachtungsstudie aus Finnland war die Impfeffektivität von LAIV4 und IIV3 bei 2-jährigen Kindern vergleichbar. Zusätzlich eine Cluster-randomisierte kontrollierte Studie aus Kanada in den drei Saisons 2012/2013 – 2014/2015: • eine Überlegenheit von LAIV gegenüber IIV bei Kindern und Jugendlichen nicht nachgewiesen. In dieser Studie erhielten Kinder und Jugendliche im Alter von 3 – 15 Jahren entweder LAIV oder IIV (jeweils als trivalente Formulierung). • primärer Endpunkt war eine laborbestätigte Influenza-Infektion. Der Anteil der an Influenza Erkrankten lag in der LAIV-Gruppe bei 5,3% und in der IIV-Gruppe bei 5,2% (HR 1,03; 95%KI: 0,85 – 1,24). • Auch bei Kindern im Alter von < 6 Jahren war in der LAIV- und IIV-Gruppe der Anteil der an Influenza Erkrankten mit 6,2% und 6,3% fast identisch. • Eine nach Influenzatypen stratifizierte Analyse zeigte eine signifikant schlechtere Impfeffektivität von LAIV im Vergleich zu IIV gegen Influenza A (HR: 1,62; 95%KI: 1,02 – 2,59) sowie eine signifikant bessere Impfeffektivität gegen Influenza B (HR: 0,66; 95%KI: 0,46 – 0,96).
Hintergrundpapier der STIKO: Evaluation der bestehenden Influenzaimpfempfehlung für Indikationsgruppen und für Senioren (Standardimpfung ab 60 Jahren) http://www.rki.de/DE/Content/Kommissio-	2016	• Für Erwachsene mit Asthma bronchiale oder mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) konnten keine Studien zur Wirksamkeit der Impfung identifiziert werden. • Bei Kindern mit Asthma bronchiale liegt Evidenz von moderater Qualität vor, dass die Impfung keinen protektiven Effekt gegen influenzabedingte Asthmaexazerbationen zeigt. • Bei Personen mit Asthma zeigte 1 Studie eine statistisch signifikante Assoziation zwischen einer Influenzainfektion und Pneumonie (OR: 1,5, 95 % KI: 1,1 – 1,6). Für ICU-Einweisungen (OR: 1,4, 95 % KI: 0,3 – 6,8) oder Mortalität jeglicher Ursache (OR: 0,89, 95 % KI: 0,1–7,7) fanden sich keine erhöhten Risiken. • Bei Personen mit Asthma fand sich kein erhöhtes Risiko für die in dem Review evaluierten Endpunkte. Die OR lagen dabei je nach Endpunkt

Zitat	Jahr	Inhalte
nen/STIKO/Empfehlungen/Begruendung/influenzaimpfempfehlung.pdf?__blob=publicationFile		zwischen 0,83 (95 % KI: 0,6–1,2) für ICU-Einlieferung und 1,9 (95 % KI: 0,9–4,1) für Pneumonie. Review von Cates et al (2013) zitiert und interpretiert: • Es gibt keine Hinweise auf schwerwiegende UAWs von Influenzatotimpfstoffen bei Personen mit Asthma bronchiale (Evidenzqualität niedrig bis moderat). • Die Datenlage zur Wirksamkeit von TIV bei Personen mit Asthma ist mit einem RCT (bei Kindern) äußerst begrenzt. Hier konnten keine statistisch signifikanten Effekte gegen influenzabedingte Asthmaexazerbationen oder Asthmaexazerbationen jeglicher Art gezeigt werden (Evidenzqualität moderat bis hoch).
Wissenschaftliche Begründung für die Änderung der Empfehlung zur Impfung gegen Influenza http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2013/Ausgaben/36_37_13.pdf?__blob=publicationFile	2013	Wird nicht mehr aufbereitet, da die damals ausgesprochene Empfehlung in diesem Jahr überarbeitet wurde: • „Kinder und Jugendliche im Alter von 2 bis einschließlich 17 Jahren können mit inaktiviertem Impfstoff oder mit einem attenuierten Influenza-Lebendimpfstoff (LAIV) geimpft werden, sofern keine Kontraindikation besteht (s. Fachinformation). Bei Kindern im Alter von 2 bis einschließlich 6 Jahren sollte LAIV bevorzugt angewendet werden.“

systematische Übersichtsarbeiten - Influenza

Zitat	Suchzeitraum	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
Cates CJ. Vaccines for preventing influenza in people with asthma. Cochrane Database Syst Rev 2013;2:CD000364. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23450529	2012/11	8	**1. asthma exacerbations** **2. admission to hospital (asthma related and from all causes)** 3. pneumonia (confirmed by chest X-ray); **4. asthma symptom scores, both in the two weeks and six months following immunisation;** 5. LuFU: PEF, FEV1 (both absolute and % predicted), in 2 weeks and 6 months following immunisation; **6. number of visits to the emergency department or for other medical attention (excluding routine visits)**	Datenqualität teilweise von Autoren de SR bewertet **Vergleich 1:** Exazerbationen 3d nach Impfung: - starke Heterogenität, - Effektschätzer schneidet Nullwert **Vergleich 2:** AE 2 Wochen nach Impfung: - häufig unklares RoB - geringe Fallzahl **Vergleich 4:** Alle Endpunkte: - hohes Risiko für Performance und Detection bias (fehlende Verblin-	**1. Vergleich: Inactivated influenza vaccine (i.m. vs Placebo)** Protective effects of vaccination measured during the influenza season: - Kinder: inflenza-related exacerbations: Intervention 20 vs. Placebo 17 --> RD 0.0089; 95%CI -0.024 to 0.042, *n=696, 1 RCT, moderate* - Kinder: any asthma exacerbation: Intervention 297 vs. Placebo: 314: RD of -0.044; 95% CI -0.092 to 0.0048; *n= 696, 1 RCT, moderate* - Lebensqualität Kinder (n=40): Änderung um 0.5 bei 10 (48%) in Intervention vs. 13 (68%) in Placebo; signifikant nur für Symptome u. Aktivität, nicht im Gesamtscore. AE caused by vaccination measured in the first 2 weeks following vaccination: - Risiko für Exazerbationen 2 Wochen nach Impfung: (RD 0.014; 95%CI -0.010 to 0.037, I²=0%, 2 RCTs: n=1526 adults and 712 children (>3 y)). >> Kinder: RD 0.01; 95% CI -0.04 to 0.05, *1 RCT, moderate Datenqualität,* >> Erwachsene: RD 0.02; 95% CI -0.01 to 0.05, *1 RCT, moderate Datenqualität* Exazerbationen innerhalb der ersten 3 Tage nach Impfung: RD 0.01; 95% CI -0.03 to 0.05, I2 = 83%, n=2212, 2 RCTs, n*iedrige Datenqualität* - Hospitalisierung, symptomfreie Tage, Schul-/ Arbeitsabwesenheit: nicht signifikant	

Zitat	Suchzeitraum	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
			concerning asthma in the 2 weeks and 6 months following immunisation; k.A. 7. number of rescue courses of corticosteroids (e.g. prednisolone, prednisone, dexamethasone or triamcinolone) in the 2 weeks and 6 months following immunisation; **8. mortality: k.A.**	dung) Exazerbationen während Infuenzaphase und Hospitalisierung: - Effektschätzer schneidet Nullwert	**2. Vergleich: Live attenuated cold recombinant vaccine (intranasal) vs. Placebo** Protective effects during the influenza season: keine asthmaspezifischen EP berichtet AE caused by vaccination measured in the first 2 weeks following vaccination: kein Pooling erfolgt, Exazerbationen, Hospitalisierungen: nicht signifikant (2 RCT, n= 65; 48 Kinder, 17 gemischt), *Datenqualität niedrig* **3. Vergleich: Inactivated whole virus versus split virus vs. subunit vaccine:** keine patientenrelevanten EP berichtet **4. Vergleich: Live attenuated vaccine (intranasal) vs. trivalent inactivated vaccine (i.m.**) Protective effects of vaccination measured during the influenza season: - asthma exacerbations: no significant difference 1.6%; 95% CI -2.2 to 5.4%; 1 RCT, n=2229, *Datenqualität niedrig* - Hospitalisierung: OR 0.2; 95% CI 0.01 to 4.17 n=2229, 0 Events bei intranasaler Gabe vs. 2 Events bei i.m.-Gabe, *Datenqualität niedrig* - Schulabwesenheitstage: RR 1.09; 95% CI 1.0 to 1.2, marginal zugunsten Kontrolle (i.m) - ungeplante Inanspruchnahme Gesundheitssysteme oder AE: nicht signifikant AE caused by vaccination measured in the first 2 weeks following vaccination: - runny nose: 66% (intranasal) vs. 53% (i.m); OR 1.78; 95% CI 1.50 to 2.11, 1 RCT, n=2229 - rhinitis: 9% (intranasal) vs 5% (i.m); OR 1.76; 95% CI 1.27 to 2.44,1 RCT, n=2229 - pain from injection: 60% of children - Brochospasmus: nicht signifikant - Giemen: 18% (intranasal) vs 22%(i.m); OR 0.79; 95% CI 0.64 to 0.97 - Exazerbationen 41 d Follow-up: nicht signifikant; RD -0.1 % points; 95% CI -2.8 to 2.6	
Andersohn F. Vaccination of children with a live-attenuated, intranasal influenza vaccine - analysis and evaluation through a Health Technology Assessment. GMS Health Technol Assess 2014;10:Doc03.	2013/07	6		Datenqualität von Autoren des HTA bewertet, siehe Endpunktextraktion	**Wirksamkeit LAIV vs. andere Interventionen oder Placebo:** - RCT zeigen, dass LAIV bei Kindern (sechs Monate bis 18 J.) sowohl Placebo als auch TIV hinsichtlich der Wirksamkeit überlegen ist. >> 6 Mo bis ≤7 J: LAIV sowohl Placebo als auch TIV überlegen, Evidenzlage sowohl für Kinder aus Allgemeinbevölkerung als auch für Kinder mit Asthma als hoch >> 7 bis 17 J: LAIV der Impfung mit TIV überlegen, keine Studien für Placebovergleich, moderate Evidenz für Kinder mit Asthma **Sicherheit LAIV vs. andere Interventionen oder Placebo** (nicht asthma-	- deutscher HTA-Bericht - Daten aus Diskussionsteil des deutschen Original-HTA extrahiert

Zitat	Suchzeit-raum	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25371764					spezifisch)**:** **-** LAIV in eingeschlossenen Studien bei Kindern (2 bis 17 J.) sicher und gut verträglich. - häufigste UAW: Lokalreaktionen (Rhinorrhoe/Rhinitis/verstopfte Nase), allgemeine Reaktogenitätszeichen (z.B. Fieber, erniedrigter Appetit, Erbrechen, erniedrigte Aktivität, erhöhte Erregbarkeit) - keine Unterschiede in der Häufigkeit von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, die zum Absetzen führten (sofern berichtet) - Potenziell mit der Impfung assoziierte Todesfälle wurden in den eingeschlossenen Studien nicht berichtet. - Hinweise aus einer Studie: LAIV (6 bis 11 Mo) im Vergleich zu TIV zu einer erhöhten Rate an Hospitalisierungen jeglicher Ursache sowie zu einer erhöhten Rate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse führt. LAIV (6 bis 24 Mo) eine erhöhte Rate akuten Giemens; Basierend auf diesen Befunden wurde die Zulassung von LAIV auf Kinder im Alter von 24 Monaten bis zum vollendeten 18. Lebensjahr beschränkt. **Unterschiede in Wirksamkeit und Sicherheit von LAIV abhängig von bestimmten Faktoren:** Geschlecht: Hinweise (aus Meta-Analyse) weiblichen Geimpften > als bei männlichen Alter: 6 Mo bis 6 J: Wirksamkeit von LAIV, Hinweise, dass unter 2J Sicherheit schlechter **Epidemiologische Perspektive:** <u>Wirksamkeit (nicht asthmaspezifisch):</u> - Effektstärke von LAIV kann, gegenüber Nichtimpfung, mit etwa 10% geschätzt werden. - hohes Biasrisiko in Studien <u>Sicherheit:</u> - in Beobachtungsstudien sicher und gut verträglich - Es fanden sich keine Hinweise auf klinisch relevante höhere Risiken unter LAIV als unter TIV. - gilt auch für die Anwendung bei Kindern mit leichten chronisch-obstruktiven Erkrankungen. <u>Wirksamkeit und Sicherheit von LAIV abhängig von bestimmten Faktoren:</u> - Hinweise, dass die Impfung von Kindern im Vorschulalter die höchste Effektstärke - Ethnie oder Gesundheitszustand/ Komorbidität (soweit dies nicht die Anwendbarkeit von LAIV ausschließt) wurden keine Unterschiede in der Wirksamkeit gefunden	

ersetzt durch 2020

Systematische Übersichtsarbeiten (01.02.2016 – 13.12.2017)

Zitat	Suchzeit-raum	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
Vasileiou E. Effectiveness of Influenza Vaccines in Asthma: A Systematic Review and Meta-Analysis. Clin Infect Dis. 2017 Oct 15;65(8):1388-1395. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28591866	2016/01	8	- much of this evidence comes from observational studies, and therefore bias and residual confounding are alternative possible explanations. - For each outcome, the quality of the body of evidence (across all included studies using GRADE) was also very low	**Vaccine Efficacy/Effectiveness Against Influenza Infection** gepoolte Impeffektivität von LAIV bei Kindern in 2 RCTs: 81% (95%CI 33%–94%) n= 61, I²= 0 Ergebnis eines großen multicenter-RCTs: LAIV efficacy significantly higher than that of inactivated influenza vaccine. meta-analysis of 2 test-negative design (TND) studies: - influenza VE for persons with asthma: range from 38% (95% CI, 0%–63.0%) in 2011– 2012 to 46% (32%–58%) in 2012–2013. - pooled VE 45% (95% CI, 31%–56%) in preventing laboratory-confirmed influenza (real-time PCR) n=1825, aged ≥6 months One prospective cohort study: no laboratory-confirmed influenza infection cases in the vaccinated group vs. 8 (4.4%) of the unvaccinated children had an infection non-RCT: efficacy of inactivated vaccine 42% (95% CI, 21%–57%) against influenza infection; n=137 (2–14 y.) **Vaccine Efficacy/Effectiveness Against Asthma Attacks and Other Clinical Outcomes** Protective effects of vaccination against asthma exacerbation were observed in 4 studies: - incidence of acute asthma attacks: lower in the vaccinated group than in the unvaccinated (39/79 vs. 82/122 children; RR 0.73; 95% CI, .57–.95) 1RCT, n= 201, Alter: 1-15y VE against asthma attacks in 3 observational cohort studies - first study: inactivated influenza vaccine provided greater protection against asthma attacks - second study: reduction in attacks after controlling for asthma severity and other confounders - third study: rate of asthma attacks significantly lower in vaccine group than in control Six studies assessed VE in preventing hospitalizations from asthma attacks or respiratory infections - 1 RCT: duration of hospitalization significantly shorter in the bivalent inactivated vaccine group than in unvaccinated group - 1 cohort study: mean number of hospitalizations 0.2 [0.6] in inactivated vaccine recipients vs. 1.3 [1.5] in controls Two studies assessed the protective effects of vaccination against asthma or respiratory illness consultations. - 1 retrospective cohort: higher visits to pediatric clinic in vaccine recipients	Im Vergleich zu 25786 2 RCTs mehr: - Miller 2003 - Gharagozlou 2006 >> auch epidemiologische Studien eingeschlossen VE = vaccine efficacy/ effectiveness

Zitat	Suchzeit-raum	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
				than in unvaccinated VE against respiratory illness was found in 4 studies - 2 RCTs: pooled VE of 72% (95%CI 20%–90%) against febrile illness during 2 nosocomial outbreaks - another trial, clinical efficacy of inactivated subunit vaccine against febrile influenza illness was 49% (95%CI 24%–66%) n=137 (2–14y) Three cohort studies reported protective effects of vaccination against respiratory illness. - 1 study: number of respiratory tract illnesses significantly lower in the inactivated vaccine recipients than in the unvaccinated group - second study: 0.6% of vaccine recipients had a respiratory syncytial virus infection, compared with 2.5% of controls - last study: effectiveness of the inactivated subunit vaccine was 56% (95% CI, 18%– 76%) against acute respiratory disease (defined as ILI, bronchitis, bronchiolitis, asthma exacerbation, or otitis media) during the 1996–1997 season The VE in preventing asthma-related emergency department (ED) visits evaluated in 3 studies - cohort study: fewer ED visits for asthma exacerbations among inactivated vaccine recipients than in the unvaccinated group - another cohort study of vaccinated children had more ED visits for asthma or pneumonia (OR 2.0; 95%CI 1.2–3.1) protective effects against increased use of asthma medication were also reported in 2 studies **Safety** - no increased risk of serious local or systemic adverse reactions or vaccine-related asthma exacerbations or symptoms (eg, wheeze) or respiratory illnesses - One trial comparing live with inactivated vaccine: found a significant increase in wheezing symptoms in inactivated vaccine group - 2/16 studies: deterioration in pulmonary function after vaccination, although changes were not accompanied by asthma symptoms or increased use of medication or healthcare services. - 4 non-RCTs and 1 observational study (not included in the review by Cates and Row): influenza vaccine led to no increase in postvaccine asthma attack or symptoms when compared with placebo (for non-RCTs) or no vaccine (observational studies)	

Aussagen der STIKO zur Impfung gegen Pneumokokken

Zitat	Jahr	Inhalte

erstellt 2020

Zitat	Jahr	Inhalte
Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut – 2017/2018 http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2017/Ausgaben/34_17.pdf?__blob=publicationFile	2017	**Indikationsimpfung:** Kinder, Jugendliche und Erwachsene mit erhöhter gesundheitlicher Gefährdung infolge einer Grundkrankheit: 1. Angeborene oder erworbene Immundefekte bzw. Immunsuppression, wie z. B.: […] 2. Sonstige chronische Krankheiten, wie z. B.: • chronische Erkrankungen des Herzens oder der Atmungsorgane • […] • 3. Anatomische und Fremdkörper-assoziierte Risiken für Pneumokokken-Meningitis, wie z. B.: […] **Anwendungshinweise:** • zu 2.: Personen ab dem Alter von 16 Jahren erhalten eine Impfung mit PPSV23. Personen im Alter von 2 – 15 Jahren erhalten eine sequenzielle Impfung mit PCV13 gefolgt von PPSV23 nach 6 – 12 Monaten. ** • ** Aufgrund der begrenzten Dauer des Impfschutzes soll die Impfung mit PPSV23 in allen drei Risikogruppen mit einem Mindestabstand von 6 Jahren wiederholt werden. Hinweise zur praktischen Umsetzung s. Kapitel „Anmerkungen zu einzelnen Impfungen“ s. S. 347.
Wissenschaftliche Begründung für die Aktualisierung der Empfehlungen zur Indikationsimpfung gegen Pneumokokken für Risikogruppen http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2016/37/Art_01.html	2016	**Personen der Risikogruppe 2:** • nur für Personen mit COPD Daten vor. • In 5 RCTs gibt es Hinweise auf eine mögliche Wirksamkeit von PPSV23 gegen Pneumonien jeglicher Ursache. • Die berechnete Impfeffektivität war allerdings statistisch nicht signifikant, was möglicherweise durch den unspezifischen Endpunkt erklärt sein kann. • In dem einzigen RCT mit Pneumokokken-spezifischen Endpunkten reichte die Fallzahlen nicht aus, um eine Effektivität verlässlich nachweisen oder ausschließen zu können. Studien die eine sequenzielle Impfung untersuchen bzw. aussagekräftige Studien, die PCV direkt mit PPSV23 vergleichen, liegen nicht vor. • Da die in dieser Risikogruppe zusammengefassten Grundkrankheiten prinzipiell nicht zu einer Immundefizienz führen und eine breite Serotypenabdeckung anzustreben ist, empfiehlt die STIKO die alleinige Impfung mit PPSV23, sofern die Patienten nicht aufgrund einer immunsuppressiven Therapie Risikogruppe 1 zugeordnet werden müssen.
Wissenschaftliche Begründung für die Änderung der Empfehlung zur Indikationsimpfung gegen Pneumokokken http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2014/36/Art_01.html	2014	Keine asthmaspezifischen Aussagen

ersetzt durch 4

Systematische Übersichtsarbeit - Pnerumokokken

Zitat	Suchzeit-raum	AMSTAR	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
Boikos C. Risk of invasive pneumo-coccal disease in children and adults with asthma: a systematic review. Vaccine 2013;31(42):4820-6. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23965221	2013/02	5	Studienspezifische Extraktion: Flory: - Prospective population-based surveillance study,n=609, Erwachsene, - For individuals with a history of asthma, the incidence was 21.1 (95% CI 16.7–26.6) cases per 100,000 person years compared to 8.8 (95% CI 7.9–9.8) for individuals without a history of asthma. Hjuler: - Population-based case–control study (n = 17 028; 60 cases and 282 controls with asthma, 0-17y), - Adjusted IPD rate ratio 1.1 (95% CI 0.7–1.6) in asthmatic children compared to control children without asthma on record. Hsu: - Retrospective population-based surveillance study, <18 y. - Asthma: increased likelihood of presenting with pneumonia (65 vs. 31% if NKR p < 0.05). Juhn: - Population-based retrospective case–control/cumulativeincidence case–control study (n = 3941), - SPD associated with a prior history of asthma in adults, suggesting that asthma increased risk for SPD Klemets: - Nationwide Finnish registry- and population-based case–control study (n = 14,067; 18-49 y, 1282 cases, 12,785 controls) - IPD associated with both LRA: mOR 2.3 (95% CI 2.1–3.6) and HRA: mOR 12.3 (95% CI 5.4–28.0). Pilishvili: - lab-based case–control study, n = 3294 (cases782, controls: 2512, 3-59y), - Vaccinated: underlying HR condition: OR 23.9 (9.5–60.4) Daycare 1.1 (0.6–2.2); - Unvaccinated: underlying HR: 4.1 (2.4–7.2) Daycare 2.0 (1.3–3.0) Black 3.5 (1.9–6.6) Talbot: Nested matched case–control study (n = 6985; 635 cases, 6350 controls, 2-49y), - Any asthma: OR 2.4 (95% CI 1.9–3.1); - High-risk asthma: OR 2.6 (95% CI 2.0–3.5); - Low-risk asthma: OR 1.7 (95% CI 0.99–3.0)	- methodische Mängel im systematischen Review - Conclusion nicht sicher nutzbar - weil Alleinstellungsmerkmal: Inhalte der Primärstudien aus Baseline-Tabelle extrahiert

Anhang 6.11 Inhalationssysteme

Systematische Übersichtsarbeiten

Zitat	Suchzeit-raum	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
Dima AL. Asthma inhaler adherence determinants in adults: systematic review of obser-	2014/06	7	- keine endpunktspezifische Auswertung	-	**Determinants of controller medication adherence:** Initiation: higher probability of non-initiation for younger patients, females, African–American ethnicity (vs. white) and with fewer SABA fills in the preceding year Implementation:	- verschiedene Studientypen eingeschlossen

Zitat	Suchzeit-raum	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Be-wertung	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
vational data. Eur Respir J2015;45(4):994-1018. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25504997					>> Social and economic factors: Adherence was related to higher income in 3 out of 8 reported results, more prescription coverage in 1 out of 4 results; lower treatment costs in 2 out of 7 results; and lower perceptions of social norms in 1 out of 3 results >> Therapy-related factors: Adherence was mostly unrelated to: - number of drugs in the treatment regimen (3 out of 4 results) - number of daily doses (5 out of 7 results) - having reliever inhalers prescribed (4 out of 5 results). Adherence was linked to: - Using dry-powder inhalers (DPIs) versus metered-dose inhalers (MDIs) was in 2 out of 4 results Variables examined in a single result were unrelated to adherence: - prescribed use of peak flow meter or action plan - treatment duration; using various other drugs; - using autohalers versus other MDIs. Other single result variables were related to higher adherence: - using diskus DPIs versus diskhaler DPIs - using ultrafine versus large-particle formulation - not using a spacer - receiving more refills in a prescription >> Condition-related factors: associated with better adherence - higher health-related quality of life in 4 out of 11 results - higher asthma severity in five results, compared to one negative and six nonsignificant results, >> Patient-related factors: Link to better adherence - Older age in 16 out of 28 results - higher education levels were in 4 out of 10 results >> general health status: depression and Smoking status was consistently unrelated to adherence Persistence: adolescents and patients with more than twice daily dosing frequency were more likely to discontinue **Determinants of reliever use** >> overuse was linked to increased symptoms, older age, lower education, higher self-perceived asthma severity and lower general health status healthcare team and system factors: lower adherence was linked to inability to get an appointment when needed in 1 result, to patient–provider communication in 1 out of 2 results, and to the time interval being registered with the same pre-	

Zitat	Suchzeitraum	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
					scriber in 1 result, while receiving a prescription from a specialist versus a generalist was unrelated to adherence.	
Cates CJ. Holding chambers (spacers) versus nebulisers for beta-agonist treatment of a**cute asthma.** Cochrane Database Syst Rev 2013;9:CD000052. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24037768	2013/02	9	**1. Admission to hospital:** **1.1. Kinder**: low, 9 RCTs **1.2. Erwachsene**: moderate, 9 RCTs 2. Duration of hospital stay for inpatients. **3. Duration in the emergency department.** **3.1. Erwachsene: moderate, 2 RCTs** **3.2. Kinder: moderate, 3 RCTs** 4. Change in respiratory rate. 5. Blood gases. 6. Pulse rate. **7. AE: Tremor** **7.1. Erwachsene:** moderate, 4 RCTs **7.2. Kinder:** moderate, 4 RCTs **8. Symptom score.** 9. Lung function. **10. Use of steroids.** 11. Relapse rates.	Datenqualität teilweise von Autoren des SR bewertet. EP8: keine Auswertung durchgeführt	1.1./1.2. Hospital admission rates did not differ significantly on the basis of delivery method in adults RR 0.94; 95% CI 0.61 to 1.43, 9 trials, n = 582, I²=0%) or in children (RR 0.71; 95% CI 0.47 to 1.08, 9 trials, n = 757, I²=0%). 3. Duration in the ED in children was significantly shorter with the spacer (MD -33 minutes; 95% CI -43 to -24 minutes, I² = 66%, 3 studies, n = 398).The median duration in ED on nebulised treatment was 103 minutes. In adults the duration of the ED visit was similar in both groups (MD 2 minutes; 95% CI -23 to 27 minutes;). 8. We have made no attempt to combine the findings for symptom score as the scales used were highly variable and the standard deviation of results were rarely reported. 7.2. Development of tremor was more common with nebuliser treatment in the four studies that reported this in children (RR 0.64; 95% CI 0.44 to 0.95, I²=0%, n=132). 7.1. RR 0.82; 95%CI 0.28, 2.37, n=234) 10. No significant differences were demonstrated between the two delivery methods for the other measured outcomes: [...] and the number of participants given steroids. 10.1. Erwachsene: N=2, n=88; RR 0.7; 95%CI 0.08, 6.02 10.2. Kinder: N= 2; n=297; RR 1.12; 95%CI 0.95, 1.32	akutes Asthma **Sensitivitätsanalyse:** - methosische Qualität **Subgruppenanalyse** (nicht prädefiniert)**:** - Art des Spacers zusätzliche Auswertungen zu EP bei bereits hospitaliserten Patienten
Rodrigo GJ. Heliox-driven beta2-agonists nebulization for children and adults with acute asthma: a systematic review with meta-analysis. Ann Allergy Asthma Immunol 2014;112(1):29-34.	2013/08	8	1. LuFu 2. change in asthma evaluation composite scores **3. Hospitalisierung:** low, 7 BS **4. SAE:** very low, 8 BS	EP4: - gepoolter Effektschätzer schneidet Nullwert	3. Seven trials with a total of 405 adults and 71 children with acute asthma reported hospital admissions. The overall cumulative incidence was 25% in the heliox group and 36% in the oxygen group (RR 0,77; 95%CI 0,62-0,98, I²=0, n= 475). Treatment of 9 patients with heliox prevented 1 patient from undergoing hospitalization compared with oxygen-driven nebulization (NNTB = 9; 95% CI 5-34).There was no significant difference in the rate of admissions between adults and children. 4. In addition, there were no group differences in SAE - episodes of hypoxia requiring increased oxygen concentration (RD 0,01, 95%CI -0,01-0,03; I²=0, n= 562).	Heliox = Helium Sauerstoff Gemisch, Inhalationssystem für Beta-2-Agonsisten bei akutem Asthma (Kinder und Jugendliche), ggf. auch bei Ea oder Em Akutes Asthma **Sensitivitätsanalyse:** - random vs fixed effects model - Fallzahl - methodische Qualität

Zitat	Suchzeit-raum	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Be-wertung	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24331390						

Systematische Übersichtsarbeiten: Wirksamkeit von Instruktionen in Inhalationssysteme

Zitat	AMSTAR	**Studiencharakteristika** (Patienten, Intervention, Vergleich, Studientypen)	**Ergebnisse (inklusive Datenqualität)**
Normansell R. Interventions to improve inhaler technique for people with asthma. Cochrane Database Syst Rev 2017;3:CD012286. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28288272	11	Suchzeitraum: 11/2016 Ziel: assess impact of interventions to improve inhaler technique […] P: adults and children with asthma, diagnosed according to national or international guidelines or by a healthcare professional. I: primarily aimed at improving inhaler technique C: 1. Usual care/ No additional intervention 2. intervention that did not primarily aim to improve inhaler technique (e.g. asthma education only vs asthma education plus an inhaler technique demonstration). 3. intervention of different type or intensity, also aimed at improving inhaler technique (e.g. written instructions only vs written instructions plus physical demonstration). S: parallel and cluster- (RCTs); any duration; in any setting	**enhanced inhaler technique education vs control or usual care:** 1. Inhaler technique: Erwachsene: correct in intervention group (69/100) vs. control group (31/100) (OR 5.00, 95% CI 1.83 to 13.65; n=258; 3 studies; I^2 = 57%; moderate quality) Kinder: no significant differences between groups, with CI including both potential harm and benefit of the intervention (OR 1.29, 95% CI 0.70 to 2.36; n=175; 2 studies; I^2 = 0%; low-quality). 2. Asthmakontrolle: benefit in favour of educational intervention but with a lower CI, including no difference (SMD 0.48, 95%CI -0.29; 1.24; n= 247; 2 studies; I^2 = 88%; very low-quality) 3. Exazerbationen: similar number of participants (adults) in each group experienced an exacerbation requiring at least OCS treatment (10 vs 8), Datenqualität: very low 4. QoL: SMD 0.52, 95%CI -0.04 to 1.09; n= 247; 2 studies; I2 = 78%; low-quality, zu Gunsten Instruktion **multi-media training vs control or usual care:** 1. Inhaler technique: benefit in favour of multi-media intervention when compared with a patient information leaflet and a verbal explanation, but the lower CI does not rule out benefit for the control group (OR 2.15, 95%CI 0.84 to 5.50; n= 164; 2 studies; I^2 = 49%; moderate-quality) 2. Asthmakontrolle: one study in children using the ACT, as endpoint score and as change from baseline and found no significant between group differences, with confidence intervals excluding the established minimal clinically important difference (MCID) of 3 (low quality). **feedback device vs control or usual care:** 1. Inhaler technique: - benefit in favour of the feedback device, but the effect was very imprecise (OR 18.26, 95% CI 2.22 to 150.13; n = 71; 1 study; low-quality) - Use of an inhaler feedback device in addition to verbal training (pharmacists) increased the odds of achieving the correct technique (OR 4.80, 95% CI 1.87 to 12.33; n= 97; 1 study; low-quality). 51/ 100 in control vs 83/ 100 in intervention (95% CI 66 to 93). 2. Asthmakontrolle: - Erwachsene: found no differences between groups and confidence intervals, excluding the MCID of 0.5 (MD -0.10, 95% CI - 0.46 to 0.26; 97 participants; one study; low-quality). - Kinder: no between-group differences, with confidence intervals again excluding theMCID of 0.5 (MD -0.02, 95% CI -0.35 to 0.32; n= 98; 2 studies; I^2 = 0%; moderate-quality). 3. QoL: - Erwachsene: analysis suggests benefit of device feedback over usual care; below the MCID of 0.5, lower CI

Zitat	AMSTAR	Studiencharakteristika (Patienten, Intervention, Vergleich, Studientypen)	Ergebnisse (inklusive Datenqualität)
			includes no difference (MD 0.38, 95%CI -0.01 to 0.77; n= 100; 2 studies; I² = 0%; low quality).
Gillette C. Inhaler Technique in Children With Asthma: A Systematic Review. Acad Pediatr 2016;16(7):605-15. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27130811	6	Suchzeitraum: 2015/08 Fragestellung: 1) the prevalence of correct inhaler technique among children with asthma 2) are educational interventions associated with improved rates of correct inhalation technique 3) is improved inhaler technique associated with improved asthma outcomes P: 6 through 18 years of age I und C: nicht definiert S: experimental and observational studies >> narrative Synthese und tabellarische Darstellung erfolgt	Ergebnisse zur Frage 1 nicht Inhalt der von uns gestellten Frage **Fragestellung 2**: - Overall, teaching how to correctly use an inhaler: associated with improved inhaler technique, regardless of who did the coaching - All but 1 study: communication was associated with improved inhaler technique and the more often the child received instruction, the better the technique. - technique should be continuously assessed even in children who have previously demonstrated correct technique - 2 studies: repeated instruction about inhaler technique is associated with improved technique over time. - 2 studies reported: children demonstrate correct use of the inhaler was also associated with correct inhaler technique. - more intensive training in which each child's technique was checked and rechecked until the educator was satisfied were also more likely to use their inhaler correctly. - 4 studies: examined effects of telemedicine by pharmacists: improved technique in children - prerecorded video (3 minutes): the improvement in technique was not sustained 1 month later **Fragestellung 3:** in 8 Primärstudien untersucht; 3 directly examined how inhaler technique was associated with asthma outcomes: heterogene Ergebnisse Selbstmanagement: in 7 Studien untersucht; All studies reported increases in asthma knowledge, quality of life, and self-efficacy

Primärstudien: Auswirkungen des Wechsels von Inhalationssystemen ohne erneute Instruktion

Zitat	Studiencharakteristika	Ergebnisse	Methodische Bewertung
Thomas M. Inhaled corticosteroids for asthma: impact of practice level device switching on asthma control. BMC Pulm Med 2009;9:1. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19121204	**Retrospektive Kohortenstudie,** - 2 Jahre, Registerdaten - Indexdatum: Wechsel des Inhalationssystem ohne Konsultation, 1 Jahr Vor- u. Nachbetrachtung n= 1648 (1:1) **Fragestellung:** - evaluate the impact on asthma control of inhaler device switching without an accompanying consultation in general practice in the United Kingdom **Einschlusskriterien:** - Alter: 6-65 J., dokumentierte Diagnose Asthma - switches to inhaler devices that require training to use	**Baseline-Charakteristika:** ausgeglichen bis auf Sozioökonomischer Status, tägliche SABA-Dosis, Konsultationshäufigkeit häufigster Wechsel: DPI to MDI (53%) **Primärer EP:** Asthmakontrolle (Composit-Endpunkt): - switched having significantly lower odds of success than control patients (OR, 0.30; 95% CI, 0.20 to 0.45; p < 0.001) - likelihood of unsuccessful treatment among switched patients (50,7%) and control patients (37,9%) - not substantially different when the ICS dose was included in the analysis (OR, 1.89; 95% CI, 1.48 to 2.40; p < 0.001) **Sekundäre EP**	(In Anlehnung an NOS) I. Selektion der Studienteilnehmer 1. exponierte Kohorte repräsentativ für die zu untersuchende Intervention/Exposition: ja 2. nicht-exponierte Kohorte repräsentativ, adäquat ausgewählt: ja 3. valide Erfassung der Exposition: ja (Registerdaten) 4. wahrscheinlich, dass der gemessene Endpunkt nicht zu Studienbeginn vorhanden war: ja (1 Jahr Vorbeobachtung)

Zitat	Studiencharakteristika	Ergebnisse	Methodische Bewertung
	Ausschlusskriterien: - COPD - changed to a device recorded as 'generic' **Definition des primären EP:** Successful treatment: ≤0.5 dose/day SABA, keine OCS, unveränderte Langzeittherapie, keine Hospitalisierung Partially successful treatment: 0.5 bis ≤2 dose/day SABA, ≤2 OCS, unveränderte Langzeittherapie, keine Hospitalisierung Unsuccessful treatment: > 2 dose/day SABA, ≥3 OCS, veränderte Langzeittherapie, ≥1 Hospitalisierung **Statistik:** - logistische Regression für Korrektur von Baseline-Confoundern	- number of patient per year analyzed for inhaled SABA: switched cohort used 0.38 extra doses/day of SABA, compared with baseline use, than the control cohort (95% CI, 0.22 to 0.53; p < 0.001) - number of patient per year analyzed for inhaled OCS: no significant differences - number of general practice consultations for asthma: no significant difference - number of hospital admissions for asthma: k.A. - number of hospital admissions for possible asthma (defined as nonspecific hospitalization code and asthma-related code within a 1-week window): no significant difference	II. Vergleichbarkeit 1.Vergleichbarkeit der exponierten und nicht-exponierten Kohorte gegeben: ja III. Endpunkterfassung 1. valide Erfassung der Endpunkte: ja 2. Konnte in der Beobachtungszeit der Endpunkt auftreten: ja 3. fehlende Daten adäquat berücksichtigt: ja (Ausschluss) IV. CoI/ Funding - unrestricted grant from GlaxoSmithKline, from Schering-Plough
Doyle S. What happens to patients who have their asthma device switched without their consent? Prim Care Respir J 2010;19(2):131-9. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20174771	**Qualitative Studie** n = 19 **Fragestellung:** - describe patients' experiences of non-consented switching of medication - investigate the potential range of circumstances in which switches happened - investigate the perception of the impact of the switch **Einschlusskriterien:** - reported diagnosis of asthma and currently using an inhaler device - experience of having an asthma inhaler device changed/switched without their knowledge or consent - ≥ 18 J **Ausschlusskriterien:** - no inhaler device or no switch in inhaler device - presence of acute illness or other impairment **Studiendesign**: - Rekrutierung: Normalbevölkerung (lokale Medien) - in-depth exploratory interviews - Semi-structured face-to-face interviews - demographic questionnaire, a clinical questionnaire, and ACT	**Baseline-Charakteristika:** - Weiblich: n=14 - Raucher: ja:3, nein: 10, ehemals: 6 - Ergebnisse des ACT: well controlled: n=12 (63%) **Ergebnisse:** Patient views on the circumstances of the NCS: - Most participants: identified doctor being responsible for instigating the switch, a couple identified the pharmacist. - one case: pharmacist identified as source of the nonconsented switch (NCS), doctor unaware of switch - two cases, source of the NCS unclear - vermutete Gründe der Patienten für Wechsel: cost issues, many believed the decision was not made in their best interests Device use post-switch: - nine preventer, nine rescue inhalers, one both - most: not shown how to operate new device. - Many: struggled to actuate new device as effectively as their previous - some: admitted not using the new device; unable to operate. - Lösungsansätze: resorted to use of old inhalers, returned to their doctor, went without asthma therapy until someone explained how to use device. - p. indicated overuse of medication due to lack of confidence in new medication or inability to actuate new device effectively Changes in perception of asthma control:	(In Anlehnung an McMaster) **1. Ziel/ Fragestellung**: ja **2. Literatur:** 2.1 relevante Literatur gesichtet: ja **3. study design** 3.1. Studiendesign: dargestellt: ja 3.2. theoretische Perspektive dargestellt: ja 3.3. Methoden dargestellt: ja **4. Sampling** 4.1. Selektion beschrieben: ja 4.2. Auswahl durchgeführt bis Redundanz erreicht: unklar 4.3. informed concent: ja **5. Data collection** 5.1. Beschreibung von Teilnehmern und Situation: ja 5.2. Beschreibung der Rolle des Forschers: unklar 5.3. Annahmen der Forschers und Biasrisiko beschrieben: **6. Procedural Rigour:** ja **7. Datenanalyse:** 7.1. analytische Stringenz: ja

Zitat	Studiencharakteristika	Ergebnisse	Methodische Bewertung
		- most: more asthma symptoms and worse asthma control - some: no change in their asthma - two: reported improvements in symptom relief. Relationship with health professionals: - levels of relationship with doctors, ranging from, “I am completely satisfied”, to, “I don’t think they know who I am”. - inhaler switches had a clear impact on the doctor-patient relationship - Almost all said: switch impacted on their relationship with doctor, irrespective of whether their previous relationship had been good or not. Participants talked of being ‘angry’ and ‘upset’ or ‘shocked’ that they had not been told anything about the NCS. - while participants mainly experienced a deterioration in their physical functioning (though not always), the participants indicated that the surreptitious nature of the switch was to blame for the impairment in their doctor-patient relationship, not the decline in symptom control	**8. Nachvollziehbarkeit:** ja **9. Theoretische Zusammenhänge:** ja **10. Gesamtstringenz:** unklar **11. Zusammenfassung:** ja **Funding:** unrestricted grant from GlaxoSmithKline
Ekberg-Jansson A. Budesonide inhaler device switch patterns in an asthma population in Swedish clinical practice (ASSURE). Int J Clin Pract 2015;69(10):1171-8. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26234385	**Retrospektive Kohortenstudie** - 2005-2013, Registerdaten, Schweden - Indexdatum: Erste Verschreibung BDP DPI - Ursache für Wechsel nicht ermittelbar **Untersuchte Populationen:** - switch population: P. mit erfasstem Wechsel des Systems - non-switch population: P. ohne Wechsel des Systems - valid switch population: P. mit verfügbaren Daten 12 Monate vor und nach Wechsel: n= 463 - nested case-control population: P. mit verfügbaren Daten 12 Monate vor Wechsel: n = 960 >> Subgruppenanalysen stratifiziert nach MPR (Medication possession ratio = prozentualer Anteil der Tage im Jahr, an denen Medikation vorliegt) **Fragestellung:** - provide scientific insights on inhaler device switching on asthmatic patients treated with BUD DPI **Einschlusskriterien:** - ≥ 6 Jahre, - Diagnose: Asthma **Ausschlusskriterien:**	**Baseline-Charakteristika:** ausgeglichen **Ergebnisse der valid-switch-population** [n= 926 (1:1)] Events pro Patient und Jahr [switch vs. non-switch] - Exazerbationsrate: 0,4 vs. 0,32 - Konsultationsrate: 2,57 vs. 2,26 - SABA-Verschreibung: 1,32 vs. 1,21 - LABA-Verschreibung: 0,56 vs. 0,60 **Ergebnisse der nested case-control population** [n = 1920 (1:1)] - Evaluation möglicher prädiktiver Faktoren für Wechsel - switch-Population: 4,5 Jahre jünger, niedrigere MPR, LABA-Nutzung seltener **Relevante Subgruppenanalyse:** **Endpunkt in Abhängigkeit von Kontakt zum Gesundheitswesen am Tag des Wechsels** Wechsler mit Arzt- oder Pflegepersonalkontakt (n=214) Wechsler ohne Kontakt (n= 116): - ambulanter Krankenhauskontakt: 0,81 vs. 2,01 (p<0,001) - Konsultationen: 4,29 vs. 4,96 - Exazerbationen: 0,77 vs. 0,90	(In Anlehnung an NOS) I. Selektion der Studienteilnehmer 1. exponierte Kohorte repräsentativ für die zu untersuchende Intervention/Exposition: ja 2. nicht-exponierte Kohorte repräsentativ, adäquat ausgewählt: ja 3. valide Erfassung der Exposition: ja (Registerdaten) 4. wahrscheinlich, dass der gemessene Endpunkt nicht zu Studienbeginn vorhanden war: ja II. Vergleichbarkeit 1.Vergleichbarkeit der exponierten und nicht-exponierten Kohorte gegeben: ja III. Endpunkterfassung 1. valide Erfassung der Endpunkte: ja 2. Konnte in der Beobachtungszeit der Endpunkt auftreten: ja 3. fehlende Daten adäquat berücksichtigt: k.A. IV. CoI/ Funding

Zitat	Studiencharakteristika	Ergebnisse	Methodische Bewertung
	- COPD - Ipratropium, Tiotropium **Definition der Asthmakontrolle (bezogen auf das letzte Jahr):** - kontrolliert: keine OCS, ≤ 1 SABA-Verschreibung - teilweise kontrolliert: 1 OCS- und/ oder 1 SABA-Verschreibung - unkontrolliert: > 1 OCS- und/ oder > 1 SABA-Verschreibung		- study sponsor: AstraZeneca

Anhang 6.12 Anstrengungsinduziertes Asthma

Systematische Übersichtsarbeiten

Zitat	Such-zeitraum	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
Bonini M. Beta(2)-agonists for exercise-induced asthma. Cochrane Database Syst Rev 2013;10:CD003564. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24089311 25687	2013/08	11	1. **Mean max % fall in FEV1:** moderate, 72 RCTs 2. Mean % protection afforded by beta2-agonists 3. Mean area under the curve (AUC) of time course changes in FEV1 after exercise in people treated with a beta2-agonist versus mean AUC of time course changes in FEV1 after exercise in people treated with placebo 4. Number of people with a max % fall in FEV1 < 10% (complete protection), < 15% and < 20% 5. Changes from baseline in symptom and sign scores 6. Mean max % fall in other pulmonary function parameters 7. Onset of tolerance (considered for long-term administration studies and in relation to concomitant treatment with inhaled corticosteroids) **8.** Outcomes of physical performance **9. Side/adverse effects:** low, 55	- EP 1 und 9 bereits von Autoren bewertet - zu EP8 keine Studien identifiziert	1. Analysis of the remaining 72 arms, including 799 participants, showed a significant protective effect of beta2-agonists compared with placebo (MD -17.67%, 95% CI - 19.51% to -15.84%; P < 0.00001, I²=71%). Prädefinierte Subgruppenanalysen: (MD<0 zugunsten SABA bzw. LABA) - SABA: (MD -18,99%, 95% CI - 21,38% to -16,60%; P < 0.00001, I²=71%) - LABA: (MD -15,60%, 95% CI - 18,29% to -12,92%; P < 0.00001, I²=71%) - Erwachsene: (MD-18,77%, 95% CI - 20,78% to -16,76%; P = 0.31, I²=11%) - Kinder:(MD -15,32%, 95% CI - 18,88% to -11,75%; P < 0.00001, I²=72%) 9. Among 55 studies, 42 arms reported no adverse event for either active or placebo treatment. Analysis of the remaining 13 trials showed no significant difference between beta2-agonists and placebo (OR=0,83, 95%CI 0,43-1,59, I²=33%, n=2165). ggf. zusätzlich interessant: Long-term administration Long-term beta2-agonist administration was addressed in only eight papers. The limited number of trials, the small population samples and the different study designs and drugs tested allow only a descriptive approach and prevent plotting of data in a meta-analysis. Conclusion: "Beta2-agonists, both SABA and LABA, when administered in a	Effektivität von LABA und SABA bei anstrengungsinduziertem Asthma - Teilnehmer können zudem ICS erhalten - Erhalt innerhalb der Halbwertzeit vor körperlicher Anstrenung - anstrengungsinduziertes Asthma muss diagnostiziert sein - daher primären EP/UAW **Subgruppenanalysen:** • Type (SABA vs LABA). • (formoterol vs salmeterol). • Age (children vs adults). • Concomitant treatments (beta2-agonist monotherapy vs concomitant inhaled corticosteroid treatment). **Cave:** - für EP1 lt. GRADE-

Zitat	Such-zeitraum	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
			RCTs		single dose before exercise is undertaken, are effective and safe in preventing exercise-induced asthma. Long-term regular administration of inhaled beta2-agonists induces tolerance and lacks sufficient safety data. This finding appears to be of particular clinical relevance in view of the potential for regular prolonged use of beta2-agonists asmonotherapy in the pretreatment of EIA, despite the drug agencies' warning on LABA."	Tabelle 72 Stdien eingeschlossen, insegsamt jedoch nur 53 in Flow Chart angezeigt > 72 = Anzahl der verglichenen Studienarme
Wilkinson M. Vitamins C and E for asthma and exercise-induced bronchoconstriction. Cochrane Database Syst Rev 2014;6:CD010749. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24936673	2013/09	11	**1. Gesundheitsbezogene LQ** **2. Exazerbationen, definiert durch Hospitalisierung oder Notwendigkeit von OCS** 3. LuFu: FEV1, PEF **4. Asthmasymptome** **5. UAW**	Aufbereitung ohne Relevanz für Empfehlung, keine Bewertung der Datenqualität	**Asthma** 1. We found no HRQL data in the included studies. 2. We found no asthma exacerbation data in the included studies. 4. In one study authors reported that 'symptom scores were compared between the vitamins C and E versus placebo groups, and there was no statistically significant difference between the two groups (P = 0.93).' Using GRADE criteria, we judged the quality of evidence on this outcome as low. 5. In one study one participant in the treatment group dropped out following the development of cystitis, which was regarded as an adverse event. None of the other studies reported any adverse event data. The quality of evidence on this outcome as based on GRADE criteria was evaluated as low. **Anstrengungsinduziertes Asthma** - nur eine Studie identifiziert, keine Aussagen zu HRQL, Exazerbationen oder Symptomen. Keine UAW berichtet.	- RS mit Experten: Aufarbeitung nur für HG-Text
Milan SJ. Vitamin C for asthma and exercise-induced bronchoconstriction. Cochrane Database Syst Rev 2013;10:CD010391. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24154977	2012/12	11	**1. Gesundheitsbezogene LQ** **2. Exazerbationen, definiert durch Hospitalisierung oder Notwendigkeit von OCS** 3. LuFu: FEV1, PEF **4. Asthmasymptome** **5. UAW**	Aufbereitung ohne Relevanz für Empfehlung, keine Bewertung der Datenqualität	**Asthma** 1. We found no health-related quality of life (HRQL) data in the included studies that could be included in our analyses. 2. Only one small study, involving 16 children, reported data for asthma exacerbations (as defined by hospital admissions or treatment with a course of oral corticosteroids) and therewere no events in either the vitamin C or control group (Anderson 1983); we rated the quality of this evidence as very low. 4. Data were provided by one study with 201 participants regarding the change in symptom scores between zero and 16 weeks. There was no significant difference between vitamin C and placebo (MD 0.0; 95% CI -0.2 to 0.1); we rated the quality of this evidence as moderate. 5. Only one parallel-group study (Anah 1980) with 41 participants explicitly reported adverse event data.Therewere no adverse events in either in the vitamin C or the placebo groups; we rated the quality of this evidence as very low. In a cross-over trial with 29 participants, one patient reported nausea during the ascorbic	- RS mit Experten: Aufarbeitung nur für HG-Text

Zitat	Such-zeitraum	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
					acid period, and a few patients noted other mild symptoms during the study, but the authors report “no relevant differences for occurrences between two groups / testing periods”. **Anstrengungsinduziertes Asthma** 1. None of the three included studies reported between-group differences in HRQL in relation to exercise-induced asthma/bronchoconstriction. 2. This outcome, in relation to exercise-induced asthma/bronchoconstriction, was not reported in the included studies. 4. One very small cross-over study with eight participants (Tecklenburg 2007) reported asthma symptom data using the AQLQ and showed a significant improvement in patients on the vitamin C diet (MD .6.3; 95% CI 5.8 to 6.80) versus the placebo diet (MD 5.8; 95% CI 5.1 to 6.2, P < 0.05); we rated the quality of this evidence as low. 5. None of the included studies explicitly reported adverse event data.	

Anhang 7 Evidenztabellen Nicht-medikamentöse Therapie

Anhang 7.1 Selbstmanagement und Schulung

Systematische Übersichtsarbeiten

Zitat	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Charakteristika des SR	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte
Blakemore A. Complex interventions reduce use of urgent healthcare in adults with asthma: systematic review with meta-regression. Respir Med 2015;109(2):147-56. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25433953	6	**1. Notfallbehandlungen:** low, 39 RCTs	EP1: - häufig unklares Biasrisiko - klinische Heterogenität (unterschiedliche Interventionsprogramme gepoolt) keine Angabe zur Datenqualität der Subgruppen möglich, weil nicht klar welche Studien dafür eingeschlossen	Suchzeitraum: 2013/01 Ziel: Folge komplexer Interventionen auf Notfallbehandlungen P: >= 16 Jahre I: multiple components and/or multiple professionals, delivered on individual or group basis, or using technology as telephone/ computer - could include education, rehabilitation, psychological therapy, social intervention (social support, support group), organisational intervention (as collaborative care or case management),	1. combined effect indicates that interventions were associated with a reduction in the use of urgent care (OR = 0.79, 95% CI = 0.67, 0.94, I^2 =34.6%, n=k.A.) >> grouped according to the components of interventions used, significant effects on the use or urgent care were seen for interventions that included: - general education (OR = 0.77, 95%CI: 0,64-0,91) - skills training (OR = 0.64; 95%CI: 0,48-0,86) - relapse prevention (OR = 0.75; 95%CI: 0,57-0,98) (weitere Interventionen in Tab. 2 aufgelistet)

Zitat	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Charakteristika des SR	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte
				- drug trials, targeted a psychological problem, e.g. anxiety or depression. weitere Interventionen: General discussion, Behaviour therapy, Problem solving, Increased social support, Relaxation therapy, Miscellaneous	
Welsh EJ. Home-based educational interventions for children with asthma. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011;10. http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD008469.pub2/abstract	11	**1. Exazerbationen, die RST-Besuchen erfordern:** very low, 8 RCTs **2. Exazerbationen, die OCS erfordern:** very low, 2 RCTs 3. Gesundheitsstatus **3.1. Lebensqualität:** very low, 5 RCTs 3.2. Tage mit eingeschränkter Aktivität 3.3. gestörter Nachtschlaf **3.4. Symptome am Tag:** very low 4 RCTs **4. Schulunfähigkeitstage:** very low, 2 RCTs 5. Arbeitsunfähigkeitstage der Eltern 6. Exazerbationen, die Hospitalisierung erfordern 7. LuFu (FEV1, PEF) 8. Therapieabbrüche	Datenqualität teilweise von Autoren des Reviews bewertet - EP 3.1./ EP 3.4./ EP 4: Heterogenität zu stark für Pooling, unpräzise Ergebnisse, häufig unklares oder hohes RoB	Suchzeitraum: 2011/01 **Einschlusskriterien:** - self management education programme in the home of child or adolescent - self management programmes to children, their parents or both - Ziel: changing behaviour with following methods: I: information about asthma symptoms, medication and inhaler technique; symptom or lung function monitoring; provision/ development of personalised action plan; development of coping strategies; improving communication between clinician and patient. C: received usual care, waiting list or a less intensive education programme, such as information only **Ausschlusskriterien:** - education with no face-to-face education - programmes aimed at, environmental modification	**<u>Home-based education versus usual care or a less intensive, non-home-based education</u>** 1. too much clinical heterogeneity to pool this outcome - The pooled data for 2 studies (n= 430) at sixmonths was not statistically significant (mean difference (MD) 0.04; 95% CI -0.20 to 0.27; Analysis 1.2). - Brown 2002: reported only means without standard deviations and incorporated ED and clinic visits for acute asthma as a single outcome. Although there was a significant decrease over time in the mean number of acute asthma visits at 12 months in both groups, there was no significant net treatment effect. - Otsuki 2009: reported mean ED visits in the previous 6 months at six-month intervals from 0 to 18 months of follow-up. At 18 months no significant difference between either intervention groups (basic asthma education or intervention with additional adherencemonitoring with feedback) and the control group. Galbreath 2008: reported an adjusted annual asthma exacerbation rate per patient leading to ED visits showing no significant difference between groups. 2. At 6 and 18 months, the pooled results for the two intervention arms (basic education and adherence monitoring) were not statistically significant (MD -0.18; 95% CI -0.63 to 0.26 and MD -0.72; 95%CI - 1.51 to 0.07 respectively, n= 250, 1 study). >> One study reported no statistically significant difference in the number of OCS bursts, but the numbers were not provided to allow pooling of results. 3.1. Von drei Studien, die die LQ mit dem PACQLQ erfassten, zeigte nur eine signifikant bessere Effekte der Intervention bei der Subgruppe der 1-3-Jährigen. 5 Studien, die die LQ mit verschiedenen Erhebungsinstrumenten erfassten, zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. (Ausnahme: signifikantes Ergebnis wenn zusätzliches Problemlösungstraining erfolgte) 3.4. keine signifikanten Unterschiede zwischen Interventionen und Kontrollgruppen in verschiedenen Studien. (Ausnahme: improved night-time

Zitat	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Charakteristika des SR	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte
					symptoms at three months for the care co-ordination/problem-solving skills group compared to controls (OR 0.33; 95% CI 0.13 to 0.82). 4. In zwei Studien zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. **Authors' Conclusion:** - effect of home-based education is heavily dependent on the context (aims, control group event rate, type and intensity of education etc.) - inconsistent evidence - no further information on the fundamental content and optimum setting for such educational interventions. - We cannot rule out the possibility that home-based education may be beneficial under some circumstances, where resources and funding permit. **weiterer Vergleich:** Education vs another type of home-based education >> kann extrahiert werden, wenn gewünscht
Boyd M. Interventions for educating children who are at risk of asthma-related emergency department attendance. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009;2. http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD001290.pub2/abstract	10	**1. RST-Besuche:** low, 17 RCTs 2. Hospitalisierung mit Ursache Asthma 3. Dauer der Hospitalisierung 4. ungeplante Inanspruchnahme der Gesundheitsversorgung 5. OCS-Nutzung 6. Use of inhaler medications **7. Symptomhäufigkeit und –Schweregrad:** k.A. 8. LuFu (FEV1, PEF) **9. Lebensqualität:** very low, 2 RCTs **10. Arbeits/ Schulunfähigkeit:** 7 RCTs 11. Kosten	EP1: - häufig unklares oder hohes Biasrisiko, nur 3 Domänen des RoB bewertet - starke Heterogenität EP9: - häufig unklares oder hohes Biasrisisko, nur 3 Domänen des RoB bewertet - starke Heterogenität - gepoolter Effektschätzer schneidet Nullwert, niedrige Fallzahl EP7 nicht betrachtet	Suchzeitraum: 2008/05 P: children, parents or both, I: Education of any type vs. control - individually or group. - in ER, hospital, at home or in the community. - nurse, pharmacist, educator or health or medical practitioner associated with the hospital or referred to by the hospital. - range of formats, counselling, the use of home peak flow or symptom monitoring or a written action plan. C: usual care, waiting list or lower intensity education. Ausschlusskrite **Subgruppenanalysen:** Alter, Art der Intervention, Person, die Intervention erhält, Zeitraum der Intervention, Form der Kontrolle, Follow up	1. a statistically significant reduction in the risk of an emergency department visit compared with control (RR 0.73, 95% CI 0.65 to 0.81; n=3008; I²=55%). The control group event rates ranged from seven to 67%, with corresponding NNTs ranging from 53 to 7. Subgruppenanalysen: - considerable heterogeneity within the subgroups - do not throw any light on whether type and timing of education or control group intervention, timing of outcome assessment or the age of participants influence the results of the studies - actively controlled trials (provision of verbal, written or audiovisual information) was almost twice as large as that of trials without a standardised control group intervention (RRR: 0.58 95%CI 0.44 to 0.78, P = 0.0003), the subgroups of studies were themselves heterogeneous. 9. The remaining secondary outcomes did not reach statistical significance: [...] or Quality of Life scores (WMD 0.13, 95% 0.73 to 0.99, I²=81%, n=224). **Authors Conclusion:** - remains uncertainty as to the long-term effect of education on other markers of asthma morbidity such as quality of life, symptoms and lung function - remains unclear as to what type, duration and intensity of educational packages are the most effective in reducing acute care utilisation.
Chang AB. Indigenous healthcare worker involvement for Indige-	7	1. Proportion or number of participants who had asthma ex-	- nur eine Studie identifiziert - niedrige Fallzahl	Suchzeitraum: 2011/01	Endpunkte auf andere Weise berichtet, als in Design geplant: 1. mean number of acute presentations to an emergency or health facility for asthma: no significant difference between the groups (difference

Zitat	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Charakteristika des SR	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte
nous adults and children with asthma. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010;5. http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD006344.pub3/abstract		acerbations during follow up 2. Proportions of participants not substantially improved at follow up 3. Mean difference in asthma related outcome measures 4. Proportions experiencing adverse effects (from medications, etc) 5. Adherence outcomes 6. Asthma knowledge 7. Economic data 8. Death, hospitalisation, acute presentations to an emergency facility for asthma; 9. Rescue courses of OCS; 10. Symptoms: assessed by the patient (adult or child); 11. Symptoms: assessed by the parents/carers 12. Symptoms: assessed by clinicians; 13. spirometry, peak flow, AHR, eNO, sputum eosinophils; 14. Beta2-agonist; 15. Lost school or work days.	- unklares RoB in Verblindung - nur indirekt nutzbar (ggf. übertragbar auf ethnische Minderheiten)		between groups 0.30; 95% CI -0.17 to 0.77). 1. Number of children hospitalised for asthma during study period: no significant difference between the groups (OR 1.58; 95% CI 0.37 to 6.79) 3. Mean score for asthma knowledge: Parents' asthma knowledge score was significant higher in the 'IHW involvement' group compared to controls (difference between groups 7.49; 95%CI 5.52 to 9.46). Children's asthma knowledge score was not reported. 3. Mean score for asthma skills: parents' asthma skills score the intervention group was significantly better than the control group (MD 0.98; 95% CI 0.52 to 1.44). Children's score was not reported. 3. Quality of Life: Carer asthma-QoL was not significantly different between groups (0.25; 95% CI -0.39 to 0.89; Analysis 2.3), although favouring the IHW group. Children's QoL was not reported. Valery 2010 reported a significant improvement in possession and interpretability of asthma action plans, as well as 'days off school' in the intervention group compared to controls; "100% schoolaged children in the intervention group missed <7 days, 21% of controls missed 7-14 days, difference = 21% (95%CI 5-36%)". There was insufficient data for sensitivity analysis to be performed. **Authors' conclusions:** - very likely that involvement of an IHW is beneficial. - exacerbation frequency was not significantly different between groups, we cannot be confident of the results in all settings.
Bailey EJ. Culture-specific programs for children and adults from minority groups who have asthma. Cochrane Database of Systematic Reviews	8	1. **Proportion or number of participants who had asthma exacerbations during follow up:** 1 RCT, very low 2. Proportions of par-	EP1: kleine Fallzahl, hohes RoB, keine graue Literatur gesucht EP3: kleine Fallzahl, hohes RoB, klinische Heterogenität, keine	Suchzeitraum: 2008/05 P: children an adukts with asthma I: education programme: programme which transfers information about asthma in any form C: generic asthma education pro-	Erwachsene: 1. n= 151: no significant difference between the groups for number of participants who were hospitalised for asthma (OR 0.83; 95% CI 0.31 to 2.22), number of participants who required additional steroids (OR of 0.97; 95% CI 0.55 to 1.73) or number of participants who had an emergency visit for asthma during the study period (OR 2.92; 95% CI 0.58 to 14.7)

Zitat	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Charakteristika des SR	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte
2009;2. http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD006580.pub4/abstract		ticipants not substantially improved at follow up: k.A **3. Mean difference in asthma related outcome measures:** 2 RCTs, very low keine Angabe für folgende geplante Endpunkte: 4. Proportions experiencing adverse effects (from medications, etc) 5. Adherence outcomes 6. Asthma knowledge factors 7. Economic data 8. Death, hospitalisation, acute presentations to an emergency facility for asthma; 9. Rescue courses of OCS; 10. Symptoms: assessed by the patient (adult or child) 11. Symptoms: assessed by the parents/ carers 12. Symptoms: assessed by clinicians; 13. spirometry, PEF, AHR, eNO, sputum eosinophils; 14. Beta2-agonist used; 15. Lost school or work days.	graue Literatur gesucht	grammes or usual care	3. A significantly improved Asthma Quality of Life scores was seen in the group receiving culturally specific education programmes when compared to controls; WMD 0.25 (95% CI 0.09 to 0.41), I²=0%, n= 293. Kinder: 1. in zwei Studien betrachtet: - bei Erhalt kulturspezifischer Schulung: nach Interventionszeitraum mehr Patienten unter Asthmakontrolle OR of 3.34 (95%CI 1.45, 7.73), kein signifikanter Unterschied in RST-Besuchen (MD -0.50; 95%CI -1.64 to 0.64, n=22) im Jahr nach der Intervention, signifikant weniger Hospitalisierungen RR 0.32 (95% CI 0.15 to 0.70). 3. kein signifikanter Unterschied in Carer's Asthma Quality of Life - signifikante Verbesserung des Asthmawissens bei Kindern, nicht jedoch bei Eltern **2017 aktualisiert:** - additional 3 studies (n= 220) - 7 RCTs (2 in adults, 4 in children, 1 in both) with n = 837 (from 1 to 63 years) with asthma from ethnic minority groups - methodological quality of studies: from very low to low adults: - intervention did not significantly reduce the number of participants from two studies with 294 participants for: exacerbations with one or more exacerbations during follow-up (OR) 0.80, 95% CI 0.50 to 1.26), hospitalisations over 12 months (OR 0.83, 95% CI 0.31 to 2.22) and exacerbations requiring oral corticosteroids (OR 0.97, 95% CI 0.55 to 1.73) - intervention improved asthma quality of life scores in 280 adults from 2 studies (MD 0.26, 95% CI 0.17 to 0.36) (less then the minimal important difference for the score). Children - intervention was superior in reducing severe asthma exacerbations requiring hospitalisation in 2 studies with 305 children (rate ratio 0.48, 95% CI 0.24 to 0.95), asthma control in 1 study with 62 children and QoL in 3 studies with 213 children, but not for the number of exacerbations during follow-up (OR 1.55, 95% CI 0.66 to 3.66) or the number of exacerbations (MD 0.18, 95% CI -0.25 to 0.62) among 100 children from 2 studies
Quinones AR. Educational group visits for the management of chronic health condi-	5	**1. Self-efficacy:** ≤ 6 Monate: low, 1 Studie, n=125 > 6 Monate: k.A.	- 5/11 trotzdem Einschluss, da keine Metaanalyse geplant war (n.a. bei Kriterium 9)	Suchzeitraum: 01/2013	narrative Zusammenfassung der Ergebnisse: Five studies conducted in the US or Australia examined the effects of group visits compared with usual care in patients with asthma. The group interventions involved didactic education in four studies and self-

Zitat	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Charakteristika des SR	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte
tions: a systematic review. Patient Educ Couns 2014;95(1):3-29. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24468199		**2. Lebensqualität, funktionaler Status** ≤ 6 Monate: low,1 Studie, n= 125 > 6 Monate: low,1 Studie, n= 323 **3. physical performance** ≤ 6 Monate: k.A. > 6 Monate: k.A. **4. Utilization** ≤ 6 Monate: moderate,1 Studie, n= 241 > 6 Monate: moderate, 2 Studien, n= 564	-Problem: Recherche - Qualitätsbewertung durchgeführt		management education in one study. Decreased utilization was observed in two studies, and improvements in quality of life were noted in two studies. However, the studies were limited by selection bias and other methodological issues.
Keim-Malpass J. Parent/caregiver health literacy among children with special health care needs: a systematic review of the literature. BMC Pediatr 2015;15:92. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26242306	5	- narrative Synthese ohne endpunktspezifische Zusammenfassung	- 5/11 trotzdem Einschluss da keine Metaanalyse geplant war (n.a. bei Kriterium 9) - Qualitätsbewertung durchgeführt >> ausführliche Darstellung der restlichen Ergebnisse in Tab2: - narrativ nur 3 von 8 Studien dargestellt	Suchzeitraum: 2014/10 P: of parent/caregiver health literacy S: Prospective, retrospective and cross-sectional studies Ziel: parent or caregiver health literacy using a validated health literacy instrumen (2) examined the relation of parent/caregiver health literacy as an independent variable to at least one outcome variable; (3) sample included parents/caregivers of CSHCN,	<u>One study (n= 150, Alter: 3-12) focused on health service utilization among a parent/child with asthma dyad and demonstrated:</u> - children of parents with limited health literacy were more likely to use the ED (IRR 1.4, CI 0.97-2.0) and exhibited a statistically significant amount of hospitalizations (IRR 4.6, CI 1.8-12) and days missed from school (IRR 2.8, CI 2.3-3.4) after adjusting for asthma-related knowledge, medication use, and various socio-demographic factors (quality rating IIIA= nichtexperimentelle Studie mit hoher Qualität). <u>'- One study (n= 281, Alter: 6-12)</u> focused on how provider perception of health literacy impacts asthma treatment recommendations (p = 0.001) and the way the information is delivered (p = 0.001) (quality rating IIIA= nichtexperimentelle Studie mit hoher Qualität); demonstrated that providers interpretation of health literacy had a low concordance with actual parental health literacy assessed through a validated measure. <u>'One study (n= 499, Alter: 3-10) demonstrated:</u> - that low health literacy was associated with perception of child's health as fair/poor (OR 3.96, CI 2.4-6.4), greater parental worry about the condition (OR 1.85, CI 1.2-2.8), needing help to read the forms (OR 2.03, CI 1.3-3.1) and lower health related quality of life (β = −0.097; p = 0.047). They did not find any independent associations between health literacy and health care utilization (quality rating IIIA= nichtexperimentelle Studie mit hoher Qualität).
Coulter A. Personalised care planning for adults with chronic or long-term health conditions. Cochrane Database Syst Rev	11	1. **körperliche Gesundheit:** moderate, 1 RCT (n=408) 2. **Adhärenz zu Medikamenten**: moderate, 1 RCT (n=408)	EP1 und 2: - nur eine Studie mit niedriger Fallzahl	Suchzeitraum: 2013/07 personalisierter Therapieplan Erwachsene, - nur eine asthmaspezifische Studie identifiziert und eingeschlossen	1. A single study of asthma patients reported improvements associated with personalised care planning in lung function: adjusted mean FEV1 as a percentage of predicted value was 76.5% in the intervention group versus 73.1% in the control group, and in asthma control measured by the Asthma Therapy Assessment Questionnaire (ATAQ) (Juniper 1992): odds ratio (OR)

Zitat	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Charakteristika des SR	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte
2015;3:CD010523. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25733495					of reporting no asthma control problems 1.9, 95% CI 1.3 to 2.9, in favour of personalised care. 2. Wilson 2010 reported improvements for the intervention group on a number of different pharmacy-derived measures of adherence.
Welsh EJ. Pulse oximeters to self monitor oxygen saturation levels as part of a personalised asthma action plan for people with asthma. Cochrane Database Syst Rev 2015;9:CD011584. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26410043	7	keine Studien identifiziert		Suchzeitraum: 2015/03 Pulsoximetrie als Selbstmonitoring zur Ergänzung des Therapieplans - keine Studien durch SR identifiziert - Conclusion extrahiert	- no reliable data to support or refute patient use of pulse oximeters to monitor oxygen saturation levels when experiencing an asthma attack found. - People should not use a pulse oximeter without seeking advice from a qualified healthcare professional. - no compelling rationale for home monitoring of oxygen levels in isolation for most people with asthma identified. - Some people have a reduced perception of the severity of their own breathlessness when exposed to hypoxia. If trials on self monitoring of oxygen levels in the blood by pulse oximeter at home by people with asthma are conducted, the pulse oximeter must be given as part of a personalised asthma action plan.
Pinnock H. Implementing supported self-management for asthma: a systematic review and suggested hierarchy of evidence of implementation studies. BMC Med 2015;13:127. *Dopplung: Taylor 2014 (ID 25265)* http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26032941	8	key findings: 1. Mainly focussed on patient education 2. School-based interventions 3. Mainly focused on training of healthcare professionals 4. Mainly focused on organisational change 5. Explicitly encompassing a whole systems approach	- zu starke Heterogenität für Pooling	Suchzeitraum: 2012/11 Ziel: evaluating implementation of asthma self-management in routine practice I: recruit patients to the new service (rather than recruiting eligible patients into a research study where receipt of the new service was dependent on being in the study)	narrative Synthese der key findings, daher Extraktion der Zusammenfassung in der Diskussion: - complex whole systems interventions that explicitly address patient education, professional training and organisational commitment are associated with improvement in process measures. markers of asthma control and reduced use of unscheduled healthcare. - Large scale initiatives that include collaborations with national or regional authorities and health services can reduce hospital admissions, deaths, and time off work - Quality improvement programmes in individual practices or services can improve ownership of personal asthma action plans, and reduce morbidity. - individually, the separate components (professional, patient, organisation) of comprehensive self-management support do not appear to be sufficient consistently to improve outcomes in asthma. Improving professionals' knowledge on its own does not improve clinical outcomes. - Targeting the organisation to facilitate structured reviews improves process measures but does not impact on clinical outcomes. - Targeting the patient is related to significant changes in some process and intermediate measures (increase in knowledge, ownership of an action plan, or improved ratio of preventer to reliever medication) with variable effects on clinical outcomes.
Denford S. Effective	7	1. **Symptome:** low,	EP1:	Suchzeitraum:1998-2012/10	1. The meta-analysis identified a statistically significant reduction in

Zitat	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Charakteristika des SR	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte
behavior change techniques in asthma self-care interventions: systematic review and meta-regression. Health Psychol 2014;33(7):577-87. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23815765		27 RCTs 2. **ungeplante Arztbesuche:** low, 23 RCTs 3. **Adhärenz zu Medikamenten:** high, 16 RCTs	- starke Heterogenität - Publication bias im Eggerstest EP2: - starke Heterogenität - Publication bias im Eggerstest	- Self-Care Interventionen bei Erwachsenen, - Assoziation zwischen kognitiver Verhaltensänderung und Morbidität, ungeplanten Arztbesuchen und Adhärenz zu Prävention	asthma symptoms for intervention group participants compared to controls (SMD=-0.38, 95% CI: -0.52, to -0.24, I²=75%). - keine signifikanten Assoziationen zu: Setting, RoB, Verhaltenstheorie - insuffiziente Daten für: Dauer des Kotaktes, Follow-up-Zeitraum, Anzahl, Anbieter - signifikant weniger effektiv in der Symptomreduktion: wenn Stressmanagement in Intervention enthalten 2. The meta-analysis showed a significant reduction in health care use for intervention group participants compared with controls; OR 0.71 (95% CI; 0.56 to 0.90, I²=59%). - keine signifikanten Assoziationen zu: Setting, RoB - insuffiziente Daten für: Dauer des Kotaktes, Follow-up-Zeitraum, Anzahl, Anbieter - signifikant seltener bei: Aktivem Einbezug der Patienten in Maßnahme 3. The meta-analysis showed a significant increase in adherence to preventive medication for intervention group participants compared with controls; OR 2.55 (95% CI; 2.11, to 3.10, I²=4%). - keine signifikanten Assoziationen zu: Setting, RoB, Verhaltentheorie - insuffiziente Daten für:: Dauer des Kotaktes, Follow-up-Zeitraum, Anzahl, Anbieter - keine signifikanten Assoziationen festgestellt
Marcano Belisario JS. Smartphone and tablet self management apps for asthma. Cochrane Database Syst Rev 2013;11:CD010013. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24282112	10	1. **Symptom scores** (validated standard instrument): low, 1 RCT **2.** Frequency of healthcare visits (planned and unplanned ED, GPs, hospitalisations due to asthma exacerbations or complications) **3. Health-related QoL scores** (validated instrument): low, 2 RCTs **4. Time-off** (school, work or other commitments due to asthma exacerbations or complications): k.A. **5. Adherence to the intervention:** low, 2 RCTs	- Datenqualität von Autoren des SR bewertet EP5: - häufig unklares oder hohes RoB - Effektschätzer schneiden Nullwert - Heterogenität nicht angegeben, jedoch kein Pooling	Suchzeitraum: 2013/06 P: 120 patients (age range not available from the study report) with moderate to severe persistent asthma - 288 participants with poorly controlled asthma, aged 12 and over, -recruited from 32 GP practices across the UK I: mobile phone-based asthma self management intervention vs. traditional, paper-based asthma self management	1. One study compared the effect of a smartphone self management app with a traditional paper diary plus awritten asthma action plan on the mean difference in ACQ scores between the two groups at six months (MD 0.01, 95% CI -0.23 to 0.25) and found no statistically significant difference. 3. One study found a statistically significant difference in the mean scores of the physical component of the SF-12 questionnaire at months three, four, five and six that favoured those in the intervention group and a statistically significant difference in the scores of the mental component of this questionnaire at months four, five and six that favoured participants in the intervention group. 5. One study did not find any statistically significant differences between the two groups (three months OR 0.79, 95% 0.30 to 2.06 and six months OR 0.77, 95% 0.34 to 1.75). The other study did not find any statistically significant difference between the intervention and the control groups (three months OR 0.91, 95% CI 0.55 to 1.50 and six months OR 1.19, 95% CI 0.67 to 2.13). 10. One study collected data on two additional adverse events: respiratory failure and mortality. No participant experienced any of these events. An other study collected data on the number of participants who experienced at least one acute asthma exacerbation and those who required at least one course of steroids. However, they found no statistically sig-

Zitat	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Charakteristika des SR	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte
		6. Satisfaction with the intervention 7. Health economic properties of the intervention 8. Acceptability of the intervention (validated instrument) 9. PEF, FEV1, FVC. **10. Adverse events other than frequency of unplanned healthcare visits**: low, 1 RCT			nificant difference between the control and intervention groups for these outcomes (exacerbation OR 0.95, 95% CI 0.57 to 1.57 and steroids OR 0.93, 95% CI 0.52 to 1.65).
Kirk S. The effectiveness of self-care support interventions for children and young people with long-term conditions: a systematic review. Child Care Health Dev 2013;39(3):305-24. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22676438	5			Suchzeitraum: 2010/09 - 5/11 Pkt., Einschluss, da einziger SR, der Interventionen bei Kindern betrachtet - Problembereiche: Recherche, Aufbereitung - Qualitätsbewertung durchgeführt - keine asthmaspezifische Auswertung in Ergebnisteil oder Diskusssion - studienspezifische tabellarische Darstellung siehe Tab. 3 S. 7 im SR - Extraktion erfolgt studienspezifisch	Cicutto 2005, n= 256: The intervention improved self-efficacy and quality of life; the intervention group had fewer urgent health care visits, days of missed school or interrupted activity. Espinzo-Palam; n= 88: No statistically significant differences between groups for any outcomes. Statistically significant reductions in asthma exacerbations, hospital admissions, ER visits and steroid use reported for both control and interventions groups. Evans 1999. Sullivan 2002; n=1033: The intervention associated with reduction in asthma symptom days reported and fewer hospitalizations. (Angaben zu Kosten nicht extrahiert) Flores 2009; n=220: ITT analysis showed statistically significant reductions in asthma exacerbations (P = 0.01) and ER visits (P = 0.03) for the intervention group. Guendelmann 2004; n= 134: Intervention group reported fewer limitations in activities due to asthma, [...] and make fewer urgent calls to hospital. Self-care behaviours also improved more for the intervention group. However, it appeared that the 'Health Buddy' only brought about short term improvements as by 12 weeks both intervention and control groups had improved and there was no significant difference between them. Jan 2007; n=179: The intervention group reported decreased asthma symptoms; improved peak expiratory flow values; increased adherence; improved self-management knowledge; and improved quality of life. In addition it appeared to be a well-accepted technology. Stevens 2002; n=200: There were no statistically significant differences between the intervention and control groups for any of the outcomes measured. Walders 2006; n= 175: The intervention group demonstrated less frequent health care utilization. Both groups reported reductions in asthma symptoms and improvements in quality of life (no between group differ-

Zitat	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Charakteristika des SR	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte
					ences) Wade 2009, n= 415: The intervention group reported a statistically significant reduction in ER visits, courses of steroids and missed work days than the control group. There were no statistically significant differences between the groups for lung function or hospital admissions. In both groups quality of life improved. Wesseldine 1999; n= 160: The intervention reduced hospital readmissions, attendance at A&E departments and visits to GPs for asthma.
de JT. Mobile phone messaging for facilitating self-management of long-term illnesses. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012;12. http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD007459.pub2/abstract	9	1. LuFu (FEV1, FVC, PEF) **2. Symptomscore:** low, 1 RCT **3. Lebensqualität:** k.A. **4. Capacity to self-manage the long-term illness** **4.1. Compliance with PEF measurement:** very low, 1 RCT	EP2: - kleine Fallzahl - häufig unklare Biasrisiko EP4.1: - sehr kleine Fallzahl -häufig unklares Biasrisiko	2009/06 - P: moderate persistent asthma for at least 6 months and treated with ICS and LABA at a general hospital clinic in Zagreb - I: instructed to send their PEF results daily via text message to a mobile telephone - received weekly instructions by text message from an asthma specialist on adjustments of therapy and recommended follow-up	asthmaspezifische Auswertung: 2. There was a significant difference between intervention and control groups in the pooled asthma symptom score, favouring the intervention group (MD-0.36, 95%CI -0.56 to -0.17; n=64) 4.1. The use of text messaging for transmitting pulmonary function test results did not result in improved compliance with PEF measurement (MD 4.90, 95% CI -14.82 to 24.62; n=16)
Sliwka A. Do asthmatics benefit from music therapy? A systematic review. Complement Ther Med 2014;22(4):756-66. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25146081	6	keine patientenrelevanten Endpunkte betrachtet	in 2. Auflage nicht empfehlungsrelevant --> Extraktion vorerst ohne Bewertung der Datenqualität	Suchzeitraum: 1992-2013/12	**Listening to the music** 3 RCTs used music listening as a form of complementary treatment. One RCT of the low risk of bias indicated positive effects on lung function in mild asthma. In two others, despite the decrease in asthma symptoms, music was not more effective than the control condition. **Listening to the music vs. singing** - Ergebnis nicht extrahiert, Fallzahl=9, hohes Biasrisiko, nicht-kontrollierte Studie **Playing musical instrument** - In two nRCTs a decrease in asthma symptoms was reported as an effect of playing a brass or wind instrument; **Playing musical instrument and singing** - In two nRCTs the same effect was observed after music assisted vocal breathing exercises and singing. Mood improvement, decrease of depression and anxiety were also observed. **Conclusion:** "The paucity, heterogeneity, and significant methodological limitations of available studies allow for only a weak recommendation for music therapy in asthma. This study highlights the need for further research of mixed methodology."

ersetzt durch 2020

Evidenz der 2. Auflage

Zitat	Studientyp	Bewertung	E/A	Inhalt	Kommentar
Gibson PG. Self-management education and regular practitioner review for adults with asthma. Cochrane Database Syst Rev. 2003;(1):CD001117. Review.	systematischer Review	- auch CCTs eingeschlossen y-y-y-y-y-y-ca-n-y-n-n 7/11 - nur allocation concealment bewertet	E	- Predominantly adults (> 16 years old) with asthma Hospitalisierung: - 11.4% Kontrollgruppe vs. 7.1% Intervention - RR 0,64 (95% KI 0,50; 0,82) I^2 = 0%, n=2418, 12 Studien >> Subgruppenanalyse nach Art der Intervention: - written action plan: RR 0,58 (95% KI 0,43; 0,77), power nicht ausreichend Rettungsstellenbesuche: - RR 0,82 (95% KI 0,73; 0,94) I^2= 29%, n= 2902, 13 Studien zugunsten Intervention AU-Tage: - RR 0,79 (95% KI 0,67; 0,93) I^2= 25%, n=732; 7 Studien, zugunsten Intervention Lebensqualität: - SMD 0,29 (95% KI 0,11; 0,47) I^2= 81%, n= 515, 6 Studien zugunsten Intervention, klinisch nicht relevant (< 0,5)	- erneutes Zitieren von Mitgliedern der AG gewünscht

Gezielte Suche

Zitat	Kapitel	Bewertung (AMSTAR)	Extraktion
Kew KM, Malik P, Aniruddhan K, et al. Shared decision-making for people with asthma. Cochrane Database Syst Rev 2017;10:CD012330. DOI: 10.1002/14651858.CD012330.pub2. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=10.1002%2F14651858.CD012330.pub2.	3	y-y-y-y-y-y-y-y-y-y-y (11/11) Datenqualität: confidence in study results: very low to moderate, downgraded outcomes owing to risk of bias, imprecision, and indirectness	**Objectives:** assess benefits and harms of shared decision-making for adults and children with asthma. **Methods:** November 2016 - S: individual or cluster parallel randomised controlled design conducted to compare an SDM intervention for adults and children with asthma versus a control intervention. - I: targeting healthcare professionals or patients, their families or care-givers, or both. - C: usual care or a minimal control intervention, active intervention. **Main results**: - duration:between 6 and 24 months - open-label studies - AQLQ: 1 study, adults with poorly controlled asthma; improved for the SDM group compared with the control group, (MD) 1.90, 95% confidence interval (CI) 1.24 to 2.91), 2 other trials: no benefit. - Patient/parent satisfaction with the performance of paediatricians: greater in SDM group (1 trial; children) - Medication adherence: better in SDM group in 2 studies - one involving adults and one involving children (all medication adherence: MD 0.21, 95% CI 0.11 to 0.31; mean number of controlled medication prescriptions over 26 weeks: 1.1 in the SDM group (n = 26) and 0.7 in the control group (n = 27)). - asthma-related visit rates: 1 study, lower in the SDM group than in the usual care group (1.0/y vs 1.4/y; P = 0.016), but 2other studies: no difference in exacerbations nor in prescriptions for short courses of oral steroids. - reporting no asthma problems: 1 study, better in the SDM group than in the usual care group (OR) 1.90, 95% CI 1.26 to 2.87), 2 other studies for asthma control: no benefit with SDM. - acceptability of the intervention to the healthcare professional; adverse events: no information

ersetzt

Anhang 7.2 Körperliches Training

Systemtische Übersichtsarbeiten

Zitat	Charakteristika des SR	AMSTAR	Endpunkt-spezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte
Carson KV. Physical training for asthma. Cochrane Database Syst Rev 2013;9:CD001116. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24085631	Suchzeitraum: 2013/01 Patienten: - ≥ 8 Jahre - asthma severity: any - diagnoses by a physician or the use of objective criteria (for example bronchodilator reversibility), or both. Intervention: - any type of physical training; whole body aerobic exercise - 20 min/ two times a week - duration of 4 weeks. Vergleich: - no intervention or co-interventions such as brief education only (verbal consultations) - asthma medications providing the intervention group also received same level of education or medication **eingeschlossene Studien:** - Ahmaidi 1980, Boyd 2012, Cochrane 1990, Counil 2003, Fanelli 2007, Farid 2005, Girodo 1992, Gonçalves 2008, Matsumoto 1999, Mendes 2010, Mendes 2011, Moreira 2008, Silva 2006, Swann 1983, Turner 2010, Van Veldhoven 2001, Varray 1991, Varray 1995, Wang 2009, Weisgerber 2003, Wicher 2010,	10	**1. Asthmasymptome:** very low, 9 RCTs 2. Nutzung von Bronchodilatatoren **3. Arbeitsfähigkeit:** very low, 4 RCTs 4. Gehstrecke **5. Lebensqualität:** very low, 5 RCTS 6. physiologische Messungen (LuFu, Atemfrequenz, Herzfrequenz)	Datenqualität teilweise von Autoren des SR bewertet EP 3: - häufig unklares oder hohes RoB - starkte Heterogenität - kein Pooling erfolgt, Ergebnisse nicht präzise	**Cave:** für Endpunkte 1 und 5 Aussagen aus Zusammenfassung extrahiert, da im Ergebnisteil sehr ausführliche narrative Synthese der Ergebnisse der Primärstudien erfolgte 1. Data from the available studies suggest that physical training improves asthma symptoms. None of the studies detected a worsening of asthma symptoms following physical training. 3. According to data from four studies physical training resulted in an increase in work capacity, however these results could not be pooled as outcomes were reported using a mixture of change scores and absolute values. A statistically and clinically significant difference in work capacity was evident in two studies, whereas another study showed no significant benefits between intervention and control. 5. There were insufficient data to meta-analyse the effects of physical training on health-related quality of life. However, this review does provide some limited evidence from available studies that physical training has positive effects on the quality of life of asthma patients.
Eichenberger PA. Effects of exercise training on airway hyperreactivity in asthma: a systematic review and meta-analysis. Sports Med 2013;43(11):1157-70.	Suchzeitraum: 2012/11 - auch nRCTs eingeschlossen - Patienten: k.A. zu Alter oder Schweregrad/Kontrolle - Intervention: exercise training for ≥ 7 days, ≥ 2 times per week, ≥ 5 training sessions in total **- eingeschlossene RCTs:** Haas 1987, Cochrane and Clark 1990, Varray 1991, Ahmaidi 1993, Varray 1995, Cambach 1997, Matsumoto 1999, van Veldhofen 2001, Council 2003, Weisberger	7	**1. symptomfreie Tage:** very low, 2 RCTs 2. Bronchiale Hyperreaktivität **2.1. EIB:** low, 2 RCTs 3. LuFu **4. Belastungsfähigkeit:** very low, Studienanzahl siehe Extraktion **5. Lebensqualität:** very low, 6 RCTs, 1 CT	EP 1: - häufig unklares RoB - hohe Heterogenität - kleine Fallzahl EP 2.1: - häufig unklares RoB - kleine Fallzahl, Effektschätzer schneidet Nullwert EP4: - häufig unklares oder hohes RoB - hohe Heterogenität	1. The Exercise Training (EXT) group was clearly favoured compared with controls (MD 8.90 symptom-free days, 95% CI 8.18-9.61, p < 0.001, I ²= 59%). 2.1. The meta·analysis for EIB (% FEV 1-reduction post exercise) showed no significant difference between EXT and controls (MD -2.81%, 95% CI -7.05; 1.43, p = 0.19, I²=0%, 2 Studien, n= k.A.). 4. The meta-analysis for all performance variables showed a significant difference in favour of the EXT group compared with controls; i.e. VO2 max (MD4.06 ml/min*kg; 95% CI 3.02-5.1, p < 0.001, I²=38%, 7 RCTs), Wmax (MD 24.03 W, 95 % CI 20.15-27.91, p < 0.001, I²=87%, 4 RCTs) and exercise endurance (SMD 0.81, 95% CI 0.13-1.48, p < 0.02, I²=70%, 2 RCTs). 5. When considering percent changes of single studies independ-

Zitat	Charakteristika des SR	AMSTAR	Endpunkt-spezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23846823	2003, Farid 2005, Basaran 2006, Silva 2006, Arandelovic 2007, Fanelli 2007, Goncalves 2008, Moreira 2008, Wang und Hung 2009, Mendes 2010, Wicher 2010, Medes 2011, Shaw und Ahaw 2011, Turner 2011 **- eingeschlossene CT:** Hirt 1964, Hirt 1965, Sly 1972, Graff-Lonnevig 1980, Henriksen und Nielsen 1983, Nickersen 1983, Svenonius 1983, Holzer 1984, Orenstein 1985, Fitch 1986, Huang 1989, King 1989, Emtner 1996, Schmidt 1997, Emtner 1998, Neder 1999, Dogra 2010			- kleine Fallzahl EP 5: - keine Metaanlyse weil Ergebungsinstrumente zu heterogen - hohes RoB - unpräzise Ergebnisse	ent of scale used, AQoL improved by 17 % more on average in the EXT group compared with the control group (6 RCTs, 1 CT).
Pakhale S. Effect of physical training on airway inflammation in bronchial asthma: a systematic review. BMC Pulm Med 2013;13:38. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23758826	Suchzeitraum: 2012 - RCTs, prospektive Kohortenstudien ein - keine patientenrelevanten Endpunkte P: verschiedene Schweregrade I: physical training either on land or water for a median duration of 45 minutes; Median frequency: 2 times per week; median total duration: 12 weeks **Eingeschlossenen RCTs:** Bonsignore 2008, Boyd 2011, Bundgaard A, 1982, Cochrane, Emtner 1998, Fanelli 2007 Fitch 1986 Gunay 2012, Henriksen 1983, Matsumoto 1997, Mendes 2011, Moreira 2008, Neder 1999, Onur 2011,Sly 1972, Svenonius 1983 **Eingeschlossene Kohortenstudien:** Emtner M et al. 1998, Emtner M et al. 1996 Engstom I, et al. 1991, Juvonen R, et al. 2008 Newcomb, P. et al. 2012, Nickerson BG et al., 1983, Silva PL, et al. 2011	7	1. CRP **2. FeNO: low,** 4 RCTs **3. anstrengungsinduzierte Bronchokonstriktion:** very low, 13 Studien	EP 2: - starke Heterogenität, kein Pooling erfolgt - niedrige Präzision EP3: - verschiedene Studientypen gemeinsam betrachtet - kein Pooling - sehr heterogen	2. Three studies showed no difference after training, and one study reported decreased FeNO in the trained group compared to baseline and compared to the control group. 3. The effect of training on EIB was reported in thirteen studies. Eight of these studies showed decreased EIB post-training but many of these results are marred by serious methodological flaws including relatively reduced ventilator stress at the posttraining test owing to improvements in fitness during the training period, possible use of β2 agonists pre-testing, and the possible role of medication changes during the training period that could have contributed to a reduction in EIB.
Cramer H. Yoga for asthma: a systematic review and meta-analysis. Ann Allergy Asthma Immunol 2014;112(6):503-10.	Suchzeitraum: 2014/01 **Interventionen:** - yoga breathing intervention - complex yoga intervention (min. 1 von körperlich, Meditation, Lebensstil) - other yoga interventions (min. 1 von körperlich, Meditation, Lebensstil) **Subgruppenanalysen:** - Erwachsene/ Jugendliche vs. Kinder	8	**1. Symptome:** low, 2 RCTs **2. Asthmakontrolle:** low, 3 RCTs **3. Lebensqualität:** very low, 4 RCTs 4. LuFu (PEFR, FEV1, FVC) **5. Sicherheit:** low, 3 RCTs	Bewertung nur für Yoga vs. Usual care EP1: - häufig unklares oder hohes RoB - kleine Fallzahl, weite KI EP2: - häufig unklares oder hohes RoB - kleine Fallzahl	1-3: <u>yoga compared with usual care:</u> - asthma control (SMD=10,46; 95%CI 1,98-57,19, I²=0%, n=41) - asthma symptoms (SMD= -0,37 95%CI -0,55- -0,19, I²=0%, n=243) - quality of life (SMD=0,86; 95%CI 0,39- 1,33, I²=62%, n=246) <u>yoga compared with psychological interventions:</u> - quality of life (SMD=0,61, 95%CI 0,22- 0,99, I²=0%, n=102). <u>No effects:yoga to sham yoga or breathing exercise:</u> asthma control: (SMD=0,01; 95%CI -0,23- 0,25, I²=0%, n=130,

Zitat	Charakteristika des SR	AMSTAR	Endpunkt-spezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24726198	- Form der Yogaintervention (complex vs. andere)			EP3: - häufig unklares oder hohes RoB - kleine Fallzahl - hohe Heterogenität EP5: - häufig unklares oder hohes RoB - kleine Fallzahl	Studien=3) asthma symptoms: (SMD=0,07, 95%CI -0,22-0,36, I²=0%, n=77, Studien=2) quality of life: (SMD=-0,05; 95%CI -0,42-0,32, I²=0%, n=108, Studien=2) 5. Three RCTs reported AEs: - 1 RCT, 3 acute asthma exacerbations occurred in the usual care group compared with none in the yoga or breathing exercise groups - Another RCT reported that no AEs associated with the Interventions occurred in either group - third RCT, 1 patient in the yoga group reported mild dyspnea while using the PCLE.
Grande AJ. Water-based exercise for adults with asthma. Cochrane Database Syst Rev 2014;7:CD010456. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25032820	Suchzeitraum: 2014/05 **Patienten:** nur Erwachsene **Interventionen:** water-based exercise group versus one or more of the following groups: usual care, land-based exercise, non-exercise **Subgruppenanalyse:** - Komorbiditäten - Charakteristika der Intervention (Art, Häufigkeit, Intensität) - Wassertemperatur, Luftfeuchtigkeit, Wassertiefe **Sensitivitätsanalyse:** - RoB - missing data	11	**1. Lebensqualität:** k.A. **2. Exazerbationen, die RST-Besuche oder Hospitalisierung erfordern:** very low, 1 RCT **3. Symptome:** very low 1 RCT 4. LuFu 5. Reduktion der Medikation **6. UAW:** very low, 1 RCT	- Datenqualität teilweise von Autoren des SR bewertet	**water-based exercise versus land-based exercise (10 weeks): parallel groups** 2. uncertain of whether a difference in the likelihood of an exacerbation leading to a health centre/hospital visit existed between water-based and land-based exercise (RR 1.65, 95% CI 0.17 to 16.33, P = 0.67, n=32). 3. One study did not report a significant difference in asthma symptoms between water-based exercise and land-based exercise (MD 0.20, 95% CI -1.18 to 1.58, P=0.78, n=32). 5. Considerable uncertainty remains about adverse events in the two groups (RR 2.65, 95% CI 0.12 to 60.21, P=0.54, n=32). **water-based exercise versus land-based exercise (one session): cross-over design** 3. Only one cross-over study (n=20) reported anxiety symptoms immediately after a single treatment with land-based or water-based exercise. A decrease in anxiety was noted after both types of exercise, which represented a statistically significant change from baseline for both arms when participants received water-based exercise, and for one arm when land-based exercise was provided. **water-based exercise + education versus medication (24 weeks): parallel groups** keine Angabe zu klinisch relevanten EP
Beggs S. Swimming training for asthma in children and adolescents aged 18 years and under. Cochrane	Suchzeitraum: 2011/11 **Intervention:** comparing swimming training with usual care, a non-physical activity, or physical activity other than swimming Subgruppenenanalyse: - Sensitivitätsanalyse: - Purely observed vs non-physical versus	10	**1. Lebensqualität:** low, 1 RCT **2. Asthmakontrolle:** low, 2 RCTs **3. Exazerbationen, die Hospitalisierung erfordern:** k.A.	- Datenqualität teilweise von Autoren des SR bewertet EP 7 (VO2max) von Autoren des SR mit high bewertet, aber	1. In one study no significant differences were found between swimming and golf groups in quality of life for children PAQLQ total (MD 0.26; 95% CI -1.05 to 1.58), or in the PAQLQ symptom domain (MD 0.07; 95% CI -1.12 to 1.26), or for caregivers' quality of life, PACQLQ total MD 0.71; 95% CI -0.83 to 2.25. 2. - In a comparison of swimming and golf exercise groups for one

Zitat	Charakteristika des SR	AMSTAR	Endpunkt-spezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte
Database Syst Rev 2013;4:CD009607. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23633375	physical (nonswimming) controls. - under 12 years, and those 12 years and above. - Severity of asthma - Length of swimming session. - Chlorinated vs non-chlorinated indoor pools. - Indoor vs outdoor pools.		**4. Exazerbationen, die systemische CS erfordern:** k.A. 5. Bronchodilatatorgebrauch 6. Nutzung von Langzeitmedikation **7. Belastungsfähigkeit:** low, 2 RCTs 8. Bronchiale Hyperreagibilität **9. Abwesenheit von Arbeit/ Schule** 10. Nutzung von Gesundheitsleistungen 11. anstrengungsinduierte Bronchiokonstriktion (nicht prädefiniert)	- sehr niedrige Fallzahl (n=32) - häufig unklares oder hoher RoB --> daher Abwertung auf low	study (n = 50), no significant difference was found for symptoms (MD -0.10 LWAQ index: 95% CI -2.55 to 2.36). - We combined the results in ameta-analysis from two studies (n = 58), in which symptoms were measured on differing scales, and found no statistically significant difference between swimming and control groups, (SMD -0.06; 95%CI -0.58 to 0.47). 3./4. None of the eight included studies reported data on these outcomes. 7. VO2 max: - Swimming training compared with usual care had a positive and significant effect on VO2 max (MD 9.67 mL/kg/ min; 95% CI 5.84 to 13.51, I2 = 0%). - One study compared swimming training and golf and undertook fitness testing for a subset of 19 of 45 participating children and adolescents, with no significant difference (MD -7.00 mL/kg/min; 95% CI -14.57 to 0.57).

Anhang 7.3 Atemphysiotherapie

Systematische Übersichtsarbeiten

Zitat	Charakteristika des SR	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte
Barker NJ. Breathing exercises for dysfunctional breathing/hyperventilation syndrome in children. Cochrane Database Syst Rev 2013;12:CD010376. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24347088	Suchzeitraum: 2013/10 - nur 7 Pkt im AMSTAR möglich, da keine Studien identifiziert wurden - weiterer Review nach Rechercheende veröffentlicht: "Breathing exercises for children with asthma"	7			We identified 264 potential trials and reviews from the search. Following removal of duplicates, we screened 224 papers based on title and abstract. We retrieved six full-text papers and further evaluated them but they did not meet the inclusion criteria. There were, therefore, no studies suitable for inclusion in this review.
Thalita MF	Suchzeitraum: 2015/09	11	**1. Quality of life:** low,	Qualitätsbewertung	1. The group receiving the intervention had an improvement in quality of life af-

Zitat	Charakteristika des SR	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte
Macêdo. Breathing exercises for children with asthma. Cochrane Database Syst Rev 2016.CD011017 http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD011017.pub2/full gezielte Suche, da veröffentlichung nach Rechercheende	- RCTs - breathing exercises alone vs control - or breathing exercises as part of a more complex intervention versus control - children with asthma		1 RCT **2. Symptoms of asthma:** low, 2 RCTs **3. SAE:** keine Studien identifiziert 4. Reduction in medication usage (e.g. ICS or OCS or rescue bronchodilator). **5. Number of acute exacerbations** (mean number and number of participants experiencing one or more exacerbations): 1 RCT, very low 6. Physiological measures, such as lung function (especially low flow rates) and functional capacity. **7. Days off school:** k.A **8. Adverse events:** k.A	teilweise von Autoren des Reviews bewertet EP5: - RoB vorhanden - niedrige Fallzahl	ter the end of the treatment (P value = 0.009). However, the study did not find a difference in quality of life scores when comparing baseline and post-treatment in the control group (P value = 0.16). 2. Studie 1: intervention group showed an improvement in symptom scores when comparing values before and after treatment. Studie 2: there was a significant improvement in symptom scores after the intervention group received physiotherapy (P value < 0.0001). The study did not provide a description of the type of score or questionnaire used. (n=78) 5. One included study assessed the number of acute exacerbations and found that therewas no significant reduction in the number of visits to the emergency department and hospitalisations between groups (P value = 0.17).
Freitas DA. Breathing exercises for adults with asthma. Cochrane Database Syst Rev 2013;10:CD001277. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24085551	Suchzeitraum: 2013/01 Intervention: at least one course of treatment comprising breathing retraining Comparison: asthma education, alternatively, no active control group (e.g. waiting list control). Subgruppenenalysen: - Schweregrad, Alter, Dauer der Intervention --> nicht durchgeführt Eingeschlossene Studien: Nagarathna 1985; Fluge 1994; Vedanthan 1998; Sodhi 2009; Vempati 2009; Bidwell 2012; Singh 2012, Girodo 1992, Grammatopoulou 2011, Holloway 2007, Thomas 2003, Thomas	10	Intervention vs. inactive control **1. Lebensqualität (AQLQ):** very low, 2 RCTs **2. Symptome:** very low, 2 RCTs **3. Anzahl akuter Exazerbationen:** very low, 1 RCT 4. Hospitalisierungen 5. LuFu 6. Arzttermine **7. Arbeitsunfähigkeitstage:** k.A. 8. Evaluation der Intervention durch Patienten	Datenqualität teilweise von Autoren des Reviews bewertet EP9/ EP10: - häufig unklares oder hohes RoB - Heterogenität zu stark für Pooling - Ergebnisse unpräzise	Breathing exercises versus inactive control 1. For the outcome 'Change in AQLQ', which included 2 studies, meta-analysis showed significant differences favouring the breathing exercises group (MD 0.79, 95% CI 0.50 to 1.08, I^2=21%, n=172). >> Lebensqualität in vier weiteren Studien mit unterschiedlichen Instrumenten und zu unterschiedlichen Zeitpunkten erhoben: alle zeigen Tendenz zur Besserung der LQ bei Intervention 2. Meta-analysis of 2 studies showed significant differences favouring the breathing exercises group (MD-3.22, 95%CI -6.31 to -0.13; I^2=0%, n=118). >> Symptome in drei weiteren Studien mit unterschiedlichen Instrumenten und zu unterschiedlichen Zeitpunkten erhoben: uneinheitliche Ergebnisse 3. Comparison between the two groups (yoga and control) showed significant improvement (P < 0.005, n= 53) in the number of exacerbations in the group that received the intervention. Breathing exercises versus asthma education: 9. Two studies involving 194 participants assessed QoL. (narrative Synthese) >> signifikante Besserung der QoL nach 6 Monaten in verschiedenen Bereichen des AQLQ

Zitat	Charakteristika des SR	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte
	2009, Vempati 2009.		Intervention vs. asthma education **9. Lebensqualität (AQLQ):** very low, 2 RCTs **10. Symptome:** very low, 2 RCTs **11. Anzahl akuter Exazerbationen:** k.A. 12. Hospitalisierungen 13. LuFu 14. Arzttermine **15. Arbeitsunfähigkeitstage**: k.A. 16. Evaluation der Intervention durch Patienten		10. Two studies involving 194 participants carried out assessment of symptoms at baseline and 1 month and 6 months after the intervention. In one study, the between-group difference favouring the intervention was statistically significant only after 6 months (P = 0.01). In the other study, no between-group difference was noted for the ACQ, whereas a statistically significant difference favoured the intervention group at 6-month assessment for the Nijmegen Questionnaire (P = 0.005).
Silva IS. Inspiratory muscle training for asthma. Cochrane Database Syst Rev 2013;9:CD003792. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24014205	Suchzeitraum: 2012/11 - Interventionen flow resistive loading and threshold loading. - control groups that received either sham IMT, no intervention or different intensities of IMT. - Ausschluss: hadmixed interventions (for example IMT plus breathing exercises).	10	**1. inspiratorische Muskelkraft:** low, 4 RCTs **2. Exazerbationen, die OCS oder RST-Besuche erfordern:** k.A. 3. inspiratorische Muskelausdauer 4. expiratorische Muskelkraft 5. LuFu **6. Asthmasymptome (Dyspnoe):** very low, 1 RCT 7. Hospitalisierung 8. Gebrauch von Bedarfsmedikation **9. Arbeits- / Schulunfähigkeitstage:** k.A	Datenqualität teilweise von Autoren des Reviews bewertet.	1. Four studies were included in the meta-analysis, which demonstrated a statistically significant increase in PImax (MD 13.34 cmH2O, 95% CI 4.70 to 21.98; I^2= 43%, n=84). 4. Two studies looked at maximal expiratory pressure (PEmax). Overall there was no statistically significant difference between the IMT and control groups for this outcome (MD 14.46, 95% CI -2.93 to 31.84; I^2= 54%, n=38). 7. Four studies involving 83 participants measured the sensation of dyspnoea using a modified Borg scale. >> In three studies (n=65) the increase in PImax was associated with a statistically significant decrease in the mean Borg score (P < 0.05) in the study group but not in the control group. (kein Gruppenvergleich durchgeführt) >> Only one trial reported the numerical data and the results showed no significant difference between the two study groups (P = 0.56).
Scholten-Peeters GG. Is manipulative therapy more effective than sham manipula-	Suchzeitraum: 2012/04 - nur eine asthmaspezifische Studie eingeschlossen (Nielsen 1999) - keinen der als klinisch relevant bewerteten EP betrachtet	7	1. perceived recovery: very low, 1 RCT	Datenqualität von Autoren des Reviews bewertet	Perceived recovery: One study with high risk of bias (31 patients with chronic asthma) evaluated perceived (asthma) recovery. There is very low level of evidence (high RoB, inconsistency, imprecision) that MT has no statistically significant effect on perceived (asthma)

Zitat	Charakteristika des SR	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte
tion in adults: a systematic review and meta-analysis. Chiropr Man Therap 2013;21(1):34. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24274314					recovery.
Dennis JA. Alexander technique for chronic asthma. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012;9. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22972048	2012/06 AMSTAR nicht anwendbar, keine Publikationen identifiziert	n.a.			No trials were found that met the selection criteria.
Cicchitti L. Chronic inflammatory disease and osteopathy: a systematic review. PLoS One 2015;10(3):e0121327. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25781621	Suchzeitraum: 2014/01 Osteopathie, zwei asthmaspezifische Studien - Brockenhauer 2002 - Guiney 2005 - keine der als klinisch relevant gewerteten EP betrachtete - daher einziges asthmaspezifisches Ergebnis extrahiert - any type of experimental study which enrolled sub-jects with CID comparing OMT with any type of control procedure	8	PEF: very low, 1 RCT, 1 Cross-over trial	- häufig unklares bis hohes Biasrisiko - Heterogenität zu stark für Pooling - niedrige Fallzahl, unpräzises Ergebnis	Two studies used the variation of PEF as primary outcome. narrative Synthese: 1. Studie: Significant Increase of upper and lower thoracic excursion after OMT with a mean change respectively of 0.9 cm (SD:0.2 cm) and 0.8 cm (SD: 0.2 cm), (P = 0.005). No changes after sham procedures. (n=10) 2. Studie: PEF increase of 4.8% in OMT group versus a mean increase of 1.4% in control group. The mean of improvement was: 13 L/minute for the OMT group, and 0 L/minute for the control group. (n=90)
Posadzki P. Osteopathic manipulative treatment for pediatric conditions: a systematic review. Pediatrics	Suchzeitraum: 2012/11 - OMT against any type of control - pediatric patients asthmaspezifische Darstellung von zwei Studien - Brady 2010 - Guiney 2005	7			One study aimed to determine whether OMT had an effect on an unknown number of children with moderately severe asthma. The author reported insignificant changes between the groups in FEV1 second (P = .982 and P = .081, no CIs) and forced expiratory flow, mid expiratory phase (P = .532 and P = .401, no CIs) and concluded that OMT did not improve pulmonary function or subjective asthma symptoms in pediatric patients.

Zitat	Charakteristika des SR	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte
2013;132(1):140-52. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23776117	narrative Synthese				One study tested OMT in 140 pediatric asthmatic patients. In this study, 90 patients received OMT (details were not provided), and 50 underwent a sham procedure (light touch only). The authors reported significant improvements in PEF in the OMT group (no P values [95% CI: 7.3 to 18.7]) compared with controls (no P values [95% CI: 29.8 to 10.4]) and concluded that OMT has a therapeutic effect in this patient population.

Anhang 7.4 Tabakentwöhnung

Systematische Übersichtsarbeiten

Zitat	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Studiencharakteristika (Fragestellung, PICO, Studientyp)	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte
Wang Z. Effects of secondhand smoke exposure on asthma morbidity and health care utilization in children: a systematic review and meta-analysis. Ann Allergy Asthma Immunol 2015;115(5):396-401. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26411971	7	**1. Hospitalisierung:** very low, 10 BS **2. Exazerbationen:** very low, 6 BS **3. Inanspruchnahme Rettungsstelle:** very low, 6 BS 4. LFU (PEF/FEV1) **5. Symptome (Giemen):** very low, 5 BS	EP 1, EP3, EP5: - hohes RoB - starke Heterogenität - Test auf Publication bias nicht durchgeführt, keine graue Lietartur gesucht EP2: - hohes RoB - starke Heterogenität - Test auf Publication bias nicht durchgeführt, keine graue Literatur gesucht - gepoolter Effektschätzer schneider Nullwert	Suchzeitraum: 2015/02 Kinder < 18 Jahre betrachtet - Beobachtungsstudien - teilweise hohe Fallzahlen, diese nicht endpunktspezifisch angegeben - Passivrauchen im Elternhaus - Passivrauchbelastung außerhalb des Elternhauses >> keine Unterscheidung in Auswertungen	1. Passivrauch exponierte Kinder haben höhere Wahrscheinlichkeit für Hospitalisierung (OR 1.85; 95% CI 1.20-2.86. P=0.01; I²=75.0%). 2. keine signifikanten Unterschiede inder Häufigkeit von Exazerbationen (OR 0.93 (038-2.29, p= 0,88, I²= 87,8%) 3. signifikante Assoziation zwischen Passivrauch und Inanspruchnahme von RST (OR 1.66; 95%CI 1.02-2.69; P=0.04;I²=66,3%) 5.signifikante Assoziation zwischen Passivrauch und Giemen (OR1.32, 95%CI 1.24-1.41; P < .001;I²=46,3%)
Frazer K. Legislative smoking bans for reducing harms from secondhand smoke exposure, smoking prevalence and tobacco consumption. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016;2. http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD005992.pub3/abst	9	**1. asthmabedingte Hospitalisierung:** very low, 12 BS	EP1: - hohes RoB - starke Heterogenität	Suchzeitraum: 2015/02 nur asthmaspezifisches Ergebnis extrahiert >> ausführliche narrative Synthese siehe S. 16 im Review >> Auswirkungen auf LuFu nicht asthmaspezifisch ausgewertet	1. Seven of the 12 studies reported a significant association between smoking bans and reduced asthma hospitalizations.

Zitat	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Studiencharakteristika (Fragestellung, PICO, Studientyp)	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte
ract					
Been JV. Effect of smoke-free legislation on perinatal and child health: a systematic review and meta-analysis. Lancet 2014;383(9928):1549-60. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24680633	8	**1. Hospitalisierung:** low, 3 BS		Suchzeitraum: 2013/06 nur asthmaspezifisches Ergebnis extrahiert >> Kinder - Design: interrupted time series - hohe Fallzahl	Three of four studies reported a significant drop in hospital attendance because of asthma after introduction of smoke-free legislation. Meta-analysis showed both an immediate reduction (three studies, 225 753 events; –10,1% [95% CI –15,2 to –5,0], p=0,0001, I²=14,6%) and an additional non-significant trend towards an annual rate decrease (three studies, 241 846 events: –7,5% per year [95% CI –16,0 to 0,9], p=0,081) after introduction of smoking bans.
Baxi R. Family and carer smoking control programmes for reducing children's exposure to environmental tobacco smoke. Cochrane Database Syst Rev 2014;3:CD001746. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24671922	9			Suchzeitraum: 2013/09 >> sehr ausführliche narrative Synthese - keine asthmaspezifische Auswertung - Extraktion der Interventionen, die ETS reduzieren sollten (Abstract)	Interventionen zur Reduktion der Exposition von Passivrauch: 42 studies that did not show a significant reduction in child ETS exposure: - 14 more intensive counselling or motivational interviewing - 9 brief advice or ounselling - 6 feedback of a biological measure of children's ETS exposure - 2 telephone smoking cessation advice or support - 8 educational home visits - jeweils 1: group sessions, information kit and letter, booklet and no smoking sign, a school-based policy and health promotion or feedback of maternal cotinine Conclusion: "[...] Although several interventions, including parental education and counselling programmes, have been used to try to reduce children's tobacco smoke exposure, their effectiveness has not been clearly demonstrated. The review was unable to determine if any one intervention reduced parental smoking and child exposure more effectively than others, although seven studies were identified that reported motivational interviewing or intensive counselling provided in clinical settings was effective."

Anhang 7.5 Psychosoziale Aspekte

Systematische Übersichtsarbeiten

Zitat	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Studiencharakteristika (Fragestellung, PICO, Studientyp)	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte
Easter G. Systematic Review and Meta-	7	1. Difference in Anxious and Depressive Symp-	- AP: Beobachtungsstudien - häufig niedriger Punktwert	Suchzeitraum: 2014/02 - Angst und depressive Symptome bei	1. The combined effect size for studies investigating differences in anxious symptoms between the two groups of caregivers (k=15)

Zitat	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Studiencharakteristika (Fragestellung, PICO, Studientyp)	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte
Analysis of Anxious and Depressive Symptoms in Caregivers of Children With Asthma. J Pediatr Psychol 2015;40(7):623-32. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25829528		toms Between Caregivers: very low 17 BS	in der Biaserfassung - ausgeprägte Heterogenität	Eltern/ Pflegenden von Asthma erkrankten Kindern im Vgl. zu Familien mit gesunden Kindern - keine der klinisch relevanten Endpunkte betrachtet	was d=0.50 (T=0.40; 95% CI [0.22, 0.78], p=0,001; I²=88,18%) indicated a medium effect. 2. The combined effect size for studies investigating differences in depressive symptoms between groups (k=10) was d=0.44 (T=0.34, 95% CI [0.25, 0.64], p<.001, I²=90,33%) indicated a small to medium effect. >> caregivers of children with asthma exhibit higher levels of both anxious and depressive symptoms compared with caregivers of healthy children. Moderators: >> Age: no significant moderator affecting differences in anxious symptoms between the two groups of caregivers (B=.49, 95% CI [0.09, .10], p=.927), nor for depressive symptoms (B=.64, 95% CI [0.11, 1.39], p=.09). >> Informant type was associated with effect size differences in anxious symptoms >> Informant type was not associated with effect size differences in depressive symptoms >> Site of recruitment was associated with effect size differences in anxious symptoms, with a significant between group effect for clinical andcommunity settings. >> Recruitment site was not associated with effect size differences in depressive symptoms for clinical and community settings.
Denford S. Effective behavior change techniques in asthma self-care interventions: systematic review and meta-regression. Health Psychol 2014;33(7):577-87. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23815765	7	1. **Symptome:** low, 27 RCTs 2. **ungeplante Arztbesuche:** low, 23 RCTs 3. **Adhärenz zu Medikamenten:** moderate, 16 RCTs	EP1: - starke statistische Heterogenität - Publication bias im Eggerstest EP2: - starke statistische Heterogenität - Publication bias im Eggerstest EP3: - methodische Heterogenität	Suchzeitraum: 1998-2012/10 - Self-Care Interventionen bei Erwachsenen - Assoziation zwischen kognitiver Verhaltensänderung und Morbidität, ungeplanten Arztbesuchen und Adhärenz zu Prävention	1. The meta-analysis identified a statistically significant reduction in asthma symptoms for intervention group participants compared to controls (SMD=-0.38, 95% CI: -0.52, to -0.24, I²=75%). 2. The meta-analysis showed a significant reduction in health care use for intervention group participants compared with controls; OR 0.71 (95% CI; 0.56 to 0.90, I²=59%). 3. The meta-analysis showed a significant increase in adherence to preventive medication for intervention group participants compared with controls; OR 2.55 (95% CI; 2.11, to 3.10, I²=4%).
Eccleston C. Psychological interventions for parents of children and adolescents with chronic	11	**1. Parent mental health:** low, 2 RCTs **2. Child behaviour/ disability:** very low, 2 RCTs **3. Child asthma related**	EP1: - niedrige Fallzahl - häufig unklares RoB EP2: - niedriege Fallzahl	Suchzeitraum: 2012-2014 - asthmaspezifische Auswertung vorhanden - keinen der als klinisch hoch relevant bewerteten Endpunkte betrachtet	There was only one study of children with asthma that could be entered into analyses on parenting behaviour post-treatment, therefore no conclusions could be drawn. 1. parent mental health: Psychological therapies were not beneficial (SMD= -0,20, 95%CI -0,66-0,26, Z = 0.86, n= 74, p = 0.39;

Zitat	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Studiencharakteristika (Fragestellung, PICO, Studientyp)	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte
illness. Cochrane Database Syst Rev 2015;4:CD009660. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25874881		**symptoms:** low, 4 RCTs	- starke Heterogenität - häufig unklares Biasrisiko EP3: - niedrige Fallzahl, Effektschätzer schneidet Nullwert - unklares Biasrisiko	**eingeschlossene Interventionen:** - primarily psychological intervention - credible, recognisable psychological/ psychotherapeutic content - specifically developed for, or included parents - any psychotherapeutic treatment - designed to change parent cognition or behaviour, or both - intention of improving parent or child outcomes. - treatment to the parent rather than teach them to deliver an intervention to child. **Ausschlussgründe:** - parents as 'coaches' to support exclusively child-focused interventions - health promotion therapies (i.e. cease smoking) - combine psychological with pharmacological interventions - qualitatives Design	I^2=0%). 2. child behaviour/disability: no effect was found (SMD=-0,87 95%CI -2,02-0,28, Z = 1.48, p = 0.14; I^2=87%, n= 200). 3. child asthma-related symptoms: not beneficial (SMD= 0,17 95%CI -0,05-0,38, I^2=0, Z=1,53, n = 337) 3.1. Symptoms at follow up: not beneficial (SMD= -0,16, 95%CI -0,72-0,40, I^2=55%, n = 132). 4. child mental health and family functioning post-treatment or at follow-up, or parenting behaviour, parent mental health and child behaviour/disability at follow-up: no extracable data
Ferro MA. Self-concept among youth with a chronic illness: a meta-analytic review. Health Psychol 2013;32(8):839-48. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23477575	6	Self-Concept of Youth With and Without Chronic Illness: very low, 14 BS	Ausgangspunkt: low, da nur BS eingeschlossen - starke Heterogenität	Suchzeitraum: 2012/01 - nur asthmaspezifisches Ergebnis extrahiert	A negative Hedges' g suggests lower self-concept among youth with a chronic illness compared to healthy controls. Asthma: Hedges'g= -0.30; 95%CI -0.52 to -0.09; n=3446; I^2=78.90%, Q-Wert 61.60 (df=13); p<0.001.
Gao YH. The Relationship between Depression and Asthma: A Meta-Analysis of Prospective Studies. PLoS One 2015;10(7):e0132424. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/261	8	1. **Depression predicting asthma risk**: moderate, 5 BS 2. **Asthma predicting depression risk:** low, 2 BS	- Ausgangspunkt low, weil BS betrachtet EP1: - Abwertung der Sirektheit, da Diagnosen selbstberichtet sind - Upgrade für hohe Fallzahl EP2: - starke Heterogenitä - Upgrade für hohe Fallzahl	Suchzeitraum: 2015/01 Gegenseitiger Einfluss von Asthma und Depression untersucht - nicht die als kritisch bewertete EP betrachtet	1. The pooled RR of 1.43 (95% CI, 1.28–1.61, P < 0.001, n= 83684, I^2=0%) shows that depression was associated with increased risk of developing asthma. >> Definition depression, five studies used a self-reported symptoms scale, and one other used a structured clinical diagnostic interview. >> Identification of Asthma: self-report in all selected studies >> Adjustierung: age, sex, half of them for smoking, BMI 2. The pooled adjusted RR for asthma predicting depression risk was 1.23 (95% CI, 0.72–2.10, P = 0.45, I^2=93%, n=22556).

Zitat	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Studiencharakteristika (Fragestellung, PICO, Studientyp)	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte
97472					>> Asthmadefinition: je nach Studie: self-report, clinical diagnosis >> Depression Definition: je nach Studie: self report, medical diagnosis Concluison: "In summary, this meta-analysis of prospective studies indicates that depression increases the risk of subsequent adult-onset asthma. However, there is no evidence for a positive association between asthma and incident depression symptoms due to limited data."
Blakeley C. Does anxiety predict the use of urgent care by people with long term conditions? A systematic review with meta-analysis. J Psychosom Res 2014;77(3):232-9. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25149033	7	Assoziation zwischen Angst und Nutzung der Notfallversorgung: very low, 3BS	Ausgangspunkt low, denn nur BS betrachtet - Abwertung der Präzision, Effektschätzer schneidet Nullwert	Suchzeitraum: 2013 Angst als Prädiktor für Urgent Care - Urgent care was defined as any of the following: unscheduled visits to GP, consultant, or specialist nurse; visits to accident and emergency, walk in clinics, or other urgent hospitalizations; as well as costing data for these events - nur asthmaspezifische Aussagen extrahiert	Of the eight studies included in the review, none showed significant effects of anxiety on the use of urgent healthcare. The effect of anxiety also varied across the different LTMCs included in the review; however none of the effects were significant: asthma [n = 3, OR= 1.355 (95% CI 0.462, 3.976), p = 0.580];[…].
Paudyal P. Written emotional disclosure for asthma. Cochrane Database Syst Rev 2014;5:CD007676. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24842151	10	1. Physiological measure of lung function (FEV1), (FVC) **2. quality of life:** low, 1 RCT **3. symptom scores:** low, 2 RCTs 4. medication use. 5. Scheduled or unscheduled healthcare utilisation. 6. Psychological well-being **7. Asthmakontrolle (nicht prädefiniert):** low, 2 RCTs	Bewertung der Datenqualität teilweise durch Autoren des Reviews erfolgt	Suchzeitraum: 2014/01 - intervention asks people to disclose traumatic or stressful experiences through writing. Proponents suggest that emotional disclosure can have positive effects on both physical and psychological health, and several theories have been proposed to explain these benefits. **Subgruppenanalyse:** 1. asthma severity (as defined by FEV1 baseline reading) 2. age (< 18 years vs ≥ 18 years). >> bisher nicht zitiert, weil zu spezifische Intervention	2. No significant difference in quality of life was found between the emotional disclosure group and the control group at any point of follow-up. 3. A pooled result from these two studies indicated that disclosure writing does not improve asthma symptoms at shortterm follow-up (SMD -0.22, 95% CI -0.52 to 0.09, n=166, I²=0%). One study measured asthma symptoms at medium- and longterm follow-up; this study reported no significant benefit of disclosure writing for asthma symptoms at either followup. 7. pooled result from these two studies indicated that disclosure writing results in short term improvement in asthma control (SMD 0.29, 95% CI 0.01 to 0.58, n= 194, I²=66%). Only one study measured asthma control at medium-term and long-term follow-up. The beneficial effect of disclosure writing for asthma control was not statistically significant at later follow-up

ersetzt durch 2020

Anhang 7.6 Gewichtsmanagement

Systematische Übersichtsarbeiten

Zitat	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Studiencharakteristika (Fragestellung, PICO, Studientyp)	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte
Lv N. Weight Management Interventions in Adult and Pediatric Asthma Populations: A Systematic Review. J Pulm Respir Med 2015;5(232). http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26413417	6	Erwachsene: very low, 4 RCTs	- keine endpunktspezifische Datenauswertung Erwachsene: - gute bis mittelmäßige Qualität - zu starke Heterogenität für Pooling - niedrige Fallzahl für einzelne EP - Publication bias nicht erfasst, keine graue Literatur gesucht	Suchzeitraum: 2014/11 - narrative Darstellung der Ergebnisse der einzelnen eingeschlossenen RCTs --> keine endpunktspezifische Ergebnisdarstellung erfolgt Eingeschlossenen Studien: - Stenius-Aarniala et al., 2000 - Scott et al., 2013 - Dias-Junior et al., 2014 - Ma et al., 2014 Interventionen: - Behavioral, pharmacological, or surgical interventions for weight loss, maintenance of lost weight, weight maintenance, or weight gain prevention. - Duration: short term (≤6 mos), intermediate (>6 mos and ≤12 mos), long term (>12 mos) - group and/or individual Vergleich: - Usual care, No or minimal intervention, Attention control intervention, Alternative active intervention	**Erwachsene:** 1. Studie: n=38; Intervention: Diät, Schulung; Kontrolle: nur Schulung; 14 Wochen: - signifikante Besserung von: FEV1%predicted, FVC%predicted, Dyspnoe, tägliche Dosis Bronchodilatatoren 2. Studie: n=46, 10 Wochen, Intervention 1: Diät, Tagebuch, motivationale Verhaltensintervention, Intervention 2: sportliche Betätigung, Verhaltensmodifikation, Intervention3: I1+I2 - für folgende Outcomes sind I1 und I3 signifikant besser als I2: Gewichtsreduktion, ACQ, - alle Gruppeen zeigen Verbesserung im AQLQ, kein sign.Unterschied zwischen den Gruppen - A 5-10% weight loss resulted in clinically significant improvements to ACQ in 58% and AQLQ in 83%. Men and women experienced a similar degree of improvement to ACQ and AQLQ. 3. Studie: n=33, Intervention: Diät, Kontrolle: keine Intervention, 6 Monate - intervention group significantly lost weight (mean weight loss 7.88 kg; 7.5% of baseline weight), improved asthma control as measured by ACQ, and increased FVC.ACQ reached clinically significant improvements (>0.5) in 11 of the 12 intervention patients who lost >10% of their baseline weight 4. Studie: n= 330, 12 Monate, Intervention1: Diät, körperliche Aktivität, Selbstmanagementfähigkeiten, Intervention 2: keine Diät/kein Sport, aber Verhaltensänderungen (Schrittzähler, Waage, self-management DVD, Lise mit "weight management services") - Weight loss of >10% was associated with a large 1-sample effect size, Cohen's d=0.76, for ACQ change and with 3.78 (95% CI: 1.72-8.31) times the odds of achieving clinically significant reductions on ACQ as stable weight.
Lv N. Weight Management Interventions in Adult and Pediatric Asthma Populations: A Systematic Review. J Pulm Respir Med 2015;5(232). http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26	6	Kinder/ Jugendliche: very low, 3 RCTs	Kinder: - gute bis schwache Qualität - zu starke Heterogenität für Pooling - niedrige Fallzahl für einzelne EP - Publication bias nicht erfasst, keine graue Literatur ge-	Suchzeitraum: 2014/11 - narrative Darstellung der Ergebnisse der einzelnen eingeschlossenen RCTs --> keine endpunktspezifische Ergebnisdarstellung erfolgt Eingeschlossene Studien: - Jensen et al., 2013 - El-Kader et al., 2013 - Luna-Pech et al., 2014	**Kinder:** Studie 1: n= 32, Alter: 8-17, Intervention: Diät, Verhaltensmaßnahmen; Kontrolle: Warteliste, 10 Wochen - no significant change in: dynamic lung function, within or between groups. - Airway and systemic inflammation did not change within the intervention group - ACQ: signifikante Besserung im Gruppenvergleich, zugunsten Intervention Studie 2: n=80, Alter: 12-18, Intervention: Diät, Sport, Kontrolle: keine

Zitat	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Studiencharakteristika (Fragestellung, PICO, Studientyp)	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte
413417			sucht	I/C: siehe oben	Intervention, 8 Wo - Compared to baseline, the intervention group significantly decreased values of TNF-alpha, IL-6, IL-8, Leptin, and BMI and increased adiponectin (all P < 0.05). The changes in the control group were not significant. Studie 3: n= 58, Alter: 12-16, Intervention: Diät, Verhaltensmaßnamhe, Kontrolle: nur Verhaltenmaßnahme - intervention achieved a significant improvement in PAQLQ[S] scores compared with controls, and this difference was achieved both in the overall score and all its subdomains (P < 0.002 for all). - Compared with control, intervention had significantly fewer acute asthma events requiring short-acting β-agonists (17 vs. 39, P < 0.02) and nighttime awakenings (11 vs. 26, P < 0.001).
Adeniyi FB. Weight loss interventions for chronic asthma. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012;7. http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD009339.pub2/abstract	10	**1. Symptomscore** (validierter Fragebogen): very low, 2 RCTs 2. Lung function measurements: (PEFR) or (FEV1). 3. Asthma medication use (bronchodilator, oral steroids). 4. **General or asthma-related quality of life** (validated questionnaire): k.A. 5. **All cause and asthma-related hospital or emergency room visits:** k.a. 6. **Change in BMI or weight:** very low,4 RCTs 7. **Adverse event associated with intervention for weight loss:** very low, 3 RCTs	EP1/ EP6/ EP7: - häufig unklares oder hohes Biasrisiko - Heterogeniät zu stark für Pooling - niedrige Fallzahl	Suchzeitraum: 2012/03 P: adults and children; physician-diagnosed chronic asthma, who are overweight or obese I: any structured intervention for weight loss such as dietary restriction, exercise or physical activity, behavioral modification, medication and bariatric surgery; either singly or in combination. (no study on bariatric surgery) C: no intervention for weight loss or an alternative weight loss intervention. Charakteristika: - All studies in adults with physician-diagnosed asthma. - Two of the studies involved low calorie diets alone - one compared two different low calorie diets - one compared low calorie diet to no intervention for weight loss.	1. Health status improved for all three subscales (symptom scores, activity scores and impact scores) in the treatment group compared to controls after one year. VAS-Skala: - Dyspnoe -13mm in Intervention vs. -1mm in Kontrolle nach 14 Wochen (nach 6 und 12 Monaten kein signifikanter Unterschied mehr) - Husten: -4 mm in Intervention vs. -1 mm in Kontrolle (nach 14 Wochen) 6. Studienspezifische Darstellung: - n= 38: mean reduction (end of the program): 14.2 kg (14,5%) (range 7.7 to 22.1 kg) vs. 0.3 kg (range not reported) in control mean reduction (after one year): 11.1 kg (11,3%) (1.1 to 22.5 kg) vs. mean gain of 2.3 kg (2,2%) (range not reported) in control - n= 33: a mean weight loss of 14.5% in the treatment group compared to 0.1% in the control group. This result is biased (keine ITT-Annalyse) and should be viewed with caution. - n=30: median IQR weight loss was: 9.1% (5.0% to 11.7%) after calorie restriction, 1.4% (0.8%to 2.7%) after physical activity, and 8.1% (6.5%to 13.3%) after a combination of the two. The study did not report on the comparison between study arms. - n = 96: mean change in BMI was 3.79 for diet A while diet B was 1.78 (n = 47). The mean weight loss was 9.73 kg in diet A and 5.04 kg in diet B. 7. A study reported adverse effects such as headache, dizziness, drowsiness, constipation and diarrhea which subsided within two weeks in diet A and four weeks in diet B, but reported no data on these. There was no adverse effect associated with the intervention in Stenius Aarniaala 2000, and the two abstracts, Dias-Junior 2011 and Scott 2011, did not mention adverse effects. ggf. weiteres wichtiges Ergebnis: one study reported a median number of exacerbations in the one year of follow-up of 4 (range 0 to 7) in the

Zitat	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Studiencharakteristika (Fragestellung, PICO, Studientyp)	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte
					control group and 1 (range 0 to 4) in the treatment group: P = 0.001

Anhang 7.7 Allergenvermeidung

Evidenz der 2. Auflage

Zitat	Studientyp	Bewertung	E/A	Inhalt	Kommentar
Plaschke P. Adult asthmatics sensitized to cats and dogs: symptoms, severity, and bronchial hyperresponsiveness in patients with furred animals at home and patients without these animals. Allergy. 1999 Aug;54(8):843-50.	Querschnittstudie	1. question or objective in this paper clearly stated: y 2. study population clearly specified: y 3. participation rate of eligible persons at least 50%: n (129/420) 4. subjects selected or recruited from the same or similar populations; inclusion and exclusion criteria for being in the study prespecified and applied uniformly to all participants: y 5. sample size/ power description :n 6.exposure(s) of interest measured prior to the outcome(s): no 7. timeframe sufficient - reasonably expect to see an association between exposure and outcome: no 8. examine different levels of the exposure as related to the outcome: na 9. exposure measures (independent variables) clearly defined, valid, reliable, and implemented consistently: y 10. exposure(s) assessed more than once over time: n 11. outcome measures (dependent variables) clearly defined, valid, reliable, and implemented consistently: y 12. outcome assessors blinded to the exposure status: n 13. follow-up after baseline 20% or less: ca 14. key potential confounding variables measured and adjusted statistically for their impact on the relationship between exposure(s) and outcome(s): y >> Ethikvotum: vorhanden >> Col/Sponsoring: Swedish Work Environment Foundation, the Swedish Heart and Lung Foundation, the Swedish Association against Asthma and Allergy, and the Association against Asthma	E	**objective:** investigate whether pet-sensitized asthmatics with pets at home have worsened asthma, compared with similar asthmatics without pets. **Methods:** - cross-sectional - 129 adult asthmatics sensitized to cats or dogs - interviews, skin prick tests, specific IgE, eosinophil counts, and bronchial methacholine challenge tests. - Patients with a cat or dog at home (n=39) were compared with subjects without pets (n=90). **Results:** - Baseline-Charakteristika ausgeglichen bis aus Asthma/Bronchitis in Kindheit (bei Nicht-Tier-Besitzern mehr; 13% vs. 32%) - More subjects with pets had symptoms, inhaled or oral steroids, abnormal peak-flow records, higher eosinophil counts, and a higher degree of bronchial hyperresponsiveness than subjects without pets. - Asthmatics with pets more frequently ascribed their symptoms to their home environment, but fewer of them reported that their symptoms were elicited by contact with cats or dogs.	Qualitätsbewertung: https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/study-quality-assessment-tools

Zitat	Studientyp	Bewertung	E/A	Inhalt	Kommentar
		and Allergy			
Platts-Mills T.A.E. Dog and Cat Allergens and Asthma among School Children in Los Alamos, New Mexico, USA: Altitude 7,200 feet.	Querschnitt-studie	1. question or objective in this paper clearly stated: no 2. study population clearly specified: no 3. participation rate of eligible persons at least 50%: ca 4. subjects selected or recruited from the same or similar populations; inclusion and exclusion criteria for being in the study prespecified and applied uniformly to all participants: ca 5. sample size/ power description: no 6.exposure(s) of interest measured prior to the outcome(s): no 7. timeframe sufficient - reasonably expect to see an association between exposure and outcome: no 8. examine different levels of the exposure as related to the outcome: na 9. exposure measures (independent variables) clearly defined, valid, reliable, and implemented consistently: y 10. exposure(s) assessed more than once over time: n 11. outcome measures (dependent variables) clearly defined, valid, reliable, and implemented consistently: y 12. outcome assessors blinded to the exposure status: n 13. follow-up after baseline 20% or less: ca 14. key potential confounding variables measured and adjusted statistically for their impact on the relationship between exposure(s) and outcome(s): n >> Ethikvotum: ca >> CoI/Sponsoring: angegegeben	A		Qualitätsbewertung: https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/study-quality-assessment-tools --> keine Extraktion erfolgt, da methodische Qualität nicht ausreichend.
Lewis SA. The role of indoor allergen sensitization and exposure in causing morbidity in women with asthma. Am J Respir Crit Care Med. 2002 Apr 1;165(7):961-6		**Subgruppenanalyse einer Geburts- / Familienkohorte** <u>I. Selektion der Studienteilnehmer</u> 1) exponierte Kohorte repräsentativ für die zu untersuchende Exposition? 2) Ist die nicht-exponierte Kohorte repräsentativ ausgewählt? 3) Erfolgte eine valide Erfassung der Exposition? 4) Ist es wahrscheinlich, dass der gemessene Endpunkt nicht zu Studienbeginn vorhanden war?	E	Ziel: - evaluated association of allergen sensitization and home exposure to short and long-term morbidity in 140 women with asthma and to asthma prevalence in 458 women from metropolitan Boston. Methoden: - Cockroach (Blattella germanica), dust mite (Dermatophagoides farinae), and cat (Felis domesticus) allergens in home dust samples, and specific immunoglobulin E antibodies were measured at outset, and doctor-diagnosed asthma and markers of asthma morbidity were ascertained - by questionnaire; during a 4-year follow-up.	Methoden aus Vorpublikation betrachtet: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1638021/pdf/envhper00305-0057.pdf (in RefMan ergänzen)

Zitat	Studientyp	Bewertung	E/A	Inhalt	Kommentar
		II. Vergleichbarkeit 1) Vergleichbarkeit der exponierten und nicht-exponierten Kohorte: III. Endpunkterfassung 1) Erfolgte eine valide Erfassung der Endpunkte? 2) Konnte in der Beobachtungszeit der Endpunkt überhaupt auftreten? 3) Wurden fehlende Daten adäquat berücksichtigt?		Ergebnisse: - Cat- and cockroach-sensitive (immunoglobulin E immunocap [Cap] class1) women with asthma reported greater morbidity in the past year at the start, and during follow-up, if high levels of the relevant allergen were found. - Women with asthma sensitized to cat allergen and with concentrations at 8 g/g or greater were more likely to have used steroid (adjusted odds ratio [95% confidence interval] 2.7 [1.2–6.2]) and wheezed without a cold (odds ratio 6.8 [3.3– 14.0]) during follow-up. Conclusion: - We conclude that cockroach and cat allergens may contribute to asthma morbidity in sensitized women.	

Gezielte Suche: AHRQ

Leas BF. Effectiveness of Indoor Allergen Reduction in Management of Asthma [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2018 Feb.
https://effectivehealthcare.ahrq.gov/topics/asthma-nonpharmacologic-treatment/final-report-indoor-allergen-reduction

AMSTAR-Bewertung	y-ca-y-y-y-y-y-y-y-n-y (9/11)
Suchzeitraum	04/2017
Charakteristika des systematischen Reviews	Population • patients of any age with a diagnosis of asthma Intervention • Acaricide (house dust mite pesticide): to carpet, mattresses, and/or furniture • Air quality: Air purifiers, Ventilation or duct cleaning • Carpet: Removal, Wall-to-wall versus area rugs, Cleaning (professional services; high-efficiency particulate air-filtration vacuums) • Linens and furniture: Pillow/mattress covers, Furniture covers/“wipe-down” furniture, Frequent laundering of linens • Mold removal • Animals and insects: Pet bathing, Pet removal or restriction of pet access, Pest control (professional and lay interventions) • Multicomponent interventions: Multiple strategies implemented concurrently Vergleich • No intervention to reduce or eliminate exposure to indoor inhalant allergen(s) • Reduction or elimination of exposure to different indoor inhalant allergen(s) • Reduction or elimination of exposure to multiple indoor inhalant allergens Studientypen: • RCTs and nonrandomized interventional studies with concurrent controls (e.g., nonrandomized trials) or historical controls (e.g., pre-post studies) were considered for inclusion
Ergebnisse	• 60 RCTs, 8 non-RCTs • limited Evidence: lack of high quality studies • No high or moderate strength evidence found improvement in patient-oriented outcomes resulting from single component interventions

Leas BF. Effectiveness of Indoor Allergen Reduction in Management of Asthma [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2018 Feb. https://effectivehealthcare.ahrq.gov/topics/asthma-nonpharmacologic-treatment/final-report-indoor-allergen-reduction	
	• multicomponent interventions performed better than single component interventions • Multicomponent strategies that included high-efficiency particulate air-filtration (HEPA) vacuums: o reduced exacerbations o improved quality of life (moderate SOE), • strategies that included mattress covers improved non-validated measures of respiratory symptoms (high SOE) (19 RCTs) • strategies that included pest control reduced exacerbations (moderate SOE). • **Mattress covers, used without other interventions, did not affect (17 RCTs)**: o asthma control (moderate SOE), o exacerbations (moderate SOE), o health care utilization (high SOE), o pulmonary physiology (high SOE), o quality of life (high SOE), non-validated measures of respiratory symptoms (high SOE), ➔ despite reducing the allergen burden detected on mattress surfaces (moderate SOE). • No single allergen interventions were determined to be necessary or sufficient for effectiveness. • Multicomponent bundles: characterized by substantial heterogeneity, and no conclusions about the effectiveness of specific combinations were supported by the evidence • smallest body of evidence for pet removal: three studies (siehe S. 44/188)

Anhang 7.8 Regulierung des Innenraumklimas

Systematische Übersichtsarbeiten

Zitat	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Studiencharakteristika (Fragestellung, PICO, Studientyp)	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte
Nurmatov UB. Volatile organic compounds and risk of asthma and allergy: a systematic review. Eur Respir Rev 2015;24(135):92-101. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25726560	7	keine endpunktspezifische Auswertung erfolgt	- a much smaller body of evidence focusing on investigating the relationship between VOC exposure and asthma/allergy exacerbations in those with established disease. This evidence was highly heterogeneous and therefore inconclusive.	Suchzeitraum: 2012 nur Auswertung zu Tertiärprävention extrahiert: effects of VOCs in established asthma/allergy	<u>Aldehydes</u> Formaldehyde was investigated in 14 studies. One RCT with low risk of bias reported adverse associations between formaldehyde and wheezing. One cohort study at low risk of bias found no associations between formaldehyde and wheezing; in contrast, one case–control at low risk of bias and two cross-sectional studies at moderate risk of bias showed positive associations between formaldehyde and current asthma severity, wheezing/severity and nocturnal breathlessness (table S1A). <u>Esters</u> Assessment of 2,2,4-trimethyl-1,3-pentanediol diisobutyrate was carried out in two cross-sectional studies. One of these, at moderate risk of bias, did not relate exposure to asth-

Zitat	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Studiencharakteristika (Fragestellung, PICO, Studientyp)	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte
					ma/allergy-related outcomes, while the second study was at high risk of bias (table S1A).
Sauni R. Remediating buildings damaged by dampness and mould for preventing or reducing respiratory tract symptoms, infections and asthma. Cochrane Database Syst Rev 2015;2:CD007897. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25715323	10	1. Asthma-related outcomes or asthma-related symptoms by means of: 1.1 physician's diagnosis as reported by patients or their parents (of the children) (Toren 1993; Toren 2006); or **1.2 asthma symptoms measured by a validated questionnaire** 1.3 prescription of medication for asthma; 1.4. diagnostic tests for asthma (AHR, bronchodilator response, variation in PEF measurements, increased exhaled nitric oxide (NO)) **1.5 self reported respiratory symptoms (coughing, wheezing, chest tightness or shortness of breath).**	siehe Zusammenfassung	Suchzeitraum: 2014/11 Innenraumklima, Feuchtigkeit und Schimmel, Auswirkungen von Sanierung auf Asthma - nur Auswertungen zu bereits bestehendem Asthma betrachtet -gruppierte Auswertung nach Studiendesigns und Interventionen -CBA: Controlled-before-and-after-Studien **B. Mould remediation versus no exposure in houses - effects in children:** pilot study;Ergebnisse nur im Vorher-Nachher-Vergleich der verschiedenen Interventionen, kein Vergleich zu Kontrollgruppe erfolgt; n=46 --> nicht extrahiert	**A. Mould remediation versus no intervention in houses - effects in adults** Ergebnisse aus RCTs: Wheezing 6 Monate nach Sanierung gebessert: OR = 0.45 (95%CI 0.17-1.19, n=128, 1 RCT) Wheezing 12 Monate nach Sanierung gebessert: OR = 0.64 (95%CI 0.55-0,75, I²=40%, n=2945, 2 RCT) Ergebnisse aus CBA-Studien: Symptome nach Sanierung gemindert: OR=0.57 (95%CI 0.10-3.25, n=110, 1CBA) **C. Mould remediation complete versus remediation in progress in houses - effects in adults** Risikofaktor/ Primärprävention betrachtet **D. Mould remediation versus no exposure in offices - effects in adults** Primärprävention/ Risikofaktoren betrachtet **E. Mould remediation versus information only in houses - effects in children** - nur einen RCT eingeschlossen, bei n= 33 nicht extrahiert **F. Mould remediation versus no exposure in schools - effects on children** **G. Mould remediation versus no exposure in schools - effects on adults** CBA Dyspnoe (von 34 auf 2 Betroffene) und Wheezing (von 34 auf 0 Betroffe) bei Index-Schul-Lehrern nach Intervention seltener **Zusammenfassung der Review-Autoren:** We found moderate-quality evidence that remediation of mould in houses decreases asthma-related symptoms and [...] compared to no intervention. There was very low-quality evidence that asthma-related symptoms and [...] in school personnel in mould-damaged schools are similar to those of personnel in non-damaged schools either before or after profound remediation of moisture damage, but there is still considerable uncertainty about the size of this effect.
Sharpe RA. Indoor fungal diversity and asthma: a meta-analysis and systematic review of risk fac-	9	Exazerbationen: 7 BS, very low	- Biasrisiko, starke Heterogenität, Pooling von Studienergebnissen, die für unterschiedliche Parameter adjustiert wurden	Suchzeitraum: 2013/04 Ergebnisse zu Primärprävention/ Risikofaktoren nicht extrahiert	Indoor fungal contamination and asthma exacerbation of asthma symptoms: The presence of Cladosporium, Alternaria, Aspergillus, and Penicillium species increased the exacerbation of current asthma symptoms by 36% to 48% compared with those ex-

Zitat	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Studiencharakteristika (Fragestellung, PICO, Studientyp)	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte
tors. J Allergy Clin Immunol 2015;135(1):110-22. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25159468				zu beachten: Studien miteinander gepoolt, die für verschiedene Parameter adjustiert haben --> Ergebnisse sollten vorsichtig interpretiert werden	posed to lower concentrations of these fungi, as shown by using random-effect estimates. Studies were of medium quality and showed medium-high heterogeneity, but evidence concerning the specific role of fungal species was limited.
Singh M. Dehumidifiers for chronic asthma. Cochrane Database Syst Rev 2013;6:CD003563. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23760885	7	1. FEV1 and PEF **2. Asthma symptoms** 3. Use of rescue bronchodilator medication 4. Daily steroid use **5. Exacerbations:** 1 RCT, low **6. Emergency room attendance/ unscheduled clinic visits:** 1 RCT, low **7. Hospital admissions:** 1 RCT, low **8. Health status (quality of life)**: 1 RCT, low 9. Bronchial hyperresponsiveness 10. Skin reactivity to moulds or house dust mite	Datenqualität teilweise von Autoren des SR als moderate für alle EP bewertet >> zusätzlich Abwertung der Leitliniengruppe, da Fallzahl mit n= 100 sehr klein ist.	Suchzeitraum: 2013/03 - zwei Primärstudien identifiziert, Daten nur aus einer (Wright 2009) nutzbar Autoren des SR haben nur um einen Punkt für Präzision abgewertet, auch 2 Punkte wären möglich, da niedrige Fallzahl, sehr breite Konfidenzintervalle	2. There was no significant difference in [...] or daily symptoms including use of rescue medicines (MD -0.04; 95% CI -1.00 to 0.92), Asthma Contol Score (MD -0.25; 95% CI -0.58 to 0.08), or St George's Respiratory Questionare score (MD -2.83; 95%CI -7.82 to 2.16). 5./6./7. There was also no significant difference in the number of participants who suffered an exacerbation requiring oral corticosteroids (OR 0.52; 95% CI 0.22 to 1.24), GP visits (OR 0.29; 95% CI 0.01 to 7.28) or ED visits (OR 1.84; 95% CI 0.32 to 10.52) or hospitalisations (OR 0.09; 95% CI 0.00 to 1.72). No adverse event was reported relating to the installation of the MHRV unit.

Anhang 7.9 Hausstaubmilben

Systematische Übersichtsarbeiten

Zitat	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Studiencharakteristika (Fragestellung, PICO, Studientyp)	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte
Arroyave WD. Impermeable dust mite covers in the primary and tertiary prevention of allergic disease: a meta-analysis. Ann Allergy Asthma Immunol 2014;112(3):237-48. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/244849	6		keine Bewertung erfolgt, da kein RoB-Tool für Primärstudien durchgeführt wurde	Suchzeitraum: 1966-2013/08 Matratzenschutz, Milben, Primär und Tertiärpräventiongesondert betrachtet, asthmaspezifische Auswertung S. 243 --> keine Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Studien - differenzierte Darstellung der eingeschlossenen Primärstudien (asthmaspezifisch) >> Einschluss, da keinen besseren SR	- signifikanter Effekt des Matratzenschutzes nur auf Hausstaubmildenkonzentration in der Matratze: SMD -0,79 (95% KI -0,98;-0,60) I²= 0%, n=466, 7 Studien - keine signifikanten Effekte auf patientenrelevante EP >> Asthma Symptom-Score: SMD -0,06 (95% KI -0,32;0,20) I²=42%, n=865, 7 Studien

Zitat	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Studiencharakteristika (Fragestellung, PICO, Studientyp)	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte
71				identifiziert	

Randomisiert kontrollierte Studie

Quelle	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Qualität (GRADE) – Risiko für Bias (high/unclear/low)
Murray CS. Preventing Severe Asthma Exacerbations in Children. A Randomized Trial of Mite-Impermeable Bedcovers. Am J Respir Crit Care Med. 2017 Jul 15;196(2):150-158. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28282501	**Design:** RCT, doppelblind, placebo-kontrolliert **Intervention**: - house dust mite-impermeable bed encasing vs. Placebo - vorab: Prüfen und wenn nötig erneute Instruktion in Inhalationssystem **Follow-up:** 12 month - Interviews nach 1, 4, 8, 12 Monaten **Population:** - Alter: 3-17 yr, n= 284 **Einschlusskriterien:** - mite-sensitized children - physician diagnosis asthma - after an emergency hospital attendance with an asthma exacerbation **Ausschlusskriterien:** - Using mite proof bedding prior to enrolling in the study - Frühgeburt (<36 week) - weitere Erkrankung des Respirationstraktes **Randomisierung:** - stratifiziert nach Alter, Zigaretten im Haushalt, Tierhaarallergie/ - Exposition, Behandlungsstufe **Definition primärer EP:** Schwere Asthmaexazerbationen: - Hospitalisierung, ED-Visit, OCS-Nutzung, Therapieintensivierung für min 3 d **Primärer EP:** Per-Protocol-Analyse	**Baseline-Charakteristika:** - ausgeglichen bis auf: Lebensmittelallergie, ggw. Ekzeme, Sensibilisierung Aspergillus - mean age: 7.7 yr; male sex: 65.8% **Primärer EP:** hospital attendance with one or more exacerbation: Intervention 36/123 [29.3%] vs. Placebo 49/118 [41.5%]; OR 0,58 (95%KI 0,34-0,99) risk of emergency hospital attendance: 45% lower in the active group (HR 0.55; 95% KI 0.36-0.85) annual rate of emergency hospital attendance with exacerbations: 27% lower in the active group (not significant) risk of prednisolone use for exacerbation: no difference (HR 0.82; 95% CI, 0.58-1.17; P = 0.28) **Sekundäre EP** (Änderung von Baseline bis 12 Monate)**:** - GINA-Stufe: bei 10,7% der Interventionsgruppe vs.14,5% der Kontrollgruppe gestiegen - PACQLQ: signifikante Verbesserung (MD 0,5 (95%KI 0,14;0,8); jedoch kein Unterschied im Gruppenvergleich - ACQ: signifikante Verbesserung (MD -0,56 (95%KI -0,18;-0,93); jedoch kein Unterschied im Gruppenvergleich	**Selection bias** Randomisierung: low Allocation concealment: low **Performance bias** Verblindung von Teilnehmern: low Verblindung von Personal (nur tlw. verblindet): unclear **Detection bias** Verblindung der Ergebnisevaluation: unclear **Attrition bias** Verlust von Studienteilnehmern/ fehlende Daten: low (Drop out ausgeglichen, Gründe dokumentiert) ITT: high **Reporting bias** selektive Ergebnisdarstellung: low **Andere Biasursachen** Baseline imbalance: low Interessenkonflikte/ Sponsoring: J.P. Moulton Charitable Foundation, North West Lung Centre Charity

Gezielte Suche: AHRQ

Leas BF. Effectiveness of Indoor Allergen Reduction in Management of Asthma [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2018 Feb. https://effectivehealthcare.ahrq.gov/topics/asthma-nonpharmacologic-treatment/final-report-indoor-allergen-reduction	
AMSTAR-Bewertung	y-ca-y-y-y-y-y-y-y-n-y (9/11)

Leas BF. Effectiveness of Indoor Allergen Reduction in Management of Asthma [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2018 Feb. https://effectivehealthcare.ahrq.gov/topics/asthma-nonpharmacologic-treatment/final-report-indoor-allergen-reduction	
Suchzeitraum	04/2017
Charakteristika des systematischen Reviews	Population • patients of any age with a diagnosis of asthma Intervention • Acaricide (house dust mite pesticide): to carpet, mattresses, and/or furniture • Air quality: Air purifiers, Ventilation or duct cleaning • Carpet: Removal, Wall-to-wall versus area rugs, Cleaning (professional services; high-efficiency particulate air-filtration vacuums) • Linens and furniture: Pillow/mattress covers, Furniture covers/“wipe-down” furniture, Frequent laundering of linens • Mold removal • Animals and insects: Pet bathing, Pet removal or restriction of pet access, Pest control (professional and lay interventions) • Multicomponent interventions: Multiple strategies implemented concurrently Vergleich • No intervention to reduce or eliminate exposure to indoor inhalant allergen(s) • Reduction or elimination of exposure to different indoor inhalant allergen(s) • Reduction or elimination of exposure to multiple indoor inhalant allergens Studientypen: • RCTs and nonrandomized interventional studies with concurrent controls (e.g., nonrandomized trials) or historical controls (e.g., pre-post studies) were considered for inclusion
Ergebnisse	• 60 RCTs, 8 non-RCTs • limited Evidence: lack of high quality studies • No high or moderate strength evidence found improvement in patient-oriented outcomes resulting from single component interventions • multicomponent interventions performed better than single component interventions • Multicomponent strategies that included high-efficiency particulate air-filtration (HEPA) vacuums: o reduced exacerbations o improved quality of life (moderate SOE), • strategies that included mattress covers improved non-validated measures of respiratory symptoms (high SOE) (19 RCTs) • strategies that included pest control reduced exacerbations (moderate SOE). • **Mattress covers, used without other interventions, did not affect (17 RCTs)**: o asthma control (moderate SOE), o exacerbations (moderate SOE), o health care utilization (high SOE), o pulmonary physiology (high SOE), o quality of life (high SOE), non-validated measures of respiratory symptoms (high SOE), o despite reducing the allergen burden detected on mattress surfaces (moderate SOE). • No single allergen interventions were determined to be necessary or sufficient for effectiveness. • Multicomponent bundles: characterized by substantial heterogeneity, and no conclusions about the effectiveness of specific combinations were supported by the evidence • smallest body of evidence for pet removal: three studies (siehe S. 44/188)

ersetzt

Anhang 7.10 Außenraumschadstoffe

Systematische Übersichtsarbeiten

Zitat	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Studiencharakteristika (Fragestellung, PICO, Studientyp)	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte
Fan J. The impact of PM2.5 on asthma emergency department visits: a systematic review and meta-analysis. Environ Sci Pollut Res Int 2016;23(1):843-50. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26347419	8	RST-Besuche: 16 BS, very low	- ausgeprägte Heterogenität (keine Zahlenangabe vorhanden, jedoch von Autoren des SR im Text erwähnt)	Suchzeitraum: 2015/01 Feinstaub auf ED-Besuche - insgesamt weniger Studien für Analyse von PM2.5 eingeschlossen als 25244 - Studien, die in Zheng 2014 nicht vorhanden sind: Peel, Meng, Glad, Winquist	According to the meta-analysis, there was a positive association between PM2.5 and asthma ED visits; for each 10 µg/m3 increase in PM2.5 concentration, the risk of asthma ED visits increased by 1.5 % (95 % CI 1.2, 1.7 %). Subgruppenanalyse: season's effect: warm season increased asthma ED visits by 3.7 % (95 % CI 0.5, 6.9 %); the effect during the cold season was weaker (2.6, 95 % CI 0.7–4.6 %). age: The risk of asthma ED visits in the adult group increased 1.7 % (95 % CI 0.7, 2.8 %) per 10 µg/m3 increase in PM2.5, but the risk for the child group increased 3.6 % (95 % CI 1.8, 5.3 %) per 10 µg/ m3 increase.
Zheng XY. Association between Air Pollutants and Asthma Emergency Room Visits and Hospital Admissions in Time Series Studies: A Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS One 2015;10(9):e0138146. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26382947	7	1. RST-Besuche oder Hospitalisierung O3: 71 BS, very low CO: 42 BS, very low NO2: 66 BS, very low SO2: 65 BS, very low PM10: 51BS, very low PM2.5: 37 BS, very low	- für alle EP: starke Heterogenität - für alle EP außer PM2,5: Publication bias vorhanden	Suchzeitraum: 2015/03 Luftverschmutzung und Exazerbationen attributable fractions: PAF = (RR−1)/RR PM: particular matter: Feinstaub	Associations between the six major air pollutants and asthma-related ERVs/ hospitalizations were statistically significant O3: N=71; RR (95%CI), 1.009 (1.006, 1.011); I2 = 87.8%, PAF (95%CI): 0.8 (0.6, 1.1); CO: N=42; RR (95%CI), 1.045 (1.029, 1.061); I2 = 85.7%, PAF (95%CI): 4.3 (2.8, 5.7); NO2: N=66; RR (95%CI), 1.018 (1.014, 1.022); I2 = 87.6%, PAF (95%CI):1.8 (1.4, 2.2); SO2: N=65; RR (95%CI), 1.011 (1.007, 1.015); I2 = 77.1%, PAF (95%CI): 1.1(0.7, 1.5); PM10: N=51; RR (95%CI), 1.010 (1.008, 1.013); I2 = 69.1%, PAF (95%CI): 1.1 (0.8, 1.3); PM2.5: N=37; RR (95%CI), 1.023 (1.015, 1.031); I2 = 82.8%, PAF (95%CI): 2.3 (1.5, 3.1)]. Sensitivitätsanalysen: signisfikante Assotiation bleibt bestehen, wenn nur Studien eingeschlossen werden, die hohe Qualität und kein Risiko für Publikationsbias haben Subgruppenanalysen: Assoziationen bei Männern, Kindern und bei warmem Wetter stärker

Anhang 7.11 Telemedizin

Systematische Übersichtsarbeiten

Zitat	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Studiencharakteristika (Fragestellung, PICO, Studientyp)	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte

Zitat	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Studiencharakteristika (Fragestellung, PICO, Studientyp)	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte
Zhao J. Effectiveness of Telemedicine for Controlling Asthma Symptoms: A Systematic Review and Meta-analysis. Telemed J E Health 2015;21(6):484-92. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25393915	6	Asthmasymptome: very low, 6 Beobchtungsstudien	- starke Heterogenität, sowohl methodisch als auch klinisch - Effektschätzer schneidet Nullwert	Suchzeitraum: 2013/12 Effekt von Telemedizin auf Symptome - verschiedene Interventionen gepoolt - gepoolter Effektschätzer wenig aussagkräftig - einzelne Interventionen mit kleinen Fallzahlen	no significant difference in asthma symptom score change between the telemedicine and control groups (pooled Hedges's g = 0.34, 95% CI -0.05 to 0.74, Z = 1.69, p = 0.090, I²=83,17%) --> Ergebnisse der eingeschlossenen Primärstudien tabellarisch dargestellt (s. S. 487 bzw. 4/9 im pdf-Dokument)
DiBello K. The effectiveness of text messaging programs on adherence to treatment regimens among adults aged 18 to 45 years diagnosed with asthma: a systematic review (Provisional abstract). Database of Abstracts of Reviews of Effects 2014;2. http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/cldare/articles/DARE-12014038346/frame.html	8		Datenqualität nicht endpunktspezifisch beurteilbar >> a.e. very low: '- ausgeprägte Heterogenität - kleine Fallzahl - Publication bias nicht geprüft - häufig unklares oder hoher Bias-Risiko	Suchzeitraum: 2013 - Extraktion der Diskussion, da im Ergebnisteil narrative studienspezifische Darstellung P: 18-45 years with a primary diagnosis of asthma. I: text messaging C: usual care; other technologies such as computer-based programs S: randomized controlled trials, non-randomized controlled trials and quasi-experimental studies	Three studies using a text messaging program demonstrated improved participant adherence to controller medications along with improved lung function. One RCT showed improvement in symptoms of asthma exacerbation, such as cough, wheezing, and quality of sleep. In three RCTs, participants perceived control of asthma (PCA), a validated measure of success for asthma self-management, showed improvement. One RCT showed improvement in adherence rates as measured by medication counts after 12 weeks of once a day text message reminders to take medication. Another 12-week study using twice a day text messages that included education tips, as well as medication reminders, failed to demonstrate a significant increase in adherence to medications. The authors did find improvement in PCA scores while emergency department visits decreased and lung function improved across both control and intervention groups, with the intervention group showing the greatest improvement. Another RCT showed improvement in medication adherence as measured by participant telephone interviews.
Marcano Belisario JS. Smartphone and tablet self management apps for asthma. Cochrane Database Syst Rev 2013;11:CD010013. http://www.ncbi.nlm.ni	10	1. **Symptom scores** (validated instrument): low, 1 RCT **2.** Frequency of healthcare visits (planned and unplanned ED, GPs, hospitalisations due to asthma ex-	- Datenqualität von Autoren des SR bewertet EP5: - häufig unklares oder hohes RoB - Effektschätzer schneiden Nullwert	Suchzeitraum: 2013/06 Interventionen: - mobile phone-based asthma self management intervention vs. traditional, paper-based asthma self management Population:	1. One study compared the effect of a smartphone self management app with a traditional paper diary plus a written asthma action plan on the mean difference in ACQ scores between the two groups at six months (MD 0.01, 95% CI -0.23 to 0.25) and found no statistically significant difference. 3. One study found a statistically significant difference in the

Zitat	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Studiencharakteristika (Fragestellung, PICO, Studientyp)	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte
h.gov/pubmed/24282112		acerbations or complications) **3. Health-related QoL scores** (validated instrument): low, 2 RCTs **4. Time-off** (school, work or other commitments due to asthma exacerbations or complications): k.A. **5. Adherence to the intervention:** low, 2 RCTs 6. Satisfaction with the intervention 7. Health economic properties 8. Acceptability 9. PEF, FEV1, FVC **10. Adverse events other than frequency of unplanned healthcare visits**: low, 1 RCT	- Heterogenität nicht angegeben, jedoch kein Pooling	- 120 patients (age range not available from the study report) with moderate to severe persistent asthma - 288 participants with poorly controlled asthma, aged 12 and over, were recruited from 32 GP practices across the UK	mean scores of the physical component of the SF-12 questionnaire at months three, four, five and six that favoured those in the intervention group and a statistically significant difference in the scores of the mental component of this questionnaire at months four, five and six that favoured participants in the intervention group. Another study (AQLQ) found that the mean difference in mean change between the intervention group and the control group was statistically non-significant (MD of mean change 0.10, 95% CI -0.16 to 0.34). 5. One study did not find any statistically significant differences between the two groups (three months OR 0.79, 95% 0.30 to 2.06 and six months OR 0.77, 95% 0.34 to 1.75). The other study did not find any statistically significant difference between the intervention and the control groups (three months OR 0.91, 95% CI 0.55 to 1.50 and six months OR 1.19, 95% CI 0.67 to 2.13). 10. One study collected data on two additional adverse events: respiratory failure and mortality. No participant experienced any of these events. An other study collected data on the number of participants who experienced at least one acute asthma exacerbation and those who required at least one course of steroids. However, they found no statistically significant difference between the control and intervention groups for these outcomes (exacerbation OR 0.95, 95% CI 0.57 to 1.57 and steroids OR 0.93, 95% CI 0.52 to 1.65).
Hieftje K. Electronic media-based health interventions promoting behavior change in youth: a systematic review. JAMA Pediatr 2013;167(6):574-80. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23568703	5		Recherchezeitraum weit zurückliegend - GRADE wird durchgeführt, wenn Entscheidung, ob NVL-relevant ist	Suchzeitraum: 2010/09 - 5/10 möglichen Punkten im ASTAR da keine Metaanalyse geplant war, zudem Heterogenität als Limitataion angeführt - nur asthmaspezifische Auswertung extrahiert P: youth sample I: focus on health behavior change, safety, or education; and incorporation of an electronic media-based intervention	Five (83.3%) of the studies utilized a computer-based asthma game as part of the intervention, and one (16.6%) utilized a console videogame. Self-management skills: significant increases in asthma self-management skills in the experimental group compared to the control group ((mean ±SD) in intervention (64.1±7.7) vs. control (57.8±8.8), p=0.008; effect size =0.44, respectively), 2 Studien. One study found that experimental subjects had lower asthma symptoms scores following the intervention (t(116) = −1.96, p=.02), significantly lower clinical appointment return rate (p=0.04), and children younger than 12 had fewer hospitalizations in the intervention group as compared to the control group.

Zitat	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Studiencharakteristika (Fragestellung, PICO, Studientyp)	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte
					One study reported lower use of oral steroids in the intervention group as compared to the control (OR 2.96, 95% CI 1.014–8.612, p=.03).
de JT. Mobile phone messaging for facilitating self-management of long-term illnesses. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012;12.	9	1. LuFu (FEV1, FVC, PEF) **2. Symptomscore:** low, 1 RCT **3. Lebensqualität:** k.A. **4. Capacity to self-manage the long-term illness** **4.1. Compliance with PEF measurement:** very low, 1 RCT	EP2: - kleine Fallzahl - häufig unklare Biasrisiko EP4.1: - sehr kleine Fallzahl -häufig unklares Biasrisiko	Suchzeitraum: 2009/06 - nur eine asthmaspezifische Studie mit kleiner Fallzahl identifiziert - Population: moderate persistent asthma for at least 6 months and being treated with inhaled corticosteroids and long acting beta agonist at a general hospital clinic in Zagreb - Intervention: instructed to send their PEF results daily via text message to a mobile telephone - received weekly instructions by text message from an asthma specialist on adjustments of therapy and recommended follow-up >> AV, weil nur eine asthmaspezifische Studie eingeschlossen wurde, die auch in DiBello 2014 eingeschlossen wurde. Dort zudem bei aktuellerem Suchzeitraum (2013) noch weitere Primärstudien eingeschlossen	asthmaspezifische Auswertung 2. There was a significant difference between intervention and control groups in the pooled asthma symptom score, favouring the intervention group (MD-0.36, 95%CI -0.56 to -0.17; n=64) 4.1. The use of text messaging for transmitting pulmonary function test results did not result in improved compliance with PEF measurement (MD 4.90, 95% CI -14.82 to 24.62; n=16)
McLean S. Telehealthcare for asthma. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010;10.	10	**1. Asthma quality of life (AQLQ).** 2. Proportion of patients with one or more **ED attendances for asthma** over 3 and 12 months. 3. Proportion of patients with one or more **hospitalisations for asthma** over 3 and 12 months. **4. Symptom control** 5. Facilitation of access to care and overcoming barriers to care and how this is achieved. **6. Adverse events.** 7. Study withdrawal.	Bewertung, wenn entschieden, ob noch NVL relevant	Suchzeitraum: 2010/01 - Suchzeitraum weit zurückliegend? - Anwendbarkeit auf heutige Technik? - noch NVL relevant? Interventionen: telehealthcare vs usual care or any other intervention - pharmacists as the main deliverer of the telehealthcare intervention: (2 Studien) - initial face-to-face introductory session and then follow up using telephone, telephone and web, web/other networked system or text message: (7 Studien) - telephone: 9 Studien	1. MD of 0.08 point improvement on this scale (95% CI 0.01;0.16, 9 RCTs, n=1566, I²= 24%) in those randomised to intervention compared with controls. >> Subgruppenanalyse - mode of communication i.e. telephone-based: MD 0.04 (95%CI -0.05; 0.12) 5 RCTs, n=2556, I²=0%. 2. a non-significant increase in the odds of emergency department attendance after 12 month: OR 1.16 (95% CI 0.52 to 2.58)n= 619, 5 RCTs, I²=29%. 3. OR of 0.21 (95% CI 0.07 to 0.61)n= 499, 4 RCTs, I²=0% indicating that telehealthcare reduces the risk of hospitalisation. 4. narrative Synthese der Einzelstudien, Zsf: results suggest that symptom scores may be improved with telehealthcare. However, in many cases there was no difference between groups. 6. in vielen Studien nicht untersucht; in einer Studie zwei nicht asthma-bezogene Todesfälle, in einer weiteren Studie Erhöhung

Zitat	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Studiencharakteristika (Fragestellung, PICO, Studientyp)	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte
		8. Time off school or work. 9. PEF monitoring and diary monitoring. 10. Spirometry (FEV1, FVC). 11. Patient satisfaction. 12. Costs from the perspective of healthcare providers.		- video: 2 Studien	der ICS-Dosis mit UAW orale Candidiasis, Dysphonie 8. in drei Studien berichtet, Zsf: it appears that these telehealthcare interventions did not reduce time off work or school.

Anhang 7.12 Sonstige Interventionen

Systematische Übersichtsarbeiten

Zitat	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Studiencharakteristika (Fragestellung, PICO, Studientyp)	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte
Massimo T. Does climate therapy at moderate altitudes improve pulmonary function in asthma patients? A systematic review. Sleep Breath 2014;18(1):195-206. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23775828	6	Zurückgestellt, da: keine patientenrelevanten Endpunkte betrachtet FEV1 AHR		1990-2012/09 Klimatherapie zur Verbesserung der LuFu bei Asthma	The currently available data do not allow for valid and generalizable recommendations with respect to moderate altitude therapy for patients with allergic bronchial asthma. There is a need for additional, qualitatively strong research including larger sample sizes and randomized, controlled trial design.
Blackhall K. Ionisers for chronic asthma. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012;9. http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD002986.pub2/abstract	6	1. LuFu (FEV1, PEF) **2. Asthmasymptomescore:** very low, 3 RCTs **3. HrQoL:** k.A. **4. Exazerbation:** k.A. 5. Provokationstest 6. Gebrauch von Brochodilatatoren 7. Gebrauch von ICS	EP2: - zu starke Heterogenität für Pooling - Ergebnisse unpräzise - keine graue Literatur gesucht keine Auswertungen zu EP3 und EP4 erfolgt	Suchzeitraum: 2012/06 **Subgruppenanalysen:** - Kinder/Erwachsene SR zu Assoziation von Air ions und Asthmaoutcome vorhanden, 3/11 (25698)	Effects of negative ion generators: 2. Es wurden drei RCT identifiziert, die die Symptome unterschiedlich evaluierten. In keiner der drei Studien konnte ein signifikanter Unterschied zwischen der Interventions- und Kontrollgruppe gezeigt werden. Authors' conclusion: Based on the evidence currently available from randomised controlled trials, a recommendation cannot be given for the use of room air ionisers to reduce symptoms in patients with chronic asthma
Torrego A. Bronchial thermoplasty for moderate or severe persistent asthma in adults. Cochrane Database	11	**1. gesundheitsbezogene LQ (AQLQ):** moderate, 3 RCTs **2. Asthmakontrolle (ACQ):** moderate, 3 RCTs	Datenqualität teilweise von Autoren des SR bewertet EP8: - hohes RoB für Blinding	Suchzeitraum: 2014/01 bronchiale Thermoplastie bei moderatem bis schwerem Asthma bei Erwachsenen	1. Analysis showed a clinically small but statistically significant increase in AQLQ scores at 12 months of follow-up among participants who received bronchial thermoplasty (n=429; MD 0.28, 95% CI 0.07 to 0.50; I^2=0%). 2. No significant difference in symptomatic control as measured

Zitat	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Studiencharakteristika (Fragestellung, PICO, Studientyp)	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte
Syst Rev 2014;3:CD009910. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24585221		**3. Anzahl Exazerbationen:** 2 RCTs 3.1. die Hospitalisierung erfordern 3.2. die ungeplante Inanspruchnahme von RST oder Gesundheitssystem erfordern 3.2. die neues OCS oder Dosiserhöhung erfordern 4. Schwere UAW **4.1. die während Behandlungs- periode Hospitalisierung erforderten:** 3 RCTs high **4.2. die nach Behandlungperiode Hospitalisierung erforderten:** 3 RCTs, moderate 5. LuFu (AHR, PEF, FEV1) 6. reguläre Medikamenteneinnahme 7. Bedarfsmedikation **8. Asthmafreie Tage:** low, 1RCT **9. Arbeits-/Schulunfähigkeitstage:** moderate, 1 RCT **10. UAW:** low, 3 RCTs	- nur einen RCT in Auswertung eingeschlossen, niedrige Fallzahl EP9: - nur einen RCT in Auswertung eingeschlossen, niedrige Fallzahl EP10: - zu starke Heterogenität für Pooling - Präzision der Ergebnisse vermindert	Conclusion: "Bronchial thermoplasty for patients with moderate to severe asthma provides a modest clinical benefit in quality of life and lower rates of asthma exacerbation, but no significant difference in asthma control scores. The quality of life findings are at risk of bias, as the main benefits were seen in the two studies that did not include a sham treatment arm. This procedure increases the risk of adverse events during treatment but has a reasonable safety profile after completion of the bronchoscopies."	by the ACQ was reported (n=429; MD -0.15, 95% CI -0.40 to 0.10;I²=32%). 3. Auswertung nicht so differenziert, wie geplant; kein Pooling: - AIR: no significant differences in number of severe exacerbations per participant per week, with participants in both groups experiencing a decrease at 12 months. - AIR 2: rate of severe exacerbations per participant per year was significantly lower in intervention compared with controls (0.48 ± 0.067 vs 0.70 ± 0.122 exacerbations per patient- year, respectively). In the bronchial thermoplasty group, a significantly lower proportion of participants experienced severe exacerbations compared with controls (26% of participants vs 40%, respectively). 4.1. A significant increase in risk of hospitalisation due to respiratory adverse events among participants treated with thermoplasty during the treatment period (n=429; RR 3.50, 95% CI 1.26 to 9.68; I2= 0%, 6/100 95% CI 1-21). 4.2. After the treatment period, the risk of hospitalisation was similar between groups (n=429; RR 1.12, 95% CI 0.44 to 2.85, I2 = 0%). 8. AIR trial: intervention group experienced a significant increase in days that were free of symptoms at 12 months compared with control (12 month follow up: intervention: 41% ± 40%; control:17% ± 40%). 9. AIR 2: decrease in severe exacerbations experienced by intervention group resulted in fewer days lost from work or other activities because of asthma compared with sham intervention (1.32 ± 0.36 days/y vs 3.92 ± 1.55 days/y). 10. AIR: 6 weeks, greater rate of respiratory adverse events in intervention than in control group (407 vs 106 events), most common being dyspnoea, wheezing and cough. Most adverse events were mild (69%), but 1/3 experienced moderate adverse events. AIR 2: respiratory AE during the treatment period: intervention 85% vs sham 76%); AE mild to moderate in most cases; composite of multiple symptoms related to asthma (52 intervention vs 39 sham; the most common were wheezing, chest discomfort, cough and chest pain. RISA: greater increase in respiratory AE with bronchial thermoplasty was noted; During the treatment period: 136 AE in in intervention; 57 among control; most frequently observed AE being wheezing, cough, chest discomfort. 49% mild AE 41% moderate AE.
Bronchial thermoplasty for treatment of inade-	5			2014/10 - keine endpunktspezifische Ergeb-	<u>Darstellung der Ergebnisse der Extension studies</u> - AIR and RISA: BT arms, from years 2 through 5, annual res-

Zitat	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Studiencharakteristika (Fragestellung, PICO, Studientyp)	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte
quately controlled severe asthma (Structured abstract). Health Technology Assessment Database 2014;1. http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clhta/articles/HTA-32015000456/frame.html				nisdarstellung --> GRADE nicht durchgeführt - AIR, AIR2 und RISA eingeschlossen, genau wie Cochrane Review, Ergebnisse jedoch nicht gepoolt, sondern narrativ und studienspezifisch dargestellt --> diese Ergebnisse daher nicht extrahiert Nachbetrachtung erfolgt (extension study) - Zeitraum: 5 Jahre nach Intervention - Kontrollgruppe nur aus AIR-Trial in Nachbetrachtung eingeflossen (3 Jahre)	piratory adverse event rates were stable. - AIR2: severe exacerbation rates were unchanged. - AIR and AIR2: between years 2 and 5, ED visit rates in the BT arm showed no change. - AIR2: investigators compared the severe exacerbation rate in each of years 2 through 5 with the rate in year 1, applying a 20% noninferiority margin to examine durability. The differences of 0.5%, 11.3%, 14.0%, and -1.6% were all less than the specified margin. - At the end of 3 years, in the AIR trial, 27.0% in the BT arm and 29.0% of those followed in the control arm reported decreased ICS use (>50% compared with year 1); increased ICS dose was required for 17.0% in the BT arm and 19.0% in medical care arm (see Table 4). - impact on LABA use did not appear to differ between treatment arms. - RISA or AIR2: no comparative long-term data were available
Das RR. Probiotics as additives on therapy in allergic airway diseases: a systematic review of benefits and risks. Biomed Res Int 2013;2013:231979. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23956972	5			2013/03	

Anhang 8 Evidenztabellen Versorgungskoordination

Systematische Übersichtsarbeiten

Zitat	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Charakteristika des Systematischen Reviews	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
Peytremann-Bridevaux I. Chronic disease management programmes for adults with asthma. Cochrane Database Syst Rev 2015;5:CD007988. http://www.ncbi.nlm.	10	Organisational level outcomes Patient level outcomes **1. Quality of life:** moderate, 8 Studien **2. asthma exacerbations** 2.1 Hospitalisierung: k.A. 2.2 ED Visits: k.A. 3. asthma severity and **symptoms** 4. days off school or work absenc-	Datenqualität teilweise von Autoren des SR bewertet EP 8: - häufig unklares Bias-Risiko - kleine Fallzahl	**Ziel:** assess the effectiveness of chronic disease management programmes for adults with asthma **Suchzeitraum:** 2000-2012 **Population:** ≥ 16 Jahre	**Asthma-specific quality of life:** Follow-up: 3-12 Mo - pooled SMD 0.22 in favour of CDM (95%CI 0.08 to 0.37), I^2 = 43%, n= 1627, 8 Studien) - clinical significance was low, SMD < 0.4 indicates a small effect **Hospitalisation/ ED-Visits:**	

Zitat	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Charakteristika des Systematischen Reviews	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
nih.gov/pubmed/26014500		es: k.A. 5. nights disturbed by asthma 6. days of restricted activity 7. rescue ß2-agonists 8. all-cause mortality: 1 RCT 9. patients' asthma knowledge score 10. trigger recognition/ reduction strategies 11. measures of self-efficacy and -management 12. Pulmonary function tests (FEV1, PEF) 13. patient satisfaction (or experiences) with care		Diagnose Asthma **Intervention:** several definitions of disease management **Vergleich**: **Studientypen:** RCTs, NRCTs, CBAs, ITSs, EPOC	starke Heterogenität >> kein Pooling - overall, the results from the individual studies were inconclusive. **Exazerbationen:** not often reported, unable to perform a meta-analysis (lack of data) **Days off school or work absences:** starke Heterogenität >> kein Pooling **Mortality:** one study reported data, during the eight months of follow-up, no asthma-related deaths in the intervention group but one patient died from asthma in the control group. zusätzliche EP: - data for improvement in self-efficacy scores: inconclusive SMD 0.51 (95% CI -0.08; 1.11).	
Baishnab E. Primary care based clinics for asthma. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012;4 http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD003533.pub2/abstract	11	1. Exacerbations leading to A&E department attendances: very low, 2 RCTs 2. Use of reliever medication 3. Use of preventer medication **4. Quality of life using a validated method:** very low, 2 RCTs **5. Exacerbations requiring oral steroids**: keine Studien identifiziert **6. Exacerbations leading to hospitalisations:** low, 2 RCTs **7. Symptoms:** very low, 2 RCTs **8. Time lost from work/school:** very low, 2 RCTs 9. Withdrawal from interventions or usual care	Qualität der EP teilweise von Autoren des SR bewertet EP 4/7/8: - unklares oder hohes Biasrisiko - methodische Heterogeninität - kleine Fallzahl, niedirge Eventrate	**Ziel:** determine the effectiveness of organised asthma care via primary care based asthma clinics. **Suchzeitraum:** 2011/12 **Population:** patients with a diagnosis of asthma of any age, registered with a general practitioner **Intervention:** - primary care based practices offering a proactive system of care by organised asthma clinics within the primary care setting. - asthma clinics that took place within a regular dedicated time slot with face-to-face contact with doctor or nurse - Practices that undertook hared care with hospital services	**1. A&E attendances:** - no statistically significant difference between the asthma clinic and control groups - low event rate (3/168 asthma clinic and 3/176 control) - Peto OR 1.03 (95% CI 0.21 to 5.15); I² = 63%, n=344, 2 RCTs **4. Quality of life:** - kein Poolig erfolgt, da unterschiedliche Erhebungsinstrumente (SGRQ, AQLQ) - Pilotto 2004: n= 170; kein sign. Unterschied (MD -0.50; 95% CI -4.00 to 3.00) - Kernick 2002: n= 101; equivalent number of participants with a clinically important improvement in quality of life score **6. Exazerbationen, die Hospitalisierung erfordern** - Pooling verschniedener Endpunkte: all-cause und asthma-related hospitalisations - Event rates: 2/168 asthma clinics, 7/176 control - Peto OR 0.32; 95% CI 0.09 to 1.21; I²=0%, n= 344, 2 RCTs **7. Symptome:** - kein Pooling erfolgt, da unterschiedliche Erhe-	**Subgroup analysis:** • Alter (18 J.) • Asthma severity • Duration of intervention **Sensitivity analysis:** • risk of bias

Zitat	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Charakteristika des Systematischen Reviews	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
				Vergleich: - different types of care e.g. non-organised or best clinical practice or alternative methods of primary care led structured care process where this was not another form of asthma clinic. **Studientypen:** RCTs of any duration were considered for inclusion	bungsinstrumente - Heard 1999: n= 191; no statistically significant difference in morning awakenings due to asthma (OR 0.56; 95%CI 0.29 to 1.07); fewer patients reporting at least weekly nocturnal awakenings due to asthma in the asthma clinic group compared with control (OR 0.31; 95% CI 0.12 to 0.77) - Pilotto 2004: n= 170, SGRQ symptoms component: no statistically significant difference between groups (MD -2.70; 95% CI -6.70 to 1.30). - Kernick 2002: n=101; no statistically significant change in the symptom domain of asthma quality of life: median, (IQR) 0, (0.0 to 0.08) asthma clinic, 0 (0.0 to 0.00) control. **8. Time lost from work/ school** - kein Pooling da verschniedener Endpunkte erhoben: > people reporting any time lost from work or school during the 6 mo of the study: - 34/97 asthma clinic, 36/94 control (OR 0.87; 95% CI 0.48 to 1.57). patients having ≥1 days off work due to asthma during the 6 mo of the study: - 0/38 asthma clinic, 7/34 control (OR 0.10; 95% CI 0.02 to 0.47)	
Mohammed MA. Impact of Pharmaceutical Care Interventions on Health-Related Quality-of-Life Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis. Ann Pharmacother 2016;50(10):862-81. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27363846	7	gesundheitsbezogene Lebensqualität: low 2 RCTs	- kleine Fallzahl, gepoolter Effektschätzer schneidet Nullwert - klinische Heterogenität, 2 Studien mit unterschiedlichen Interventionen gepoolt		- no significant benefit of PC interventions in improving overall score of asthma-related qualily of life (SMD 0,17 (95% CI -0,03; 0,36) I² = 0%, P= 0,09;n = 412) Inhalte der Studien der Meta-Analyse: **- Wang 2010**: RCT, 6 Monate, Ambulanz eines Krankenhauses Taiwan, Beratung durch klinischen Pharmazeuten, AQLQ, keine signifikanten Unterschiede im Gruppenvergleich in den Subskalen des AQLQ nach 6 Monaten - **Armour 2007**: RCT, 6 Monate, öffentliche Apotheke Australien, "pharmacy asthma care program", AQLQ, signifikante Verbesserung des AQLQ in Interventionsgruppe narrative Darstellung der 2 anderen identifizierten Primärstudien: **- Gums 2014**: CBA, 18 Monate, Arztpraxen der Primärversorgung; USA, Physician-Pharmacist collaboration management, AQLQ, signifikante Ver-	ergänzende Recherche

Zitat	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Charakteristika des Systematischen Reviews	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
					besserung des AQLQ von Baseline zu 9 Monaten und von 9 Monaten zu 18 Monaten **- Mangiapane 2005**: nicht randomisiert, 12 Monate, öffentliche Apotheke, Deutschland, Wirksamkeit von PC hinsichtlich klinischer Parameter; LWAQ, signifikante Verbesserung körperliche Symptome und psychologischer Stressoren, jedoch keine Verbesserung des funktionalen Status nach 12 Monaten	
Martinez-Gonzalez NA. Effects of physician-nurse substitution on clinical parameters: a systematic review and meta-analysis. PLoS One 2014;9(2):e89181. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24586577	7			2012/08	Individual trial estimates showed no significant differences between groups in various parameters of lung function including measurements of peak flow at six months [28], and PD20, lung function (%FEV1) or FENO either at 12 or 24 months [19] (Table 4).	nur teilweise asthmaspezifisch (s.Tab 4)
Kuethe MC. Nurse versus physician-led care for the management of asthma. Cochrane Database Syst Rev 2013;2:CD009296. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23450599	10	**1. Frequency of exacerbations:** 4 RCTs, moderate **2. Asthma severity and symptoms:** (ACQ) or (ACT) 3. Healthcare costs; direct and indirect. **4. Quality of life:** moderate, 3 RCTs **5. Symptom-free days** (as measured in symptom diaries). 6. Patient satisfaction with care. 7. Quality of care, including: 7.1 patient knowledge of asthma and understanding of disease; 7.2 use of an action plan; 7.3 prescription of ICS; 7.4 verifying of appropriate inhalation technique. **8. Compliance with medication:** keine Studien identifiziert 9. Use of rescue medication. **10. Absence school/work due to**	Datenqualität teilweise von Autoren des SR bewertet EP1 und EP 10: - methodische Heterogenität EP2 und EP5: - kleine Fallzahl		**1. Exazerbationen:** - meta-analysis not possible: Different definitions for exacerbation between studies - Nathan 2006: number of exacerbations: 98 (nurse group) 76 (physician group); (rate ratio 1.23; 95% CI 0.91 to 1.66; P = 0.368). - Kuethe 2011: the number of exacerbations as expressed by the number of prednisolone courses: no differences between groups - Kamps 2003 und van Son 2004: no significant difference between groups, exacerbation not defined **2. Symptome:** Kuethe 2011: ACQ nach 2 Jahren: no significant difference, demonstrating non-inferiority for the asthma control in the nurse-led group **4. QoL** - Meta-Analyse trotz verschiedener Erhebungsinstrumente - SMD -0.03 (95% CI -0.23 to 0.17); I^2= 0%, n=380, 3 RCTs **5. Symptom-Free days** - Kamps 2003: mean percentage comparable:	asthmaspezifische Auswertung - schließt mehr Studien ein als Martinez-Gonzales - betrachtet klinisch relevante Endpunkte

Zitat	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Charakteristika des Systematischen Reviews	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
		asthma: moderate, 3 RCTs **11. Hospitalisierung**: moderate, 4 Studien			70.5% in the paediatrician-led group vs. 68% in the nurse-led group; P= 0.54) **10. Absence from school/ work due to asthma** (kein Pooling) - Kamps 2003: median 0 (0; 23) nurse group vs. 0 (0; 21) paediatrician group (P = 0.80). - Kuethe 2011: no significant difference in school absence - Pilotto 2004: 20.6% of patients in the physician-led group had more than one day of absence from work opposed to no patients in the nurse-led group (P = 0.04) **11. Hospital admissions** - 5/221 nurse-led vs. 14/226 physician-led - RD -0.02 (95% CI -0.06; 0.02; I^2= 59%); I^2= 59%, n= 447, 4 RCTs	
Raphael JL. The role of lay health workers in pediatric chronic disease: a systematic review. Acad Pediatr 2013;13(5):408-20. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24011745	5	narrative Synthese		**2013/02**	**Inhalte der Studien mit überwiegend niedrigem Risiko für Bias:** **Symptome:** - 4 studies: decreased asthma symptoms in the intervention group versus control - 3 studies: reported no significant differences between the groups **school and work attendance:** - Flores et al: mean number of work days missed by the parent decreased by 2.6 days - remaining 2 studies: no significant differences between intervention and control **psychosocial or behavior outcomes among caregivers:** - 4 studies reported improvement in at least one measurable or observable outcome. (z.B. caregiver quality of life and caregiver depressive symptoms) **Inhalte der Studien mit hohem Risiko für Bias in mindestens einer Kategorie:** - 3 studies: decreased asthma symptoms in the intervention group versus control group - 1 of 2 studies assessing psychosocial or behavior outcomes among caregivers showed significant findings	narrative Synthese - Diskussion mit Autoren, ob Einschluss trotz 5/11 sinnvoll
Chen KH. Effectiveness of paediatric asthma clinical	6	- Relevanz mit Autoren klären	Bewertung, wenn entschieden, ob für NVL	2012/10	- Seven studies involving 2600 participants - CPs in hospital or emergency departments (EDs) untersucht	Effektivität klinischer Behandlungspfade (Kin-

Zitat	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Charakteristika des Systematischen Reviews	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
pathways: a narrative systematic review. J Asthma 2014;51(5):480-92 http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24471514			relevant		Definition CP: - interventions that include multidisciplinary care plans - have timeframes or criteria-based progression - used by health services to detail essential steps in the care of patients with a specific clinical problem - attempt to link evidence to practice and optimise clinical outcomes while maximising clinical efficiency - allow multidisciplinary professions to document, monitor and evaluate variances and help communication with patients by providing a written summary Ergebnisse: - Using asthma CPs may decrease the length of hospital stay - CPs did not appear to reduce additional visits due to asthma exacerbations or reduce hospital costs - No eligible studies were found that quantified the manpower and workload for implementing CPs.	der) >>25309 gleiche Fragestellung, weniger AMSTAR-Punkte, eine Studie weniger eingeschlossen, daher Av Einschlüsse: - Cunningham - Johnson - Mc Dowell - Kelly - Kwan-Gett - Massie - Norton 2007

Anhang 9 Ergebnisse der gezielten Recherchen - kapitelübergreifend

Zitat	Typ
Nordrheinische Gemeinsame Einrichtung Disease-Management-Programme, Groos S, Kretschmann J, et al. Qualitätssicherungsbericht 2015. Disease-Management-Programme in Nordrhein. 2015 [cited: 2017-09-19]. www.kvno.de/downloads/quali/qualbe_dmp15.pdf.	- Routinedatenauswertung - KV Nordrhein
Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Disease-Management-Programm Asthma bronchiale – Qualitätszielerreichung 2015. 2017 [cited: 2018-01-03]. www.kbv.de/media/sp/DMP_Asthma_Ergebnisse_QS.pdf.	- Routinedatenauswertung - KBV
Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Entwicklung der Anzahl der Patienten im DMP Asthma bronchiale für den Zeitraum 2006 bis 2016. 2017 [cited: 2018-01-03]. www.kbv.de/media/sp/DMP_Asthma_Patienten.pdf.	- Routinedatenauswertung - KBV
Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in der Bundesrepublik Deutschland (ZI), Schulz M, Rössel A, et al. Auswertungen zur Diagnostik und Therapie des Asthmas (Präsentation); 2017.	- Routinedatenauswertung - ZI
Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (BMJV). § 630e Aufklärungspflichten. In: Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (BMJV), editor. Bürgerliches Gesetzbuch (BGB); 2017.	Gesetzestext
Kircher W. Arzneiformen richtig anwenden: Sachgerechte Anwendung und Aufbewahrung der Arzneimittel. 4th ed. Stuttgart: Dt. Apotheker-Verl.; 2016.	Buchkapitel

ersetzt durch Version 2020

Nutzenbewertungen/Sicherheitsdaten

Wirkstoff	Zitat	Quelle
Mepolizumab	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Mepolizumab (Asthma) - Addendum zum Auftrag A16-03. 2016 (IQWiG-Berichte; 407) [cited: 2017-06-27].	IQWiG: Nutzenbewertung
Mepolizumab	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Mepolizumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2016 (IQWiG-Berichte; 385) [cited: 2017-06-27].	IQWiG: Addendum zur Nutzenbewertung
Mepolizumab	European Medicines Agency (EMA). Assessment report. Nucala International non-proprietary name: mepolizumab. Procedure No. EMEA/H/C/003860/0000. 2015 [cited: 2017-06-27].	EMA: Assessment-Report
Mepolizumab	European Medicines Agency (EMA). Nucala Mepolizumab. Product information. 2015 [cited: 2017-06-27].	EMA: Product Information
Mepolizumab	Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Mepolizumab. 2016 [cited: 2017-06-27].	G-BA: Beschluss
Mepolizumab	Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Mepolizumab. 2016 [cited: 2017-06-27].	G-BA: tragende Gründe zum Beschluss
Mepolizumab	Mepolizumab (Nucala) bei schwerem refraktären eosinophilen Asthma. Arznei-Telegramm 2016;47(4):34-6.	Arznei-Telegramm
Reslizumab	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Reslizumab (Asthma) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2017 (IQWiG-Berichte; 505) [cited: 2017-06-27].	IQWiG: Nutzenbewertung
Reslizumab	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Reslizumab (Asthma) – Addendum zum Auftrag A17-02. 2017 (IQWiG-Berichte; 516) [cited: 2017-07-10].	IQWiG: Addendum zur Nutzenbewertung
Reslizumab	European Medicines Agency (EMA). Assessment report. Cinqaero International non-proprietary name: reslizumab. Procedure No. EMEA/H/C/003912/0000. 2016 [cited: 2017-06-27].	EMA: Assessment-Report
Reslizumab	European Medicines Agency (EMA). Cinqaero Reslizumab. Product information. 2016 [cited: 2017-06-27].	EMA: Product Information
Reslizumab	Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Reslizumab. 2017 [cited: 2017-07-10].	G-BA: Beschluss
Reslizumab	Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Reslizumab. 2017 [cited: 2017-07-10].	G-BA: tragende Gründe zum Beschluss
Reslizumab	Schweres eosinophiles Asthma: Il-5-Antikörper Reslizumab (Cinqaero). Arznei-Telegramm 2017;48(2):18-9.	Arznei-Telegramm
Benralizumab	European Medicines Agency (EMA). Fasenra. international non-proprietary name: benralizumab. assessment report. 2017 [cited: 2018-04-26]. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004433/WC500245333.pdf.	EMA: Assessment-Report
Benralizumab	European Medicines Agency (EMA). Fasenra. benralizumab. product information. 2018 [cited: 2018-04-26]. http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004433/WC500245331.pdf.	EMA: Product Information
Benralizumab		IQWiG und G-BA keine Ergebnisse

Wirkstoff	Zitat	Quelle
		(Stand April 2018)
Omalizumab	European Medicines Agency (EMA). Xolair Omalizumab. Product information. 2016 [cited: 2017-07-13].	EMA: Product Information
Omalizumab	Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage IV - Therapiehinweis Omalizumab. 2015 [cited: 2017-07-13].	G-BA: Beschluss
Omalizumab	Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) – Anlage IV: Therapiehinweis Omalizumab. 2015 [cited: 2017-07-13].	G-BA: Beschluss
Omalizumab	Kardiovaskuläre Nebenwirkungen unter Omalizumab (Xolair). Arznei-Telegramm 2009;40(8):76.	Arznei-Telegramm
Omalizumab	Warnung vor Anaphylaxie durch Asthmamittel Omalizumab (Xolair). Arznei-Telegramm 2007;38(7):71.	Arznei-Telegramm
SIT	Arnold G. Sublinguale Immuntherapie bei Hausstaubmilbenallergie. Arznei-Telegramm 2016;47(8):73-4.	Arznei-Telegramm
SIT	Sublinguale Immuntherapie zur Asthmaprävention? Arznei-Telegramm 2017;48(8):68-9.	Arznei-Telegramm
Tiotropium	Tiotropiumbromid (Spiriva Respimat) jetzt auch bei Asthma. Arznei-Telegramm 2015;46(2):20.	Arznei-Telegramm
LABA	Zur Sicherheit langwirkenderBetamimetika bei Asthma Bronchiale...zwei weitere Studien publiziert. Arznei-Telegramm 2016;47(9):81-2.	Arznei-Telegramm
LABA	Neues zur Sicherheit langwirkender Betamimetika bei Asthma. Arznei-Telegramm 2016;47(3):31.	Arznei-Telegramm
LABA	Levenson M. Long-Acting Beta-Agonists and Adverse Asthma Events Meta-Analysis. Statistical Briefing Package for Joint Meeting of the Pulmonary-Allergy Drugs Advisory Committee, Drug Safety and Risk Management Advisory Committee and Pediatric Advisory committee on December 10-11, 2008. 2008 [cited: 2017-09-19].	FDA
LABA	Food and Drug Administration (FDA). FDA Drug Safety Communication: FDA requires post-market safety trials for Long-Acting Beta-Agonists (LABAs). 2011 [cited: 2017-09-19].	FDA
LABA	Food and Drug Administration (FDA). Questions and Answers: New Safety Requirements for Long-Acting Asthma Medications called Long-Acting Beta Agonists (LABAs). 2010 [cited: 2017-09-19].	FDA
LABA	Peters SP. Serious Asthma Events with Budesonide plus Formoterol vs. Budesonide Alone. N Engl J Med. 2016 Sep 1;375(9):850-60. doi: 10.1056/NEJMoa1511190.	NEJM
LABA	Stempel DA. Safety of Adding Salmeterol to Fluticasone Propionate in Children with Asthma. N Engl J Med. 2016 Sep 1;375(9):840-9. doi: 10.1056/NEJMoa1606356.	NEJM
LABA	Stempel DA. Serious Asthma Events with Fluticasone plus Salmeterol versus Fluticasone Alone. N Engl J Med. 2016 May 12;374(19):1822-30. doi: 10.1056/NEJMoa1511049.	NEJM
LABA	Study of Safety of Foradil in Patients With Persistent Asthma	ClinicalTrial.gov

ersetzt durch 2020

Anhang 10 Evidenztabellen Asthmaanfall

Anhang 10.1 SABA intermittierend vs. kontinuierlich: altergruppenübergreifend

Nr.	Referenz	Jahr	Charakteristika	Ergebnisse	AMSTAR-II-Score	Kommentar
15186	Camargo CA. Continuous versus intermittent beta-agonists in the treatment of acute asthma. Cochrane Database Syst Rev 2003(4):CD001115. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14583926.	2003	**Suchzeitraum:** bis 02/2011 New literature search run. 1 abstract added to 'studies awaiting classification' **Fragestellung:** effect of treatment with continuous vs. intermittent inhaled beta-agonist therapy in first 2 hours of ED treatment for acute asthma. **Population/ Setting** patients presenting to an ED (or equivalent) children or adult patients **Intervention/ Vergleich:** - continuous vs. intermittent inhaled beta-agonists - Continuous nebulisation defined: large-volume or small-volume nebuliser with infusion pump) or sufficiently frequent nebulisations delivered effectively continuous - co-interventions recorded Studientypen: RCTs (auch unverblindet)	Kinder: 1 Studie Erwachsene: 6 Studien Gemischte Population: 1 Studie **Ergebnisse der einzigen Studie mit Kindern (Khine 1996):** **Baseline:** - 2-18y - moderates-schweres Asthma - intermittent (IN) albuterol (0.15 mg/kg/dose every 30 min) vs. continuous (CN) albuterol (0.3 mg/kg/hr) for a maximum of 2 hours - Co-Medikation: Prednisolon **Hospitalisierung:** - kontinuierliche 8/35 (22%) vs. intermittie-rend 9/35 (26%) Symptome score: Khine: SMD 0.66 [0.18, 1.14], zugunsten kontinuierlich; n= 70 Tremor: (CN) 5/35 vs. (IN) 9/35; RR 0.56 [0.21, 1.49] **Gesamtauswertung** Milder-moderater Asthmaanfall: 3 Studien Schwerer Asthmaanfall: 5 Studien Co-interventions: in all studies **Kontinuierlich vs. Intermittierend** Admission to Hospital: 51/229 vs. 75/232; RR: 0.68 (95% CI: 0.5 to 0.9), 8 Studien; I^2=0% Subgruppenanalysen alle Altersgruppen: - less severe asthma: 7/60 vs. 7/60; RR: 1.12 (95% CI 0.4; 2.9); 5 Studien, I^2=0% - moderate-severe asthma: 44/169 vs. 68/172 ; RR: 0.64 (95% CI 0.5; 0.9) 3 Stu-dien, I^2=0% **Side Effects** AE: 1/142 vs. 5/150; RR 0.20 (95%KI 0.03, 1.55) 4 trials; Tremor: 25/150 vs. 32/157; RR: 0.81; 95% CI: 0.5; 1.3; 5 Studien, I^2=0% **Nausea and Palpitation:** reported in only one trial each; 0 vs. 2 **Kalium:** WMD: 0.02 (95% CI: -0.2; 0.2), 3 Studien, n= 206	critically low	

ersetzt

Anhang 10.2 Kurzwirkende Anticholinergika: Erwachsene

Nr.	Referenz	Jahr	Thema	Charakteristika des SR	Ergebnisse	AMSTAR-Score	Kommentar
26786	Kirkland SW. Combined inhaled beta-agonist and anticholinergic agents for emergency management in adults with asthma. Cochrane Database Syst Rev 2017; 1(1):CD001284. dx.doi.org/10.1002/14651858.CD001284.pub2. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28076656.	2017	SABA SAMA	**Suchzeitraum:** bis 07/2015 **Fragestellung:** effectiveness of combined inhaled therapy (SAAC + SABA) vs. SABA alone to reduce hospitalisations in adult patients presenting to the ED with an exacerbation of asthma **Population/ Setting:** - aged ≥ 16 y - ED or equivalent acute care setting with uncomplicated exacerbation of asthma **Intervention/ Vergleich:** - single or repeated doses: inhaled or nebulised SAAC +/- SABA - Control group: SABA +/- placebo - no limitations on co-interventions - no limitations on types of interventions received before presenting to ED **eingeschlossene Studientypen:** - RCTs - CCTs	n= 2724 , 23 Studien **Hospitalisierung:** Participants receiving combination inhaled therapy were less likely to be hospitalised than participants receiving SABA alone (RR 0.72, 95% CI 0.59 to 0.87; n = 2120; studies = 16; I^2 = 12%; moderate Datenqualität). **Relapse:** Participants who received combined inhaled therapy were less likely to return to the ED with worsening symptoms after discharge compared with those who received SABA treatment alone (RR 0.80, 95%CI 0.66; 0.98; n= 1180; studies= 5; I^2= 0%; moderate Datenquaität) **Adverse events**: Participants who received combination inhaled therapy were more likely to experience adverse events than those who received SABA agents alone (OR 2.03, 95% CI 1.28 to 3.20; n = 1392; studies = 11; I^2 = 14%; moderate Datenqualität) **>> zusätzliche Analysen der UAW (Kombination vs. SABA allein)** - dry mouth (OR 2.08, 95% CI 0.84; 5.12; n = 447; 5 studies; I^2= 54%) - tremor (OR 1.33, 95%CI 0.88; 2.01; n = 804; 5 studies; I^2= 0%) - anxiety (OR 0.82, 95%CI 0.31; 2.17; n = 564; studies = 2; I^2= 0%) - palpitation (OR 1.03, 95%CI 0.17; 6.06; n = 809; 5 studies; I^2= 79%) - nausea (OR 0.65, 95% CI 0.19; 2.17; n = 245; 3 studies; I^2 = 0%), - headache (OR1.46, 95%CI 0.3; 6.78; n = 247; 2 studies; I^2 = 13%) - blurred vision (OR 0.73, 95% CI 0.12; 4.50; n = 141; 1 study) - agitation (OR 2.90, 95% CI 0.11; 74.10; n = 62; 1 study)	high	- ausgeprägtes Verzerrungsrisisko in eingeschlossenen Primärstudien

ersetzt durch

Anhang 10.3 Kurzwirkende Anticholinergika: Kinder und Jugendliche

Versorgungsbereich: nicht spezifiziert

Teoh L. Anticholinergic therapy for acute asthma in children. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012;4.	
PubMed-Link	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22513916
AMSTAR 2 rating	gesamt: 13/16 (1x py; 2x n) kritische Kriterien: 6/7 (1x py)
Suchzeitraum	bis 04/2011
Ziel/ Fragestellung	determine the effectiveness of inhaled anticholinergic drugs (used alone) compared to a control or combination treatment in children over the age of two years with acute asthma.
Selektionskriterien	
Population/ Setting	• 2 - 18 years • acute asthma in all settings (ED, observation unit, in-patient, out-patient, general practice, home). • Asthma: physician diagnosed or satisfied the criteria established internationally
Intervention/ Vergleich:	• delivered by any means; nebulised or by metered dose inhalers with or without spacer devices, and with or without facemask. • all doses and dosing regimens: o Anticholinergics vs placebo. o Anticholinergics vs beta2-agonists. o Anticholinergics vs anticholinergics plus beta2-agonists. o Anticholinergics vs any other drugs or drug combinations.
Studientypen:	RCTs
Qualität der Evidenz	• review limited by the quality of existing data • clinical heterogeneity amongst trials • no pooling: divergent outcome measurements and different types of anticholinergic agents and bronchodilators • number (i.e. 6 trials) and size of studies pooled were small • limited data on hospital admissions.
Charakteristika der eingeschlossenen Studien	
Anzahl	6
Participants/ Setting	2-18y 2 Studien: emergency room 2 Studien: k.A. zum Setting 2 Studien: moderately severe asthma 1 Studie: any severity of acute asthma
Route/ Delivery	3 studies: nebulisers (face mask) 1 Studie: oxygen (8 litres/min) driven nebuliser 1 Studie: air (7 litres/min) driven nebuliser 2 Studien: holding chamber and MDI
Type of drug/ dosage	Calvo 1998: 3 groups • Salbutamol 100mcg (2 inhalations; total 200mcg/dose) 4 times in the 1. hour and 3 times in the subsequent hour at regular intervals • ipratropium bromide 20 mcg (2 inhalations; total 40 mcg/ dose) at the same time-points • combination salbutamol and ipratropium (equivalent doses; same time-points) • addition of inhaled salbutamol or OCS allowed where participants were deemed poor responders to therapy. Cook 1985: 3 groups • 0.025% (250mcg/mL) solution of ipratropium bromide • 0.5% (5000 mcg/mL) fenoterol solution • combination 0.025% (250 mcg/mL) ipratropium bromide and 0.5% (5000 mcg/mL) fenoterol. • fenoterol and ipratropium bromide solution were adjusted according age. Guill 1987: 3 groups • Atropine sulfate (0.05 to 0.1 mg/kg i.e. 500 to 1000 mcg/kg) • metaproterenol 5% (50,000 mcg/mL) • combination (5%metaproterenol and atropine sulfate). • metaproterenol adjusted to age and atropine sulfate adjusted to weight Ni 2003: 3 groups • 0.5% (5000 mcg/mL) salbutamol (0.25 to 1 mL i.e. 1250 to 5000 mcg) • 0.025% (250 mcg/mL) ipratropium bromide (0.25 to 1 mL i.e. 62.5 to 250 mcg) • combination salbutamol (0.25 to 1 mL i.e. 1250 to 5000 mcg) and ipratropium bromide (0.25 to 1 mL i.e. 62.5 to 250 mcg) • salbutamol and ipratropium bromide solution adjusted according age Van Bever 1994: 2 groups

Teoh L. Anticholinergic therapy for acute asthma in children. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012;4.	
	• Oxitropium bromide 200 mcg • fenoterol 200 mcg • Subsequently all patient received 400 mcg fenoterol in an open label study. Watson 1988: 3 groups • Ipratropium bromide 250 mcg • fenoterol 625 mcg • combination (ipratropium bromide 250 mcg plus fenoterol 625 mcg).
Measurements of outcomes	Definition of treatment failure varied between the studies • return visit to ED within 12 to 24 hours; IV treatment or admission to hospital • admission to hospital • IV therapy • No pedefined criteria Different symptome scores • TAL scale, pulmonary index (scale 0 – 12), clinical score (in-house 4-point scale)
Ergebnisse (keine Subgruppenanalysen für Schweregrad des Anfalls)	
Intervention	**anticholinergic agents vs beta2- agonists:**
treatment failure	ipratropium bromide more likely to have treatment failure compared to those on beta2-agonist (OR 2.36; 95% CI 1.02 to 5.47), 3 Studien, n=143; I²=0
hospital admission	Ipratropium vs. Beta-2-Agonisten (2/56 vs. 0/55) OR 5.34 (95% CI 0.24 to 121.0) n=111, 2 Studien Ipratropium oder Atropin sulfate vs. Beta-2-Agonisten (8/69 vs. 2/70) OR 5.50 (95%CI 1.11, 27.16) n= 139, I²=0%, 3 Studien
Symptome	kein Pooling erfolgt wurden in 4 Studien auf verschiedene Weise erhoben Zwei zeigten signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen, zwei zeigten keine. (keine Angabe, welche Gruppe besser war)
side effects	studies reported no significant differences in side effects between the participants. (keine Metaanalyse erfolgt)
Intervention	**anticholinergic agents vs anticholinergic agents + beta2-agonists:**
treatment failure	OR 3.67; 95% CI 1.41 to 9.50; I²=0%, n=144 i.e. those who received ipratropium alone were more likely to have treatment failure compared to those on combination therapy: 21/72 vs. 8/72
hospital admission	Ipratropium (2/56) vs beta2- agonist plus ipratropium (0/56) OR 5.69; 95% CI 0.25 to 128.5; n=112, 2 studies Atropine sulfate oder Ipratropium (8/69) vs atropine sulfate and metaproterenol oder beta2- agonist plus ipratropium (2/72) OR 5.90 (95%CI 1.20, 29.05) I²= 0%, n= 141, 3 Studien
Symptome	kein Pooling erfolgt Symptome wurden in 4 Studien auf verschiedene Weise erhoben. Zwei zeigten signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen, zwei zeigten keine. (keine Angabe, welche Gruppe besser war)
Side effects	All studies reported no significant differences in side effects between the participants. (keine Metanalyse erfolgt)

Versorgungsbereich Notaufnahme

Griffiths B. Combined inhaled anticholinergics and short-acting beta2-agonists for initial treatment of acute asthma in children. Cochrane Database Syst Rev 2013;8:CD000060.	
PubMed-Link	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23966133
AMSTAR 2 rating	gesamt: 13/16 (2x n; 1x py) kritische Kriterien: 6/7 (1x py)
Suchzeitraum	bis 04/2012
Ziel/ Fragestellung	determine whether the addition of inhaled anticholinergics to inhaled SABAs provides clinical improvement and affects the incidence of adverse effects in children with acute asthma exacerbations.
Selektionskriterien	
Population/ Setting	• 18 months to 18 years • presenting to ED with an acute exacerbation of asthma.
Intervention/ Vergleich	• Treatment group: single or repeated doses of nebulized or inhaled short-acting anticholinergics plus SABAs.

Griffiths B. Combined inhaled anticholinergics and short-acting beta2-agonists for initial treatment of acute asthma in children. Cochrane Database Syst Rev 2013;8:CD000060.	
	• Control group: single or repeated doses of nebulized or inhaled placebo plus SABAs.
eingeschlossene Studientypen:	RCTs
Charakteristika der eingeschlossenen Studien	
Anzahl	20 Studien, 24 comparisons.
Participants	3 studies with children < 18 months were included 1 of those studies reported data for the primary outcome and we tested whether inclusion of this study would unduly affect the analysis (unlikely, as mean age was 5.7 y).
Trial protocol/ dose regimen	• 2 studies: data subgrouped by severity • 1 study: 2 different dosing strategies • ipratropium bromide was anticholinergic agent; • one exception atropine (Guill 1987) • trials subgrouped to intensity of the anticholinergic protocol **single-dose protocol** • 6 trials (n= 570) • single dose of ipratropium bromide added to multiple (2-6) doses of SABAs every 20 to 30 minutes. **'multiple fixed-dose protocol'** • 16 intervention arms with (n= 2191) • ipratropium bromide administered at multiple fixed time points after trial began. • doses of ipratropium bromide: 120 mcg to 500 mcg and the • number of doses: 2 and 6 over 30 to 90 minutes. **'multiple flexible dose protocol'** • 2 studies (n= 84) • added a dose of anticholinergic to every SABA, leaving the number of inhalations determined by the child's need. **Calvo 1998** • fixed dose of ipratropium bromide (20 mcg) given up to 7 times in 2 h • Treatment stopped after clinical score dropped below predetermined threshold. **Guill 1987** • fixed dose of atropine sulfate (0.05 to 0.1 mg/kg) up to 3 times at 20-minute intervals. • Treatment was continued until symptoms were controlled or the subject was admitted to hospital.
Defining severity using admission rate	No baseline spirometric characteristic consistently reported across studies. insufficient lung function data provided to enable to determine the asthma severity of children at the start of trials. We ascertained asthma severity in 2 ways: • stratified severity using lung function or clinical score at baseline and used both the eligibility/ exclusion criteria and the severity reported by authors to confirm our assessment **Ergebnis des Rankings** • 8 studies were judged as 'severe' • 4 studies as 'moderate and severe' • 3 studies as moderate • 2 studie as 'mild and moderate ' • 1 study did not provide enough information to confirm the authors' judgment and was left unrated • control group event rate as a proxy for severity: • by the order of the admission rate of the control group, and divided into 3 groups: high, medium and low admission rates • Ranking of severity based on admission rate in the control group corresponded somewhat but not perfectly to ranking based on mean baseline %predicted FEV1 in the studies that reported it or authors' reports. • Ranking on admission rate permitted the inclusion of studies that did not use spirometry or did not report mean baseline % predicted FEV1. • ranking admission rate varied from 0 to 0.53. Studies from the multiple dose-fixed and single-dose protocols provided hospital admission data and were, therefore, ranked in this manner. **Ergebnis des Ranking:** 6 high admission, 6 medium admission rate, 6 low admission rate, 6 unable to rank because admission rates were not provided
Qualität der Evidenz	• Potential biases in 5/19 studies (primary outcome) • greater number of studies where the potential for bias unclear. • Sensitivity analysis for bias did not change the direction results for the primary outcome • Data from 2 unpublished studies were included in this review and sensitivity analysis

Griffiths B. Combined inhaled anticholinergics and short-acting beta2-agonists for initial treatment of acute asthma in children. Cochrane Database Syst Rev 2013;8:CD000060.	
	showed that removing them from the analysis did not impact significantly on the overall result for the primary outcome. • 18/20 were double blinded • possible limitations did not affect the strength or direction of results for primary outcome: quality of evidence high.
Ergebnisse	
hospital admission	SAMA+SABA 17/100 vs SABA+placebo 23/100; RR 0.73 (95%CI 0.63 to 0.85) I^2=0, n=2497, high quality, 19 RCTs) overall NNTB16 (95% CI 12 to 29).
	Severe asthma: 139/608 vs. 173/580; RR 0.73 (95%KI 0.61, 0.87) I^2= 0%, 8 Studien, n= 1188
	Moderate-severe asthma: 30/189 vs. 49/182; RR 0.60 (95%KI 0.41, 0.89) I^2= 0%, 4 Studien, n= 371
	Moderate asthma: 26/229 vs. 34/234; RR 0.77 (95%KI 0.49, 1.22), I^2= 0%, 3 Studien, n= 463
	Mild-moderate asthma: 23/186 vs. 24/172; RR 0.87 (95%KI 0.52, 1.47), I^2= k.A., 2 Studien, n= 158
	Mild asthma 6/60 vs. 4/57; RR 1.43 (95%KI 0.42, 4.79) 1 Studie, n= 117
relapse rate	children initially discharged from the ED during the follow-up period. RR 1.07 (95% CI 0.68; 1.68) I^2=0; n= 1389, moderate, 10 RCTs
tremor	SAMA+SABA less likely than SABA + Placebo RR 0.69 (95% CI 0.51 to 0.93) I^2=24%, n= 524, moderate, 9 RCTs).
nausea	SAMA+SABA less likely than SABA + Placebo RR 0.60 (95% CI 0.38; 0.95) I^2=0, n= 757, 7 RCTs, moderate
vomiting	RR 0.88 (95% CI 0.49; 1.56) I^2=0, 8 RCTs, n=1230, moderate

Versorgungsbereich stationär

Vezina K. Inhaled anticholinergics and short-acting beta(2)-agonists versus short-acting beta2-agonists alone for children with acute asthma in hospital. Cochrane Database Syst Rev 2014;7:CD010283.	
PubMed-Link	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25080126
AMSTAR 2 rating	gesamt: 15/16 kritische Kriterien: 7/7
Suchzeitraum	bis 11/2013
Ziel/ Fragestellung	• efficacy and safety of anticholinergics added to Beta-2- agonists as inhaled or nebulised therapy in children hospitalised for an acute asthma exacerbation. • investigate the characteristics of patients or therapy, if any, that would influence the magnitude of response attributable to the addition of anticholinergics
Selektionskriterien	
Population/ Setting	• children 1-18 years • hospitalised for an acute asthma exacerbation.
Intervention/ Vergleich:	• Intervention: nebulised or inhaled anticholinergics + SABA • Comparison: nebulised or inhaled SABA • Co-interventions: Systemic corticosteroids were anticipated and permitted, provided they were similar in the two groups.
Studientypen:	RCTs
Charakteristika der eingeschlossenen Studien	
Anzahl	7 (3 trials did not contribute data to review because reports were incomplete)
Participants	• 1 - 18 y (mean or median age in 3 studies was ≤ 5 y, in 1 study 6,5y) • gender ratio: 59% to 73% males. • 1 study: moderate to severe asthma symptoms at baseline (defined as requiring inhaled 2-agonists at a minimum of every 2 hours, having FEV1 of 25%- 80% of predicted or clinical asthma score of 3 - 9 (scale of 0- 10; higher indicating worse)) • other trials did not report asthma severity at baseline • no trials provided data that were stratified according to the severity of baseline airway obstruction.
Intervention drugs	proportion of participants who had received anticholinergics before randomisation: Important variability Goggin 2001:

Vezina K. Inhaled anticholinergics and short-acting beta(2)-agonists versus short-acting beta2-agonists alone for children with acute asthma in hospital. Cochrane Database Syst Rev 2014;7:CD010283.	
	• had received intensive ipratropium bromide before randomisation • mean of 5.9 doses (control group) and 6.0 doses (treatment group) Craven 2001: • 3/ 210 received anticholinergics in the ED before randomisation (all in the treatment group) Lew 1990; Rayner 1987; Storr 1986 • number of participants who received anticholinergics before enrolment was not reported **intervention drug and frequency** Craven 2001 • 250 µg ipratropium bromide every four hours, every six hours afterwards and then every eight hours, depending on the asthma care algorithm phase Goggin 2001 • 250µg ipratropiumbromide every 30 to 60 minutes initially, progressing to every two hours and then to every four hours as the participant improved clinically Rayner 1987 • 250 µg ipratropium bromide every eight hours Storr 1986 • 250 µg ipratropium bromide given within set limits at the discretion of the nursing staff
Co-Intervention	use of systemic corticosteroids was variable. Craven 2001; Goggin 2001 • all children received corticosteroids delivered intravenously or orally Rayner 1987 • 78% (control) and 74%(treatment) OCS Storr 1986 • systemic steroids 26% (control) and 28% (treatment) Rayner 1987; Storr 1986 • Intravenous aminophylline was used as a rescue therapy Craven 2001 • If clinical condition of a child was deteriorating, subcutaneous epinephrine (0.01 mg/kg, maximum 0.5 mg) was added as part of the rescue therapy.
Outcome	• duration of hospital stay: documented in 3 trials (n= 327) • serious adverse events: None of these trials reported • Other reported outcomes: o admission to the ICU, need for supplemental asthma therapy, time to SABA spaced at 4 hours or longer, relapse within 72 hours of discharge from the hospital, change from baseline in asthma severity measured as lung function, symptoms or clinical scores, adverse health effects and withdrawals
Qualität der Evidenz	• modest number of studies • Trials contributing most of the data were of high methodological quality. • 4 studies contributing data totaled only 472 children hospitalised for acute asthma. • large confidence intervals for all outcomes suggest that additional trials could change the conclusion. • paucity of trials prevented identification of subgroups (e.g. age, intensity of treatment, admission site) • evidence regarding safety profile of nebulised anticholinergics is insufficient.
Ergebnisse (keine Subgruppenanalysen für Schweregrad des Anfalls)	
length of hospitalisation	difference in combination of SAMA and SABA vs.SABA alone was not statistically significant, MD of -0.28 h (95%CI -5.07; 4.52) I2 = 0%, n=327, moderate, 3 RCTs
serious adverse events:	No trials reported information
admission to the ICU	No admission to the ICU was described (1 study)
relapse	No relapse was reported in the one study reporting onthese outcomes.
adverse health events	2 trials (n= 290 children) reported that no adverse health events were observed. (moderate, 2 RCTs)

Anhang 10.4 ICS: altersgruppenübergreifend

im Selbstmanagement

Kew KM. Increased versus stable doses of inhaled corticosteroids for exacerbations of chronic asthma in adults and children. Cochrane Database Syst Rev 2016(6):CD007524.	
PubMed-Link	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27272563.
AMSTAR-II-Rating	high
Suchzeitraum	bis 03/2016
Ziel/ Fragestellung	effectiveness and safety of increased vs. stable doses of ICS as part of a patient-initiated action plan for home management of exacerbations in children and adults with persistent asthma
Selektionskriterien	
Population/ Setting	• adults and children with asthma exacerbation (defined by GINA 2015) • diagnosis of asthma: confirmed by a physician • stable dose of ICS for a minimum of two weeks before enrolment. • studies with participants with continuous daily OCS excluded
Intervention/ Vergleich	• continuing stable daily maintenance dose vs. increasing daily dose of ICS as part of an asthma exacerbation action plan. • at home or shortly after the onset of symptoms • co-interventions such as LABA, LTRA and other asthma medications were permitted (dose unchanged throughout study) • allowance of increased SABA during exacerbations • SABA and short courses of systemic CS allowed as rescue medications.
eingeschlossene Studien-typen:	RCTs
Charakteristika der eingeschlossenen Studien	
Anzahl	8 Studien (3 bei Kindern)
Participants	n= 1669 • age range in paediatric studies ranged from 3 - 18 y • Baseline asthma severity: stated in just two studies as mild - moderate (1x Kinder)
Trial protocol/ dose reg-imen	• Run-in Phase in allen Studien (3 Wo-2 Mon) • paediatric studies did not report mean maintenance ICS dose at baseline • follow up: 6 Mo-4 Weeks • participants required to be at stable dose of ICS at randomisation, with dose of ICS in-creased at onset of an asthma exacerbation, compared with placebo. • mean ICS dose achieved during exacerbations: 160 to 500 mcg/d in 2 paediatric studies; 1 paediatric study: mean dose achieved not reported, although maximum dose achieved was 1600 mcg/d.
Action plan activation	• All studies provided clear criteria for asthma action plan activation. • minimum time elapsed between onset of asthma deterioration and initiation of increased ICS dose varied from immediate use of study inhaler as a rescue treatment to 24h/ 48h
Concomitant treatment	• all studies, baseline co-interventions for asthma were continued, provided that the dose re-mained unchanged throughoutthe study period. • 4 studies permitted the use of LABA, and 2 studies explicitly stated that patientsrequiring LABA before study entry were excluded
Qualität der Evidenz	• In general, all trials were of high methodological quality and had low risk of bias • confidence in the evidence across outcomes was moderate or low, meaning that true effects may be substantially different from pooled estimates
Ergebnisse	
Treatment failure - need for systemic corticoster-oids (ITT)	increased ICS dose vs. Placebo during an exacerbation: OR 0.89 (95% CI 0.68; 1.18; n = 1520; 7 studies; I2 = 0%, Datenqualität: moderate)
	Findings of tests for subgroup differences in age, time to treatment initiation, maintenance ICS dose and exacerbation ICS dose were all non-significant.
	Kinder: 0.93 (95%CI 0.61, 1.41), 3 Studien, I^2= 3%, keine Fallzahl angegeben
Asthma exacerbations requiring rescue systemic CS (modified ITT analy-sis)	OR 0.84 (95%CI 0.54 to 1.30) n = 766; 7 studies; I2 = 42%; alle Altersgruppen
Serious adverse events	Participants assigned to an increased ICS dose following onset of an asthma exacerbation did not have significantly more serious adverse events (OR 1.69, 95%CI 0.77 to 3.71; n = 394; 2 studies)
Non-serious adverse events	Taking increased ICS did not significantly increase the odds of having any non-serious adverse event (OR 2.15, 95% CI 0.68 to 6.73; n = 142; 2 studies) compared with keeping the dose stable.

In der Notaufnahme

Edmonds ML. Early use of inhaled corticosteroids in the emergency department treatment of acute asthma. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012;12.	
PubMed-Link	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23235589
AMSTAR 2 rating	moderate
Suchzeitraum	bis 09/2012
Ziel/ Fragestellung	determine effect of ICS therapy on outcomes in the ED treatment for acute asthma.
Selektionskriterien	
Population/ Setting	• paediatric or adult patients presenting to an ED or its equivalent. • Studies of young children (< 2 yr) with bronchiolitis or viral-induced wheeze excluded.
Intervention/ Vergleich:	1. ICS vs placebo: i) with concomitant systemic corticosteroids in both groups; ii) with no concomitant systemic corticosteroids in either group; 2. ICS vs systemic corticosteroids.
Studientypen:	RCTs
Charakteristika der eingeschlossenen Studien	
Anzahl	32 Studien
Participants/ Setting	• ICS vs. placebo, 13 studies involved children • ICS vs. systemic corticosteroid, 8 involved children
Route/ Delivery	• ICS administered early in ED treatment; usually at time of first beta2-agonist treatment • Doses ranged from low (BDP 200 µg) to very high (flunisolide 18 mg) • via nebuliser or MDI with spacer in paediatric studies
Type of drug/ dosage	• 20 studies: compared ICS vs. placebo • 7 studies: ICS vs. placebo with both groups receiving systemic corticosteroid • 13 studies: ICS vs. placebo with systemic corticosteroid withheld from both treatment group • 14 studies: ICS vs. systemic corticosteroid
Measurements of outcomes	• different time points • criteria for admission and timing of admission decisions, varied among trials
Qualität der Evidenz	• randomisation was variable and less than half of the 32 studies were judged as low risk of bias. • 59% of trials unclear, 6% high risk of selection bias • 75% of trials low risk of performance and detection bias (while 4 were high risk) • Overall evidence was of moderate quality
Ergebnisse	
Intervention	**Inhaled corticosteroids versus placebo**
hospital admission	95/484 vs. 150/476; OR 0.44 (95%CI 0.31; 0.62) 12 studies; n = 960; I² = 27%, Datenqualität low (keine Differenzierung der Begleitmedikation)
Subruppen	Kinder: 70/295 vs. 95/288; OR 0.52 (95%CI 0.33; 0.80) 7 studies, n=583, I²= 52% (keine Differenzierung der Begleitmedikation)
	Erwachsene: OR 0.35 (95%CI 0.20; 0.60) 5 studies; n=377, I²=0% (keine Differenzierung der Begleitmedikation)
	jeweils mit systemischen CS als Begleitmedikation: 83/221 vs. 110/212; OR 0.54 (95%CI 0.36; 0.81) I²=52%, n=433, 5 Studien (keine Differenzierung des Alters)
	jeweils ohne systemische CS als Begleitmedikation: 12/263 vs. 40/264; OR 0.27 (95%CI 0.14; 0.52), I²=0%, n=527, 7 Studien (keine Differenzierung des Alters)
	high- vs. low-dose analysis: indicated that a significant effect was obtained in favour of ICS in both subgroups. high-dose: OR 0.51; 95% CI 0.35; 0.74; 8 studies; n= 775 high-dose therapy: defined as ≥2 mg of BDP equivalent dosing low-dose: OR 0.20; 95% CI 0.08; 0.49; 4 studies; n= 185
Clinical score	At 3-4h: modest, statistically significant difference favouring ICS (SMD 0.33; 95% CI 0.05; 0.62; 4 studies; N = 198; I²= 0%) At 1-2h: no benefit from ICS with regard to clinical scores (SMD - 0.34; 95% CI -0.60; -0.07; 4 studies; N = 176)
Adverse effects	• 6 studies: no significant adverse effects of treatments • 8 studies: not report any adverse effect data

Edmonds ML. Early use of inhaled corticosteroids in the emergency department treatment of acute asthma. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012;12.	
	• 5 studies: a number of minor adverse events, with no significant differences between groups • 1 study: increase in hypokalaemia in treatment group over 1. hour of treatment, although difference was small. • few data in two pre-specified outcomes of nausea/vomiting, tremor: no significant differences found between groups
Intervention	**Inhaled corticosteroids versus systemic corticosteroids**
hospital admission	44/359 vs. 73/404; OR 0.56 (95% 0.25 to 1.24) 10 studies; N = 763, I2= 61%, Datenqualität low; 10 Studien (8 paediatric studies (n = 595), 2 adults (n = 168)

Nach der Notaufnahme

Edmonds ML. Inhaled steroids for acute asthma following emergency department discharge. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012;12.	
PubMed-Link	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23235590
AMSTAR 2 rating	moderate
Suchzeitraum	Bis 09/2012
Ziel/ Fragestellung	• effectiveness of ICS therapy on outcomes in treatment of acute asthma following discharge from ED. • quantify effectiveness of ICS therapy on acute asthma following ED discharge, when used in addition to, or as a substitute for, OCS
Selektionskriterien	
Population/ Setting	• adults or children discharged from ED or equivalent • studies of young children (< 2 yr) with bronchiolitis were excluded
Intervention/ Vergleich:	1. ICS + OCS vs OCS alone 2. ICS vs. OCS • ICS administration: by MDI, other inhaler or nebuliser • co-interventions permitted (IM CS, be-ta2agonists, ipratropium, theophylline, antibiotics, and/ or anti-histamines). • co-interventions recorded or requested from authors directly
Studientypen:	RCTs or quasi-RCTs
Charakteristika der eingeschlossenen Studien	
Anzahl	12 Studien,
Participants	7 on adults; 5 on children.
Intervention drugs	3 studies compared ICS + OCS to OCS alone • adolescents or adults • ICS administered in intervention group for 20 - 24 days. • fixed-dose 5- to 7-day course of oral prednisone (both groups) • Co-interventions: various inhaled beta2-agonists; theophylline, ipratropium bromide and long-gacting beta2-agonists 9 studies compared ICS alone to OCS alone • 5 only on children; 4 only on adults. • 7/9 studies: high-dose ICS compared to tapering doses of OCS • 2 studies compared high-dose ICS to fixed dose OCS • 6 studies, a 7-day course of both treatments was administered. • 1 study, ICS for 16 days compared with 16 days of treatment with a tapering dose of OCS and in another study similar treatment regimens were given for 14 • 1 study, 24 days of ICS compared to 8 days of OCS (tapered) • Co-interventions: various inhaled beta2-agonists in all studies. • concurrent medications allowed: theophylline, ipratropium bromide and long-acting beta2-agonists
Qualität der Evidenz	• Overall, methodological quality high. • Most trials: double-blind, placebo controlled, using concealment of allocation. • several trials in the OCS versus ICS comparison did not record relapse rates or admission rates as outcomes, decreasing the power of this review to detect differences between the groups in this outcome. • definition of relapse varied between trials.
Ergebnisse	
Intervention	**ICS + OCS vs OCS alone**
Asthma relapse 7-10-day (keine Subgrupenanalysen für Alter)	7-10d: 43/455 vs. 57/454; OR 0.72 (95%CI 0.48; 1.10) 3 studies; n= 909, I²= 0%) 20-24d: 46/455 vs. 64/454; OR 0.68 (95%CI 0.46; 1.02) I2= 0%, 3 studies; n = 909; Datenqualität: high).

Edmonds ML. Inhaled steroids for acute asthma following emergency department discharge. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012;12.	
Hospital admission	9/404 vs. 9/401; OR 0.99 (95% CI 0.39; 2.52) I^2=0%, 2 studies; n = 805; Datenqualität: moderate)
Quality of life	7-10d: 20-24d: MD 0.19 (95%CI -0.01; 0.39), I^2= 49%, 2 Studien, n= 613 20-24d: MD 0.33 (95% CI -0.36; 1.01); I2 = 88%, 2 Studien, n= 559
Asthma symptoms	7-10d: no statistical difference between the groups (I2 = 79%) 20-24d: Ergebnisse weisen in unterschiedliche Richtungen, starke Heterogenität, MD bleibt jeweils < 0.5
Side effects	hoarseness 7-10d: OR 0.88 (95%CI 0.53; 1.46) I2 = 25%, 2 studies; n = 612 hoarseness 20-24d: OR 0.60 (95% CI 0.36; 1.01) I2 = 55%, 2 studies; n = 596 sore throat 7-10d: OR 0.73 (95% CI 0.43 to 1.24), I2 = 0% 2 studies; n = 612 sore throat 20-24d: OR 0.64 (95%CI 0.35 to 1.16) I2 = 64%, 2 studies; n = 596
Intervention	**ICS alone vs OCS alone**
Asthma relapse 7-10-day	7-10d: 53/343 vs. 53/341; OR 1.0 (95% CI 0.66; 1.52)I^2= 0%; 4 studies; N = 684; Datenqualität moderate)
Hospital admission	0/130 vs. 1/124; OR 0.31 (95% CI 0.01 to 7.95) 3 studies; N = 254; Datenqualität: moderate
Quality of life	7-10d: SMD 0.14 (95% CI -0.12 to 0.40) I^2= 20%, 2 studies; N = 231
Asthma symptoms/ Side effects	insufficient and varied reporting; the rate of side effects appeared low and balanced in each study.

ersetzt durch 4. Auflage, Version 1 am 7. [illegible] 020

Anhang 10.5 OCS: altersgruppenübergreifend

Nr.	Referenz	Jahr	Thema	Charakteristika des SR	Ergebnisse	AMSTAR-II-Score	Kommentar
28898	Ganaie MB. Patient- and parent-initiated oral steroids for asthma exacerbations. Cochrane Database Syst Rev 2016; 12(12):CD012195. dx.doi.org/10.1002/14651858.CD012195.pub2. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27943237.	2016	OCS	**Suchzeitraum:** bis 05/2016 **Fragestellung:** effectiveness and safety of patient- or parent-initiated OCS for adults and children with asthma exacerbations **Population:** - Erwachsene (≥ 18); Kinder (≥ 5) - Diagnose Asthma (by clinician according to validated national or international guidelines) **Intervention/ Vergleich:** - any patient- or parent-initiated OCS with placebo, normal care, an alternative active treatment plan (e.g. doubling the dose of inhaled steroids) or identical personalised asthma exacerbation management plan without patient- or parent-initiated OCS - OCS (any dose or duration) could be combined with other measures for the management of an exacerbation (e .g. personalised asthma action plan, increased use of reliever inhaler) provided that the measure was not part of the randomised treatment. - separate comparisons for each type of comparator **Studientypen:** - RCTs	**keine Ergebnisse identifiziert**	**high**	zitiert bei Kindern
28896	Normansell R. Different oral corticosteroid regimens for acute asthma. Cochrane Database Syst Rev 2016(5):CD011801. dx.doi.org/10.1002/14651858.CD011801.pub2. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27176676.	2016	OCS	**Suchzeitraum:** bis 04/2016 **Fragestellung:** efficacy and safety of any dose or duration of OCS versus any other dose or duration of OCS for adults and children with an asthma exacerbation **Population**: - Kinder und Erwachsene - jeglicher Schweregrad **Setting:** - ambulant/ Notaufnahme/ stationär **Intervention/ Vergleich:** - co-interventions (z.B. nebulised SABA) möglich - intravenous or intramuscular steroid therapy before commencing OCS möglich (not part of the randomised treatment and this route of administration had ceased before randomisation) **eingeschlossene Vergleiche:** - longer vs. shorter course of prednisolone (3 RCT) - higher vs. lower dose of prednisolone (4 RCT)	**Erwachsene:** **Re-admission to hospital** - longer vs. shorter course of prednisolone: OR 1.35 (95%CI 0.38 to 4.79) n = 142; N = 4; I2 = 0%, Datenqualität low: Präzision, Indirektheit); - prednisolone (50 mg once daily for 5 days) vs. dexamethasone (16 mg daily for 2 days): OR 0.35 (95% CI 0.04 to 3.47) N= 1, n = 200, Datenqualität: very low: Präzision (-2), RoB). **Asthma symptoms** - keine MA: in mehreren kleinen Studien mit verschiedenen, häufig nicht validierten Instrumenten, zu unterschiedlichen Zeitpunkten erfasst - 3 Studien zitiert (S. 21/109) **Serious adverse events.** - none of the studies in adults specifically reported this outcome. **New exacerbation during post-treatment follow-up period**	high	- SR wenig aussagekräftig - Fragestellung sehr breit formuliert - diverse Interventionen eingeschlossen - Exazerbationen mit verschiedenen Methoden erfasst und ausgewertet **Frage an die Autoren:** - sind ausgewählte Interventionen interessant? - sollen die vom CR identifizierten Primärstudien diskutiert

Nr.	Referenz	Jahr	Thema	Charakteristika des SR	Ergebnisse	AMSTAR-II-Score	Kommentar
				- longer course of prednisolone vs. shorter course of dexamethasone (6 RCT) - tapering vs. non-tapering course of prednisolone (3 RCT) - long- vs. short-tapering course of prednisolone (1 RCT) - long vs. short course of dexamethasone (1 RCT) **Studientypen:** - RCTs, auch unverblindet - crossover trials excluded	- von 4 Studien (n=96) mit unterschiedlichen Interventionen berichtet - hohes Verzerrungsrisiko **All adverse events/side effects** - not frequently reported by the included studies - when they were reported, benefit of one regimen over another was not generally shown. **Kinder:** **re-admission to hospital** - higher vs. lower dose of prednisolone: 3 studies - longer vs. shorter course of prednisolone: 1 study - longer vs. shorter course of dexamethasone: 1 study >> insgesamt nur 9 events, Interventionen heterogen: keine MA erfolgt **Asthma symptoms at end of steroid course** - Interventionen, Symptomerfassung heterogen (s. S. 18f.) **Serious adverse events**. - 5 studies; n= 695: reported there were no serious adverse events. **Exacerbation requiring a visit to a healthcare provider:** - longer (9/48) vs. a shorter course (5/52) of dexamethasone: OR 2.17 (95%CI 0.67; 7.01) n= 100, 1 study, - prednisolone (39/475) vs. dexamethasone (49/506): OR 0.85, 95% CI 0.54; 1.34) n = 981; I2 = 0%; 4 studies **All adverse events/side effects** - all AE were not frequently reported by the included studies, and when they were reported, benefit of one regimen over another was not generally shown		werden? nicht zitiert, es sollen keine einzelnen Wirkstoffe empfohelen werden
28899	Kirkland SW. Intramuscular versus oral corticosteroids to reduce relapses following discharge from the emergency department for acute asthma. Cochrane Database Syst Rev 2018; 6(6):CD012629. dx.doi.org/10.1002/14651858.C	2018	OCS vs. i.m. CS	**Suchzeitraum:** bis 03/2018 **Fragestellung:**examine the effectiveness and safety of a single dose of intramuscular (IM) corticosteroids provided prior to discharge compared to a short course of OCS in the treatment of acute asthma patients discharged from an ED or equivalent acute care setting. **Population:** - children or adults presenting to a hospital ED - uncomplicated exacerbation of asthma (with no coexisting complications e.g. no pneumonia, pneumothorax, etc.). **Setting:** - treated and discharged from the ED or other urgent care/ acute care setting **Intervention/ Vergleich:**	9 Studien, n= 804 **Relapse:** no difference in proportion of patients who relapsed between participants receiving IM CS versus OCS (RR 0.94, 95%CI 0.72 to 1.24; 9 studies, 804 participants = 804; I^2 = 0%, Datenqualität: low) >> Subgruppenanalysen Alter: - paediatric (RR 0.86, 95% CI 0.48 to 1.53; 4 studies, n= 245; I^2 = 0%) - adult (RR 0.97, 95% CI 0.71 to 1.33; 5 studies, n= 559; I^2 = 0%) **SAE:** participants relapsing and requiring hospitalisation or ICU admission by 14-day follow-up (RR 1.43, 95% CI 0.33 to 6.16; 1 study, n= 141)	high	noch nicht zitiert, Frage an LL-Gruppe erfolgt

Nr.	Referenz	Jahr	Thema	Charakteristika des SR	Ergebnisse	AMSTAR-II-Score	Kommentar
	D012629.pub2. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29859017 .			- single dose of IM corticosteroids given prior to discharge versus a short course (1-4 days) of OCS - no restrictions on the type of co-interventions participants could receive (e.g. beta-agonists, systemic CS or ICS, anticholinergics, theophylline, compounds, antihistamines) **eingeschlossene Studientypen:** - RCT **Subgruppenanalysen für primären EP:** - Alter - 10 days post-discharge - Schweregrad der Exazerbation - Co-Intervention (nicht durchgeführt)	**AE:** RR 0.83 (95% CI 0.64 to 1.07) 5 studies, n= 404; I² = 0%; Datenqualität: low - nausea/vomiting: RR 0.56, 95%CI 0.09; 3.59; 3 studies, n= 320; I² = 58%; - insomnia: RR 1.74 (95% CI 0.61; 4.97) 1 study, n= 171; I² = 0%; - personality changes: RR 0.82 (95%CI 0.56; 1.19) 1 study, n= 30; I²= 0% - pain: RR 1.75, 95% CI 0.32; 9.66) 2 studies, n= 181, I² = 8%; - swelling: RR 4.76 (95% CI 0.57 to 39.84) 2 studies, n= 180; I² = 0% - redness: RR 13.50 (95% CI 0.77 to 235.63) 2 studies, n= 175 I² = 0%) **Symptome**: heterogen erfasst und ausgewertet - Symptom persistence: RR 0.41 (/95% CI 0.14; 1.20) 3 studies, n= 80; I² = 44%; Datenqualität: low)		
15200	Rowe BH. Corticosteroids for preventing relapse following acute exacerbations of asthma. Cochrane Database Syst Rev 2007(3):CD000195. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17636617 .	2007	OCS nach Entlassung: altersgruppenübergreifend	**Suchzeitraum:** bis 10/2006 **Fragestellung** effect of any form of corticosteroids (IM, oral, inhaled) for the treatment of asthmatic patients discharged from an acute care setting (that is, usually the ED) following the assessment and treatment of an acute asthmatic exacerbation **Population** • Alle Altersgruppen • presenting to an ED or other acute care setting were considered for inclusion in the overview **Intervention/ Vergleich:** • corticosteroids (oral, IM, or inhaled) or placebo • comparing two types of corticosteroids	**Allgemeines:** • 7 studien • severity of exacerbation: not determined from studies • co-interventions: theophylline, beta2-agonists, anticholinergics; • none of the studies provided ICS agents at discharge; • use of ICS prior to the exacerbation was variable • duration of the OCS intervention varied from 3- 10d CS vs. Placebo **Relapse to Additional Care** at 7 to 10 days: 11/174 vs. 27/15; RR 0.38 (95% CI 0.20; 0.74), I²= 0%, 5 Studien *Subgruppenanalysen:* OCS (8/127) vs. Placebo (19/129); RR 0.44 (95% CI 0.21; 0.94) I.m. CS (3/47) vs. Placebo (9/42): RR 0.30 (95%CI 0.08; 1.09) hospitalizations 5/111 vs. 14/99 (RR 0.35; 95% CI 0.13 to 0.95), I²= 0%, 4 Studien **Side Effects** reported as being “rare” in most studies CS (17/32) vs. Placebo (15/60); RR 0.96 (95%CI 0.53; 1.74) I² = 75.5%, 2 Studien	low	zitiert

ersetzt durch 2020

Anhang 10.6 Systemische Corticosteroide in der Notaufnahme: altersgruppenübergreifend

Nr.	Referenz	Jahr	Charakteristika	Ergebnisse	AMSTAR-II-Score	Kommentar
29148	Rowe BH. Early emergency department treatment of acute asthma with systemic corticosteroids. Cochrane Database Syst Rev 2001; 70(1):CD002178. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11279756.	2001	**Suchzeitraum:** bis 01/1999; update search in September 2002 did not yield any further trials **Fragestellung** determine the benefit of treating patients with acute asthma with systemic corticosteroids within an hour of presenting to the emergency department **Population** • any age (adults, children > 2 years or combined) • presenting to ED **Intervention:** IV, IM or oral corticosteroids early (< 1 hour) **Vergleich:** Placebo	**Allgemeines** 6 (55%) adult, 5 (45%) pediatric patients severity of asthma at presentation: poorly documented systemic CS prior exacerbation: excluded from 5 studies oral (N = 3), intravenous (N = 7) or intramuscular (N = 1) steroids as a single therapy early in the ED of steroids varied; all protocols defined “early” (30-45 minutes post arrival) Different co-interventions: beta2-agonist, Theophylline, Corticosteroids vs. Placebo **Admission:** 159/426 vs. 209/4018; OR 0.50 (95% CI: 0.31, 0.81) 11 Studien (N); I²=48% *Subgruppen- /Sensitivitätsanalysen:* Children: OR: 0.40 (95% CI: 0.17; 0.94) N=6, I²=63% *oral:* 84/151 vs. 111/140 OR 0.24 (95% CI: 0.11; 0.53) N=4 (Kinder), I²=26% *intraveneous:* 71/ 263 vs. 93/266; OR 0.68 (95% CI: 0.39; 1.21), I²= 50%, N=7 (Kinder und Erwachsene) **Adverse Reactions:** Nausea: 3/86 vs. 6/82; OR 0.48 (95% CI: 0.1 to 2.4) N = 5; I²=13% Tremor: 29/139 vs. 31/130; OR 0.82 (95% CI: 0.45 to 1.48) N = 3; I²=0% Headache: 4/67 vs. 4/67; OR 1.04 (95% CI: 0.26 to 4.2) N = 2; I²=0%	low	zitiert

Anhang 10.7 Corticosteroide bei hospitalisierten Erwachsenen

Nr.	Referenz	Jahr	Charakteristika	Ergebnisse	AMSTAR-II-Score	Kommentar
29147	Manser R. Corticosteroids for acute severe asthma in hospitalised patients. Cochrane Database Syst Rev 2001; 47(1):CD001740. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11279726.	2001	**Fragestellung:** determine whether higher doses of systemic CS (oral, intravenous or intramuscular) are more effective than lower doses in management of patients with acute severe asthma requiring hospital admission. **Population/ Setting:** Adults (16- 65y) acute severe asthma (defined by history, doctor’s diagnosis, response to initial treatment, spirometry or PEF) patients on pre-existing oral or inhaled CS	- 9 Studien eingeschlossen - similar co-interventions: inhaled beta-agonists, oxygen, and i.v. or oral theophylline. In one studie s.c. adrenaline used during first hour of treatment - 2 studies included:ICS, remainder of studies did not comment on the use of ICS - 2 studies: excluded patients with regular OCS if >10 mg/d Length of stay L or M vs H: no statistically significant difference pooled WMD was 0.36 (-0.17 to + 0.89) **Respiratory failure** 4 Studien: nicht untersucht 3 Studien: keine Fälle berichtet	critically low	

Nr.	Referenz	Jahr	Charakteristika	Ergebnisse	AMSTAR-II-Score	Kommentar
			included **Intervention/ Vergleich:** (1) Low vs. medium dose corticosteroids; (2) Medium vs. high dose corticosteroids; (3) Low vs. high dose corticosteroids. **Definition der Dosierungen:** Low: ≤ 80 mg (MP) or 400 mg (HC) or 100 mg (P). Medium: > 80 mg (MP) or 400 mg (HC) or 100 mg (P) and ≤ 360 mg (MP) or 1800 mg(HC) or 450 mg (P). High: > 360 mg (MP) or 1800 mg (HC) or 450 mg (P). Studientyp: RCTs	1 Studie: patient in medium dose group required ICU and was excluded from analysis **Symptom scores** 1 study presented data on symptom scores (VAS (100mm= no symptoms, 0 mm = maximum symptoms) to assess dyspnoea and found no significant differences between the groups at 24 hours or on day 12. Adverse events: 4 studies: no specific comment on side effects 3 studies: stated that there were no serious side effects 1 study: 1 patient in the lower dose group developed blee-ding duodenal ulcer and another patient in the same group developed a transient sinus tachycardia 1 study: 1 patient in low dose group (history of psychiatric illness) developed acute delirium however neuroleptic medication had been inadvertently stopped on admission **Hyperglykämie** 1 study: 1 patient in the high dose group, with known glucose intolerance developed severe hyperglycemia requiring prolonged insulin treatment 5 studies: no significant differences found between high and low dose groups in terms of blood glucose levels (insufficient data for quantitative analysis)		

Anhang 10.8 Corticosteroide bei hospitalisierten Kindern und Jugendlichen

Nr.	Referenz	Jahr	Charakteristika	Ergebnisse	AMSTAR-II-Score	Kommentar
29145	Smith M. Corticosteroids for hospitalised children with acute asthma. Cochrane Database Syst Rev 2003(2):CD002886. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12804441.	2003	Suchzeitraum: unklar Fragestellung: clinical outcomes of children treated with corticosteroids when hospitalised with severe acute asthma. The two spe-cific objectives are: 1. Systemic corticosteroids (oral, i.v., i.m.) vs. placebo; 2. Systemic corticosteroids with ICS Population • 1-18 y • severe acute asthma: defined by history, doctor's diag-nosis, response to initial treatment, spirometry or PEF • patients on pre-existing OCS not included. Intervention oral, inhaled, intravenous or intramuscular corticosteroids Vergleich: Placebo oder ICS	Allgemeines: 7 Studien; 3 Studien: OCS; 4 Studien: i.v. CS **Systemic corticosteroids vs. Placebo** **Length of stay (hours)** MD -8.75 (95%KI -19.23, 1.74) n=142, 3 Studien, zugunsten systemischer CS **Relapse rate following discharge:** Connett 1994 (n=70) and Storr 1987 (n=140): no re-referrals with acute asthma in the two weeks following the study treatment. Ho 1994 (n=58): did not find exacerbations in either group in the one week following the treatment. Younger 1987 (n=45): treatment group less likely to relapse within 4 wk and although this result is not significant it is extremely close to significance (OR 0.19; 95%CI: 0.03 to 1.01). Gleeson 1990's(n= 39): treatment group less likely to re-lapse within 3 months (OR 0.19; 95%CI: 0.05 to 0.76). >> combined effect OR 0.19 (95% CI: 0.07 to 0.55) **Systemic corticosteroids vs. ICS** Matthews 1999 (n=46): severity of shortness of breath de-creased more in the patients who received budesonide than those receiving prednisolone WMD -0.77 (95% CI: -1.34; -0.20).	low	zitiert

Anhang 10.9 Evidenztabellen Asthmaaktionsplan: Erwachsene

Nr.	Referenz	Jahr	Thema	Charakteristika des SR	Ergebnisse	AMSTAR-Score	Kommentar
28897	Gatheral TL. Personalised asthma action plans for adults with asthma. Cochrane Database Syst Rev 2017; 4(4):CD011859. dx.doi.org/10.1002/14651858.CD011859.pub2. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28394084 .	2017	Aktions-plan	**Suchzeitraum:** bis 09/2016 **Fragestellung:** evaluate the effectiveness of PAAPs used alone or in combination with education among adults with asthma **Population/ Setting:** - ≥ 18y - asthma determined by clinician in accordance with validated national/ international guidelines - participants with other respiratory comorbidities excluded **Intervention/ Vergleich:** 1. PAAP alone vs. no PAAP 2. PAAP + education intervention vs. education alone PAAP: - any written plan, enables people with asthma to recognise when symptoms are worse and that sets out actions to be taken if asthma control should deteriorate - must include: specific instructions for patients regarding changes to reliever and controller, ways that OCSs should be used if needed and when and how healthcare services can be accessed. - Thresholds for action: defined on symptoms or PEF	**Allgemeines:** - 15 Studien (8 in MA einbezogen) - 11 Studien: PAAP vs. No PAAP - 4 Studien: PAAP + education vs. education alone - mean participant age range 22 - 49 y - asthma severity: mild to severe/high risk - concomitant medications: infrequently reported *Educational components:* - generalised asthma education - 3x 90-minute by asthma nurse (pathophysiology, role and side effects of medication, allergic/ non-allergic triggers, symptoms indicating impending exacerbation) - 45-minute discussion with visual aids provided by the treating physician on the topic of asthma pathophysiology - educational component on the topic of 'all asthma medications' **PAAP vs no PAAP** **No participants reporting ≥ exacerbation requiring ED-visit or hospitalisation:** 50/629 vs. 62/756; OR 0.75 (95%CI 0.45; 1.24), I²=17%, 5 Studien, low quality **Asthma symptom scores:** MD -0.16 (95%CI -0.25; -0.07), n= 141, 1 Studie, low quality **SAE:** 3/61 vs. 1/64; OR 3.26 (95% CI 0.33; 32.21) n=125; 1 study **Quality of life:** MD 0.18 (95% CI 0.05; 0.30) zugunsten PAAP; I²=61%, 3 Studien, n=441, low quality **No participants reporting ≥ 1 exacerbation requiring systemic CS**: 168/486 vs 199/650; OR 1.45 (95% CI 0.84; 2.48), 3 Studien, I²=50%, very low quality **Days lost from work/study:** MD -6.20 (95% CI -7.32; -5.08), zugunsten PAAP, n= 74, 1 Studie, low quality **PAAP + education vs education alone** **No participants reporting ≥ exacerbation requiring ED-visit or hospitalisation**: OR 1.08 (95% CI 0.27 to 4.32) n= 70; 1 study, very low quality **Asthma symptom scores:** MD -0.10 (95% CI -0.54; 0.34) n= 70; 1 study, low quality **SAE:** No studies reported data for this outcome. **Quality of life:** MD 0.13 (95%CI -0.13 to 0.39) n= 174; 1 study, low quality **No participants reporting ≥ 1 exacerbation requiring systemic CS:** **Days lost from work/study:** No studies reported data for this outcome	high	zitiert

Anhang 10.10 Magnesiumsulfat inhaliert: altersgruppenübergreifend

Nr.	Referenz	Jahr	Charakteristika des SR	Ergebnisse	AMSTAR-II-Score	Kommentar
28901	Knightly R. Inhaled magnesium sulfate in the treatment of acute asthma. Cochrane Database Syst Rev 2017; 11(11):CD003898. dx.doi.org/10.1002/14651858.CD003898.pub6. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29182799.	2017	**Suchzeitraum:** bis 09/2017 **Fragestellung:** determine the efficacy and safety of inhaled MgSO4 administered in acute asthma. **Population:** - all ages - any reasonable diagnosis **Intervention/ Vergleich:** 1. inhaled MgSO4 + SABA + Ipratropium vs. Placebo + SABA + Ipratropium 2. inhaled MgSO4 + SABA vs. Placebo + SABA 3. inhaled MgSO vs. SABA >> Co-Interventionen jeweils erlaubt **eingeschlossene Studientypen:** - randomised (or quasi-randomised) controlled trials **Heterogenität durch Begleitmedikation:** - 11 studies, systemic corticosteroids administered (timing varied)	n= 2907, 25 Studien <u>1. inhaled MgSO4 + SABA + Ipratropium vs. Placebo + SABA + Ipratropium (7 Studien)</u> **Admission to hospital:** RR 0.95 (95% CI 0.91; 1.00; n=1308; 4 studies; I²= 52%, Datenqualität moderat) > Kinder: 232/252 vs. 245/ 256; RR 0.96 [0.92, 1.01]; n=508, 1 Studie > Erwachsene: 267/387 vs. 303/413; RR 0.95 [0.87, 1.03]; n=800; 3 Studien **Adverse events during admission:** RD 0.01 (95% CI -0.03; 0.05) n = 1197; 2 studies, Datenqualität: hoch). > Kinder: 47/252 vs. 52/255; RD -0.02 [-0.09, 0.05]; 1 Studie > Erwachsene: 41/332 vs. 36/358; RD 0.02 [-0.02, 0.07]; 1 Studie **Serious AE:** RD -0.03 (95%CI -0.06; -0.009) n= 557; 2 studies; I² = 0%, Datenqualität: moderate > Kinder: 3/252 vs. 12/255; RD -0.04 [-0.06, -0.01]; 1 Studie > Erwachsene: 0/25 vs. 0/25; RD 0.0 [-0.07, 0.07]; 1 Studie <u>2. inhaled MgSO4 + SABA vs. Placebo + SABA (13 Studien)</u> **Admission to hospital:** risk ratio (0.78, 95%CI 0.52; 1.15; n= 375; studies = 6; I² = 0%, Datenqualität niedrig). > Kinder: 8/81 vs. 7/81; RR 1.14 [0.44, 2.98]; 2 Studien; I²=0% > Erwachsene: 23/11 vs. 30/102; RR 0.69 [0.45, 1.07]; I²= 0%; 4 Stud. **Adverse events**: no significant difference in those experiencing one or more events between the two groups RD −0.01 (95% CI −0.05; 0.03) n = 694; 5 studies; I² = 0%;Datenqualität niedrig > Kinder: 1/191 vs. 2/174; RD -0.01 [-0.03, 0.01]; 1 Studie > Erwachsene: 31/166 vs. 34/163; RD -0.02 [-0.10, 0.06], 4 Studien **Serious AE**: No serious events occurred (5 Studies, n= 243), Datenqualität niedrig (Erwachsene: 4 Studien, Kinder: 1 Studie) <u>3. inhaled MgSO4 vs. SABA (4 Studien)</u> **Admission to hospital:** RR 0.53 (95% CI 0.05; 5.31; n = 33, 1 study, Datenqualität sehr niedrig) **Adverse events**: mild to moderate AE and no difference was between groups (RD −0.17, 95% CI −0.41 to 0.06; n = 33) **Serious AE**: Two studies reported: no serious adverse events in either arm (n = 53), Datenqualität niedrig	high	Bei Kindern zitiert

ersetzt

Anhang 10.11 Magnesiumsulfat i.v.: Kinder und Jugendlcihe

Nr.	Referenz	Jahr	Charakteristika des SR	Ergebnisse	AMSTAR-II-Score	Kommentar
28903	Griffiths B. Intravenous magnesium sulfate for treating children with acute asthma in the emergency department. Cochrane Database Syst Rev 2016; 4(4):CD011050. dx.doi.org/10.1002/14651858.CD011050.pub2. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27126744.	2016	**Suchzeitraum:** bis 04/2016 **Fragestellung:** safety and efficacy of intravenous magnesium sulfate (IV MgSO4) in children treated for acute asthma in the ED. **Population/ Setting:** - children (18 months to 18 y) treated in the ED for acute asthma **Intervention/ Vergleich:** - any dose of IV MgSO4 vs. placebo - other medications provided they were not part of the randomly assigned treatment allowed - studies of MgSO4 combined with other i.v. bronchodilator agents not included; unless the study set out to test the effect of MgSO4 - other treatments were the same in both groups **eingeschlossene Studientypen:** RCTs	**Hospital admissions:** intervention (30/55) vs. Placebo (46/60) OR 0.32 (95%CI 0.14; 0.74) n=115; studies= 3; I2= 63%, Datenaualität low) **sensitivity analysis:** random-effects model OR 0.18 (95%CI 0.02; 1.59) **Validated paediatric symptom scores:** No studies reported validated asthma symptom scores **Adverse events** - keine Meta-Analyse, low incidence of AE in both groups - narrative Darstellung (S. 15/38)	moderate	steht noch aus

Anhang 10.12 Magnesiumsulfat i.v.: Erwachsene

ID	Jahr	Zitat	Thema	Charakteristika des SR	Ergebnisse	AMSTAR-II-Score	Kommentar
25344	2014	Kew KM. Intravenous magnesium sulfate for treating adults with acute asthma in the emergency department. Cochrane Database Syst Rev 2014;5:CD010909.	Magnesium iv in ED	Suchzeitraum: bis 05/2014 Fragestellung: safety and efficacy of iv MgSO4 in adults treated for acute asthma in the emergency department Population/ Setting: - adults (> 18 y) - treated in the ED for acute asthma - If adults and children recruited, authors contacted to obtain data from adults. Intervention/ Vergleich: - any dose of IV MgSO4 vs. placebo. - other treatments allowed (for maintenance, exacerbation itself or other co-morbidities; but not part of the randomly assigned treatment) eingeschlossene Studientypen: - RCTs of any follow up	n= 2313; 14 Studien Hospital admissions - significant reduction in hospital admissions compared with placebo OR 0.75 (95% CI 0.60 to 0.92) I2 = 28%; 11 studies; n = 972; high-quality evidence; >> for every 100 adults (95% CI 2 - 13 fewer) treated with IVMgSO4 Intensive care admissions - no significant difference in admission rates between IV MgSO4 and placebo OR 2.03 (95% CI 0.70 to 5.89) 1 Studie, n = 752, moderate-quality evidence Readmission - Too few events were described to indicate whether IVMgSO4 had an effect on readmission to hospital compared with placeb: OR 2.30 (95% CI 0.66; 7.99), 2	low	

ID	Jahr	Zitat	Thema	Charakteristika des SR	Ergebnisse	AMSTAR-II-Score	Kommentar
					Studien, moderate quality evidence; Adverse events - most commonly cited: flushing, fatigue, nausea and headache; some study authors also commented on hypotension.		

Anhang 10.13 Beta-2-Sympathomimetika i.v: altersübergreifend

Nr.	Jahr	Zitat	Kommentar Volltext	Studiencharakteristika	Ergebnisse	AMSTAR-II-Score	Kommentar
25871	2012	Travers AH. Addition of intravenous beta2-agonists to inhaled beta2-agonists for acute asthma. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012;12.	Beta-2-Sympathomimetik i.v.	**Suchzeitraum:** bis 2012/09 **Fragestellung:** - determine if the evidence from randomised trials supports the use of IV beta2-agonists in addition to inhaled beta2-agonists in the treatment of patients with severe acute asthma who present to the emergency department. **Population/ Setting:** - adult or paediatric patients with severe acute asthma presenting to an emergency room (or its equivalent). **Intervention/ Vergleich:** - IV selective or non-selective beta1- and beta2-agonists in addition to inhaled beta2-agonists and existing standards of care vs. inhaled beta2-agonists and standard care alone. **eingeschlossene Studientypen:** - RCTs	3 Studien, n= 104 **Admissions** - IV bedoradrine + standard care (nebulised albuterol, ipratropium plus oral corticosteroids) vs. Placebo + standard care (4/16 vs. 7/13) OR (0.29; 95% CI 0.06; 1.38) 1 Studie, n= 29 Erwachsene, Datenqualität niedrig **Adverse effects** - unable to pool data, - Browne 1997 (n = 29 Kinder): higher proportion of tremor in the IV plus inhaled salbutamol group than in the inhaled salbutamol group - Nowak 2010 (n= 29 Erwachsene): did not report any statistically significant adverse effects associated with adding IV bedoradrine to standard care (nebulised albuterol, ipratropium and oral corticosteroids). - Bogie 2007 (46 Kinder): Troponin levels were elevated in three children in the IV terbutaline + nebulised albuterol group at 12 and 24 hours	moderate	- sehr geringe Fallzahlen - keine Metaanylyse erfolgt zitiert
25880	2012	Travers AH. Intravenous beta2-agonists versus intravenous aminophylline for acute asthma. Cochrane Database of Systematic Reviews	Beta-2-Sympathomimetik i.v. vs. Theophyllin	**Suchzeitraum:** bis 2012/09 **Fragestellung:** determine the effectiveness of IV beta2-agonists compared to IV aminophylline in the treatment of patients with acute asthma who present to the ED and in patients admitted to hospital with acute severe asthma. **Population/ Setting:**	11 Studien, n= 350 **Hospital admissions:** not reported **Adverse effects (Aminophyllin vs. Beta-2-Agonisten):** - giddiness: 6/10 vs. 0/20 (OR 59.22; 95%CI 2.80; 1253.05; 1 study; n= 30) - nausea/vomiting (combined outcome): 10/43 vs. 0/53 (OR 14.18; 95%CI 1.62; 124.52; 2 studies; n= 96) - nausea: 13/22 vs. 5/27 (OR 6.53; 95%CI 1.60 to 26.72; 2	moderate	zitiert

Nr.	Jahr	Zitat	Kommentar Volltext	Studiencharakteristika	Ergebnisse	AMSTAR-II-Score	Kommentar
		2012;12.		- adults and children with severe acute asthma presenting to an ED (or its equivalent) and patients admitted to hospital with acute severe asthma. **Intervention/ Vergleich:** - IV beta2-agonists and standard care vs. IV methylxanthines and standard care (e.g. inhaled bronchodilators, corticosteroids, etc.) **eingeschlossene Studientypen** - RCTs.	studies; n= 49) - vomiting: 11/34 vs. 7/38 (OR 3.06; 95%CI 0.85, 11.06) 3 studies, n= 72 - headache: 6/34 vs. 7/38 (OR 1.01; 95%CI 0.30, 3.44), 2 studies, n= 76 - tremor: 12/44 vs. 16/ 58 (OR 0.98; 95%CI 0.18, 5.47) 4 studies, n= 102 - palpitations: 0/35 vs. 16/47 (OR 0.06; 95%CI 0.00, 1.00) 3 studies, n= 82 - ventricular extrasystols: 4/9 vs. 0/11 (OR 18.82; 95% CI 0.85, 414.97) 1 study, n= 20 **clinical failure (Beta-2-Agonisten vs. Aminophyllin):** - in 2 Studien definiert als "Clinical Asthma Severity Score < 4": 12/44 vs. 12/45 OR 1.02; 95% CI 0.40 to 2.62; 2 trials (1x Kinder, 1x Erwachsene) ; N = 105, Datenqualität: low (RoB, Präzision), - in einer Studie definiert "length of time to achieve a Becker Clinical Asthma Score ≤ 3): MD 27.40; 95%CI 9.44 to 45.36 (shorter in methylxanthine group)		

Anhang 10.14 Terbutalin s.c.: Erwachsene

Nr.	Referenz	Jahr	A/E VT	Charakteristika	Ergebnisse	methodische Bewertung	Kommentar VT
29133	Spiteri MA. Subcutaneous adrenaline versus terbutaline in the treatment of acute severe asthma. Thorax 1988; 43(1):19–23. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3281307.	1988	Aq	**Studientyp/ -design:** nicht randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Studie **Population:** 16-65y **Intervention:** Terbutalin 0,5 mg s.c. **Vergleich:** Adrenalin 0,5 mg s.c. **Co-Intervention nach 15 Minuten:** - nebulised salbutamol 5 mg in 3 ml saline - intravenous hydrocortisone 200 mg - aminophylline 0,9 mg/kg/h in 500 ml 5% dextrose over 6 hours. **Einschlusskriterien:** - tachypnoea at rest (≥ 25 breaths/min) - sinus tachycardia (≥ 110 beats/min) - pulsus paradoxus (≥10 mm Hg) - breathlessness and wheezing (increased rapidly and were refractory to increasing use of normal medication) - additional inhaled or oral medication did not preclude admission to the trial **Ausschlusskriterien:**	n= 20, Setting ED **Vormedikation:** - n= 19: pressurised aerosol bronchodilator on average 3 to 4 times on their way to hospital - n= 6: terbutaline (750- 1500 µg) and 13 salbutamol (600-800 µg) - None: any other additional treatment, nebulised bronchodilators or parenteral therapy before or on arrival at hospital **Cardivascular measurement:** - heart rate and blood pressure: no significant increase in either measurement after adrenaline or terbutaline or after conventional treatment - Mean pulsus paradoxus decreased in each group after treatment, with no significant difference between adrenaline and ter-	**Selection bias** Randomisierung: hoch Risiko Allocation concealment: hoch Risiko Kommentar: keine Angaben ob randomisiert **Performance bias** Verblindung von Teilnehmern und Personal: niedriges Risiko Kommentar: adrenaline or terbutaline administered double blind from coded ampoules **Detection bias** Verblindung der Ergebnisevaluation: hohes Risiko Kommentar: Studie doppelblind, kein Hinweis zur Ergebnisevaluation **Attrition bias** Verlust von Studienteilnehmern/ fehlende Daten: unklares Risiko ITT-Analyse: unklares Risiko Kommentar: beides nicht berichtet	nicht randomisiert verblindet mit Autoren diskutiert, jedoch nicht als empfehlungsbegründung herangezogen

Nr.	Referenz	Jahr	A/E VT	Charakteristika	Ergebnisse	methodische Bewertung	Kommentar VT
				- cardiovascular or cardiac disease (including hypertension) **Follow-up:** 1.) nach 15 Minuten (vor Co-Medikation) 2.) nach 30 und 45 Minuten (nach Co-Medikation) **Studienzeitraum/ -Ort:**	butaline - electrocardiograms showed no abnormalities other than sinus tachycardia on entry and throughout the study period.	**Reporting bias** selektive Ergebnisdarstellung: unklares Risiko Kommentar: kein Protokoll verfügbar **Andere Biasursachen** Baseline imbalance: niedriges Risiko Kommentar: Personenbezogen berichtet Interessenkonflikte/ Sponsoring: unklares Risiko, keine Angabe erfolgt	
29140	Smith PR. A comparative study of subcutaneously administered terbutaline and epinephrine in the treatment of acute bronchial asthma. Chest 1977; 71(2):129–34. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/318965.	1977	Aq	**Studientyp/ -design:** nicht randomisiert, doppelblinde, kontrollierte Studien **Interventionen:** 1 mg Terbutalin sulfate s.c. - No other medications or therapeutic regimens were administered during trial. **Vergleich**: 0,5 mg Epinephrin hydrochlorid s.c. **Population:** Erwachsene (20-50y) **Einschlusskriterien:** - hystory of episodic bronchospasm - reported responsiveness to bronchodilator therapy - MEF no greater than 55 percent **Ausschlusskriterien:** - history of cardiac disease, hypertension, - other significant medical illness aside from asthma **Follow-up:** k.A. **Studienzeitraum/ -Ort:** 1977	n= 49; Setting: ED (n= 43) or inpatients (n=6) **bei einigen Patienten Medikation vorab erfolgt:** - n= 6 (inpatients): aminophylline i.v. + aerosolized isoproterenol as needed - 12 of the outpatients: used some form of bronchodilator drugs within 4h of admission to the study - 6 of the outpatients: 5 mg of prednisone orally - another 6: 1 tablet every 4 h of a combination drug (ephedrine sulfate, theophylline, and hydroxyzine hydrochloride) - 4 of these in terbutaline-group, 8 in epinephrine-group - Most of 49 subjects had taken no bronchodilator drugs within 4h of admission to the study **Subjective Response:** - 22/25 (epinephrine), 24/24 (terbutaline) noted improvement in dyspnea, at least initially - improvement occurred within 5 to 15 minutes in all cases - 3 in epinephrine group felt unimproved, 2 were unable to complete study because of progressive respiratory distress	**Selection bias** Randomisierung: hohes Risiko Allocation concealment: hohes Risiko Kommentar: keine Angabe ob Randomisierung **Performance bias** Verblindung von Teilnehmern und Personal: niedriges Risiko Kommentar: under double-blind conditions [...] from coded ampules **Detection bias** Verblindung der Ergebnisevaluation: hoches Risiko Kommentar: nicht als dreifach verblindet beschrieben **Attrition bias** Verlust von Studienteilnehmern/ fehlende Daten: unklares Risiko Kommentar: keine Angabe erfolgt **ITT-Analyse** Kommentar: unklares Risiko, keine Angabe erfolgt **Reporting bias** selektive Ergebnisdarstellung: unklares Risiko Kommentar: kein Studienprotokoll verfügbar **Andere Biasursachen** Baseline imbalance: unklares Risiko, nur Geschlecht, Alter, Größe, Gewicht berichtet	nicht randomisiert verblindet keine Effektschätzer berichtet, nur p-Werte angegeben mit Autoren diskutiert, jedoch nicht als empfehlungsbegründung herangezogen

Nr.	Referenz	Jahr	A/E VT	Charakteristika	Ergebnisse	methodische Bewertung	Kommentar VT
					Cardiovascular Measurements - heart rate after administration of terbutaline was greater than heart rate after epinephrine at 5 through 120 minutes **Side Effects:** - None was serious, and none required treatment. - "nervousness" more often after terbutaline - weitere AE ausgeglichen zwischen Gruppen	Sponsoring: National Institutes of Health training grant and a grant from Astra Pharmaceutical	

Anhang 10.15 Terbutalin s.c.: Kinder und Jugendliche – RCTs

ID	Referenz	Jahr	Charakteristika	Ergebnisse	methodische Bewertung	Kommentar VT
29130	Phanichyakarn P. Comparison of subcutaneous injections of terbutaline, salbutamol and adrenaline in acute asthmatic attacks in children. J Med Assoc Thai 1989; 72(12):692–6. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2628537.	1989	**Studientyp/ -design:** randomisierte, einfach verblindete, kontrollierte Studie **Population:** - Kinder mit Asthma (5 - 14y) - recurrent, reversible, generalized airway obstruction, for which they were rece1 mg treatment at pediatric allergy clinic **3 Interventionen untersucht:** - 0,01 mg of terbutaline - 1: 1000 aqueous adrenaline - 0.007 mg/kg of salbutamol **Messzeitpunkte/ Follow-up** - before treatment - 2, 5, 15, 30 , 60 , 120, 180, 240, 300, and 360 minutes after treatment. **Studienzeitraum/-Ort :** Thailand	**Baseline-Charakteristika:** n= 45 (15 pro Gruppe), 28 männliche Patienten, **Vorher-Nachher-Vergleich:** siehe Publikation **mean per cent changes in PEFR:** - increases within 2 min with maximum at 15 min after terbutaline and adrenaline and at 30 min after salbutamol. - maintained for 4 h with terbutaline and adrenaline and 3 h with salbutamol. - magnitudes of bronchodilator effect of salbutamol and adrenaline similar from 5 - 180 min but a higher magnitude was observed with terbutaline from 5 to 240 min with no statistical significance among them and then gradually declined **mean per cent changes in respiratory rate** - increase within 5 min (Terbutalin), 15 min (adrenalin), 30 min (Salbutamol); then declined gradually to the baseline - decreases below baseline: from 15 min (terbutaline) and 30 min (salbutamol) until end of study period **mean percent changes in heart rate** - alle Gruppen: increase from 2-60 min - then gradually declined: close to baseline at 120 min - highest heart rate: salbutamol (5-15 min), adrenalin (2-15 min), terbutalin (5-30min) **mean per cent change from the baseline in systolic**	**Selection bias** Randomisierung: unklares Risiko Allocation concealment: unklares Risiko Kommentar: Form der Randomisierung und Zuteilung nicht beschrieben **Performance bias** Verblindung von Teilnehmern und Personal: unklares Risiko Kommentar: nur einfach verblindet **Detection bias** Verblindung der Ergebnisevaluation: hohes Risiko Kommentar: nur einfach verblindet **Attrition bias** Verlust von Studienteilnehmern/ fehlende Daten: unklares Risiko ITT-Analyse: k.A. Kommentar: keine Drop-out aufgelistet **Reporting bias** selektive Ergebnisdarstel-	

ID	Referenz	Jahr	Charakteristika	Ergebnisse	methodische Bewertung	Kommentar VT
				blood pressure at 2 minutes - increase: 7% adrenaline, 6% terbutaline, 2 % salbutamol.	lung: unklares Risiko Kommentar: kein Protokoll vorhanden **Andere Biasursachen** Baseline imbalance: unklares Risiko Kommentar: Beschreibung auf Aletr, Geschlecht, Größe und Gewicht beschränkt Interessenkonflikte/ Sponsoring: k.A.	
29135	Simons FE. Dose response of subcutaneous terbutaline and epinephrine in children with acute asthma. Am J Dis Child 1981; 135(3):214–7. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7211775.	1981	**Studientyp/ -design:** randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Studie **Population:** **-** 6-16y - acute asthma and previously documented reversible airflow obstruction - no treatment with inhaled or oral bronchodilators in preceding 4 hours **Intervention:** 1:1,000 terbutaline sulfate 0.5 mg/dL (3/ 6/ 12 µg/kg) **Kontrolle:** 1:1,000 epinephrine 0.5 mg/dL (10 µg/kg) >> maximum amount of any drug given was 0.4 mg >> If by 60 minutes: pulmonary index had not changed or increased, clinical response to drug was deemed unsatisfactory and injection was repeated. **Follow-up**:15, 30, 45, and 60 minutes after drug injection **Einschlusskriterien:** - ability to perform a forced expiration maneuver - absence of respiratory failure; of disease other than asthma, allergic rhinitis or eczema - no previous treatment with terbutaline - no treatment with inhaled or oral bronchodilators in preceding 4 hours - Sustained-action theophylline was not in use at the time the study was performed.	**Baseline-Patientencharakteristika:** n= 26; 28 Exazerbationen; siehe Tab 2; S. 5/7 **Ergebnisse:** - No patient was withdrawn from study because of increasing respiratory distress after drug treatment Mean respiratory rate and mean pulmonary index score: no treatment having a significantly greater effect than the others Mean heart rate: increased with time in all treatment groups, with increase significantly higher in the group receiving 3 µg /kg of terbutaline sulfate (group also had the highest initial heart rate) No patient complained of palpitations. No clinically effect on blood pressure noted at imy time in any group percentages of children requiring 2. drug injection 60 min after 1. injection were 66% (epinephrine), 38% (terbutaline 12 µg/kg), 44% (terbutaline 6 µg/kg), 40% (terbutaline 3 µg/kg). **adverse effects** - Excitement, agitation, headache were noted only after treatment with epinephrine. - Mild transient tremor imperceptible to the patients and parents occurred after administration of epinephrine and higher doses of terbutaline	**Selection bias** Randomisierung: unklares Risiko Allocation concealment: niedriges Risiko Kommentar: Form der Randomisierung nicht beschrieben **Performance bias** Verblindung von Teilnehmern und Personal: niedriges Risiko Kommentar: prepared ≤1 week before use, supplied to the investigator in coded vials, **Detection bias** Verblindung der Ergebnisevaluation: unklares Risiko Kommentar: k.A. zur Ergebnisevaluation **Attrition bias** Verlust von Studienteilnehmern/ fehlende Daten: unklares Risiko Kommentar: k.A. über Drop outs ITT-Analyse: unklar **Reporting bias** selektive Ergebnisdarstellung: unklares Risko Kommentar: kein Protokoll vorhanden	:

ID	Referenz	Jahr	Charakteristika	Ergebnisse	methodische Bewertung	Kommentar VT
					Andere Biasursachen Baseline imbalance: unklares Risiko Kommentar: Anteil der Patienten mit Corticosteroiden in 12 Mikrogramm Gruppe höher als in anderen Gruppen Interessenkonflikte/ Sponsoring: Children's Hospital of Winnipeg Research Foundation, Inc, and Astra Chemicals,	
29137	Davis WJ. Terbutaline in the treatment of acute asthma in childhood. Chest 1977; 72(5):614–7. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/334490.	1977	**Studientyp/ -design:** randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Studie **Population:** - age 2 - 16y - asthma without coexisting cardiac disease **Intervention:** Terbutalin 0.01 mg/kg of body weight, to a maximum of 0.3 mg; concentration: 1 mg/ml **Kontrolle**: Epinephrin 0.01 mg/kg of body weight, to a maximum of 0.3 mg; concentration: 1 mg/ml >> patient who failed to show improvement 30 min after 1. dose was given a repeat injection of same drug at same dose. >> no other treatment was given during study **Follow up:** - 15, 30, and 60 minutes after administration - group of patients requiring a 2. dose of drug: the 30-minute assessment was made just before 2. injection, while the 60-minute assessment was made 30 minutes after 2. injection **Definitionen und Messmethoden:** - heart rate, respiratory rate, and systemic arterial systolic and diastolic blood pressures, FEV1 (wenn möglich) - clinical index based on: extent of wheezing,	**Baseline-Patientencharakteristika:** - n= 48 - average age: terbutaline group 9 y (4-16 y); epinephrine group 7y (2-13 y) **Ergebnisse:** - 4 subgroups: 1 injection of terbutaline or epinephrine OR 2 injections of terbutaline or epinephrine - more patients required 2 injections of terbutaline (11/ 24) than of epinephrine (5/24), - Side effects: terbutaline (n= 4) vs. epinephrine (n= 5): mild degrees of vomiting, tremors, chills - FEV1 bei 13 Patienten möglich: 7 patients receiving terbutaline showed an average improvement of 40%, 6 receiving epinephrine improved 23 % **clinical index:** - Ergebnisse des before-and-after-Vergleich: siehe S. 5/7 - patients in groups receiving 2 injections of terbutaline or epinephrine more severely ill, as indicated by significantly higher clinical indices initially and at 30 and 60 minutes as compared to those in the groups receiving only 1 injection. - no significant difference: 1 injection of terbutaline vs. 1 injection of epinephrine or 2 injections of terbutaline vs.2 injections of epinephrine **physiologic measurements:** - before-and-after-Vergleich siehe S.6/7 - respiratory rate: any point in time, the 2 groups were not significantly different from each other	**Selection bias** Randomisierung: unklares Risiko Allocation concealment: unklares Risiko Kommentar: Form der Randomisierung und Zuteilung nicht beschrieben **Performance bias** Verblindung von Teilnehmern und Personal: niedriges Risiko Kommentar: same subcutaneous dose and concentration of the drug **Detection bias** Verblindung der Ergebnisevaluation: unklares Risiko Kommentar: k.A. zur Ergebnisevaluation **Attrition bias** Verlust von Studienteilnehmern/ fehlende Daten: k.A. ITT-Analyse: unklares Risiko **Reporting bias** selektive Ergebnisdarstellung: unklares Risiko Kommentar: kein Protokoll verfügbar **Andere Biasursachen** Baseline imbalance: unklares Risiko	

ID	Referenz	Jahr	Charakteristika	Ergebnisse	methodische Bewertung	Kommentar VT
			retractions of chest, flaring of alae nasi, in order to quantitate objectively severity of obstruction of airway before and after administration of drug		Kommentar: keine Gegenüberstellung (Ausnahme: Alter) Interessenkonflikte/ Sponsoring: National Heart and Lung Institute, Astra Pharmaceuticals	
29139	Sly RM. Comparison of subcutaneous terbutaline with epinephrine in the treatment of asthma in children. J Allergy Clin Immunol 1977; 59(2):128–35. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/319140.	1977	**Studientyp/ -design:** randomisierte, doppelblinde Studie, kontrollierte Cross-over-Studie, **Population:** - asthmatic children, 5 to 16 years of age **Intervention:** terbutaline, 0.01 mg/kg, maximal dose of 0.25mg s.c. **Kontrolle:** 1:1000 aqueous epinephrine s.c. **Aufhebung der Verblindung und Cross-over:** children retumed with acute asthmatic attacks on other days to receive treatment with the other drug. **Messzeitpunkte/ Follow-up:** - 10 and 5 min before treatment - 5, 15, 30, 60, 120, 180, and 240 min after treatment. **Ausschlusskriterien:** - bronchodilators within the previous 2 hr - PEFR could not be determined **Studienzeitraum/ -Ort:** USA	**Baseline-Patientencharakteristika:** nicht berichtet - Vorher-Nachher-Vergleiche siehe Publikation: Tabellen 1-4 - grafische Darstellung der Gruppenvergleiche ohne Cross-over (S. 6/8) **Sicherheit** - Side effects were observed or reported by 12/35 following terbutaline and 7 following epinephrine (Table VI). - None of these was severe - When muscle tremors occurred, usually subsided within 15 min. - Sleepiness sometimes persisted for as long as 3 hr. - No clinically significant electrocardiographic changes followed treatment with either drug	**Selection bias** Randomisierung: unlares Risiko Allocation concealment: unklares Risiko Kommentar: Form der Randomisierung nicht beschrieben **Performance bias** Verblindung von Teilnehmern und Personal: unklares Risiko Kommentar: Form der Verblindung nicht beschrieben **Detection bias** Verblindung der Ergebnisevaluation: hohes Risiko Kommentar: doppelt verblindete Studie, k.A. zur Ergebnisevaluation **Attrition bias** Verlust von Studienteilnehmern/ fehlende Daten: hohes Risiko ITT-Analyse: unlar Kommentar: von ursprünglich 35 randomisierten, nur 20 cross-over, davon 14 ausgewertet **Reporting bias** selektive Ergebnisdarstellung: unklares Risiko Kommentar: kein Protokoll vorhanden **Andere Biasursachen** Baseline imbalance: unklares Risisko	

ID	Referenz	Jahr	Charakteristika	Ergebnisse	methodische Bewertung	Kommentar VT
					Kommentar: nicht berichtet Interessenkonflikte/ Sponsoring: Astra Pharmaceutical Products	

Anhang 10.16 Reproterol i.v.: Kinder und Jugendliche – RCTs

ID	Referenz	Jahr	Charakteristika	Ergebnisse	methodische Bewertung	Kommentar
14690	Hussein A. Intravenöse Infusion von Reproterol (ein Beta-2-Mimetikum) in der Therapie des schweren Asthma-Anfalls im Kindesalter. Monatsschr Kinderheilkd 1986; 134(4):192–6. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3084954.	1986	**Studientyp/ -design:** nicht verblindete, quasi-randomisierte, kontrollierte Studie **Population:** - Kinder mit schwerem Asthmaanfall **Intervention:** - Inhalation mit 0,9%iger NaCl alle 2h ohne Salbutamol. - Dafür Reproterol-Infusion: Initial 10 µg/kg KGW über 10 Min, dann Dauerinfusion mit 0,2 µg Reproterol/kg KGW/min in 0,9%iger NaCl. - wirkungsabhängig alle 10-30min um 0,1 µg/kg KGW/min. bis auf eine Maximum von 2,0µg/kg KGW/min gesteigert. - Die Herzfrequenz soll nicht > 200/min ansteigen >> Beenden der i.v.-Therapie: wenn klinischer Score < 2 und in den folgenden Stunden stabil. Reduktion von Reproterol über 2-3h stufenweise um Rebound zu vermeiden 2.-7. Therapiemaßnahmen entsprachen denen in Kontrollgruppe. **Kontrolle:** 1. SABA inhalativ 75µg/kg KGW (max. 2500µg/Dosis) initial alle 2 Stunden, bei klinischer Besserung alle 3 bis 6 Stunden. 2. Prednisolon i.v. initial 2 mg/kg KGW, dann 2 mg/kg KGW/24 Stunden in 4 Dosen verteilt. 3. Theophyllin initial 6 mg/kg KGW langsam i.v. (Bolus), dann 20 mg/kg KGW/24h als Infusion. 4. 2000-2500 ml/m^2 KOF/24h Flüssigkeit kombiniert oral und als Dauerinfusion 5. Sauerstoff: 4-6l/min, befeuchtet u. angewärmt (Trichter vor Gesicht) 6. Antibiotika bei Hinweis auf bakterielle Infektionen. 7. Sedierung in Ausnahmefällen (bei starker Unruhe):	**Baseline-Patientencharakteristika:** n= 20, 7 männlich, Altersdurchschnitt: 8,2 Jahre - beide Gruppen: signifikante Besserung in den ersten 1-3 h für die Mehrzahl der Parameter. - PEF-Werte und AF in der Reproterol-Gruppe um 9 bzw. 2h früher als in der Kontrollgruppe - HF-Zunahme unter Reproterol in der 1.h im Mittel um 20/ min (15%) - HF > 190/min oder Arrhythmie bei keinem Kind beobachtet - Veränderungen des Blutdrucks in der Reproterol-Gruppe gering - Kein Kinder mußte intubiert und beatmet werden - Ernsthafte Nebenwirkungen der Therapie oder Komplikationen sind nicht aufgetreten. - Zittern und Herzklopfen wurde von einem Viertel der Kinder in jeder Therapiegruppe angegeben. 2 Kinder im Detail beschrieben: - Reproleroldosis über 0,2 µg/kg KGW /min erhöht: einmal bis 0,8 µg/kg KGW/min. und zweimal bis 2,0 µg/kg KGW/min. - Ernsthafte Nebenwirkungen sind auch bei dieser hohen Dosis nicht aufgetreten. >> detaillierte Fallbeschreibungen in Publikation (ab S.4/6)	**Selection bias** Randomisierung: hohes Risiko Allocation concealment: hohes Risiko Kommentar: Randomisierung 1:1 nach Ankunft in Notaufnahme, keine verdeckte Zuteilung **Performance bias** Verblindung von Teilnehmern und Personal: hohes Risiko Kommentar: Reproterol-Infusion in Kontrollgruppe nicht durch Placebo ersetzt **Detection bias** Verblindung der Ergebnisevaluation: hohes Risiko Kommentar: nicht verblindet **Attrition bias** Verlust von Studienteilnehmern/ fehlende Daten: unklares Risiko Kommentar: in jeder Gruppe nur 9/10 Pat. ausgewertet ITT-Analyse: nicht durchgeführt **Reporting bias** selektive Ergebnisdarstellung: unklares Risiko Kommentar: kein Studienprotokoll vorhanden **Andere Biasursachen**	Einziges Ergebnis der Recherche Quasi-randomisierung Reproterol in Kontrollgruppe nicht durch Placebo ersetzt

ID	Referenz	Jahr	Charakteristika	Ergebnisse	methodische Bewertung	Kommentar
			Phenobarbital bzw. mit Chloralhydrat **Follow-up:** EKG: initial 1, 3, 6h, danach 6-stündliche bis Ende der i.v.-Therapie, dann 6h nach Ende Klinischer Score, AF, HF, PEF, RR: 3, 6, 12, 24, 36h, dann 6h nach Therapieende **Studienzeitraum/-Ort**: 09/1984-06/1985, MHH Hannover **Definitionen und Messmethoden:** - klinischer Score: Zyanose, Dyspnoe, Atemfrequenz, Giemen, Bewusstsein		Baseline imbalance: niedriges Risiko Kommentar: siehe Tabelle 2 (S.3/6) Interessenkonflikte/ Sponsoring: k.A.	

Anhang 10.17 Aminophyllin iv: Erwachsene

Nr.	Jahr	Zitat	Studiencharakteristika	Ergebnisse	AMSTAR-II-Score	Kommentar
25870	2012	Nair P. Addition of intravenous aminophylline to inhaled beta2-agonists in adults with acute asthma. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012;12.	**Suchzeitraum: bis** 2012/09 **Fragestellung:** **-** determine whether i.v. aminophylline has an additional bronchodilation effect in adult patients with acute asthma when used in conjunction with inhaled beta2-agonists with or without systemic corticosteroids (intravenous, oral, inhaled or combinations of these). **Population/ Setting:** - adults (> 18 y) attending ED or other acute care settings **Intervention/ Vergleich:** 1. i.v. aminophylline + inhaled beta2-agonists vs. either placebo 2. i.v. aminophylline + inhaled beta2-agonists vs inhaled beta2-agonists - accepted interventions of intravenous aminophylline at either an initial loading dose, maintenance infusion or both. 3. i.v. aminophylline + “standard care” vs. placebo + “standard care”	17 Studien **Hospital admission** - aminophylline (33/155) vs. beta2-agonist/comparison groups (44/160) OR 0.58 (95%CI 0.30; 1.12) 6 studies; n=315; I²=6%; Datenqualität: low) - fixed-effect model: OR 0.56 (95% CI 0.31; 1.03) **Adverse effects** > number of participants experiencing **palpitations, arrhythmias or both**: aminophylline + beta2-agonists (30/121) vs. beta2-agonists alone (13/128) OR 3.02 (95% CI 1.15; 7.90) I²= 34%; 6 studies; n = 249, Datenqualität: moderate) > **vomiting**: aminophylline (47/154) vs. Placebo (15/167) OR 4.21 (95%CI 2.20; 8.07) I² =0%, 7 studies; n = 321, Datenqualität: moderate > **incidence of tremor**: aminophylline (53/120) vs. Placebo (45/129) OR 2.60 (95% CI 0.62; 11.02);I²= 77%, 5 studies; n = 249, Datenqualität: low) >> two studies not statistically included in the meta-analysis: - Pavalakou 2006: did not report the effect of aminophylline in relation to adverse effects. - Whig 2001: 19 AE in the aminophylline group (eight nausea, six headache, five anxiety, four vomiting and one ven-	moderate-low	**Datenqualität** für Hospitalisierung um einen weiteren Punkt abgewertet: - RoB der eingeschlossen Studien hoch - klinische Heterogenität der Interventionen für EP Hospitalisierung: > Fanta 1982: Aminophyllin + Isoproterenol INH vs. 1. Isoproterenol INH ohne Placebo für Aminophyllin, 2. Theophyllin oral + Isoproterenol INH; > Huang 1993: Aminophyllin + Albuterol INH vs. Placebo + Albuterol INH > Rodrigo 1994: Aminophyllin + salbutamol INH + *hydrocortisone IV* vs Placebo iv. + salbutamol INH > Rossing 1981: Aminophyllin + Epinephrin sc vs. 1. epinephrine sc ohne Placebo für Aminophyllin; 2. isoproterenol 1:200 dilution + Aminophyllin > Siegel 1985: metaproterenol INH + aminophylline IV + vs. metaproterenol INH + Placebo > Wrenn 1991: metaproterenol INH + methylprednisolone IV + aminophylline IV vs. metaproterenol INH + methylprednisolone IV + Placebo IV

Nr.	Jahr	Zitat	Studiencharakteristika	Ergebnisse	AMSTAR-II-Score	Kommentar
			- standard care: inhaled beta2-agonists+/- other agents such as corticosteroids. co-interventions (systemic CS, beta2-agonists (nebulised or metered-dose inhalers), ipratropium bromide (nebulised or metered-dose inhalers), intravenous magnesium sulfate or other sympathomimetics (e.g. adrenaline)) were recorded. **eingeschlossene Studientypen** - RCT (Cross-over trials were excluded)	tricular premature beats) vs. 5 (two nausea, one headache, one anxiety and one vomiting) in the placebo group (participants aged 2 to 25 years old)		

Anhang 10.18 Aminophyllin i.v.: Kinder und Jugendliche

Nr.	Referenz	Jahr	Charakteristika	Ergebnisse	AMSTAR-II-Score	Kommentar
29142	Mitra A. Intravenous aminophylline for acute severe asthma in children over two years receiving inhaled bronchodilators. Cochrane Database Syst Rev 2005(2):CD001276. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15846615.	2005	**Suchzeitraum:** bis 02/2007 **Fragestellung:** determine if addition of i.v. aminophylline produces a beneficial effect in children with acute severe asthma who are already receiving oxygen, maximised inhaled bronchodilators and oral/intravenous glucocorticoids **Population/ Setting:** - Children (2 - 17 y) - acute severe asthma or status asthmaticus (acute, severe, refractory exacerbations) attending ED, or in hospital wards or ICU **Intervention:** - loading dose of intravenous aminophylline followed by maintenance infusion, intravenous aminophylline boluses or oral theophylline. - Co-interventions: inhaled b2- agonists, glucocorticoids, oxygen. **Vergleich:** Placebo **eingeschlossene Studientypen:** randomised-controlled trials	**Allgemeines:** - 7 Studien (All placebo controlled, double blind, randomised) - 6 studies: conducted in ED; 1 study: in-patient setting. - i.v. aminophylline as an initial bolus, followed by continuous infusion - oxygen, regular beta agonists and glucocorticoids from outset in all studies. <u>Aminophyllin vs. Placebo</u> **Symptoms** - at 6- 8 hours: SMD: -0.42 (95% CI: -0.70, -0.14) 2 trials, n= 215, I²= 0%, zugunsten Aminophyllin - at 24 hours: SMD -0.13 (95%CI: -0.52, 0.25) 3 Studien, n= 106, I²= 35%, Submaximal inhaled beta2 < 0,45 mg/kg/hr **Medication Usage** - number of nebulized bronchodilators required in 24 h: WMD= 0.15 (95%CI: -0.52,+0.83) 2 trials, n= 69, I²=0%, Submaximal inhaled beta 2 (<0.45mg/Kg/hr) - no data to analyse in terms of oxygenation, or reduction in supplemental oxygen therapy. **Length of stay in hospital** - WMD= -2.1 hours (95% CI: -9.45, +5.25) 3 trials, n= 231, I²=0% **PICU admission rates** 1 Study: aminophylline (30/81; 42%) vs. placebo (41/81; 51%) **Adverse Effects & Withdrawals** - vomiting: 51/151 vs. 13/154; RR: = 3.59, 95% CI: 2.15, 6.33; 5 trials; n= 305, I²= 0% - headache: 19/117 vs. 15/121; RR = 1.24 95% CI: 0.71, 2.17; 4 trials, n= 238, I²= 15% - tremor 35/97 vs. 25/95; RR = 0.71, 95% CI: 0.71, 1.52; 3 trials, n= 192, I²= 0% - seizures RD:1/137 vs. 1/137; 0.00 (95% CI -0.03, 0.03; 4 trials, n= 274, I²= 0% - No data reported for tachycardia, hypertension, diuresis. - No deaths reported. - withdrawal due to > adverse events (RD = 0.01 95% CI -0.03, 0.04; 7 trials),	critically low	

Nr.	Referenz	Jahr	Charakteristika	Ergebnisse	AMSTAR-II-Score	Kommentar
				> poor asthma control (RD = 0.00 95% CI -0.04, 0.03) > any reason (RD = 0.02 95% CI -0.02, 0.07, 7 trials).		

Anhang 10.19 Antibiotika: altersgruppenübergreifend

Nr.	Referenz	Jahr	Charakteristika des SR	Ergebnisse	AMSTAR-II-Score	Kommentar
28904	Normansell R. Antibiotics for exacerbations of asthma. Cochrane Database Syst Rev 2018; 6(6):CD002741. dx.doi.org/10.1002/14651858.CD002741.pub2. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29938789.	2018	**Suchzeitraum:** bis 10/2017 **Fragestellung:** efficacy and safety of antibiotics in the treatment of asthma exacerbations **Population/ Setting:** - children and adults (≥ 18y)with an asthma exacerbation. - ED, primary care, outpatient clinics, inpatient wards - inpatients and outpatients **Intervention/ Vergleich:** - antibiotics vs. placebo or standard care (not include antibiotic) - intravenous or oral antibiotics - co-interventions permitted (not part of the randomised treatment) - excluded prophylactic antibiotics **eingeschlossene Studientypen:** - RCTs: individually randomised or Cluster-randomised - cross-over trials excluded	n= 681 , 6 Studien alle Altersgruppen: **All adverse events:** OR 0.99 (95% CI 0.69; 1.43) n = 506; 3 studies, I2 = 0%; Datenqualität: low) >> no significant difference in test for subgroup differences: - Erwachsene: 102/229 vs.104/233; OR 1.00 [0.69, 1.45]; 2 Studien - Kinder: 2/20 vs. 3/24; OR 0.78 [0.12, 5.18]; 1 Studie **SAE:** 10 events in 3 Studien; RD 0.00 (95% CI -0.03; 0.03), n = 502; 3 studies ; I2 = 0%; Datenqualität: low) >> no significant difference in test for subgroup differences: - Erwachsene: 5/228 vs. 5/234; RD 0.00 [-0.03, 0.03]; 2 Studien - Kinder: 0/18 vs. 0/22; RD 0.0 [-0.09, 0.09]; 1 Studie **Mortalität:** No deaths were reported in any of the included studies Erwachsene: **Duration of symptoms (4 Studien)/ exacerbation:** - combine results for 2 macrolide studies; diary card symptom score MD -0.34 (95% CI -0.60; -0.08) 2 Studien, n= 416, lower scores (on a 7 point scale) denoting improved symptoms. - % of symptom-free days at 10 days: 1 study (n= 255 adults): 16% in the antibiotic group and 8% in the placebo group. - 1 study (n=69) penicillin: asthma symptoms at hospital discharge: between-group difference for both studies: non-significant. Kinder: **Duration of symptoms/ exacerbation (1 Studie):** - 40 children: significantly more symptom-free days at all time points in the antibiotic group compared with the usual care group. - same study reported the duration in days of the index asth-	high	zitiert

Nr.	Referenz	Jahr	Charakteristika des SR	Ergebnisse	AMSTAR-II-Score	Kommentar
				ma exacerbation, favouring the antibiotic group.		

Anhang 10.20 LTRA bei akutem Asthmaanfall: altergruppensübergreifend

Nr.	Jahr	Zitat	Kommentar Volltext	Studiencharakteristika	Ergebnisse	AMSTAR-II-Score	Kommentar
25883	2012	Watts K. Leukotriene receptor antagonists in addition to usual care for acute asthma in adults and children. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012;5.	LTRA	**Suchzeitraum:** bis 2012/02 **Fragestellung**: determine if the addition of a LTRA produces a beneficial effect in children and adults with acute asthma who are currently receiving inhaled bronchodilators and systemic CS. **Population/ Setting:** - children and adults with acute asthma - presenting for acute medical care to ED or equivalent **Intervention/ Vergleich:** - LTRA + standard care vs. placebo + standard care - all LTRA agents allowed (iv or oral) - different standard care protocols. - eligible interventions must have included initial inhaled beta2-agonists and systemic CS - additional treatments accepted (e.g. ipratropium, oxygen) **eingeschlossene Studientypen:** - RCTs	8 Studien, n= 1470 adults, adolescents (>12y), 470 children (2- 12 y) <u>Oral montelukast or zafirlukast in addition to usual care</u> **Hospitalisation:** 6/97 vs. 6/97; RR 0.86 (95% CI 0.21 to 3.52), I²=17%, 3 studies, n= 194 (*nur Kinder*), Datenqualität: moderate (Präzision: Events, Zallzahl) **Symptom scores:** SMD -0.09 (95% CI -0.33 to 0.15) 2 studies, n= 686 *(nur Erwachsene)* **Adverse effects and withdrawals:** **-** headache: RR 0.81 (95% CI 0.22 to 2.99) n = 641*(nur adults*), 1 study - withdrawals RR 1.00 (95% CI 0.16 to 6.34) 1 Studien, n = 143 *(nur Kinder)* **Relapse**: 65/ 286 vs. 79/ 282; RR 0.81 (95% CI 0.61 to 1.07), I²= 0%, 2 studies (*546 adults; 22 children)* <u>Intravenous montelukast in addition to usual care</u> **Hospitalisation:** 90/567 vs. 103/481; RR 0.78 (95% CI 0.61; 1.01), I²=0%, n= 1048, 4 studies, Datenqualität moderate (Präzision) *> Subgruppe Erwachsene: 61/422 vs. 70/350; RR 0.78 (95% CI 0.57; 1.06), I²= 0%, 3 studies, n= 772* *> Subgruppe Kinder: 29/145 vs. 33/131; RR 0.79 (95% CI 0.51; 1.23);1 study, n= 62* **Withdrawal from study:** 26/ 571 vs. 26/489; RR 0.62 (95%CI 0.37, 1.04), I²=0%, 4 Studien, n= 1060 *> Subgruppe Erwachsene: 21/ 426 vs. 22/ 258;* RR 0.56 (95%CI 0.32; 0.97) I²=0%, 3 Studien, n= 784 *> Subgruppe Kinder*: 5/145 vs. 4/131; RR 1.13 (95% CI 0.31; 4.12) I²=0%, 1 Studien, n= 176	low	nicht zitiert

Anhang 10.21 Schulung: Erwachsene

Nr.	Referenz	Jahr	Charakteristika	Ergebnisse	AMSTAR-II-Score	Kommentar

Nr.	Referenz	Jahr	Charakteristika	Ergebnisse	AMSTAR-II-Score	Kommentar
14424	Tapp S. Education interventions for adults who attend the emergency room for acute asthma. Cochrane Database Syst Rev 2007(3):CD003000. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17636712.	2007	**Fragestellung:** whether asthma education provided to adults while attending the emergency department for asthma exacerbation management leads to improved health outcomes **Suchzeitraum:** bis 11/2009 **Population/ Setting:** - Adults (> 17 y) - admitted to ED **Intervention:** - educational intervention individually or as a group - in ED, hospital, home or community - within 1 week of the ED-visit - nurse, pharmacist, educator, health or medical practitioner - information, counselling, change in therapy, use of home PEF or symptom monitoring or a written action plan or all 3 **Vergleich:** - usual care following presentation or admission with acute asthma **eingeschlossene Studien:** RCTs	**Allgemeines:** - 13 Studien **interventions, combination of:** - Written selfmanagement plans - Education on symptoms and triggers control - Information booklet or card - Teaching of use of medication and inhalers (including PEF) - Emphasizing importance of follow up **conductet by:** - 11/13: asthma or ED nurses; 2/13: physiotherapist **timing:** - 6/13: post discharge - 2/13: during hospitalisation - 3/13: during ED-visit - 2/13: at discharge - average follow up was 7.4 months (6 -18 months) Education vs. Control **Hospital admission** - 40/286 vs. 74/286; RR 0.50 (95% CI 0.27 to 0.91) 5 studies, n = 572, I^2= 52%, high quality **Presentation to the ED to the end of follow-up** 81/470 vs. 108/472; RR 0.72 (95% CI 0.47 to 1.11) 8 studies, n= 942, I^2= 51%, low quality **Scheduled clinic attendance:** - RR 1.73 (95% CI 1.17 to 2.56), 2 studies, n= 198, zugunsten education **Symptoms:** - Education led to improved symptoms, with a SMD of -0.50 (95% CI -0.78 to -0.22) 2 studies, N = 214 **Quality of life:** - MD -2,17 (95%CI -9,34; 5,0) 2 studies, n= 346, low quality - in 1 Studie zugunsten Kontrollgruppe **Days lost from school/work and functional impairment** - 13/85 vs. 15/86 RR 0,88 (95%CI 0,44; 1,73)	critically low	

Anhang 10.22 Schulung: Kinder und Jugendliche

Nr.	Jahr	Zitat	Studiencharakteristika	Ergebnisse	AMSTAR-II-Score	Kommentar
25913	2009	Boyd M. Interventions for educating children who are at risk of asthma-related emergency	**Suchzeitraum:** bis 05/2008 **Fragestellung:** - identify whether asthma education leads to improved health outcomes in children who have attended the emergency department for asthma (with or without hospitalisation). - secondary aim is to identify the characteristics of the asthma	**emergency department visits** statistically significant reduction in the risk of an emergency department visit compared with control 337/1505 vs. 462/1503 (17 studies, n= 3008, RR 0.73, 95% CI 0.65; 0.81); I^2= 55% **Hospital admission** statistically significant reduction in hospital admissions following education compared with control (18 studies, RR	moderate	zitiert

Nr.	Jahr	Zitat	Studiencharakteristika	Ergebnisse	AMSTAR-II-Score	Kommentar
		department attendance. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009;2.	education programmes that had the greatest positive effect on health outcomes. **Population/ Setting**: - Children (0 to 18 years of age) who have attended the emergency room for asthma, as defined by doctor's diagnosis or objective criteria for asthma symptoms and severity, within the previous 12 months. **Intervention/ Vergleich:** - Any educational intervention targeted at children, their parents or both, individually or as a group - take place in the emergency room, the hospital, at home or in the community. - could involve a nurse, a pharmacist, educator or health or medical practitioner associated with the hospital or referred to by the hospital. - may include information administered in a range of formats, counselling, the use of home peak flow or symptom monitoring or a written action plan. - A change in therapy with appropriate education will also be considered. - control group could be usual care, waiting list or lower intensity education. **eingeschlossene Studientypen:** - RCTs, Quasi-randomised controlled trials	0.79, 95% CI 0.69 to 0.92) I²= 62%, >> random effects model: RR 0.75, 95% 0.56 to 1.		

Anhang 10.23 Entlassungsmanagement durch „Caseworker“: Kinder und Jugendliche

Nr.	Referenz	Jahr	Charakteristika des SR	Ergebnisse	AMSTAR-II-Score	Kommentar
28907	Hall KK. Case-worker-assigned discharge plans to prevent hospital readmission for acute exacerbations in children with chronic	2018	**Suchzeitraum:** bis 11/2017 **Fragestellung:** efficacy of individual caseworker-assigned discharge plans, as compared to non-caseworker-assigned plans, in children with chronic lung diseases such as asthma and bronchiectasis. **Population/ Setting:** children aged less than 18 years admitted to hospital with an ARE or deterioration of an underlying chronic respira-	**Exacerbation requiring hospitalisation** - intervention vs. control (20/176 (11,4%) vs. 56/185 (30,3%)); OR 0.29 (95%CI 0.16; 0.50) n = 361; studies = 2; I2 = 0%, Datenqualität moderate). NNT for an additional beneficial outcome over the study period (6-14 months) was 6 (95% CI 4;9) - **Karnick 2007:** included children enrolled in outpatient settings >> no statistically significant differences between the 3 groups reduction compared to their baselines:	high	Interventionen komplex und heterogen zwischen den Studien (S. 12/42) - nur 2 der 4 Studien in Metaanalysen gepoolt

Nr.	Referenz	Jahr	Charakteristika des SR	Ergebnisse	AMSTAR-II-Score	Kommentar
	respiratory illness. Cochrane Database Syst Rev 2018; 11(11):CD012315. dx.doi.org/10.1002/14651858.CD012315.pub2. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30387126.		tory illness **Intervention/ Vergleich:** - caseworker-assigned discharge plans vs. discharge plans that do not involve caseworker support. - individual caseworker-assigned plans involve: >> caseworker facilitating communication on admission to the hospital setting between the child, family, and attending physician >> caseworker involving child and family in developing and implementing plan of care during and following hospitalisation >> Caseworker activities could include, but were not limited to: 1. facilitating discharge plan and obtaining needed consultations from other allied health services as required; 2. collaborating with home health agencies; 3. providing educational information and emotional support to the child and family. - follow-up period: ≥ 8 weeks **eingeschlossene Studientypen:** RCTs	- asthma education only group = 76% - reinforced education group = 81% - case management and reinforced education group = 86% - **Stevens 2002:** proportions of children requiring inpatient admissions in the 12 months following the intervention were not statistically different between intervention and control **Exacerbation requiring ED presentation** - intervention vs. control (13/176 (7,4 %) vs. 38/185 (20,54 %)) OR 0.37 (95% CI 0.04; 3.05) n = 361; studies = 2; I2 = 88%, Datenqualität low) - **Karnick 2007:** study groups compared to their baselines: (asthma education only group = 55% reduction, reinforced education group = 66% reduction, case management and reinforced education group = 86% reduction) - **Stevens 2002**: proportions of children presenting to EDs and outpatient clinics in the 12 months following intervention: not statistically different **Adverse events:** No studies reported adverse events **Quality of life:** Stevens 2002: no difference between groups at 3 months intervention mean 5.41 (SD 1.3) vs. control mean 5.38 (SD 1.39); or 12 months (intervention mean 5.45 (SD 1.49) vs. control mean 5.73 (SD 1.28), postintervention. **Subgroup analysis and investigation of heterogeneity** 1. Disease types: not relevant; all children had asthma 3. Age < 6 y vs. ≥ 6 y: not performed		nicht zitiert, zu spezifisch für NVL

Anhang 10.24 Durch Pflegepersonal geleitetes Asthmamanagement: altersgruppenübergreifend

ID	Jahr	Zitat	Charakteristika des SR	Ergebnisse	AMSTAR-II-Score	Kommentar
25785	2013	Kuethe MC. Nurse versus physician-led care for the management of asthma. Cochrane Database Syst Rev 2013;2:CD009296.	**Suchzeitraum:** bis 08/2012 **Fragestellung:** - effectiveness of nurse-led asthma care compared to traditional care provided by a physician. - outpatient care for asthma, both in primary care and in hospital settings **Population/ Setting:** - Adults and children - clinical diagnosis of asthma (defined by authors) - No restrictions for co-morbidities. **Intervention:** - Any aspect of asthma management	**Exazerbationen:** - meta-analysis not possible: Different definitions for exacerbation between studies Nathan 2006: number of exacerbations: 98 (nurse) 76 (group); RR 1.23 (95% CI 0.91; 1.66) Kuethe 2011: number of exacerbations expressed by the number of prednisolone courses: no differences between groups Kamps 2003 und van Son 2004: no significant difference between groups, exacerbation not defined **Symptome:** Kuethe 2011: ACQ nach 2 Jahren: no significant difference, demonstrating non-inferiority for the asthma control	moderate	

ID	Jahr	Zitat	Charakteristika des SR	Ergebnisse	AMSTAR-II-Score	Kommentar
			- on a regular basis in primary or hospital care, led by an allied health professional: - specialised asthma nurse, nurse practitioner, physician assistant, otherwise specifically trained nursing professional), - supervised by a physician (nurse-led care). **Vergleich:** - same aspect of asthma management provided by a physician **eingeschlossene Studientypen:** RCTs	in the nurse-led group **QoL** - Meta-Analyse trotz verschiedener Erhebungsinstrumente - SMD -0.03 (95% CI -0.23 to 0.17); I²= 0%, n=380, 3 RCTs Symptom-Free days - Kamps 2003: mean percentage comparable: 70.5% in the paediatrician-led group vs. 68% in the nurse-led group; P= 0.54) **Absence from school/ work due to asthma (kein Pooling)** - Kamps 2003: median 0 (0; 23) nurse group vs. 0 (0; 21) paediatrician group (P = 0.80). - Kuethe 2011: no significant difference in school absence - Pilotto 2004: 20.6% of patients in the physician-led group had more than one day of absence from work opposed to no patients in the nurse-led group (P = 0.04) **Hospital admissions** - 5/221 nurse-led vs. 14/226 physician-led - RD -0.02 (95% CI -0.06; 0.02; I²= 59%); I²= 59%, n= 447, 4 RCTs		

Anhang 10.25 Ketamin: Kinder und Jugendliche

Nr.	Jahr	Zitat	Studiencharakteristika	Ergebnisse	AMSTAR-II-Score	Kommentar
25882	2012	Jat KR. Ketamine for management of acute exacerbations of asthma in children. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012;11.	**Suchzeitraum:** bis 07/2012 **Fragestellung:** - evaluate the efficacy of ketamine as compared to placebo, no intervention or standard care for management of severe acute asthma in children who have not responded to standard therapy **Population/ Setting:** - Children up to 18 y - acute asthma exacerbation who had not responded to standard therapy with aerosolised beta2-agonist, with or without aerosolised anticholinergic drugs and oral or parenteral corticosteroid, for at least one hour. - If we found studies that enrol both adults and children, we planned to request data of children from study investigators if such data were not presented separately in study. **Intervention/ Vergleich:** - Use of IV or IM ketamine and comparison with placebo or in-	nur eine Studie identifiziert **hospital admission rate** - was not significantly different between the groups (OR 0.77; 95% CI 0.23 to 2.58). - No patients required mechanical ventilation in either group. - no significant side effects as no patients in either group were removed for dysphoria, laryngospasm, salivation or intolerance of adverse effects. - no significant differences in tachycardia and blood pressure reported between the groups	high	Link zur Primärstudie: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15988425 nicht zitiert, zu spezifisch für NVL

Nr.	Jahr	Zitat	Studiencharakteristika	Ergebnisse	AMSTAR-II-Score	Kommentar
			tervention other than standard care or other adjuvant (second-line) therapy. **eingeschlossene Studientypen:** RCTs			

Anhang 10.26 Noninvasive Beatmung: Erwachsene

Nr.	Jahr	Zitat	Studiencharakteristika	Ergebnisse	AMSTAR-II-Score	Kommentar
25888	2012	Lim WJ. Non-invasive positive pressure ventilation for treatment of respiratory failure due to severe acute exacerbations of asthma. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012;12.	**Suchzeitraum:** bis 2012/07 **Fragestellung:** - determine the efficacy of NPPV in adults with severe acute asthma in comparison to usual medical care, with respect to mortality, tracheal intubation, changes in blood gases and hospital length of stay. **Population/ Setting:** - adults with severe acute asthma as reason for presentation to ED or for admission to hospital. - diagnoses of asthma: based on internationally accepted criteria - patients with a primary diagnosis of pneumonia excluded **Intervention/ Vergleich:** - sual medical care + NPPV applied through a nasal or face-mask vs. usual medical care alone. - any form of standard therapy for the management of severe acute asthma permitted (providing it did not involve NPPV) - Usual medical care included but was not limited to therapies such as supplemental oxygen, antibiotics, bronchodilators and systemic corticosteroids. - weaning studies and studies where CPAP or endotracheal intubation preceded enrolment of patients into the trial excluded **eingeschlossene Studientypen** - RCTs	6 Studien, n= 206 NPPV vs. usual care: **Mortality during hospital admission:** 2 studies n= 86 participants (45 in the NPPV arm and 41 in the control arm): no incidences were reported in either group **Number of hospital admissions:** 1 Studie, n= 33, 3/17 vs. 10/16 Risk Ratio 0.28 (95%KI 0.09, 0.84) **Symptom scores:** nicht berichtet **Treatment failure:** 4/45 vs. 5/41; RR 0.73 (95%CI 0.21; 2.53); 2 Studien, n= 45, I^2= 1% **Complications:** None of the studies formally assessed the complications of NPPV. 1 study (n= 53): NPPV was well tolerated without serious adverse effects; pain in the nasal bridge area were reported. exact number of complaints was not mentioned.	moderate	Blinding in 4 Studien über sham NPPV

Anhang 10.27 Noninvasive Beatmung: Kinder und Jugendliche

Nr.	Referenz	Jahr	Charakteristika des SR	Ergebnisse	AMSTAR-II-Score	Kommentar

Nr.	Referenz	Jahr	Charakteristika des SR	Ergebnisse	AMSTAR-II-Score	Kommentar
28905	Korang SK. Non-invasive positive pressure ventilation for acute asthma in children. Cochrane Database Syst Rev 2016; 9(9):CD012067. dx.doi.org/10.1002/14651858.CD012067.pub2. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27687114.	2016	**Suchzeitraum:** bis 02/2016 **Fragestellung:** assess the benefits and harms of non-invasive positive pressure ventilation (NPPV) as an add-on therapy to usual care (e.g. bronchodilators and corticosteroids) in children with acute asthma **Population/ Setting**: - children (<18 years) - hospitalised for an asthma attack (defined by trialists) - children with a primary diagnosis of pneumonia, acute aspiration, bronchiolitis, cystic fibrosis or any ciliary dyskinetic syndrome excluded **Intervention/ Vergleich:** - Any type of NPPV (including continuous positive airway pressure (CPAP) and bilevel positive airway pressure (BiPAP)) - trials comparing NPPV as an add-on therapy to usual care vs. usual care - trials that examined weaning off invasive ventilation and trials in which NPPV or invasive ventilation preceded enrolment of children into the trial excluded **eingeschlossene Studientypen:** RCTs	**Allgemeines:** - 2 RCTs that randomised 20 participants to NPPV and 20 to control. - both studies as having high risk of bias - both trials assessed effects of BiPAP; Neither used CPAP **Mortalität:** - 1 trial with n=16 (8 in NPPV and 8 in control arm) - no events in either group **SAE:** - 2 trials; n= 35 (17 in NPPV and 18 in control arm) - no events in either group - 4 participants in Thill 2004 did not complete the trial (1 was intubated and 3 others reported discomfort with the BiPAP). **Symptome score:** - 2 trials; n= 35 (17 in NPPV and 18 in control arm) - none of both reported standard deviations - Standardabweichung mit Hilfe einer Schätzung des Standardfehlers aus der Grafik von Autoren des Cochrane Reviews berechent: Basnet: MD -2.50, 95% CI -4.70; -0.30; n = 19, very low quality Thill: figure illustrating symptom scores at the end of the intervention, for which a mean symptom score could be approximated as 1.9 in the NPPV group and 5.6 in the control group. **Non-serious AE:** Thill: 4 (Intervention) vs. 0 Kontrolle Basnet: keine AE in beiden Gruppen **Health-related quality-of-life:** - No trials reported **Pneumonia:** - 1 trial; n= 19 (9 in NPPV and 10 in control arm) (Basnet 2012): reported no events in either group	high	nicht zitiert, zu spezifisch für NVL

Anhang 10.28 Einfluss der Jahreszeiten: Kinder und Jugendliche

Nr.	Referenz	Jahr	Charakteristika	Ergebnisse	AMSTAR-II-Score	Kommentar
28902	Pike KC. Interventions for autumn exacerbations of asthma in children. Cochrane Database Syst	2018	Suchzeitraum: bis 12/2017 Fragestellung: effects of pharmacotherapy and behavioural interventions enacted in anticipation of school return during autumn that are designed to reduce asthma exacerbations in children during this period.	Ausführliche Extraktion, wenn AG entschieden hat, dass Fragestellung relevant für Kapitel ist: 3 interventions: LTRA 1 intervention: omalizumab or a boost of ICS, the largest study, (12,179 children): medication reminder letter.	moderate	nicht zitiert

Nr.	Referenz	Jahr	Charakteristika	Ergebnisse	AMSTAR-II-Score	Kommentar
	Rev 2018; 3(3):CD012393. dx.doi.org/10.1002/14651858.CD012393.pub2. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29518252.		Population/ Setting: ≤ 18 y Intervention/ Vergleich: interventions aimed specifically at reducing autumn exacerbations with usual care where there is no systematic change in management in preparation for school return. Eligible interventions included pharmacotherapy trials and behavioural or educational-based initiatives. eingeschlossene Studientypen: RCTs	proportion of participants experiencing an exacerbation requiring OCS or hospital admission in the 90 days after school return: - reduced to 11.3% in those receiving omalizumab compared to 21.0% in those receiving placebo OR 0.48 (95% CI 0.25 to 0.92), n= 513 moderate-quality evidence). - The remaining studies used alternative exacerbation definitions. When data from two LTRA studies with comparable outcomes were combined in a random-effects model, there was no evidence of an effect upon exacerbations. - There was no evidence that a seasonal medication reminder letter decreased unscheduled contacts for a respiratory diagnosis between September and December. adverse events. - recorded in 4 studies - no evidence that the proportion of participants experiencing at least one adverse event differed between intervention and usual care groups.		

ersetzt durch 4. Auflage, Version

Anhang 11 Evidenztabellen Asthma in der Schwangerschaft

ID	Jahr	Zitat	Charakteristika des SR	Ergebnisse	AMSTAR-II-Score	Kommentar
25285	2014	Bain E. Interventions for managing asthma in pregnancy. Cochrane Database Syst Rev 2014;10:CD010660.	**Suchzeitraum:** bis 06/2014 **Fragestellung**: effects of interventions (pharmacologic and non-pharmacologic, including self-management interventions) for managing women's asthma in pregnancy on maternal and fetal/infant outcomes. **Population/ Setting:** - pregnant women - current asthma (with a health professional's diagnosis) - regardless of gestational age, parity, plurality, and severity of asthma. **Intervention:** - pharmacological - non-pharmacological **interventions** **Vergleich**: - placebo - no intervention (i.e. standard care) - alternative intervention **eingeschlossene Studientypen** - RCTs - quasi-, cluster-, and multi-arm-randomized trials	**Allgemeines:** - 8 Studien **Inhaled $MgSO_4$ vs. control (acute asthma)** *maternal:* - frequency of acute exacerbations until birth: $MgSO_4$ 0,4 ± 0,57 vs. Control 3,2 ± 0,98; MD -2.80 (95% CI -3.21; -2.39); n= 60 - no difference between groups in numbers of caesarean births RR 0.83 (95% CI 0.43; 1.63) n= 60 *fetal/neonatal/infant/ child:* nicht berichtet **Intravenous theophylline vs. methylprednisolon (acute asthma)** *Maternal:* - discontinuation due to AE: 3/33 vs. 0/32; RR 6.79 895% CI 0.36; 126.50) n= 65 - length of hospitalisation: theophylline 3.2d; control: 2.d *fetal/neonatal:* - no stillbirths, neonatal deaths, preterm birth in either group **ICS vs. control** *Maternal:* - subsequent exacerbations (failure of outpatient management with readmission for inpatient therapy): ICS+ Albuterol + oral methylprednisolone taper (4/33) vs. Albuterol + oral methylprednisolone taper (9/27); RR 0.36 (95% CI 0.13; 1.05) n= 60, *fetal/neonatal:* - induced or spontaneous abortion: no difference observed, 1 Studie, n= 219, Budesonid - no perinatal death, 1 Studie, n= 60 - preterm birth: (14/151 vs. 17/163) 2 Studien - birth weight: 3015±560 vs. 3049±701, n= 95, 1 Studie - Apgar < 7: (1/49 vs. 1/46), 1 Studie - congenital malformations: 1/102 vs. 4/117, 1 Studie **ICS vs. oral theophylline (1 Studie)** *Maternal:* - occurrence of asthma symptoms at delivery: 36/192 vs. 32/186; RR 1.09 (95% CI 0.71 to 1.68), n= 378, 1 Studie - nocturnal asthma symptoms MD -0.02 (95% CI -0.07; 0.02) n= 385, - use of rescue OCS for exacerbations RR 0.75 (95%CI 0.40; 1.39) n= 385 - No differences between inhaled beclomethasone and oral theophylline for outcomes: pre-eclampsia, postpartum haemorrhage, horioamnionitis, adverse	high	Vergleich mit Theophyllin ggf. nicht in HG-Text aufnehmen

ID	Jahr	Zitat	Charakteristika des SR	Ergebnisse	AMSTAR-II-Score	Kommentar
				effects attributed to the intervention, self-reported adherence, ED-visits for mother associated with exacerbation (Details siehe S. 27/126) - discontinue intervention because of AE: 3,1% vs. 8,9%, RR 0.35 (95%CI 0.14; 0.86) n= 384, *fetal/neonatal:* No differences detected: perinatal death, gestational age at birth, preterm birth, birthweight, major congenital malformations (Details siehe S. 27/126) **FENO vs. clinical guideline algorithm (management) 1 Studie** Maternal: - asthma exacerbations: 28/111 vs. 45/109; RR 0.61 (95%CI 0.41; 0.90) n= 220 - FENO-based treatment algorithm resulted in significantly more women being treated with ICS - no differences seen: symptoms, pregnancy-induced hypertension, pre-eclampsia, gestational diabetes, ante- or postpartum haemorrhage, fetal/neonatal: - admissions to neonatal ICU: 8/105 vs. 18/109; RR 0.46; 95% CI 0.21 to 1.02) n= 214 - no difference: pretermbirth, birthweight (Details siehe S. 28/ 126) **Pharmacist-led multi-disciplinary approach vs. standard care (Management), 1 Studie** *Maternal:* - improved asthma control scores at 6 months (n= 60) *fetal/neonatal:* - neonatal ICU admission: 3/29 vs. 2/29 - no difference: preterm birth, birthweight, Apgar scores at 1 and 5 min, **Progressive muscle relaxation (PMR) vs. sham training** *Maternal:* PMR improved lung function and quality of life measures (1 trial, n= 64)		

Anhang 12 Evidenztabellen Asthma und Arbeitsplatzbezug

ID	Jahr	Zitat	Charakteristika des SR	Ergebnisse	AMSTAR-II-Score	Kommentar
25520	2016	Schaafsma FG. Pre-employment examinations for preventing	**Suchzeitraum:** 2008-2015/03 **Fragestellung:** evaluate the effectiveness of pre-employment examinations of job applicants in preventing occupational injury, disease and sick leave compared to no intervention or alternative interventions	**Incidence of occupational asthma:** - 1 ITS study: 174 aluminium smelter workers who had typical work-related respiratory problems between the period of 1970-1990 in the Netherlands - very low quality evidence	moderate	nur asthmaspezifische Aussagen extrahiert nur eine asthmaspezifische Studie eingeschlossen, diese ITS-Design, eine weitere

ID	Jahr	Zitat	Charakteristika des SR	Ergebnisse	AMSTAR-II-Score	Kommentar
		injury, disease and sick leave in workers. Cochrane Database Syst Rev 2016;1:CD008881.	**Population/ Setting:** - participants were job applicants who received a pre-employment health examination **Intervention/ Vergleich:** - pre-employment process as a whole and screening and implementation of recommendations - addressing of issues found at the pre-employment examination for those that screened positive for being at higher risk for a work-related health injury - carried out by a health professional (for example, physician, physiotherapist, nurse) - evaluate the health status or physical capacity, or both **eingeschlossene Studientypen:** - RCTs, Controlled before-after (CBA), Interrupted time-series (ITS)	- inclusion of a bronchial challenge test with histamine in the pre-employment examination for workers may have a significant immediate and long-term effect on the incidence of occupational asthma (n= 174) (change in level -14.37 cases/year, 95% CI -20.09; -8.65); change in slope of -2.59 cases/year (95% CI -3.63; -1.55). - rejection rate rose from 20% before to 35% after the introduction of histamine test in 1982.		Studie - asthmaspezifische Auswertung erfolgt
25900	2011	de-Groene GJ. Workplace interventions for treatment of occupational asthma. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011;5.	**Suchzeitraum:** 2011/02 **Fragestellung:** evaluate the effectiveness of workplace interventions on the clinical outcome of individuals with occupational asthma. **Population/ Setting:** - workers with asthma and a work-related pattern of symptoms, pulmonary function changes, immunological or inflammatory changes, and/or changes in airway hyper-responsiveness - tests for determination of a work-related pattern accepted: specific inhalation challenge, history and questionnaires, serial lung function testing, non-specific bronchial provocation testing, immunological testing, measures of airway inflammation and doctor's diagnosis of occupational asthma by a chest physician or occupational physician **Intervention** - any type of workplace intervention intended to reduce the symptoms or severity of occupational asthma by reducing the exposure at work. <u>Removal from exposure</u> - Complete removal from exposure - Substitution of causal agents <u>Reduction of exposure</u> - Introduction into use of personal respiratory protective equipment or more effective respiratory protective equipment - The implementation of educational programmes designed to prevent or reduce exposure through increased worker aware-	- nur CBA-Studien eingeschlossen **Removal from vs. continued exposure** *Absence* of asthma symptoms: 155/324 vs. 0/138; RR 21.42 (95% CI 7.20; 63.77), n= 462, 6 Studien; I²= 0% *Improvement* of asthma symptoms: 125/308 vs. 28/ 192; RR 2.27 (95%CI 1.23; 4.19), n= 500, 9 Studien; I²= 65% Income/employment at follow up: siehe Tab. 3 S. 67 und Text S. 10 **Reduction of vs continued exposure** *Absence* of asthma symptoms at follow up: 39/157 vs. 0/87; RR 5.35 (95%CI 1.40; 20.48), n= 244; 4 Studien; I²= 0% Income/employment at follow up: siehe Tab. 3 S. 67 und Text S. 11 **Removal from vs reduction of exposure** *Absence* of asthma symptoms: 83/190 vs. 0/67; RR 39.16 (95% CI 7.21; 212.83) n= 257, 3 studies; I³= 0% *Improvement* of asthma symptoms: 72/78 vs. 52/62; RR of 1.27 (95% CI 0.84 to 1.92); n= 160, 5 studies; I²= 83%. Income/employment at follow up: siehe Tab. 3 S. 67 und Text S. 11	high	Symptomerfassung: - number of different methods (interview/ different questionnaires) - Subgruppenanalysen für: high und low molecular weight vorhanden

ID	Jahr	Zitat	Charakteristika des SR	Ergebnisse	AMSTAR-II-Score	Kommentar
			ness and knowledge - Relocation to another work area with less exposure with the same or a different employer **Vergleich:** no intervention or alternative intervention **eingeschlossene Studientypen:** - RCTs - controlled clinical trials (defined as inadequately randomised studies), - controlled before and after studies (CBA) - interrupted time series (ITS)			
27676 (Appendix)	2017	Asthma: diagnosis and monitoring of asthma in adults, children and young people NICE guideline NG80 https://www.nice.org.uk/guidance/ng80/evidence/full-guideline-asthma-diagnosis-and-monitoring-pdf-4656178047 Appendices A-R https://www.nice.org.uk/guidance/ng80/evidence/appendices-ar-pdf-465617804	**Suchzeitraum:** bis 03/2017 **Fragestellung:** To evaluate the diagnostic test value (for identifying occupational asthma), of asking whether symptoms are better away from work? **Population/ Setting:** Adults (>16 years old) with suspected occupational asthma Primary, secondary and community care settings **Indextest**: Symptoms are better away from work. symptoms are defined as – wheezing, cough, breathlessness, nocturnal symptoms, diurnal variations **Referenztest:** Physician's diagnosis of occupational asthma supported by an objective test (e.g. specific inhalation challenge) **Studientypen:** cross sectional studies, cohort studies, case series	*sensitivity and specificity for diagnosing occupational asthma in people presenting signs and symptoms of possible occupational asthma:* 4 studies (623 adults), VERY LOW QUALITY: - question: whether symptoms better away from work, all causal agents - sensitivity range of 0.48 to 1.0; specificity range of 0.32 to 0.71 1 study (212 adults), HIGH QUALITY: - question: improvement or disappearance of symptoms during the weekend, many casual agents - sensitivity of 0.76 and specificity of 0.54 1 study (212 adults), HIGH QUALITY: - question: improvement or disappearance of symptoms during vacations, many casual agents - sensitivity of 0.74; specificity of 0.57 1 study (28 adults): MODERATE QUALITY - question: symptoms better away from work, causal agent flour - a sensitivity of 1.00; specificity of 0.62 1 study (114 adults), MODERATE QUALITY: - question: symptoms better away from work, causal agent isocyanate - has a sensitivity of 0.67 and specificity of 0.66 2 studies (107 adults), VERY LOW QUALITY - question: symptoms better away from work, latex - sensitivity range of 0.48 to 0.92; specificity range of 0.32 to 0.71. 2 studies (374 adults), MODERATE QUALITY - question: symptoms better away from work, many casual agents - sensitivity range of 0.74 to 0.87; specificity range of 0.55 to 0.57	AMSTAR-Score gesamt: 9/16 (2x n; 2x py; 3x No MA) AMSTAR-Score kritische Kriterien: 3/7 (2x py; 2x No MA)	Ausführliche Evidenztabellen: siehe S. 167/888 im Appendix des NICE-Doukmentes

ID	Jahr	Zitat	Charakteristika des SR	Ergebnisse	AMSTAR-II-Score	Kommentar
		8				

Anhang 13 Evidenztabellen Rehabilitation

RCTs aus der Recherche für die 2. Auflage

ID	Zitat	Jahr	Studiencharakteristika	Ergebnisse	methodische Bewertung: RoB-Tool	Bemerkungen
11682	Bingöl Karakoç G. The effects of daily pulmonary rehabilitation program at home on childhood asthma. Allergol Immunopathol 2000 28:12-4.	2000	**Studiendesign:** randomisierter, doppelblinder RCT **Follow-up:** - Datenerhebung am Anfang und am Ende der Studie (nach 30 Tagen) **Population:** - n= 28 children - mild persistent or moderate asthma **Intervention:** - pulmonary rehabilitation program at home with parents - for 30 days (relaxation exercises, endurance exercises, breathing exercises, rhythmic mobilisation exercises) **Kontrolle:** k.A. **Ein- und Ausschlusskriterien:** keine weiteren Angaben **Studienzeitraum:** k.A. **Ort:** Türkei **Endpunkte:** - symptom scores, medication scores, quality of life index, pulmonary function tests **Statistik:** - kein Vergleich zwischen den Gruppen berichtet - nur Vorher-Nachher-Vergleich innerhalb der Gruppe	**Effektivität (Vorher-Nachher)** Interventionsgruppe - Symptome Score: von 0.63 ± 0.71 zu 0.19 ± 0.40 ($p < 0.05$) - medication score: von 4.40 ± 1.70 zu 3.50 ± 0.80 ($p < 0.05$) - quality of life index: von 6.02 ± 0.5 zu 6.40 ± 0.40 ($p < 0.05$) Kontrollegruppe - symptom score von 0.67 ± 0.57 zu 0.49 ± 1.40 - medication score von 4.09 ± 0.79 zu 4.06 ± 0.93 - quality of life index von 6.15 ± 0.29 zu 6.27 ± 0.49 **Sicherheit:** k.A	**Selection bias** Randomisierung: unklar Allocation concealment: unklar Kommentar: k.A. zur Durchführung **Performance bias** Verblindung von Teilnehmern und Personal: unklar Kommentar: k.A. zu Durchführung **Detection bias** Verblindung der Ergebnisevaluation: unklar Kommentar: k.A. zu Durchführung **Attrition bias** Verlust von Studienteilnehmern/ fehlende Daten: unkalr ITT-Analyse: unklar Kommentar: keine Angaben zu Fallzahlen Vorher/ Nachher **Reporting bias** selektive Ergebnisdarstellung: high Kommentar: im Methodenteil angegeben, dass Mann-Whitney-U-Test zum Vergleich zwischen den Gruppen angewandt werden soll; Ergebnisse jedoch nicht berichtet **Andere Biasursachen** Baseline imbalance: low Kommentar: bis auf PEF ausgeglichen im Vergleich der Gruppen Interessenkonflikte/ Sponsoring: k.A.	methodische Mängel 1. es fehlen wichtigen Angaben (z.B. Verblindungs- und Randomisierungsverfahren, Einzelheiten zur Interventionsgruppe, welche Intervention die Kontrollgruppe erhielt, etc. etc.). 2. Angaben zu Kontrollintervention fehlen: Durchführung der Verblindung bleibt unklar 3. kein Vergleich zwischen den Gruppen schlechte Übertragbarkeit Die in dieser Studie beschriebene Intervention "pulmonary rehabilitation program" entspricht nicht der Reha in Deutschland --> Fokus auf Physiotherapie, keine Schulung, wurde zuhause ohne Anleitung durchgeführt, "endurance exercises" wurden nicht näher beschrieben.
1423	Bauer CP. Langzeiteffekt	2002	**Studiendesign:** multicenter (n=3) - nicht-randomisierte kontrollierte, prospek-	**Baseline-Carakteristika** (Intervention vs. Kontrolle)	**Selection bias** Randomisierung: high	Subgruppenanalyse

ID	Zitat	Jahr	Studiencharakteristika	Ergebnisse	methodische Bewertung: RoB-Tool	Bemerkungen
	der stationären Rehabilitation bei Kindern und Jugendlichen mit mittelschwerem und schwerem Asthma bronchiale. Pneumologie 2002; 56: 478-485		tive Studie - Subgruppenanalyse der ESTAR-Studie, Schweregrade 3 + 4 >> unklar ob präspezifiziert **Messzeitpunkte:** baseline und 12 Mo follow-up **Population:** - n= 195 - Kinder und Jugendl. 8-12 J. - Asthma mit Schweregrad 3 u. 4 **Intervention:** - stationäre Reha (n=149) - Rahmenkonzept des Verbandes Deutscher Rentenversicherer (VDR) angewandt - k.A. zur Reha-Dauer **Kontrolle:** - ambulante Vergleichsgruppe (n=46) - vom Hausarzt weiterbetreut - kein studien-spezifisches Intervententionsprogramm **Ausschlusskriterien:** - mangelnde Deutschkenntnisse - Sonderschulbesuch - Hör-/ Sprechschwierigkeiten - schwerwiegende andere Erkrankungen **Studienzeitraum:** 04/1997-04/1998 **Ort:** Deutschland **Endpunkte:** - asthmabedingte Schulfehltage - Teilnahme Schulsport (Stunden/Wo) - Krankheitsmanagement (Wissen, Verhalten, Selbstwirksamkeit): neu entwickelter Fragebogen - Verhaltenskompetenzen: Anwendung Notfallmeidkation, Atemerleichternde Stellung, Lippenbremse - HrQoL: dtsch. Übersetzung d. Pediatric AQLQ von Juniper	Alter: 12,1 vs. 11,3 Jahre Schweregrad: 3: 98/149; 4: 51/149 vs. 3: 32/46; 4: 14/46 Erkrankungsdauer: 7,39 vs. 7,46 Jahre **Effektivität** Schulfehltage: nur Vorher-Nachher innerhalb der Interventionsgruppe ausgewertet Teilnahme Schulsport:war schon auf hohem Niveau, keine Verbesserung Krankheitsmanagement: Intervention: Mittelwert von 12,6/26 auf 16,0/26 Punkte Vergleich: Mittelwert von 12,2/26 auf 12,9/26 Punkte >> Unterschied zwischen den Gruppen nach 12 Monaten signifikant Asthmaspezifische Verhaltensfertigkeiten (relativer Mittelwert zwischen 0 und 1): Intervention: Mittelwert von 0,4 auf 0,8 Vergleich: Mittelwert von 0,5 auf 0,6 >> Unterschied zwischen den Gruppen nach 12 Monaten signifikant QoL: war schon auf hohem Niveau, Verbesserung in beiden Gruppen, größerer Zuwachs in Rehagruppe **Sicherheit:** k.A.	Allocation concealment: high Kommentar: keine Randomisierung, weil Rechtsanspruch auf Reha in Dtld. >> Vergleichsgruppe von Hausärzten ausgewählt **Performance bias** Verblindung von Teilnehmern und Personal: high Kommentar: nicht verblindet Detection bias Verblindung der Ergebnisevaluation: high Kommentar:nicht verblindet **Attrition bias** Verlust von Studienteilnehmern/ fehlende Daten: unklar Kommentar: 9 Drop out in Intervention, 4 in Vergleich, Gründe nicht berichtet ITT-Analyse: unklar Kommentar: nicht berichtet **Reporting bias** selektive Ergebnisdarstellung: unklar Kommentar: kein Protokoll vorhanden **Andere Biasursachen** Baseline imbalance: unklar Kommentar: Unterschiede in Schulbildung, Geschlecht, Interessenkonflikte/ Sponsoring: VDR, LVA etc.	methodische Mängel: - fehlende Randomisierung - kein primärer Endpunkt, mögliche confounder/Gründe für Bias nicht angesprochen (z.b. Unterschiede zwischen Gruppen bzgl. Baseline-Schulfehltagen, keine Erläuterung der Lost to follow up daten), keine Konfidenzintervalle Klinische Relevanz der Therapieeffekte fragwürdig (z.B. Asthmawissen) QoL: bei Warschburger für alle Schweregrade der in die ESTAR-Studie eingeschlossenen Patienten berichtet Wird von der Leitliniengruppe trotz der Limitationen als die best verfügbare Evidenz angesehen und im HG-Text erwähnt
14219	Warschburger, P. 'Health-Related Quality of Life in Children and Adoles-	2005	**Studiendesign:** multicenter (n=3) - nicht-randomisierte kontrollierte prospektive Studie - Subgruppenanalyse der ESTAR-Studie >> nicht ersichtlich, ob präspezifiziert	**Baseline-Charakteristika** (Intervention vs. Kontrolle) Alter: 11,9 vs. 11,25 Jahre Schweregrad: - mild intermittierend: 9,7% vs. 26,1% - mild persistierend: 24,3% vs. 23,9%	**Selection bias** Randomisierung: high Allocation concealment: high Kommentar: keine Randomisierung, weil Rechtsanspruch auf Reha in Dtld.	methodische Mängel: - keine Randomisierung - keine Konfidenzintervalle angegeben - keine Aussagen zu den lost-to-follow up data

ID	Zitat	Jahr	Studiencharakteristika	Ergebnisse	methodische Bewertung: RoB-Tool	Bemerkungen
	cents with Asthma: Results from the ESTAR Study', Journal of Asthma, 41:4, 463 - 470		**Follow-up:** baseline und 12 Mo follow-up Daten ausgewertet **Population:** - N= 318 - Kinder und Jugendl. 8-16 J. - Asthma (alle Schweregrade) **Intervention (n=226):** - entspr. Rahmenkonzept des Verbandes Deutscher Rentenversicherer - medicarion was controlled - regular asthma sport groups - education program to increase selfmanagement skills - 4-6 Wo **Kontrolle (n=67):** - ambulante vom Hausarzt weiterbetreut - kein studien-spezifisches Intervententionsprogramm **Ausschlusskriterien:** - asthrna diagnosis not supported by physicians - children and their parents not German-speaking - children and adolescents mentally handicapped - participated in any other formal asthma education program or inpatient rehahilitatlon stay throughout duration of study **Studienzeitraum:** **Ort:** Deustchland **Endpunkte:** - Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire: Total score, scores for each domain	- moderate: 43,3% vs. 34,8% - schwer: 22,6% vs. 15,2% Schulbildung: divergiert zwischen Gruppen Erkrankungsdauer: 7,63 vs. 6,93 Jahre **Effektivität** QoL: - improved significantly over time in both groups. - improvement over time was more pronounced in the IG than in the CG. - baseline inpatients reported a lower QoL than patients in the comparison group (p>0,00), - 1 year later, difference was no longer reported with inpatients describing their QoL comparably to the high QoL described by CG. **Sicherheit: k.A.**	>> Vergleichsgruppe von Hausärzten ausgewählt **Performance bias** Verblindung von Teilnehmern und Personal: high Kommentar: nicht verblindet Detection bias Verblindung der Ergebnisevaluation: high Kommentar:nicht verblindet **Attrition bias** Verlust von Studienteilnehmern/ fehlende Daten: unklar Kommentar: Gründe nicht berichtet ITT-Analyse: unklar Kommentar: nicht berichtet **Reporting bias** selektive Ergebnisdarstellung: unklar Kommentar: kein Protokoll vorhanden **Andere Biasursachen** Baseline imbalance: unklar Kommentar: Unterschiede in Schulbildung, Geschlecht, Interessenkonflikte/ Sponsoring: VDR, LVA etc.	Klinische Relevanz der Therapieeffekte fragwürdig nur minimale Änderungen der QoL, Verbesserung sowohl in Kontroll- als auch Interventionsgruppe Wird von der Leitliniengruppe trotz der Limitationen als die best verfügbare Evidenz angesehen und im HG-Text erwähnt
11478	Nathell L. Effects on sick leave of an inpatient rehabilitation programme for asthmatics in a random-	2005	**Studiendesign:** RCT **Follow-up:** Daten der 3 J. prä-Intervention mit Daten 1,2,3 J. post-Intervention verglichen **Population:** - N=197 Erwachsene mit Asthma	Baseline-Patientencharakteristika: siehe Tab 1 **Effektivität** - No statistically significant differences found in number of sick leave days between rehabilitation and usual care group, during 3 years prior to intervention or at 1, 2 and 3	**Selection bias** Randomisierung: low Allocation concealment: unclear Kommentar: computerized randomisation **Performance bias** Verblindung von Teilnehmern und Personal: high	Mängel: - keine Verblindung (outcome assessor hätte möglicherweise verblindet werden können), - Rehapatienten hatten bis zu 1 Jahr nach Intervention noch zustäzlich Betreuung durch Personal, - keine Konfidenzintervalle angege-

ID	Zitat	Jahr	Studiencharakteristika	Ergebnisse	methodische Bewertung: RoB-Tool	Bemerkungen
	ized trial. Scand J Public Health 2005; 33:57-64.		Studienpop. ausgewählt in dreistufigem Verfahren 1. Fragebogen 2. Telefoninterview 3. Klinische Untersuchung --> Filterung der Asthmadiagnose zuerst über Selbst-Bericht gestellt Durchschnittsalter RG 44,7 J. CG 41,8 J. **Intervention:** - stationäre Reha (n=101) - 4 week inpatient rehabilitation program (main components education, pharmacological optimization, physical training, coping skill acquisition) **Kontrolle:** - ambulante Vergleichsgruppe (n=96) - vom Hausarzt weiterbetreut **Ausschlusskriterien:** k.A. **Ort:** Schweden **Endpunkte:** - Sick leave days **Statistik:** - Mann\Withney U-Test: between group tests - McNemar-Test: within group tests	years after intervention. **Aus Subgruppenanalysen:** - statistically significant differences in sick leave for those with a previous diagnosis of asthma by a physician (p=0,02) and for those who were not current smokers at the time of randomization (p=0,02) were found at the 3-year follow-up. **Sicherheit** - nicht berichtet	Kommentar: keine Verblindung erfolgt **Detection bias** Verblindung der Ergebnisevaluation: high Kommentar: keine Verblindung erfolgt **Attrition bias** Verlust von Studienteilnehmern/ fehlende Daten: high ITT-Analyse: high Kommentar: weniger Patienten ausgewertet als randomisiert, Drop outs nicht beschrieben **Reporting bias** selektive Ergebnisdarstellung: unklar Kommentar: kein Protokoll vorhanden **Andere Biasursachen** Baseline imbalance: low Kommentar: siehe Tab.1 Interessenkonflikte/ Sponsoring: k.A.	ben, - Patienten wurden nicht nach Schweregraden eingeteilt --> Bias entsteht evtl. durch Pat. die mildes Asthma haben und bei denen eher Komorbiditäten zum Ausfall von Arbeitszeit führten (Ursachen des Arbeitsausfalls wurden nicht ermittelt) - keine Fallzahlplanung <u>Übertragbarkeit/Relevanz:</u> Auswahl der Patienten virtuell und nicht gut auf deutsche Verhältnisse übertragbar. NVL Asthma, 2. Auflage: kein Beleg für Wirksamkeit von pneumol. Reha bzgl. Arbeitsausfalltage
1560	Cambach W. The effects of a community-based pulmonary rehabilitation programme on exercise tolerance and quality of life: a randomized controlled trial. Eur Respir J.1997 ;10:104-13	1997	**Studiendesign:** - multicentre RCT, cross-over design **Follow-up:** - baseline (t0), nach 3 Mo (t3) und nach 6 Mo (t6) **Population:** - Mischkollektiv Asthma und COPD - ausgewertete Pat: n=66 (RC group= 37, CR group = 29) - Asthma= 43, COPD= 23 **Intervention:** - 3 month ambulatory rehab programme incl. drug treatment then switch with control group (RC group) - techniques of breathing retraining, evacuation of mucus, exercise training twice a	Baseline-Patientencharakteristika - keine asthmaspezifische Auswertung für den Vergleich zwischen Reha- und Kontrollgruppe **Effektivität** <u>Exercise tolerance</u> - No significant group effects were found - post-hoc: significantly increased cycling endurance time and walking distance, and a significantly decreased fC during cycling in group RC compared to group CR; - patients with asthma and patients with COPD showed comparable responses in	**Selection bias** Randomisierung: unklar Allocation concealment: unklar Kommentar: k.A. zur Durchführung **Performance bias** Verblindung von Teilnehmern und Personal: high Kommentar: keine Verblindung erfolgt **Detection bias** Verblindung der Ergebnisevaluation: high Kommentar: keine Verblindung erfolgt **Attrition bias** Verlust von Studienteilnehmern/ feh-	<u>Methodische Mängel:</u> - kleine Stichprobe - Durchführung der Randomisierung bleibt unklar - RC und CR unterscheiden sich hinsichtlich Alter (CR signifikant älter), könnte zu Bias führen - keine Intention-To-Treat Analyse, es wurden nachträglich die Daten der Dropouts nach Randomisierung (n=23) statistisch analysiert und hierunter keine Unterschiede zu den gefundenen Ergebnissen festgestellt, diese Ergebnisse werden nicht dargestellt - nicht genügend Angaben zur Kon-

ID	Zitat	Jahr	Studiencharakteristika	Ergebnisse	methodische Bewertung: RoB-Tool	Bemerkungen
			week (cycle ergometer, rowing machine, stair-walking), patient education, relaxation techniques, recreational activities once a week (activities in line with the patient's interests, e.g. swimming, cycling, hockey) **Kontrolle:** - 3 month control period of drug treatment alone then switch to rehab programme (CR group) **Ein- und Ausschlusskriterien:** **Studienzeitraum:** 1992-1994 **Ort:** - multicentre (Niederlande) - 8 local physiotherapy practices involved **Endpunkte:** - Exercise tolerance - endurance time on cycle ergometer test - mean cardiac frequency during 6th min. of cycling at 60% of max. load (60% Wmax) - 6 min walking test (m walked in 6 min) - QoL: Chronic Respiratory Disease Questionnaire (CRDQ) - Dyspnoea , Fatigue, Emotion, Mastery	heart rate during measurements at 3 and 6 months. - trend not seen for walking distance, suggesting patients with asthma and patients with COPD responded differently during the 6 min walking test as a result of rehabilitation. - ANCOVA revealed no significant effect of diagnosis for cycling endurance time (F=0.82; df=1,57; p=0.37) QoL - No significant group effects were found. - Post hoc analysis revealed significant improvements in dyspnoea, fatigue, emotion and mastery in group RC compared to group CR - ANCOVA: patients with asthma and COPD showed similar responses in QOL as a result of rehabilitation. **Sicherheit:** k.A.	lende Daten: unklar ITT-Analyse: high Kommentar: Hohe Dropout Zahl (33/99 ursprünglich eingeschlossenen Patienten), Gründe werden berichtet **Reporting bias** selektive Ergebnisdarstellung: unklar Kommentar: kein Protokoll **Andere Biasursachen** Baseline imbalance: unklar Kommentar: Unterschiede in Alter und FEV1 Interessenkonflikte/ Sponsoring:	trolltherapie - keine primären Zielparameter; Reliabilität und Validität der Sportparamter (endurance time, cardiac frequency) nicht gegeben - keine Konfidenzintervalle angegeben - klinische Relevanz der Ergebnisse: fraglich Übertragbarkeit: Patientenkollektiv --> "mildes" Asthma, k. A. zur Beeinträchtigung durch die Erkr., k.A. zur Dauer/ Bedarfsmedikation Mischkollektiv --> keine statistische Analyse der Effekte auf Zielparameter nur für Asthmatiker, nur Absolutwerte der Änderungen fragliche Übertragbarkeit der Intervention auf dtsch. Verhältnisse (Durchführung des Sportprogramms durch Physiotherapeuten, Schulung durch "district nurses")
13576	Petro W. Patientenschulung in der pneumologischen Rehabilitation steigert den therapeutischen Erfolg. Atemw.-Lungenkrkh. 1995: 21: 49-58	1995	**Studiendesign:** - prospektive nicht-randomisierte kontrollierte Kohortenstudie **Follow-up:** - vor Reha (Symptome und sozialepid. Daten im Jahr vor Reha), Ende der Reha und 1 Jahr später **Population:** - Mischkollektiv - n= 178 (Asthma, chron. Bronchitis, Emphysem, andere) **Intervention:** - beide Gruppen stationäre Reha (Mittel 28 Tage) n= 91 (davon Asthma n= 55) - intensive Schulung (Bad Reichenhaller Modell = heutige Reha in Deutschland): - 20 h über je 5 Tage in 2 Wochen + Begleitschulung (Applikation von inh. Med., PEF, Physiotherapeutische Selbsthilfetechniken)	**Baseline-Patientencharakteristika:** nicht asthmaspezifisch berichtet **Effektivität** Gesatmkollektiv: Verbesserungen in beiden Gruppen in allen Outcomes, in der Schulungsgruppe waren diese stärker vorhanden **Subgruppe Patienten mit Asthma:** geschulte Patienten: "signifikant verminderte Arbeitsunfähigkeitszeit, verminderte Anzahl von Krankenhausaufenthalten, Verbesserung ihrer privaten und beruflichen Aktivitäten, verbesserte Dosisanpassung, Verminderung der Anzahl von Notfalltherapieeinsätzen" **Sicherheit:** k.A.	**Selection bias** Randomisierung: high Allocation concealment: high Kommentar: nicht erfolgt **Performance bias** Verblindung von Teilnehmern und Personal: high Kommentar: nicht erfolgt **Detection bias** Verblindung der Ergebnisevaluation: high Kommentar: nicht erfolgt **Attrition bias** Verlust von Studienteilnehmern/ fehlende Daten: high Kommentar: in Auswertungen verschiedene Fallzahlen ITT-Analyse: keine Randomisierung erfolgt Kommentar: Drop outs nicht beschrieben	Methodische Mängel: - Selektionsbias: extreme Unterschiede in Gruppen bzgl. Alter und nahezu allen Outcomes bei Baseline aufgrund gezieltem Aussuchen der Interventionsgruppe, - kein primäres Outcome, - Messinstrumente für Wissen und Symptome nicht standardisiert, - Subgruppenanalysen für Asthmatiker: durch kleine Stichproben müssen Ergebnisse zusätzlich hinterfragt werden, - keine Effektschätzer für Subgruppe Asthma berichtet - keine Adjustierung für multiples Testen, - confounding durch übrige Reha nicht angesprochen, - keine Konfidenzintervalle

ID	Zitat	Jahr	Studiencharakteristika	Ergebnisse	methodische Bewertung: RoB-Tool	Bemerkungen
			- Zuordnung gezielt bei offensichtlichen Wissensdefiziten, groben Therapiefehlern, auf gezielte Zuweisung durch Hausärzte **Kontrolle:** n= 87 (davon Asthma n=21) Gruppe mit nur 1-stündigem Basiskurs + Begleitschulung (Applikation von inh. Med., PEF, Physiotherapeutische Selbsthilfe-techniken) **Ein- und Ausschlusskriterien:** **Studienzeitraum:** 1998-1990 **Ort:** Deutschland **Endpunkte:** - Wissen (eigens entworfener Fragebogen) - Symptome (Anamnese- und Beschwerde-fragebogen) - Notfallbehandlungen (Häufigkeiten paren-teraler Therapie) - Häufigkeiten selbstständiger Dosisanpas-sung - Krankenhaustage, Arbeitsunfähigkeitszei-ten, Krankschreibungen - Lebensqualität **Statistik:**		**Reporting bias** selektive Ergebnisdarstellung: un-clear Kommentar: kein Protokoll vorhan-den **Andere Biasursachen** Baseline imbalance: unclear Kommentar: nicht berichtet Interessenkonflikte/ Sponsoring: k.A.	hochgradig eingeschränkte Über-tragbarkeit: keine baseline Daten für Asthmati-ker, keine Absolutwerte für Ergeb-nisse/ keine tab. Darstellung Relevanz für unsere Fragestellung weiterhin eingeschränkt da nicht mit einer Kontrollgruppe ohne stat. Inter-vention verglichen

Von Autoren eingebracht: Konferenzabstract zu EPRA-Studie

In der systematischen Recherche wurde das Protokoll zur EPRA-Studie identifiziert. (Zitat einfügen) Diese randomisiert kontrollierte Studie mit Wartegruppendesign untersuchte die stationäre Rehabilitation als Gesamtmaßnahme bei Patienten mit nicht kontrolliertem Asthma. Die Interventionsgruppe begann die Rehabilitation vier Wochen nach Randomisierung, die Kontrollgruppe erst 20 Wochen nach Randomisierung. Die Datenerhebung erfolgte zu Baseline, nach 4, 7 und 20 Wochen. Darüber hinaus wurden die Patienten über 12 Monate nachbeobachtet. Untersucht wurden die Asthmakontrolle als primärer Endpunkt und die gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Angst, Selbstmanagementfähigkeiten etc. (Zitat einfügen)

Zum Zeitpunkt der Recherche lag die Publikation zur Studie noch nicht vor. Die Autoren stellten Konferenzabstracts mit ersten Ergebnissen zur Verfügung (Zitate ERS und Schriftenreihe). Es wurden 412 Patienten eingeschlossen. In der Interventionsgruppe hatten mehr Patienten nach 4 bzw. nach 7 Wochen eine verbesserte Asthmakontrolle (ACT ≥ 20; 78,4% bzw. 71,8% vs. 23% bzw. 20%) und nach 7 Wochen eine verbesserte Lebensqualität (AQLQ ≥ 1 Punkt verbessert; 70,6% vs. 20,7%) als in der Kontrollgruppe. (Schriftenreihe) Die Studie wird nach der Publikation bewertet und die Ergebnisse ergänzt.

ersetzt durch 4. Auflage, V

Anhang 14 Evidenztabellen Komplementäre und alternative Therapie

Ergebnisse der strukturierten Recherche

ID	Jahr	Zitat	Studiencharakteristika	Ergebnisse	AMSTAR-II-Score	Kommentar
25891	2012	Schoonees A. Pycnogenol® (extract of French maritime pine bark) for the treatment of chronic disorders. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012;4.	**Suchzeitraum:** bis 10/2010 **Fragestellung:** efficacy and safety of Pycnogenol® for the treatment of chronic disorders **Population/ Setting:** Adults and children with chronic disorder of > 3 months duration **Intervention:** - Pycnogenol®, alone or in combination with other supplements, as long as comparison group received same treatment apart from Pycnogenol®. - Any dose/route of administration for at least 1 month **Vergleich:** - Placebo - No intervention - Other supplement(s) (excluding those with antioxidant properties). **eingeschlossene Studientypen:** RCTs	**Allgemeines:** - 2 asthmaspezifische Studien (n= 86) - häufig unklares RoB **Lau 2004:** - children (6-18 y) mild to moderate asthma (by ATS criteria), mean age 14 - Concomitant medication: not reported whether specific medication was not permitted; change in use of rescue inhaler (albuterol) and oral medication Accolate (zafirlukast) were reported as outcomes in trial, therefore we know that these specifically were permitted **Hosseini 2001a** - crossover design - adults (18-60 y) asthma (by ATS criteria), mean age 32y, - usual medications could be used except for glucocorticoids, leukotriene antagonists, multivitamins, aspirin and any other NSAIDs **Participant-reported clinical outcomes** - symptom scores measured by both studies, due to insufficient information results could not be evaluated - decrease in asthma symptoms at the end of the treatment period: 30/30 Pycnogenol® vs. 16/30 control - RR 1.85 (95% CI 1.32; 2.58) **Safety (nicht asthmaspezifisch)** - None of the 15 included studies assessed safety as a main outcome Hosseini 2001a: - serious AE: none found - AE: 1 participant gastrointestinal disturbances which occurred within the first 3 to 4 days of treatment (assumed to be Pycnogenol) Lau 2004: - serious AE/ AE: non found	high	
25904	2010	Welsh EJ. Caffeine for asthma. Cochrane Database of Sys-	**Suchzeitraum:** bis 06/2011 **Fragestellung:** assess the effects of caffeine on lung function and identify whether there is a need to control for caffeine consumption prior to either lung function or exhaled nitric oxide test-	**Allgemeines:** - 7 Studien (n= 75) - mildes-moderates Asthma: n= 55 - 2 studies 'low' dose comparison: 5 mg/kg - 4 studies 'high' dose comparison: 6 mg/kg, 10 mg/kg, 7.2 mg/kg,	low	keine klinisch relevanten Endpunkte betrachtet Lungenfunktion

ID	Jahr	Zitat	Studiencharakteristika	Ergebnisse	AMSTAR-II-Score	Kommentar
		tematic Reviews 2010;1.	ing **Population/ Setting:** - Patienten > 18y - asthma of any level of severity **Intervention/ Vergleich:** - oral caffeine vs. placebo - coffee vs. decaffeinated coffee **eingeschlossene Studientypen** - RCTs	7 mg/kg - 1 study: drinking a cup of coffee (intervention) vs decaffeinated coffee (placebo) prepared using a standard quantity (15 g) **Lungenfunktion (FEV1, FEF25-75, Gaw/VL)** - improvement was seen for all outcomes after ingesting caffeine compared to placebo at all recorded time frames. - effect was statistically significant in all cases except for FEV1 at the 'medium' and 'long' time frames where the CI crossed the line of no effect. **Side effects and adverse effects** - No side effects reported after 'low' doses of caffeine - After ingestion of a 'high' dose of caffeine: - 2 patients reported mild tremor, 3 patients reported nervousness and gastrointestinal upset, 1 patient withdrew from the study because of nervousness and agitation - 1 study reported changes in heart rate (a decrease up to 9%) and blood pressure (an increase up to 12%).		ggf. vor dem Hintergund der Diagnostik relevant >> Caffeine appears to improve airways function modestly, for up to four hours, in people with asthma. People may need to avoid caffeine for at least four hours prior to lung function testing, as caffeine ingestion could cause misinterpretation of the results.
28906	2016	Martineau AR. Vitamin D for the management of asthma. Cochrane Database Syst Rev 2016; 9(9):CD011511. dx.doi.org/10.1002/14651858.CD011511.pub2. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27595415.	**Suchzeitraum:** bis 01/2016 **Fragestellung** efficacy of administration of vitamin D (inkl. hydroxylated metabolites) in reducing the risk of severe asthma exacerbations (defined as those requiring treatment with systemic corticosteroids) and improving asthma symptom control **Population/ Setting** - children and adults with a clinical diagnosis of asthma (presence of symptoms (wheeze, shortness of breath, chest tightness, cough) and variable airflow obstruction. - no restrictions regarding disease severity, baseline vitamin D status, or duration of treatment with asthma medication **Intervention** - any dose of vitamin D3, vitamin D2, 25(OH)D, 1,25(OH)2D **Vergleich** - nicht näher beschrieben **Studientypen:** Double-blind, randomised, placebo-controlled trials	**Allgemeines:** - 9 Studien - 1 trial included baseline vitamin D status as an eligibility criterion - 435 children (7 Studies), 658 adults (2 studies) - majority mild/moderate, minority severe asthma - all studies administered oral vitamin D3 (heterogeneity in dosage) <u>Vitamin D versus placebo</u> **exacerbation treated with systemic CS:** RR 0.64 (95% CI 0.46; 0.90)I^2=0%, n=680, 3 studies; high-quality evidence, zugunsten Vit D >> keine Subgruppenanalyse für Alter exacerbation requiring ED-visit, hospitalisation or both: OR 0.39 (95% CI 0.19; 0.78), I^2=0%, n= 963, 7 studies; high-quality evidence, zugunsten Vit D **ACT scores**: MD-0.08 (95%CI -0.70; 0.54), I^2=21%, n= 713, 3 studies; high-quality evidence Serious adverse event, any cause: OR1.01 (95%CI 0.54; 1.89) n=879, 5 studies; I2 = 0%; moderate-quality evidence **Fatal asthma exacerbations:** in 7 Studien (n=879) keine Ereignisse eingetreten; low quality evidence **Adverse reaction to vitamin D**		

ID	Jahr	Zitat	Studiencharakteristika	Ergebnisse	AMSTAR-II-Score	Kommentar
				2 participants in 1 trial: hypercalciuria (1 in intervention, 1 in control; low dose vitamin D administered in both arms) Time off school or work (event rate): 1 trial (250 adults): adjusted rate ratio 0.86 (95%CI 0.50; 1.46) **Asthma quality of life:** - in zwei Studien bei Erwachsenen untersucht - verschiedene Erhebungsindtrumente: keine Meta-Analyse erfolgt - Castro: kein Effekt der Intervention - Martineau: mäßige Verbesserung der LQ gemessen mit SGRQ"		
25330	2014	Wilkinson M. Vitamins C and E for asthma and exercise-induced bronchoconstriction. Cochrane Database Syst Rev 2014;6:CD010749. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24936673	**Fragestellung:** - assess the effects of supplementation of vitamins C and E versus placebo (or no vitamin C and E supplementation) on exacerbations and health-related quality of life (HRQL) in adults and children with chronic asthma. - To examine the potential effects of vitamins C and E on exercise-induced bronchoconstriction in people with asthma and in people without a diagnosis of asthma who experience symptoms only on exercise. **Suchzeitraum:** bis 09/2013 **Einschlusskriterien:** - RCTs - adults and children - diagnosis of asthma. - separately considered exercise-induced asthma - vitamin C and E supplementation versus placebo - asthma management for treatment and control groups included similar background therapy. - Short-term use of vitamins C and E at the time of exacerbation or for cold symptoms in people with asthma is outside the scope of this review. **Untersuchte Endpunkte:** 1. Gesundheitsbezogene LQ 2. Exazerbationen, definiert durch Hospitalisierung oder Notwendigkeit von OCS 3. LuFu: FEV1, PEF 4. Asthmasymptome 5. UAW	**Allgemeines:** - not possible to aggregate 5 included studies (n = 214). - 4 studies (n= 206) addressed the question of whether differences in outcomes were seen when vitamin C and E supplementation versus placebo was provided for participants with asthma - only 1 of those studies (160 children) included a paediatric population; the remaining 3 studies included a combined total of just 46 adults. **Asthma** 1. We found no HRQL data in the included studies. 2. We found no asthma exacerbation data in the included studies. 4. In one study authors reported that 'symptom scores were compared between the vitamins C and E versus placebo groups, and there was no statistically significant difference between the two groups (P = 0.93).' Using GRADE criteria, we judged the quality of evidence on this outcome as low. 5. In one study one participant in the treatment group dropped out following the development of cystitis, which was regarded as an adverse event. None of the other studies reported any adverse event data. The quality of evidence on this outcome as based on GRADE criteria was evaluated as low. **Anstrengungsinduziertes Asthma** - nur eine Studie identifiziert, keine Aussagen zu HRQL, Exazerbationen oder Symptomen. Keine UAW berichtet.	AMSTAR-I-Score: 11/11	Bereits für 3. Auflage bewertet
25684	2013	Milan SJ. Vitamin C for asthma and exercise-induced bron-	**Fragestellung:** - examine the effects of vitamin C supplementation on exacerbations and health-related quality of life (HRQL) in adults and children with asthma or exercise-induced bronchoconstriction compared to placebo or no vitamin C.	**Allgemeines** - 11 trials (n= 419) - In 10 studies the participants were adults, 1 was in children. - Reporting of study design was inadequate to determine risk of bias for most of the studies	AMSTAR-I-Score: 11/11	Bereits für 3. Auflage bewertet

ID	Jahr	Zitat	Studiencharakteristika	Ergebnisse	AMSTAR-II-Score	Kommentar
		choconstriction. Cochrane Database Syst Rev 2013;10:CD010391. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24154977	**Suchzeitraum:** Bis 12/ 2012. **Einschlusskriterien**: - RCTs - adults and children - diagnosis of asthma. - seperate analyses: trials with a diagnosis of exercise-induced bronchoconstriction (or exercise-induced asthma). - vitamin C supplementation vs. placebo - or vitamin C supplementation with no supplementation. - asthma management of both treatment and control groups provided similar background therapy. **Untersuchte Endpunkte** 1. Gesundheitsbezogene LQ 2. Exazerbationen, definiert durch Hospitalisierung oder Notwendigkeit von OCS 3. LuFu: FEV1, PEF 4. Asthmasymptome 5. UAW	- poor availability of data for our key outcomes may indicate some selective outcome reporting. - 4 studies parallel-group and remainder were cross-over studies. - 8 studies included people with asthma and 3 studies included 40 participants with exercise-induced asthma. - 5 studies reported results using single-dose regimes prior to bronchial challenges or exercise tests. - marked heterogeneity in vitamin C dosage regimes in selected studies >> difficulties in meaningful analyses **Asthma** 1. no health-related quality of life (HRQL) data in the included studies that could be included in analyses. 2. 1 small study (n= 16 children), reported data for asthma exacerbations (defined by hospital admissions or treatment with a course of OCS) and there were no events in either the vitamin C or control group (Anderson 1983); (quality of this evidence very low) 4. Data were provided by 1 study (n= 201) regarding the change in symptom scores between 0-16 weeks. - no significant difference between vitamin C and placebo (MD 0.0; 95% CI -0.2; 0.1); quality of evidence moderate. 5. 1 parallel-group study (Anah 1980) (n= 41) explicitly reported adverse event data. - no adverse events in either in the vitamin C or the placebo groups (quality of evidence very low) - In a cross-over trial with (n= 29): 1 patient reported nausea during the ascorbic acid period, and a few patients noted other mild symptoms during the study, but the authors report “no relevant differences for occurrences between two groups / testing periods”. **Anstrengungsinduziertes Asthma** 1. None of the three included studies reported between-group differences in HRQL in relation to exercise-induced asthma/bronchoconstriction. 2. This outcome, in relation to exercise-induced asthma/bronchoconstriction, was not reported in the included studies. 4. One very small cross-over study with eight participants (Tecklenburg 2007) reported asthma symptom data using the AQLQ and showed a significant improvement in patients on the vitamin C diet (MD .6.3; 95% CI 5.8 to 6.80) versus the placebo diet (MD 5.8; 95% CI 5.1 to 6.2, P < 0.05); we rated the quality of this evidence as low. 5. None of the included studies explicitly reported adverse event data.		

ersetzt

Ergebnisse der systemstischen Recherche nach aggregierter Evidenz

Nr.	Referenz	Jahr	Thema	Charakteristika	Ergebnisse	AMSTAR-II Score	Kommentar VT
25147	Liu CF. Efficacy of acupuncture in children with asthma: A systematic review. Italian journal of pediatrics 2015; 41:48. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26149519.	2015	Akupunktur	**Suchzeitraum:** bis 10/2014 **Fragestellung:** - assess the efficacy of acupuncture in all forms on the treatment of asthma in children. **Population/ Setting:** - children and adolescents (<18 y) with bronchial asthma **Intervention:** - acupuncture, electroacupuncture, laser acupuncture, or transcutaneous electrical nerve stimulation **Vergleich:** - sham acupuncture (placebo, defined as acupoint[s] not considered related to asthma or no laser light emitted) - no acupuncture **eingeschlossene Studien:** - RCTs	**Allgemeines:** - 7 Studien eingeschlossen (n= 410) - 4 traditional acupuncture/ 3 laser acupuncture Karlson and Bennicke (2013) - keine Scheinakupuktur als Vergleichsintervention - 10 sessions over 3 months in preschool-age children - reduction of symptoms (P = 0.0376) and ICS use (P = 0.0005) with acupuncture/acupressure vs. no acupuncture/acupressure at 3 months - effect was not sustained at a 12-month follow-up Scheewe et al.(2011) - keine Scheinakupunktur als Vergleichsintervention - 12 acupuncture sessions over 4 weeks (inpatient setting) vs. discussion group (nicht verblindet) - drug therapy maintained - medication use, symptoms, quality-of-life variables: no significant differences between groups - asthma-specific anxiety level: significant improvement Gruber et al. (Laser), Fung et al., Chow et al. (traditional) - exercise-induced asthma - cross-over-Design - refrained from use of any medication before study - nur Lungenfunktion ausgewertet	critically low	3 Primärstudien eingeschlossen, die in 14615 ausgeschlossen wurden (wegen induced exacerbation): - Gruber - Chow - Fung >> alle exercise induced asthma Nedeljković et al. - laser acupuncture 10 sessions over 12 days - drug therapy maintained - Kontrollgruppe unklar - statistische Methoden nicht beschrieben, keine klinisch relevanten EP betrachtet Stockert. et al - in ID 14615 ausgeschlossen weil 2 Interventionen kombiniert getestet werden (Laser + probiotic drops)
14615	McCarney RW. Acupuncture for chronic asthma. Cochrane Database Syst Rev 2004; 1(1):CD000008. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14973944.	2004	Akupunktur	**Suchzeitraum:** bis 08/2008 **Fragestellung:** - evaluate effectiveness of acupuncture for treatment of bronchial asthma **Population/ Setting** Patients of any age with asthma **Intervention** All adjunctive to asthma treatment: (1) in which needles were inserted at acupuncture points or other defined points for therapeutic purposes; or (2) in which defined acupuncture points were stimulated in another way (pressure, laser etc.). - duration of treatment > 1 week **Vergleich**: Placebo **eingeschlossene Studien:** Randomised controlled trials	**Allgemeines** - 12 Studien (n= 350) - laser and needle acupuncture - All trials: sham comparison group. NEEDLE ACUPUNCTURE VERSUS SHAM NEEDLE ACUPUNCTURE **Subjective measurements** - overall well-being: RR: 1.13 (95% CI 0.51 to 2.51),I² 74.1%, 2 Studien - QoL: 1 Studie, nur Vorher-Nachher-Vergleich innerhalb der Gruppen - Symptoms (measured separately in 4 studies): > No significant differences between treatment and sham acupuncture were observed in 3 studies > 1 Study reported a significant decrease in daily symptom score vs. placebo LASER ACUPUNCTURE VERSUS SHAM LASER ACUPUNCTURE	low bis critically low	zwar nur ein kritisches Kriterium nicht erfüllt, jedoch 4 weitere nicht erfüllt keine Subgruppenanalysen für Kinder verwendbar

Nr.	Referenz	Jahr	Thema	Charakteristika	Ergebnisse	AMSTAR-II Score	Kommentar VT
					Subjective measurements 1 study did not detect a significant difference on symptom scores. 1 study did not detect a significant difference on symptom scores compared with baseline for both treatments Conclusion: On the basis of this review, no recommendations could be made for the practice of acupuncture.		
29260	Zhang J. Laser acupuncture for the treatment of asthma in children: A systematic review of randomized controlled trials. J Asthma 2012; 49(7):773–7. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22873427.	2012	Akupunktur mit Laser	**Suchzeitraum:** bis 02/2012 **Fragestellung** evidence for or against effectiveness of laser acupuncture for childhood asthma **Population/ Setting** - children (< 18 y) with a history of asthma **Intervention** - low level laser irradiation on acupuncture points or trigger points - concomitant treatments needed to be identical in both groups or treatment periods **Vergleich** - 1x sham laser acupuncture - 2x routine drugs **eingeschlossene Studien: RCTs**	**Allgemeines:** - 3 Studien (n= 176) - 1 Studie zu akutem Asthma eingeschlossen - 2 Studien: mildes-moderates Asthma **Symptome:** 1 Studie, n= 32: keine Unterschiede im Vergleich zu sham acupuncture Ergebnisse der beiden anderen Studien kaum beurteilbar, weil keine klare Berichterstattung der Ergebnisse in den Primärstudien erfolgte **Conclusion:** - No compelling evidence exists to suggest that laser acupuncture is (not) an effective treatment for childhood asthma.	critically low	
29254	Qutubuddin M. A Systematic Review of Controlled Trials of Homeopathy in Bronchial Asthma. Complement Med Res 2019:1–7. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30893676.	2019	Homöopathie	**Suchzeitraum:** bis 08/2017 **Fragestellung** - systematically review the literature on homeopathy controlled clinical studies of bronchial asthma published between 1980 and 2016 **Population/ Setting** - persistent chronic asthma **Intervention** - any form of homeopathy **Vergleich:** - Placebo **eingeschlossene Studien** - controlled trials (randomized, non-randomized, observational)	**Allgemeines** - 16 controlled trials, 12 observational studies - 6 were of complex homeopathy, 5 of individualized homeopathy, 3 of HIT, 2 of clinic homeopathy **tabellarische Darstellung der Ergebnisse in Tab. 4** (online supplement: https://karger.figshare.com/articles/Supplementary_Material_for_A_Systematic_Review_of_Controlled_Trials_of_Homeopathy_in_Bronchial_Asthma/7836929) *Summary:* **complex homeopathy:** all funded and yielded positive resultes, raising additional concerns **individualized homeopathy:** proof remained equivocal and inconclusive **HIT/ clinic homeopathy:** evidence to support techniques remained sparse *Limitationen:*	moderate	

Nr.	Referenz	Jahr	Thema	Charakteristika	Ergebnisse	AMSTAR-II Score	Kommentar VT
					- wide variability and incompleteness in study redorting - high oder uncertain RoB - inadequacy of independent replications - small sample sizes - pooling inappopriate		
14629	McCarney RW. Homeopathy for chronic asthma. Cochrane Database Syst Rev 2004; 1(1):CD000353. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14973954.	2004	Homöopathie	**Suchzeitraum:** bis 08/2007 **Fragestellung:** - evaluate the evidence for the efficacy of homeopathic interventions for the treatment of patients with stable chronic asthma. **Population/ Setting:** - Patients with stable chronic asthma or asthma-like symptoms **Intervention:** - homeopathically prepared remedies **Vergleich:** - k.A. **eingeschlossene Studien:** - Randomised or possibly randomised trials with observation periods of at least 1 week	**Allgemeines:** - 6 Studien eingeschlossen - 2 Kinder/ 4 Erwachsene - Intervention/ Placebo in allen Studien als Zusatz zur Standardtherapie <u>Formula homeopathy versus placebo</u> **Symptoms** Reilly 1994: severity of symptoms quantified by a daily 100 mm VAS improved by 7.2 (SD 10.6) mm in the treatment group vs. deterioration by 7.8 (10.8) mm in placebo group. Lewith 2002: no significant difference between treatment and control neither after treatment nor at 15 weeks follow-up. **Exacerbations** - no significant difference was reported between the groups in terms of of intensity, frequency and duration of exacerbations (1Studie, n= 86) <u>Individualised homeopathy vs. placebo</u> **Symptome** White 2003: days-off school in the previous month: no statistically significant difference was reported. **Quality of life** White 2003: 95% CI of -3.98 to 6.62 for overall scores on the CAQ for the mean difference between treatment and control (not significant). **Adverse events** White 2003: did not report significant differences between the two groups.	low	
29256	Shergis JL. Herbal medicine for adults with asthma: A systematic review. J Asthma 2016; 53(6):650–9. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27172294.	2016	Phytotherapie	**Suchzeitraum:** bis 05/2014 **Fragestellung:** - provide an up-to-date analysis of evidence for use of herbal medicine for adult asthma - with focus on Chinese herbal medicine **Population/ Setting:** - adults (participants aged 14-18y considered to be adult) - asthma diagnosed according GINA **Intervention:**	**Allgemeines:** - 29 Studien eingeschlossen - 3 Studien: Placebo-kontrolliert <u>*herbal medicines + pharmacotherapy vs. pharmacotherapy*</u> **Asthmakontrolle:** - improvement after herbal medicines + pharmacotherapies, MD 2.47 points (95% CI 1.64; 3.29) (I^2= 55%, 5 Studien, n= 561), didn't meet MCID of 3 points **Acute exacerbation:** - reported in 2 studies: > Over 9 months participants in intervention group	critically low	

Nr.	Referenz	Jahr	Thema	Charakteristika	Ergebnisse	AMSTAR-II Score	Kommentar VT
				- oral herbal medicine (plants, animals, minerals or their parts) - combined with pharmacotherapy - ≥ 1 month **Vergleich:** - Placebo or active control **eingeschlossene Studien:** RCTs (parallel/ cross-over design)	had 2.20 fewer exacerbations compared with control (95% CI -2.70; -1.70) > Over 1 year, exacerbations reduced; MD -1.20 (95% CI - 1.82; -0.58) **Health related QoL** - 1 study: herbal medicine + pharmacotherapy was not different to pharmacotherapy alone, MD 2.22 points (95% CI -2,30, 6,74) *herbal medicines + pharmacotherapy vs. placebo + pharmacotherapy* - nur Lungenfunktion berichtet		
29264	Arnold E. Herbal interventions for chronic asthma in adults and children. Cochrane Database Syst Rev 2008; 1(1):CD005989. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18254089.	2008	Phytotherapie	**Suchzetitraum:** bis 02/2007 **Fragestellung** effectiveness of herbal therapies as a sole agent or in addition to pharmacological therapy in the management of chronic asthma. **Population/ Setting** - Adults, children >5 y - diagnosis of chronic asthma (all severities) - diagnosis confirmed on basis of symptoms and lung function assessment **Intervention** - herbal medicine = plants or plant extracts - single or mixture of herbs given as sole agent or in addition to usual treatment **Kontrolle:** Placebo **eingeschlossene Studien** Randomised or quasi-randomised controlled trials (RCTs) are included. **Ausschlusskriterien** - taken by inhaling smoke excluded - chemicals extracted from a plant, or synthetic chemicals based on plant constituents (e.g. ephedrine from Ephedra sinica or atropine from Atropa belladonna)	**Allgemeines:** - 27 Studien eingeschlossen (Kinder: N= 6) - 21 verschiedene Interventionen **Reduction in use of corticosteroids** eucalyptol as OCS sparing agent (1 study): - OCS at entry: 5-24 mg prednisolone/d - mean daily dose reduction of nearly 3 mg - longer-term follow-up necessary to establish sustainablity beyond 12 weeks **Symptoms and symptom scores** Boswellia, eucalyptol, ginger, pulmoflex, propolis, tylophora indica, Tj-96, Liu-Wei-Di-Huang-Wan, Shen-Ling-Bia- Shu-San, and Jai-Wei-Si-Jun-Zi-Tang: produced some improvement in patient's symptoms. - way in which symptoms were reported: vastly different. - issues with adequacy of blinding in trials - inconsistencies and poor quality of reporting in trials does undermine validity of results **Health related quality of life (QoL)** - Ginkgo biloba and other unreported ingredients (1 study): no significant change in the AQLQ (0.42; 95% CI -0.09; 0.93), n= 32 **Adverse effects** - Tylophora indica: more study than control subjects reported side effects after 1 week (RR 4.03 (95% CI 2.33; 6.95), 3 Studien, n= 428) - GI-side effects: Boswelia, Eucalyptol - Nausea and headache: TCM and Pygnogenol	moderate	ausführliche narrative Darstellung der Ergebnisse der Einzelstudien im Review

ersetzt durch 2020

Von Autoren eingebrachte Literatur

ID	Zitat	Charakteristika	Ergebnisse	Methodische Bewretung	Kommentar
29370	Ricklefs I. Use of complementary and alternative medicine in children with asthma. Pediatric allergy and immunology official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology 2018; 29(3):326–8. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29336063.	**Ziel**: assess the use of CAM among children and adolescents diagnosed with asthma and to discover whether parents confer with their doctor about using CAM. **Sudiendesign:** Querschnittsstudie/ Survey **Einschlusskriterien:** - > 6 and <18 years - diagnosed with asthma by doctor according GINA **Ausschlusskriterien** - pre-term delivery (<37 weeks) - no active/passive understanding of German - inborn or perinatal pulmonary disease or airway malformation - oxygen therapy after birth for > 24 h; and ventilator support or mechanical ventilation after birth. **Erhebungsinstrumente:** - Clinical examination performed by a doctor - standardized questionnaire: adapted from “The International Study of Asthma and Allergies in Childhood” [ISAAC]: to collect information on asthma status, respiratory and atopic symptoms, infections, sociodemographic variables, and use of medication over the past twelve months. - ung function test using spirometry/plethysmography - airway inflammation: FENO-measurement - asthma control status: based on GINA **Statistik:** - Fisher’s exact test for categorical data and Mann-Whitney U test were applied - P-values <0.05 considered to be statistically significant.	- n = 163 children and parents invited - n = 147 asthmatics (response rate 90.2%; 63.1% males) - age 9.9 years; SD ± 4.4 years **Use of CAM** - n = 35 used CAM (23.8%; CAM+) - n = 112 did not (CAM−). **Form der CAM (Mehrfachantwort möglich)** - Classical homeopathy (n = 28/64 nominations; 43.8%) - Schüssler salts (n = 14; 21.9%) - osteopathy (n = 9; 14.1%) - bioresonance (n = 6; 9.4%) - acupuncture (n = 3; 4.7%), - traditional Chinese medicine (n = 2; 3.1%) - kinesiology (n = 1; 1.6%) - other non-specified CAMs (n = 1; 1.6%). **Information an behandelnden Arzt** - 54% (n = 19) talked with doctor about use of CAM **Comparison between groups** - no difference between the two groups with respect to age, gender, asthma control status, lung function, FENO, atopic comorbidity, or use of ICS. - parents of children who used CAM had a significantly higher level of education, more were of German descent. **Befragung von Pädiatern** - n = 45 pediatricians supported our study population of n = 147 asthmatics, - n = 21 (46.6%) responding to questionnaire. - estimated that an average of 26.6% of their patients with asthma used CAM, and 25.6% of patients talked to them about CAM use.	**Strobe** (https://www.strobe-statement.org/fileadmin/Strobe/uploads/checklists/STROBE_checklist_v4_cross-sectional.pdf) 1. Title and abstract: n 2. Background/ rationale: y 3. Objectives: py > keine Hypothese genannt 4. Study design: y 5. Setting: y 6. Participants: y 7. Variables: py 8. Data sources/ Measurement: y 9. Bias: py 10. Study size: py 11. Quantitative variables: n 12. Statistical methods: a) y, b) na, c) n, d) na 13. Participants: py 14. Descriptive data: a) y, b) n 15. Outcome data: y 16. Main results: na > nur deskriptive Auswertung erfolgt 17. Other analyses: na 18. Key results: y 19. Limitations: y 20. Interpretation: y 21. Generalisability: py 22. Funding: y	Publiziert als Letter to the editor
29369	Jolliffe DA. Vitamin D supplementation to prevent asthma exacerbations: A systematic review	**Fragestellung**: overall effectiveness of supplementation and determine whether effects of this intervention vary according to baseline vitamin D status	**Allgemeines:** - 7 RCTs - participants of both sexes aged 1,6–85,0 y - 5 RCTs: n= 297 children	AMSTAR-II-Score: low Quality	Metaanalyse von Individualdaten - Arbeitsgruppe stimmt partiell mit der des CR überein

ID	Zitat	Charakteristika	Ergebnisse	Methodische Bewretung	Kommentar
	and meta-analysis of individual participant data. Lancet Respir Med 2017; 5(11):881–90. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28986128	**Population:** - patients with asthma - if data on incidence of asthma exacerbation **Intervention**: - supplementation with vitamin D3 or vitamin D2 **Vergleich**: - Placebo **Studientypen:** RCTs **prespecified subgroup analyses** - baseline vitamin D status (serum 25[OH]D <25 nmol/L vs ≥25 nmol/L), - age (<16 vs ≥16 years) - ethnic or racial origin (African-American, Afro-Caribbean, or black African origin vs Asian origin vs white European origin vs other or mixed origin), - BMI (<25 kg/m² vs ≥25 kg/m²), - vitamin D dosing regimen (daily/ weekly without bolus dosing vs regimen including ≥1 bolus dose of ≥ 30 000 IU vitamin D) - dose size (daily equivalent <2000 IU vs ≥2000 IU), - use of ICS vs not **Exploratory subgrouo analysis** - 50 nmol/L and 75 nmol/L cutoffs for baseline circulating 25(OH)D concentration - sex and study duration	- 2 RCTs: n= 658 adults - Baseline serum 25(OH)D concentrations in 6 RCTs - in 2 Studien: keine Exazerbationen, die systemische CS erforderten aufgetreten **incidence of asthma exacerbation requiring treatment with systemic corticosteroids:** - 1-step IPD meta-analysis: adjusted incidence RR [aIRR] 0,74 (95% CI 0,56–0,97; n=955 ,7studies, high quality). - 2-step IPD meta-analysis: (aIRR 0,69, 0,52–0,92, heterogeneity=0,56; n= 719, 4 studies). > jeweils zugunsten Supplementierung **Subgruppenanalyse** - baseline circulating 25(OH)D of less than 25 nmol/L (aIRR 0,33, 95% CI 0, 11–0, 98; n= 92, 3 studies). - baseline 25(OH)D of 25 nmol/L or higher: aIRR 0,77, 0,58–1,03; n= 764, 6 studies) **Sicherheit:** risk of having at least one SAE of any cause (Vitamin D vs. Placebo): 20/475 (4%) vs. 22/480 (5%); adjusted OR 0,87 (0,46–1,63) Hypercalcaemia, Renal stones, Death due to asthma exacerbation: jeweils keine Events in beiden Gruppen Death due to any cause: 1/475 (<1%) in Interventionsgruppe (Tod im Straßenverkehr)		- insgesamt 3 Primärstudien weniger eingeschlossen als in CR - für Endpunkt Exazerbationen, die systemische CS erfordern, jedoch Individualdaten aus drei Studien mehr herangezogen als in CR

ersetzt durch 4.

Anhang 15 Evidenztabellen: Rechercheaktualisierung zur 3. Auflage

Anhang 15.1 Dupilumab

Randomisiert kontrollierte Studien

Nr.	Referenz	Studiencharakteristika	Ergebnisse	Risk of Bias Tool hohes/unklares/niedriges Risiko	Kommentar
29306	Castro M. Dupilumab Efficacy and Safety in Moderate-to-Severe Uncontrolled Asthma. N Engl J Med 2018; 378(26):2486–96. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29782217.	**LIBERTY ASTHMA QUEST** **Studiendesign:** - multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group - 2:2:1:1 ratio **Population:** - ≥ 12 years - persistent asthma for ≥ 12 months - uncontrolled moderate-to-severe asthma **Einschlusskriterien (weitere siehe Protokoll 155/396)** - treatment with medium-to-high-dose ICS + up to 2 controller - FEV1 predicted pre bronchodilator: >18y: ≤80%; 12-17y: ≤90% - FEV1 reversibility ≥ 12% and 200 ml - ACQ-5-Score ≥ 1.5 - worsening of asthma in previous year (hospitalization, emergency medical care or treatment with systemic CS ≥ 3d) **Ausschlusskriterien: (weitere siehe Protokoll 156/396)** - severe asthma exacerbation (emergency treatment, hospitalization, treatment with systemic CS (1 Mo vor Screening bis inkl. Baseline Visit) - Current smoker or cessation of smoking 6 months < Visit 1 - Previous smoker (>10 pack-years) - Non-compliance with use of background therapy during screening period (recorded on electronic diary) Studienzeitraum: **Intervention:** - add-on subcutaneous dupilumab every 2 weeks	**Baseline-Patientencharakteristika** - ITT-Population: n = 1902 - Patienten < 18 J: n = 107 (5,6%) **Effektivität** <u>Primäre Endpunkte:</u> *1. adjusted annualized rate of severe exacerbation events during the 52-week placebo-controlled treatment period:* 200 mg Dupilumab vs. Placebo: RR 0,523 (95% KI 0,413; 0,662) 300 mg Dupilumab vs. Placebo: RR 0,540 (95% KI 0,430; 0,680) <u>Subgruppenanalysen Adjusted annualized rate of severe asthma exacerbations</u> 1. Baseline-Eosinophilenzahl im Blut: *200 mg Dupilumab vs. Placebo:* ≥ 300 cells/mm3: RR 0,34 (95% KI 0,24; 0,48) ≥ 150 to <300 cells/mm3: RR 0.64 (0.41; 1.02) <150 cells/mm3: RR 0.93 (0.58–1.47) *300 mg Dupilumab vs. Placebo:* ≥ 300 cells/mm3: RR 0,33 (95% KI 0,23; 0,45) ≥ 150 to <300 cells/mm3: RR 0.56 (0.35–0.89) <150 cells/mm3: RR 1.15 (0.75–1.77) 2. Baseline-FeNO: *200 mg Dupilumab vs. Placebo:* ≥ 50 ppb: RR 0.31 (0.18–0.52) ≥ 25 to <50 ppb: RR 0.39 (0.24–0.62) < 25 ppb: RR 0.75 (0.54–1.05) *300 mg Dupilumab vs. Placebo:* ≥ 50 ppb: RR 0.31 (0.19–0.49) ≥ 25 to <50 ppb: RR 0.44 (0.28–0.69) < 25 ppb: RR 0.79 (0.57–1.10) <u>weitere Ergebnisse (not part of hierarchical testing; not multiplicity controlled)</u> *Change from baseline in ACQ-5 score at*	**Selection bias** Randomisierung: niedrig Allocation concealment: niedrig Kommentar: - interactive voice–Web response (stratified according age (18), peripheral-blood eosinophil count (300), ICS-dose (medium/high), country - pre-filled syringes: treatments identical and indistinguishable, labeled withtreatment kit number. - kit number list generated by Sanofi **Performance bias** Verblindung von Teilnehmern und Personal: niedrig Kommentar: identically matched 2 mL or 1.14 mL pre-filled syringes **Detection bias** Verblindung der Ergebnisevaluation: niedrig Kommentar: patients, Investigators, study site personnel will not have access to randomization **Attrition bias** Verlust von Studienteilnehmern/ fehlende Daten: niedrig Kommentar: CONSORT-Diagramm, 1434 patients completed the 52-week intervention period, 235 had treatment ongoing, 228 discontinued the intervention (Flussdiagramm siehe Suppl. S. 21/59) ITT-Analyse: niedrig Kommentar: ITT= all randomized population analyzed ac-	- Injektion durch Patienten (ab der 6. Injektion auch ohne Aufsicht) - Safety-Population: all patients exposed to study medication, regardless of amount of treatment - safety analyses: conducted according to treatment patients actually received 2. Primärer Endpunkt: absolute change from baseline in pre-bronchodilator FEV1 at Week 12: in Auftaktsitzung nicht als klinisch kritisch bewertet

Nr.	Referenz	Studiencharakteristika	Ergebnisse	Risk of Bias Tool hohes/unklares/niedriges Risiko	Kommentar
		- dose of 200 mg (loading dose, 400 mg) - dose of 300 mg (loading dose, 600 mg) **Vergleich:** - matched-volume placebo (1.14 ml or 2.00 ml) **Co-Medikation während der Intervention:** - controller medication(s): dose and regimen should not be changed - transient increase in dose of ICS allowed per investigator's guidance (recorded in eDiary) - reliever medication not dispensed or supplied by sponsor **Follow-up :** - screening:4 weeks - intervention: 52-week - postintervention follow up: 12-week **Definitionen und Messmethoden** 2 types of asthma exacerbation events defined: -severe asthma exacerbation (emergency treatment, hospitalization, treatment with systemic CS ≥ 3d) - loss of asthma control (LOAC) event during study (Definition siehe Protokoll S. 169/396) **Statistik:** - hierarchical testing procedure applied at a 2-sided 5% significant level, ie, each hypothesis will be formally tested only if the preceding one is significant at the 5% level. - If both doses are significant for both primary endpoints, a selective set of secondary endpoints will be tested following a hierarchical testing procedure at a 2-sided 5% significant level. - list of secondary endpoints to be tested in the hierarchical order will be specified in SAP - overall familywise error rate will be strongly controlled at a 2-sided 5% level for all tested endpoints across dose groups.	*Week 2:* 200 mg Dupilumab vs. Placebo: LSMD -0.34 (95% KI -0.46; -0.22) 300 mg Dupilumab vs. Placebo: LSMD -0.31 (95% KI -0.42; -0.19) *Change from baseline in ACQ-5 score at Week 52:* 200 mg Dupilumab vs. Placebo: LSMD -0.39 (95% KI -0.53; -0.25) 300 mg Dupilumab vs. Placebo: LSMD -0.22 (95% KI -0.36 to -0.08) >> lower with dupilumab (= better asthma control) *Change from baseline in AQLQ global score at Week 24* 200 mg Dupilumab vs. Placebo: LSMD 0,20 (95% KI 0,06; 0,34) 300 mg Dupilumab vs. Placebo: LSMD 0,15 (95% KI 0,01; 0,28) *Change from baseline in AQLQ global score at Week 52* 200 mg Dupilumab vs. Placebo: LSMD 0,29 (95% KI 0,15; 0,44) 300 mg Dupilumab vs. Placebo: LSMD 0,26 (95% KI 0,12; 0,40) >> dupilumab showed benefits over matched placebo **Sicherheit** combined dupilumab group (n= 1263) vs. combined placebo group (n= 634) - any adverse events: Intervention 81,0% vs. Placebo 83,1% - Any serious adverse event: Intervention 8.2% vs. Placebo 8.4% - AE leading to death: Intervention 0,4% vs. Placebo 0,5% > deaths considered by investigator to be unrelated to intervention (siehe App. ab S. 10/59) - AE leading to perm. discontinuation: Intervention 5,0% vs. Placebo 4,6% ausgewählte AE (siehe auch Tab 2, Publikation):	cording to treatment group allocated **Reporting bias** selektive Ergebnisdarstellung: unklar Kommentar: FEV1 nach 12 Wo: ist in Publikation primärer EP, in Protokoll key secondary EP **Andere Biasursachen** Baseline imbalance: niedirg Kommentar: siehe Tab.1 in Publikation und S. 30/59 Appendix Interessenkonflikte/ Sponsoring: Funded by Sanofi and Regeneron Pharmaceuticals	

Nr.	Referenz	Studiencharakteristika	Ergebnisse	Risk of Bias Tool hohes/unklares/niedriges Risiko	Kommentar
			- Viral upper respiratory tract infection: Intervention 18,2% vs. Placebo 19,6% - Bronchitis: Intervention 11,4 % vs. Placebo 14,0% - Injection-site reaction: Intervention 16,8 % vs. Placebo 7,9% - conjunctivitis: Intervention 2.3% vs. Placebo 3.3%		
29305	Rabe KF. Efficacy and Safety of Dupilumab in Glucocorticoid-Dependent Severe Asthma. N Engl J Med 2018; 378(26):2475–85. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29782224.	**LIBERTY ASTHMA VENTURE** **Studiendesign:** - international, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase-III-trial - 1:1 randomization: adjusted by OCS-dose (10 mg/day),country **Population**: - ≥ 12 years - physician-diagnosed asthma for ≥ 1 year - OCS–dependent severe asthma in previous 6 months **ausgewählte Einschlusskriterien** (weitere siehe App. S. 5/34): - 4 weeeks before screening: treatment had to include high-dose ICS + up to 2 controllers for ≥ 3 months - FEV1 predicted pre bronchodilator: >18y: ≤80%; 12-17y: ≤90% - FEV1 reversibility ≥ 12% and 200 ml **ausgewählte Ausschlusskriterien** (weitere siehe App. S. 6/34): - deterioration of asthma (emergency treatment or hospitalization within 4 weeks of screening Visit 1) - Current smoker or cessation of smoking 6 months < Visit 1 - Previous smoker (>10 pack-years) **Intervention:** - Dupilumab at a dose of 300 mg, after the receipt of a 600-mg loading dose on day 1) every 2 weeks **Vergleich:** - matched placebo **Follow-up:** intervention period: 24 weeks 1. induction period: 4 weeks (adjusted OCS-dose continued) 2. period of reduction in OCS-use: 16-weeks (adjust-	**Baseline-Patientencharakteristika** - n = 210 - Alter: 51,3 (SD 12,6) Jahre (k. A. über Anzahl der < 18-Jährigen) - Age at asthma onset: 31.4 (SD 17.6) Jahre - Time since first diagnosis of asthma: 19.95 (SD 13.90) - Former smoker — no. (%): Placebo 17 (15.9) vs. Dupi: 24 (23.3) **Effektivität** primary efficacy end point percentage reduction in the OCS-dose from baseline to week 24 while asthma control was maintained: Dupilumab (-70.1±4.9%) vs. placebo (-41.9±4.6%); LSMD -28.2 (95% KI -40,7; -15,8) Subgruppenanalysen: percentage reduction in the OCS-dose 1. Basline Blood Eosinophil ≥ 300 cells/mm3: LSMD −36.8 (−54.7; −18.9) < 300 cells/mm3: LSMD −21.3 (−38.8; −3.9) ≥ 150 cells/mm3: LSMD −29.4 (−43.1; −15.7) < 150 cells/mm3: LSMD −26.9 (−54.5; 0.7) 2. Basline FeNO <25 ppb: LSMD −17.27 (38.16; −3.62) ≥25 to <50 ppb: LSMD −38.31 (−61.78; −14.84) ≥50 ppb: LSMD −33.64 (−53.61; −13.67) Key secondary endpoints: Proportion of patients with ≥50% reduction in OCS dose at Week 24: Dupilumab n=82 (79.6%) vs. placebo n=57 (53.3%); OR 3,98 (95% KI 2,06; 7,67) Proportion of patients with OCS reduced to <5 mg/day at Week 24	**Selection bias** Randomisierung: niedrig Allocation concealment: niedrig Kommentar: interactive voice-Web response technology. randomized treatment kit number list will be generated centrally by Sanofi. investigational product (dupilumab or placebo) will be packaged in accordance with list **Performance bias** Verblindung von Teilnehmern und Personal: niedrig Kommentar: identically matched 2 ml prefilled syringes **Detection bias** Verblindung der Ergebnisevaluation: niedrig Kommentar: patients, Investigators and study site personnel will not have access to the randomization **Attrition bias** Verlust von Studienteilnehmern/ fehlende Daten: niedrig Kommentar: CONSORT-Diagramm, wenige Drop outs, Gründe berichtet und ausgeglichen ITT-Analyse: niedrig Kommentar: Efficacy analyses were performed in the ITT-population (included all the patients who underwent randomization) **Reporting bias** selektive Ergebnisdarstellung: unklar Kommentar: im Suppl. (S.15/34) mehr key secondary endpoints berichtet als im Protokoll (S. 175/321)	- patients allowed to self-inject IMP at home after 5 injections at the investigational site - safety population: patients who received ≥ 1 dose or a partial dose of dupilumab or placebo; data analyzed according to the regimen received

Nr.	Referenz	Studiencharakteristika	Ergebnisse	Risk of Bias Tool hohes/unklares/niedriges Risiko	Kommentar
		ed down every 4 weeks) >> lowest optimized OCS dose a patient can tolerate without experiencing any of following criteria: - Increase in ACQ-5 of ≥0.5 from last ACQ-5 score recorded in e-diary - Severe asthma exacerbation - Clinically significant event, based on investigator judgment that requires treatment by OCS dose adjustment 3. maintanace period: 4 weeks (OCS-dose continued: No dose adjustments allowed beyond week 20 except for safety reasons) evaluation period: 12 weeks **Studienzeitraum** **Definitionen und Messmethoden** severe asthma exacerbation: systemic CS for ≥3 days (≥ double the dose currently used) and/or Hospitalization or ER visit because of asthma requiring intervention with a systemic CS treatment (≥ double the dose currently used) **Statistik:** - primary endpoint: tested at a 2-sided 0.05 significance level - multiplicity control approach: pre-specified hierarchical order for key secondary endpoints (siehe App. S. 8/34) - other efficacy endpoints were not controlled for multiplicity	Dupilumab n=74 (71,8%) vs. placebo n=40 (37,4%); OR 4.48 (95% KI 2,39; 8.39) weitere Ergebnisse (not controlled for multiplicity) Adjusted annualized rate of severe exacerbation events during the 24-week treatment period: Dupilumab vs placebo RR 0.407 (95% KI 0.263; 0.630) Subgruppenanalysen - not controlled for multiplicity - dupilumab treatment was associated with a greater reduction in the dose of OCS than was placebo, regardless of the baseline blood eosinophil count (Figure 2, S. 7/11 Publikation) **Sicherheit Placebo Group** (N = 107) vs. Dupilumab Group (N = 103) - Any adverse event: n= 69 (64%) vs. n=64 (62%) - Any serious adverse event n=6 (6%) vs. n=9 (9%) - Any adverse event leading to death: 0 in beiden Gruppen - Any adverse event leading to permanent discontinuation: n=4 (4%) vs. n=1 (1%) - Viral upper respiratory tract infection n=19 (18%) vs. n=9 (9%) - Eosinophilia: n=1 (1%) vs. n=14 (14%) - Injection-site reaction n=4 (4%) vs. n=9 (9%) - ≥1 measurement of blood eosinophil count >3000 cells/mm3: n=1 (1%) vs. n=13 (13%)	**Andere Biasursachen** Baseline imbalance: low Kommentar: ausgeglichen, S. 5/11 Publikation Interessenkonflikte/ Sponsoring: Funded by Sanofi and Regeneron Pharmaceuticals	

Phase-II-Studien

Nr.	Referenz	Auszug des Abstracts	Risk of Bias Tool hohes/unklares/niedriges Risiko	Kommentar
29308	Wenzel S. Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting beta2 agonist: A randomised double-blind	**Objective:** - assess the efficacy and safety of dupilumab as add-on therapy in patients with uncontrolled persistent asthma on medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting beta2 agonist, irrespective of baseline eosinophil count. **Studientyp:** - randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, pivotal phase 2b clinical trial **Population:**	**Selection bias** Randomisierung: gering Allocation concealment: gering Kommentar: centralised treatment allocation system; interactive voice response system or an interactive web response system. randomisation was stratified by central laboratory blood eosinophil count at screening (≥300	Phase-IIb-Studie Dosisfindungsstudie Zurückgestellt: - da Phase-III mit 1902 Patienten vorliegt - primärer EP nicht

Nr.	Referenz	Auszug des Abstracts	Risk of Bias Tool hohes/unklares/niedriges Risiko	Kommentar
	placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial. Lancet 2016; 388(10039):31–44. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27130691.	- Adults (≥18 y) with an asthma diagnosis for ≥12 months or more - medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting beta2 agonist **Intervention/ Kontrolle:** - randomly assigned (1:1:1:1:1) to s.c. dupilumab 200 mg or 300 mg every 2 weeks or every 4 weeks, or placebo, over a 24-week period. **Endpunkte:** - primary: change from baseline at week 12 in FEV1 in L in patients with baseline blood eosinophil counts of ≥ 300 eosinophils per muL assessed in the ITT-population. - Safety: assessed in all patients that received ≥ 1 dose or part of a dose of study drug. **FINDINGS:** - n= 769 (158 in placebo; 611 in dupilumab groups) received ≥ 1 dose of study drug. - subgroup with ≥300 eosinophils per muL: greatest increases (200 mg every 2 weeks, p=0.0008; 300 mg every 2 weeks, p=0.0063) in FEV1 compared with placebo were observed at week 12 with doses every 2 weeks in the 300 mg group (mean change 0.39 L [SE 0.05]; MD 0.21 [95% CI 0.06-0.36; p=0.0063]) and in the 200 mg group (mean change 0.43 L [SE 0.05]; MD 0.26 [0.11-0.40; p=0.0008]) compared with placebo (0.18 L [SE 0.05]). - Similar increases observed in overall population and in < 300 eosinophils/muL subgroup (overall population: 200 mg every 2 weeks, p<0.0001; 300 mg every 2 weeks, p<0.0001; <300 eosinophils/muL: 200 mg every 2 weeks, p=0.0034; 300 mg every 2 weeks, p=0.0086), and were maintained to week 24. - dupilumab every 2 weeks produced greatest reductions in annualised rates of exacerbation in overall population (70-70.5%), subgroup with ≥ 300 eosinophils/ muL (71.2-80.7%), and subgroup with < 300 eosinophils/muL (59.9-67.6%). - most common adverse events with dupilumab compared with placebo were upper respiratory tract infections (33-41% vs 35%) and injection-site reactions (13-26% vs 13%).	eosinophils /µL, 200–299 eosinophils/µL, and <200 eosinophils/ µL) and by country. **Performance bias** Verblindung von Teilnehmern und Personal: gering Kommentar: 5 mL identical vials containing a deliverable volume of 2 mL, with either 150 mg/mL solution (300 mg dose/2 mL) or 100 mg/mL solution (200 mg dose/2 mL). **Detection bias** Verblindung der Ergebnisevaluation: gering Kommentar:Study patients, investigators, and site personnel remained masked to study treatment. **Attrition bias** Verlust von Studienteilnehmern/ fehlende Daten: gering Kommentar: Drop out und Gründe berichtet, ausgeglichen ITT-Analyse: high Kommentar: modified ITT (min. 1 Behandlung nötig) **Reporting bias** selektive Ergebnisdarstellung: unklar Kommentar: diverse Protokolländerungen an Endpunkten **Andere Biasursachen** Baseline imbalance: gering Kommentar: ausgeglichen Interessenkonflikte/ Sponsoring: Sanofi - Genzyme and Regeneron Pharmaceuticals	klinisch kritisch bewertet - 174 study sites across 16 countries or regions. - NCT01854047 FUNDING: Sanofi-Genzyme and Regeneron Pharmaceuticals.
29309	Wenzel S. Dupilumab in persistent asthma with elevated eosinophil levels. N Engl J Med 2013; 368(26):2455–66. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23688323.	**OBJECTIVE:** - evaluat the efficacy and safety of dupilumab (SAR231893/REGN668), a fully human monoclonal antibody to the alpha subunit of the interleukin-4 receptor, in patients with persistent, moderate-to-severe asthma and elevated eosinophil levels. **Population:** - patients with persistent, moderate-to-severe asthma and - blood eosinophil count of ≥300 cells/microliter or a sputum eosinophil level of ≥3% - used medium-dose to high-dose ICS +LABAs **Intervention/ Kontrolle:**	**Selection bias** Randomisierung: gering Allocation concealment: gering Kommentar:randomized treatment kit number list will be generated centrally by sanofi-aventis: Interactive Voice Response System/Interactive Web Response **Performance bias** Verblindung von Teilnehmern und Personal:	Phase-IIa-Studie n= 104 zurückgestellt, da Phase-III mit 1902 Patienten vorliegt

Nr.	Referenz	Auszug des Abstracts	Risk of Bias Tool hohes/unklares/niedriges Risiko	Kommentar
		- dupilumab (300 mg) or placebo s.c. once weekly. - instructed to discontinue LABAs at week 4 and to taper and discontinue ICS during weeks 6 through 9. - Patients received study drug for 12 weeks or until a protocol-defined asthma exacerbation occurred. - primary end point was the occurrence of an asthma exacerbation; **RESULTS:** - n= 52 patients were assigned to the dupilumab group, and 52 patients were assigned to the placebo group. - Baseline characteristics similar in two groups. - 3 patients had an asthma exacerbation with dupilumab (6%) versus 23 with placebo (44%), corresponding to an 87% reduction with dupilumab (OR, 0.08; 95% CI, 0.02 to 0.28; P<0.001). - improvements observed for most measures of lung function and asthma control. - Injection-site reactions, nasopharyngitis, nausea, and headache occurred more frequently with dupilumab than with placebo.	gering Kommentar: supplied as a single vial packed in a box. Both vial and box will be labeled with a double-blind label **Detection bias** Verblindung der Ergebnisevaluation: gering Kommentar:study team completely blinded **Attrition bias** Verlust von Studienteilnehmern/ fehlende Daten: gering Kommentar: Dropt out und Gründe beschrieben, ITT-Analyse: gering Kommentar: zwar modified ITT (min. 1 Behandlung nötig), aber alle randomisierten Pat. erhielten Medikation **Reporting bias** selektive Ergebnisdarstellung: unklar Kommentar: Protokolländerungen an Endpunkten **Andere Biasursachen** Baseline imbalance: gering Kommentar: ausgeglichen Interessenkonflikte/ Sponsoring: Sanofi and Regeneron Pharmaceuticals	

Ergebnis der Datenbank Clinicaltrials.gov

Nr.	Referenz	Studiencharakteristika	Ergebnisse	Risk of Bias Tool: hohes/unklares/niedriges Risiko	Kommentar
29385	NCT02573233. Evaluation of Dupilumab's Effects on Airway Inflammation in Patients With Asthma	**EXPEDITION** Phase IIa **Studiendesign**: multicenter, exploratory, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group study **Population** - 18 - 65 Years - physician diagnosis of persistent asthma for ≥12 months. **Intervention:** Dupilumab: 150 mg/mL in pre-filled syringe to deliver 300 mg in 2 mL. **Vergleich:** Placebo: Pre-filled syringe to deliver 2 mL	**Baseline-Patientencharakteristika:** n= 42, bis auf Eosinophile ausgeglichen (Placebo: 12.97 (9.91 to 21.24) vs. Dubi: 34.96 (10.07 to 263.75)) Placebo (n= 22)vs. Dupilumab (n= 20): **Any Treatment Emergent Adverse Events:** 17 (77,3%) vs. 15 (75%) **Any treatment emergent SAE:** 0 vs. 1 (5%) **All-Cause Mortality:** jeweils 0 **Injection Site Erythema:** 2 (9,09%) vs. 3 (15%) **Nasopharyngitis:** 4 (18,18%) vs. 2 (10%)	**Selection bias** Randomisierung: gering Allocation concealment: gering Kommentar: The randomized treatment kit number list will be generated by Sanofi (centralized treatment allocation system) **Performance bias** Verblindung von Teilnehmern und Personal: gering Kommentar: identically matched 2.25 mL pre-filled syringes. To protect blind, each treatment kit of 2.25 mL (dupilumab / placebo) glass pre-filled syringes. **Detection bias** Verblindung der Ergebnisevaluation: gering	- sehr kleine Fallzahl - in Studie betrachtete Endpunkte größtenteils nicht als klinisch kritisch von LL-Gruppe bewertet Extraktion von relevnaten EP

Nr.	Referenz	Studiencharakteristika	Ergebnisse	Risk of Bias Tool: hohes/unklares/niedriges Risiko	Kommentar
		ausgewählte Einschlusskriterien - treatment with medium to high dose ICS + LABA for ≥ 3 months with a stable dose ≥1 month prior to Visit 1 (Screening Visit). - third asthma controller for ≥ 3 months with a stable dose ≥1 month prior Visit 1 allowed. - Pre-bronchodilator FEV1 55-85% of predicted normal **Ausgewählte Ausschlusskriterien:** - asthma exacerbation resulted in emergency treatment, hospitalization due to asthma, or treatment with systemic steroids at any time from 1 month prior to Visit 1 - Previous (smoking history >10 pack-years) or current smoker (within 6 months prior Visit 1).		Kommentar: Study patients, Investigators, and study site personnel will not have access to the randomization **Attrition bias** Verlust von Studienteilnehmern/ fehlende Daten: gering Kommentar: keine Drop-outs ITT-Analyse: gering Kommentar: für primären EP angewandt **Reporting bias** selektive Ergebnisdarstellung: unklar Kommentar: Publikation liegt noch nicht vor **Andere Biasursachen** Baseline imbalance: gering Kommentar: weitestgehend ausgeglichen Interessenkonflikte/ Sponsoring: Sanofi + Regeneron Pharmaceuticals	

Sicherheitshinweise

Nr.	Referenz	Jahr	Abstract	Kommentar
29303	Akinlade B. Conjunctivitis in dupilumab clinical trials. Br J Dermatol 2019. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30851191.	2019	**BACKGROUND:** Dupilumab, which blocks the shared receptor component for interleukin (IL)-4 and IL-13, is approved for inadequately-controlled moderate-to-severe atopic dermatitis (AD) and moderate-to-severe eosinophilic or oral corticosteroid-dependent asthma. AD trials reported increased conjunctivitis incidence for dupilumab vs. placebo. **OBJECTIVES**: To further characterise conjunctivitis occurrence and risk factors in dupilumab clinical trials. **Methods** We evaluated randomised placebo-controlled trials of dupilumab in AD (n=2629), asthma (n=2876), chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) (n=60), and eosinophilic esophagitis (EoE) (n=47). **RESULTS**: In most AD trials, dupilumab-treated patients had higher conjunctivitis incidence than placebo controls. Higher baseline AD severity and previous conjunctivitis history were associated with increased conjunctivitis incidence. Conjunctivitis was mostly mild to moderate. Most cases recovered/resolved during the treatment period; 2 patients permanently discontinued dupilumab due to conjunctivitis/keratitis. Common treatments included ophthalmic corticosteroids, antibiotics, and anti-histamines/mast cell stabilisers. Most cases were diagnosed by investigators. In asthma and CRSwNP trials, conjunctivitis incidence was lower for both dupilumab and placebo than in AD trials; dupilumab did not increase incidence vs. placebo. In the EoE trial, no patients had conjunctivitis. **CONCLUSIONS**: Conjunctivitis was more frequent with dupilumab treatment in most AD trials. In dupilumab trials in other type 2 diseases, incidence of conjunctivitis was overall very low, and was similar for dupilumab and placebo. In AD, conjunctivitis incidence was associated with AD severity and prior history of conjunctivitis. The aetiology and treatment of conjunctivitis in dupilumab-treated patients require further study. This article is	Sicherheitshinweis

Nr.	Referenz	Jahr	Abstract	Kommentar
			protected by copyright. All rights reserved.	

Post-hoc Subgruppenanalysen

Nr.	Referenz	Jahr	Abstract	Kommentar
29304	Corren J. Dupilumab improves symptoms, quality of life, and productivity in uncontrolled persistent asthma. Ann Allergy Asthma Immunol 2019; 122(1):41-49.e2. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30138668.	2019	**BACKGROUND:** In a pivotal, phase 2b study (NCT01854047) in patients with uncontrolled persistent asthma, despite using medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus long-acting beta2 agonists, dupilumab improved lung function, reduced severe exacerbations, and showed an acceptable safety profile. **OBJECTIVE:** To assess the impact of dupilumab on asthma control, symptoms, quality of life (QoL), and productivity. METHODS: Data are shown for the intention-to-treat population receiving dupilumab 200/300 mg every 2 weeks (doses being assessed in phase 3; NCT02414854), or placebo. Predefined analyses of total scores were conducted at week 24 for the 5-item Asthma Control Questionnaire (ACQ-5), patient-reported morning/evening (AM/PM) asthma symptoms, Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ), and asthma-related productivity loss. Responder rate analyses for these measures, subgroup analyses by baseline characteristics, and asthma-related productivity loss analyses were conducted post hoc. **RESULTS:** Data from 465 patients were analyzed (158 placebo; 307 dupilumab). Both dupilumab doses significantly improved scores through week 24 (all outcomes, overall population). The proportion of patients meeting or exceeding the minimal clinically important difference for the overall population were significantly greater vs placebo (P < .05) for ACQ-5 (range, 72.6%-76.7% vs 61.4%), for AM/PM asthma symptoms score (48.7%-54.1% vs 34.2% and 52.7%-53.5% vs 34.2%, respectively) and for AQLQ (64.0%-65.0% vs 51.3%). The effect of dupilumab was consistent across most subgroups. Productivity loss was significantly higher in placebo- vs dupilumab-treated patients (P < .0001). **CONCLUSION**: Dupilumab produced significant, clinically meaningful improvements in asthma control, symptoms, QoL, and productivity. REGISTRATION: ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01854047.	Post-hoc Subgruppe
29307	Weinstein SF. Efficacy and safety of dupilumab in perennial allergic rhinitis and comorbid asthma. J Allergy Clin Immunol 2018; 142(1):171-177.e1. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29355679.	2018	**BACKGROUND**: Dupilumab, an anti-IL-4 receptor alpha mAb, inhibits IL-4/IL-13 signaling, key drivers of type 2/TH2 immune diseases (eg, atopic/allergic disease). In a pivotal, phase 2b study (NCT01854047), dupilumab reduced severe exacerbations, improved lung function and quality of life, and was generally well tolerated in patients with uncontrolled persistent asthma despite using medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus long-acting beta2-agonists. **OBJECTIVE**: To examine dupilumab's effect on the 22-item Sino-Nasal Outcome Test (SNOT-22) total score and its allergic rhinitis (AR)-associated items in asthma patients with comorbid perennial allergic rhinitis (PAR). **METHODS**: A post hoc analysis reporting data from the phase 2b study for the 200 and 300 mg every 2 week (q2w) doses under investigation in phase 3 (NCT02414854) was carried out. PAR was defined at study entry as a specific response to typical perennial antigens (IgE >/=0.35 Ku/L). **RESULTS**: Overall, 241 (61%) patients had PAR. In asthma patients with PAR, dupilumab 300 mg q2w versus placebo significantly improved SNOT-22	Post-hoc Subgruppe

Nr.	Referenz	Jahr	Abstract	Kommentar
			total score (least squares mean difference, -5.98; 95% CI, -10.45 to -1.51; P = .009) and all 4 AR-associated symptoms evaluated (nasal blockage, -0.60; 95% CI, -0.96 to -0.25; runny nose, -0.67; 95% CI, -1.04 to -0.31; sneezing, -0.55; 95% CI, -0.89 to -0.21; postnasal discharge, -0.49; 95% CI, -0.83 to -0.16; all P < .01). Dupilumab 200 mg q2w demonstrated numerical, but not statistically significant, decreases in SNOT-22 total score (-1.82; 95% CI, -6.46 to 2.83; P = .443 vs placebo) and in each AR-associated symptom. In patients without PAR, no differences were observed for these measures versus placebo. **CONCLUSIONS**: Dupilumab 300 mg q2w significantly improved AR-associated nasal symptoms in patients with uncontrolled persistent asthma and comorbid PAR.	

Anhang 15.2 Anti-IL5(R)-Antikörper: Aktualisierung

Cochrane-Review (Aktualisierung des CR von Powell et al. CD010834)

Zitat	AMSTAR-II	Charakteristika des SR	Ergebnisse	Kommentar
Farne HA, Wilson A, Powell C, Bax L, Milan SJ. Anti-IL5 therapies for asthma. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 9. Art. No.: CD010834.	High Quality	**Ziel:** compare effects of therapies targeting IL-5 signalling (anti IL-5 or anti-IL-5Rα) with placebo in adults and children with chronic asthma, and specifically in those with eosinophilic asthma refractory to existing treatments. **Suchzeitraum**: bis 03/2017 **Population**: - adults and children with a diagnosis of asthma **Intervention**: - anti-IL-5 therapy - addition to current standard of care for asthma (ICS ± a 2nd controller (such as LABA) - treatment period: ≥16 weeks **Vergleich**: - placebo **Studientypen**: RCTs	**Ergebnisse für Mepolizumab s.c** *Baseline-Informationen* Studien eingeschlossen (n= 1809), 2: i.v, 1: s.c, 1 beide Applikationsformen, schweres Asthma (=high-dose ICS and a 2nd controller medication + a history ≥ 2 exacerbations in preceding 12 months **Mepolizumab s.c. vs. placebo** *Clinically significant' asthma exacerbation* (treatment with a course of systemic CS ± hospital attendance or admission): rate ratio 0,45 (95% CI 0,36; 0,55) I²= 0%, n= 936; 2 Studien, zugunsten Mepolizumab, Datenqualität hoch *HRQoL* by ACQ: (MD -0.42 (95% CI -0.56; -0.28) n = 936; 2 Studien) did not meet MCID of 0.5 points in ACQ; in favour of mepolizumab, Datenqualität moderat by SGRQ: (MD -7.40 (95% CI -9.50; -5.29; n = 936; 2 Studien) MCID is -4 points, Datenqualität hoch *Serious adverse events:* Mepo: 31/467 vs. Placebo: 49/469 (risk ratio 0.63 (95% CI 0.41; 0.97) n = 936; 2 Studien) *Clinically significant' AE (leading to discontinuation):* Mepo: 3/467 vs. Placebo: 7/469 (risk ratio 0.45 (95% CI 0.11 to 1.80) n = 936; 2 studien; I² = 0%) Datenqualität hoch	Aktualisierung des CR von Powell et al. (CD010834) Mepolizumab i.v. nicht extrahiert Keine Subgruppenanalysen für Alter identifiziert MENSA: ≥12y DREAM: ≥12y Chupp 2017: ≥12y Pavord 2012a: ≥12y
			Ergebnisse für Reslizumab i.v. *Baseline-Informationen* Studien eingeschlossen (n= 1764), alle i.v.-Applikation, moderate to severe asthma *Clinically significant' asthma exacerbation (treatment with a course of systemic CS ± hospital attendance or admission):* rate ratio 0.43, 95% CI 0.33 to 0.55; n = 953; studies = 2, Datenqualität hoch, zugunsten Reslizumab *HRQoL* by AQLQ: MD 0.28, 95% CI 0.17 to 0.39; n = 1164; studies = 3; MCID 0.5 nicht erreicht, Datenqualität hoch, zugunsten Reslizumab	Keine Subgruppenanalysen für Alter identifiziertt Bjermer 2016: ≥12y

Zitat	AMSTAR-II	Charakteristika des SR	Ergebnisse	Kommentar
			by ACQ: MD -0.25, 95% CI -0.33 to -0.17; n = 1652; studies = 4, MCID of -0.5 nicht erreicht, Datenqualität hoch, zugunsten Reslizumab *Serious adverse events:* Reslizumab: 62/978 vs. Placebo 62/678 (risk ratio 0.79, 95% CI 0.56; 1.12; n = 1656; studies = 4, Datenqualität hoch) *Clinically significant' AE (leading to discontinuation):* Reslizumab: 50/981 vs. Placebo: 39/678 risk ratio 0.66, 95% CI 0.43 to 1.02; n = 1659; 4 studies, Datenqualität hoch	
			Ergebnisse für Benralizumab s.c. *Baseline-Informationen* 5 Studien eingeschlossen (n= 3232), alle s.c.-Applikation, moderates bis schweres Asthma *Clinically significant' asthma exacerbation (treatment with a course of systemic CS ± hospital attendance or admission):* (rate ratio 0.62, 95% CI 0.55 to 0.70; n = 2456; studies = 3, Datenqualität hoch, zugunsten Benralizumab *HRQoL* by AQLQ: MD 0.23, 95%CI 0.11 to 0.35; n = 1541; studies = 3, zugunsten Benralizumab, MCID of 0.5 nicht erreicht, Datenqualität hoch by ACQ: (MD -0.20, 95% CI -0.29 to -0.11; n = 2359; studies = 3, zugunsten Benralizumab, MCID of 0.5 nicht erreicht, Datenqualität hoch *Serious adverse events:* Benralizumab: 186/1624 vs. Placebo: 138/1024, risk ratio 0.81, 95% CI 0.66 to 1.01; n = 2648; studies = 4, Datenqualität hoch *Clinically significant' AE (leading to discontinuation):* Benralizumab: 36/1599 vs. Placebo: 9/998 (risk ratio 2.15, 95% CI 1.02 to 4.57; n = 2597; studies = 3, Datenqualität hoch	Keine Subgruppenanalysen für Alter identifiziertt Bleecker 2016: ≥12y FitzGerald 2016: ≥12y

Long-term extension studies

Nr.	Referenz	Studiencharakteristika	Ergebnisse	methodische Bewertung	Kommentar
29384	Murphy K. Long-term Safety and Efficacy of Reslizumab in Patients with Eosinophilic Asthma. J Allergy Clin Immunol Pract 2017; 5(6):1572-1581.e3. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29122156.	**Studiendesign:** multicenter, nonrandomized, openlabel extension study **Population** - must have completed treatment in a preceding randomized (reslizumab vs placebo), double-blind asthma exacerbation study or received 2 doses of reslizumab in a pulmonary function study. (Bjermer 2016; Castro M 2015) - 12-77 y with inadequately controlled asthma **Intervention** reslizumab (IV infusion) 3.0 mg/kg after baseline procedures were completed and every 4 weeks for up to 24 months **Vergleich** keine Vergleichsgruppe **Follow-up:** - baseline visit (end-of-treatment visit for the prior	**Baseline-Patientencharakteristika:** n= 1,052 - *reslizumab-naïve* (placebo in prior trial): n= 481 (46%) - *reslizumab experienced*: n= 571 (54%) - mean age: 47 y (range: 12-77) - Adolescent: n= 28/1052 (3%) **Treatment exposure:** - reslizumab-naïve group: median: 319 (36-840) d - reslizumab-experiencedand median: 343 (36-863) d **exposure ≥ 12 month:** - naïve 198 (41%) vs. experienced: 542 (95%) **exposure (infusion) ≥ 12 infusions:** - naïve 227 (47%) vs. experienced: 290 (51%) **Withdrawal:** n= 106: - withdrawn consent (6%) - AEs (2%)	**Instrument: NOS** I.Selektion der Studienteilnehmer 1) Ist die exponierte Kohorte repräsentativ für die zu untersuchende Intervention/Exposition: ausgewählte Gruppe "inadequately controlled asthma" 2) Ist die nicht-exponierte Kohorte repräsentativ, wurde sie adäquat ausgewählt: keine nicht-exponierte Kohorte 3) Erfolgte eine valide Erfassung der Exposition: ja, i.v.Gabe durch Studienpersonal 4) Ist es wahrscheinlich, dass der gemessene Endpunkt nicht zu Studienbeginn vorhanden war: ja, siehe Ausschlusskriterien II. Vergleichbarkeit 1) Ist die Vergleichbarkeit der exponierten und nicht-exponierten Kohorte gegeben: keine gänzlich nicht-exponierte Gruppe vor-	

Nr.	Referenz	Studiencharakteristika	Ergebnisse	methodische Bewertung	Kommentar
		placebo-controlled studies) - clinical visits every 4 weeks during the open-label treatment period - end-of-treatment visit conducted 4 weeks after the last dose of reslizumab, - final follow-up evaluation conducted 90 days (7d) after the end-oftreatment visit **ausgewählte Einschlusskriterien:** - ACQ score ≥ 1.5 - blood eosinophils (≥400 cells/µL) - medium dose of ICS (fluticasone propionate 440 mg/day, or equivalent) ± another controller **ausgewählte Ausschlusskriterien:** - clinically meaningful comorbidit/ confounding underlying lung disorder **Statistik:** - safety analysis set: all patients who received ≥ 1 dose of reslizumab in open-label study - CIs around the ratio of AE frequencies between reslizumab-experienced and reslizumab-naïve patients calculated	- lack of efficacy (<1%). Vergleich zwischen Reslizumab-naiven und -erfahrenen Patienten **Sicherheit** **AE:** - reslizumab-naïve (75%) vs. experienced (67%) **Treatment-related AEs:** - 10% reslizumab-naïve vs. 7% of experienced **Serious AEs:** - reslizumab-naïve (7%) vs.experienced (8%) **most commonly reported AEs:** in both groups: worsening of asthma (29%), nasopharyngitis (14%), upper respiratory tract infection (10%) **deaths:** - 2 in experienced group: 1 hemoptysis, complicating bronchiectasis, aspiration pneumonia, and cardiorespiratory arrest; 1 patient cardiac arrest. - 1 in naive patient: probable accidental combined drug intoxication with fentanyl. **Weitere AE:** - Local infusion-related AEs: (<1%) - anaphylaxis: n= 0 - drug hypersensitivity reactions: n= 2 - skin basal-cell carcinomas: n= 3 12 other malignancies in adult patients (43-70 y): - 3 breast cancer, - 2 malignant melanoma, - 1 malignant melanoma in situ, - 1 lymphoma, - 1 prostate cancer, - 1 anal cancer, - 1 gastrointestinal [GI] metastases to lung [due to prior GI malignancy], - 1 borderline ovarian tumor - 1 ovarian epithelial cancer **Effektivität:** nicht extrahiert, da Studiendesign nicht geeignet, um Effektivität zu beurteilen	handen; für den Vergleich Reslizumab-naiv vs. Reslizumab-erfahren ja (siehe Tab. 1) III. Endpunkterfassung 1) Erfolgte eine valide Erfassung der Endpunkte: ja 2) Konnte in der Beobachtungszeit der Endpunkt überhaupt auftreten: ja 3) Wurden fehlende Daten adäquat berücksichtigt? Funding: Teva Branded Pharmaceutical Products R&D, Inc.	
29378	Khatri S. Assessment of the long-term safety of mepolizumab and durability of clinical response in patients with severe eosinophilic asthma. J	**COLUMBA** **Studiendesign:** - multicenter, open-label, long-term safety study in patients (previously participated DREAM) **Population** - patients with SEA (aged >12 years), randomized to receive intravenous mepolizumab at 75, 250, or 750 mg or placebo every 4 weeks for 52 weeks (in	**Baseline-Patientencharakteristika:** n= 347 age: 52,2y, SD 10,73 Adolescent: nicht berichtet - median period from completion of DREAM to enrollment in COLUMBA: 17.8 months **Treatment exposure:** - mean duration of treatment was 3.5 y (range: 4 weeks- 4.5 years); exposure to mepolizumab amount-	**Instrument: NOS** I.Selektion der Studienteilnehmer 1) Ist die exponierte Kohorte repräsentativ für die zu untersuchende Intervention/Exposition: ausgewählte Gruppe "schweres eosinophiles Asthma" 2) Ist die nicht-exponierte Kohorte repräsentativ, wurde sie adäquat ausgewählt? keine nicht-exponierte Kohorte vorhanden	COLUMBA

Nr.	Referenz	Studiencharakteristika	Ergebnisse	methodische Bewertung	Kommentar
	Allergy Clin Immunol 2019; 143(5):1742-1751.e7. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30359681.	DREAM) - invited to participate in COLUMBA 12 to 28 months after they completed the DREAM study **Intervention** - 100 mg of mepolizumab s.c. every 4 weeks until protocol-defined stopping criterion was met **Vergleich** kein Vergleich **Follow-up:** **ausgewählte Einschlusskriterien:** - ≥ 2 doses of treatment (mepolizumab or placebo) in DREAM - asthma controller medication for ≥ 12 weeks before enrollment in this study **ausgewählte Ausschlusskriterien:** if experienced any of the following during or since participation in DREAM: - positive neutralizing drug antibody (NAb) status based on the last sample, - hypersensitivity reaction (aside from injection-site reactions) assessed as related to mepolizumab by the investigator that led to withdrawal - serious adverse event (SAE) as possibly related to mepolizumab by investigator - clinically significant change in health status that in the opinion of the investigator would make the patient unsuitable for participation in this long-term study. **Statistik:** - All analyses: as-treated population: all patients who received ≥ 1 dose of open-label mepolizumab - Exposure adjusted rates of AEs per 1000 patient-years calculated.	ed to 1201 patient-years. **Withdrawal:** n= 76 (22%): withdrawn consent (9%), AEs (5%), and lack of efficacy (3%). Switch to commercially available mepolizumab: n = 221 (64%) **Sicherheit** **AE:** - 326 (94%) patients experienced at least 1 on-treatment AE, resulting in an exposure-adjusted rate of 3688 events per 1000 patient-years. **Treatment-related AEs:** - n= 97 (28%) - injection-site reactions (12%; exposure-adjusted rate, 103 events per 1000 patient-years) - headache (4%; exposure-adjusted rate, 30 events per 1000 patient-years). **Serious AEs:** - 159 SAEs - 82 (24%) patients during conduct of this study, with 79 (23%) patients experiencing any on-treatment SAE **most commonly reported AEs:** - Respiratory tract infection (n= 231 [67%]), - headache (n=99 [29%]), - asthma worsening (n=94 [27%]), - bronchitis (n 5 73 [21%]) **fatalities:** - 6 reported: - 1 sudden death; - 1 respiratory arrest; - 1 morbid obesity, chronic asthma, and sleep apnea; - 1 myocardial infarction, - 1 acute heart failure; - 1 severe asthma exacerbation **Weitere AE:** - no reports of mepolizumab-related anaphylaxis. - 24 (7%) experienced ontreatment opportunistic infection, of whom 8 (2%) patients experienced herpes zoster infection (17 events per 1000 patient-years); 1 event was reported as serious. - No parasitic infections were reported. - 6 (2%) reported malignancies while receiving treatment: - 3 (<1%) basal cell carcinoma (5.8 events/1000 py),	3) Erfolgte eine valide Erfassung der Exposition: ja, Applikation der Studienmedikation 4) Ist es wahrscheinlich, dass der gemessene Endpunkt nicht zu Studienbeginn vorhanden war: ja, siehe Ausschlusskriterien II. Vergleichbarkeit 1) Ist die Vergleichbarkeit der exponierten und nicht-exponierten Kohorte gegeben: keine nicht-exponierte Gruppe vorhanden III. Endpunkterfassung 1) Erfolgte eine valide Erfassung der Endpunkte: ja 2) Konnte in der Beobachtungszeit der Endpunkt überhaupt auftreten: ja 3) Wurden fehlende Daten adäquat berücksichtigt? Funding: GlaxoSmithKline	

Nr.	Referenz	Studiencharakteristika	Ergebnisse	methodische Bewertung	Kommentar
			- 2 (<1%) prostate cancer (1.7 events/ 1000 py), - 1 (<1%) breast cancer (0.83 events/ 1000 py). **Effektivität:** nicht extrahiert, da Studiendesign nicht geeignet, um Effektivität zu beurteilen		
29377	Busse WW. Long-term safety and efficacy of benralizumab in patients with severe, uncontrolled asthma: 1-year results from the BORA phase 3 extension trial. Lancet Respir Med 2019; 7(1):46–59. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30416083.	**BORA** **Studiendesign:** **-** randomised, double-blind, parallel-group, phase 3 extension study - randomization: stratified by age group (adults vs. adolescents), and country (for adults only). **Population** - 12–75 y - physician-diagnosed asthma requiring treatment with medium-dosage or high-dosage ICS + LABA for ≥ 12 months before enrolment. **Gruppe 1** - Benralizumab-experienced: 30 mg s.c. Q4W or Q8W as assigned in previous study **Gruppe 2** - Benralizumab-naive: 30 mg s.c. Q4W or Q8W - Benralizumab-naive adolescents: open-label 30 mg s.c. Q8W **Follow-up:** - amendment: visit 1 to coincide with the end-of-treatment visit in the preceding primary study - original protocol: delay of up to 16 weeks after the last dose of study drug in the preceding primary study before entering BORA. - 80 patients had a gap of > 30 days after completion of the preceding primary study before entering BORA, (longest gap being 84 d) **ausgewählte Einschlusskriterien:** **-** completed treatment in SIROCCO, CALIMA or ZONDA **ausgewählte Ausschlusskriterien:** **-** medical disorder that affected either interpretation of study results or a patient's safety or ability to complete the study and - a current malignancy or malignancy that developed during the preceding primary study. **Statistik:** - nur Daten von Patienten aus SIROCCO und CALIMA ausgewertet	**Baseline-Patientencharakteristika:** n= 1926 were enrolled n= 1758 patients completed treatment n= 348 patients who enrolled in MELTEMI *benralizumab-naïve* (placebo in prior trial): n= 654 *benralizumab experienced*: n= 1272 Adolescent 12-17y: 51/793 (6%) **full analysis set:** - n= 1576: - 783 Q4W (265 newly assigned) - 793, Q8W (281 newly assigned). **Mean duration:** **-** *benralizumab-experienced*: 338,5 d (SD 79,1) previously received Q4W; 350,5 d (SD 66,1) previously received Q8W - *benralizumab-naïve:*340,8 d (SD 78,4) newly assigned Q4W; 345·1 d (SD 73,6) newly assigned Q8W **Discontinuation:** n= 166 (10%) : withdrawn consent (n=65), AEs (n=28), study-specific discontinuation criteria (n=27) <u>Zusammenfassung der Benralizumab-naiven und -erfahrenen Patienten</u> **Sicherheit** **AE:** QW4 (70%); QW8 (69%) **most commonly reported AEs:** viral upper respiratory tract infections and worsening asthma **AEs leading to discontinuation:** - QW4 (2%); QW8 (2%) **Serious AEs:** QW4 (11%); QW8 (10%) **most commonly reported SAEs**: - worsening asthma (n=54) - pneumonia (n=5), - pneumonia caused by bacterial infection (n=5; non-overlapping with pneumonia serious adverse events) **SAE related to benralizumab:** **-** 4 in Q4W-group: 1 anaphylactic reaction in experiencend patient, and interstitial lung disease, syncope, and hepatitis or multiple organ dysfunction syndrome in 3 different naive patients	**RoB-Tool (hohes, unklares, geringes Risiko)** **Selection bias** Randomisierung: gering Allocation concealment: gering Kommentar: unique enrolment number and randomisation code, interactive, web-based, voice-response system Placebo was visually matched with benralizumab solution 654 who had previously been assigned to placebo randomly re-assigned to benralizumab 30 mg Q4W (n=320) or Q8W (n=334). **Performance bias** Verblindung von Teilnehmern und Personal: geringes Risiko für Erwachsene hohes Risiko für therapienaive Jugendliche (für diese open-label) Kommentar: assigned benralizumab Q8W received placebo at 4-week interim to ensure masking of assignment **Detection bias** Verblindung der Ergebnisevaluation: unklar Kommentar: keine Angabe identifiziert **Attrition bias** Verlust von Studienteilnehmern/ fehlende Daten: unklar Kommentar: Drop outs berichtet, Gründe dargestellt) unklar, welche Patienten zu MELTEMI wechselten und warum ITT-Analyse: unklar Kommentar: beabsichtigt nicht durchgeführt, weil Sicherheitsaspekte untersucht, MELTEMI-Übertritt nicht in FAS berechnet **Reporting bias** selektive Ergebnisdarstellung: unklar/ hoch Kommentar: Änderungend er primären EP	

Nr.	Referenz	Studiencharakteristika	Ergebnisse	methodische Bewertung	Kommentar
		- full analysis set: all patients from the SIROCCO and CALIMA who received ≥ 1 dose of study treatment and remained in BORA (did not transition into MELTEMI) - sample size calculations to achieve statistical power were not required - not powered to test any null hypothesis	- 5 in Q8W-group (chronic kidney disease and prostate cancer in 2 separate experiencend patients, and arthralgia, asthma, and pneumonia caused by bacterial infection in 3 different naive patients). **deaths:** QW4 n= 4 (1%); QW8 n= 3 (<1%) **Effektivität:** nicht extrahiert, da Studiendesign nicht geeignet, um Effektivität zu beurteilen	innerhalb des Protokolls von Sicherheit auf Effektivität **Andere Biasursachen** Baseline imbalance: low Kommentar: ausgeglichen, bis auf Eosinophilenzahl Interessenkonflikte/ Sponsoring: AstraZeneca and Kyowa Hakko Kirin	
29383	NCT03052725. A Study of Reslizumab in Patients 12 Years of Age and Older With Severe Eosinophilic Asthma. Https://clinicaltrials.gov/show/nct03052725 2017.	**Studiendesign:** multicenter, nonrandomized, openlabel extension study **Population** - ≥ 12y - severe eosinophilic asthma - completed treatment period of a placebo-controlled Phase 3 trial of s.c reslizumab **Intervention:** - Reslizumab s.c. 110mg **Vergleich:** **Follow-up**: - screening/baseline visit - 36-week OL treatment period - 15-week follow-up **ausgewählte Ausschlusskriterien**: - known/diagnosed hypereosinophilic syndrome - diagnosis of malignancy within 5 y of screening visit, except for treated and cured non-melanoma skin cancers. **Statistik**: Enrolled analysis set: = ITT Safety analysis set: received ≥ 1 dose all analysis descriptive	**Baseline-Charakteristika:** - Safety Analysis Set: naive (n= 194) vs. experienced (n= 196) - 12-<18J: n= 17 (4,3%) - mean age: 51,5 (SD 15,26) **not completed:** - naive (n=148) vs. experienced (n=150) *reasons:* - withdrawal by syubject: naive (n= 3) vs. experienced (n= 4) - study terminated by sponsor: naive (n= 143) vs. experienced (n= 144) **Sicherheit:** - Treatment-Emergent Adverse Events: naive (n= 102; 52,6%) vs. experienced (n= 114; 58,2%) - treatment related Treatment-Emergent Adverse Events : naive (n= 7; 3,6%) vs. experienced (n= 6; 3,1%) - Treatment-Emergent Serious Adverse Events: naive (n=5; 2,6%) vs. experienced (n= 11; 5,6%) - treatment related Treatment-Emergent Serious Adverse Events: naive (n= 0) vs. experienced (n=0) - Treatment-Emergent Adverse Events leading to discontinuation: naive (n=2; 1%) vs. experienced (n=0) - Treatment-Emergent Adverse Events leading to death: naive (n=0) vs. experienced (n=0) **Effektivität:** nicht extrahiert, da Studiendesign nicht geeignet, um Effektivität zu beurteilen	**Instrument: NOS** I.Selektion der Studienteilnehmer 1) Ist die exponierte Kohorte repräsentativ für die zu untersuchende Intervention/Exposition: ausgewählte Gruppe "severe eosinophilic asthma" 2) Ist die nicht-exponierte Kohorte repräsentativ, wurde sie adäquat ausgewählt: keine nicht-exponierte Kohorte 3) Erfolgte eine valide Erfassung der Exposition: ja, s.c. Gabe durch Studienpersonal 4) Ist es wahrscheinlich, dass der gemessene Endpunkt nicht zu Studienbeginn vorhanden war: ja, siehe Ausschlusskriterien II. Vergleichbarkeit 1) Ist die Vergleichbarkeit der exponierten und nicht-exponierten Kohorte gegeben: keine gänzlich nicht-exponierte Gruppe vorhanden; für den Vergleich naiv vs. erfahren ja (Baseline-Charakteristika) III. Endpunkterfassung 1) Erfolgte eine valide Erfassung der Endpunkte: ja 2) Konnte in der Beobachtungszeit der Endpunkt überhaupt auftreten: ja 3) Wurden fehlende Daten adäquat berücksichtigt? Funding: Teva Branded Pharmaceutical Products R&D, Inc.	Ergbnisse bei clinicalTrial.gov extrahiert; Vollpubikation steht noch aus

ersetzt durch 2020

Anhang 15.3 Fixkombination: ICS und Formoterol bedarfsweise in Stufe 1 und 2

Zitat	Studiencharakteristika	Ergebnisse	Bewertung (Risk of Bias Tool – low, unclear, high risk)
O'Byrne PM, FitzGerald JM, Bateman ED, et al. Inhaled Combined Budesonide-Formoterol as Needed in Mild Asthma. N Engl J Med 2018; 378(20):1865–76. DOI: 10.1056/NEJMoa1715274. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29768149	**SYGMA I** **Design/ Intervention:** - double-blind, randomized, parallelgroup, 52-week, Phase-III - 1:1:1-Randomisierung - Fixkombination: Budesonide (200 µg) + Formoterol (6 µg) as needed - Placebo (bid) + Terbutaline (0.5 mg) as needed - Budesonide (200 µg) bid + Terbutaline (0.5 mg) as needed - Run-in: 2-4 Wo Terbutalin as needed - Bedingung für Randomisierung: terbutaline on ≥ 3 days /last week but not ≥ 6 inhalations /d for ≥ 2d/14d (or for ≥3 d/15d to 21d or for ≥4d/ ≥22d in run-in period) - During trial: patients with asthma exacerbations or long-term poor asthma control permitted to receive additional treatment with open-label budesonide (200 µg 2x/d for ≥ 2 - 4 weeks) - complete an electronic diary (alert patients to signs of worsening of asthma and prompt them to contact the investigator) **Einschlusskriterien:** - ≥ 12y - mildes Asthma - assessed by the investigator as needing GINA step 2 treatment for the 30 d before visit 2 - unkontrolliert mit SABA allein - kontrolliert mit niedrig dosierter ICS-Monotherapie oder LTRA-Monotherapie (jeweils + SABA) **Ausschlusskriterien:** - systemische CS (12 Wo prior) - asthma worsening requiring change in asthma treatment (30 d prior) - Smoker (current or previous ≥ 10py) - significant disease or disorder **Power:** - powered to assess the primary objective of comparing Symbicort vs. terbutaline and the secondary objective to estimate the relative efficacy of Symbicort vs	**Baseline-Charakteristika:** n = 3849 randomisiert, 3836 ausgewertet - 12,5% zwischen 12 und <18 J. **Nichtunterlegenheits-Grenze:** - lower limit of the 95% confidence interval of the relative efficacy is ≥0.8 (OR) **Primärer Endpunkt** *mean percentage of electronically recorded weeks with well-controlled asthma per patient*: - Budesonide–formoterol (as needed) superior to terbutaline (as needed) (34.4% vs. 31.1% of weeks; OR 1.14; 95% CI, 1.00; 1.30) **Sekundäre Endpunkte (ausgewählt):** *percentage of electronically recorded weeks with well-controlled asthma per patient:* - Budesonide–formoterol (as needed) inferior to budesonide maintenance therapy (34.4% vs. 44.4%; OR 0.64; 95% CI, 0.57 to 0.73). *annualized exacerbation rate:* - Budesonide–formoterol (as needed) vs. terbutaline (as needed): 0.07 vs. 0.20; rate ratio, 0.36; 95% CI, 0.27; 0.49) - budesonide–formoterol vs. budesonide maintenance group: 0.07 and 0.09; rate ratio, 0.83; 95% CI, 0.59 to 1.16) *Adherence and Glucocorticoid Dose* - did not differ across the trial groups: the mean (±SD) percentage of doses taken was 79.0±23.3% (terbutaline group), 79.1±23.0% (budesonide–formoterol group), 78.9±22.4% (the budesonide maintenance). - Similar rates of adherence were seen with the electronic diary. - Additional inhaled or systemic CS: budesonide–formoterol as needed (12.8%), terbutalin as needed (27.0%), budesonide maintenance therapy (14.6%). *median metered daily dose of ICS:* - budesonide–formoterol group (57 µg) was 17% of the dose in the budesonide maintenance group (340 µg) **Adverse Events:**	**Selection bias** Randomisierung: low *Kommentar: Country and pre-study treatment groups were used as stratification factors; computer generated* Allocation concealment: low *Kommentar: Symbicort and terbutaline Turbuhalers will be identical, and the Pulmicort and placebo Turbuhalers will be identical* **Performance bias** Verblindung von Teilnehmern und Personal: low *Kommentar: Personnel involved in the conduct of the study will not have access to the information in the randomisation list. It will be kept in a secure location until the end of the study.* **Detection bias** Verblindung der Ergebnisevaluation: low *Kommentar: All personnel involved with the analysis of the study will remain blinded until database lock and protocol violators identified.* **Attrition bias** Verlust von Studienteilnehmern/ fehlende Daten: unclear/high *Kommentar:* Drop-out-Rate in Terbutalin (as needed) am höchsten, Gründe nur teilweise ausgeglichen ITT-Analyse: high *Kommentar: nur diejenigen, die min. 1x die Intervention erhielten, wurden ausgewertet* **Reporting bias** selektive Ergebnisdarstellung: high *Kommentar: sekundäre EP anders berichtet als in Methodenteil angekündigt* **Andere Biasursachen** Baseline imbalance: low *Kommentar: ausgeglichen* Interessenkonflikte/ Sponsoring: AstraZeneca **Einschätzung der Autoren:** - Terbutalin allein ist quasi die Plaebokontrolle. Relevant ist der Vergleich zwischen Bud/Form ist nur bei Bedarf und Bud regelmäßig + Terbutalin bei Bedarf, der für Stufe 2 empfohlene Standard.

Zitat	Studiencharakteristika	Ergebnisse	Bewertung (Risk of Bias Tool – low, unclear, high risk)
	Pulmicort plus terbutaline in the overall population and pre-study treatment groups. **Studienzeitraum:** 07/2014 – 08/2017 **Ort:** multicenter	- terbutaline (545/1277 [42.7%]) - budesonide–formoterol (485/1277 [38.0%]) - budesonide maintenance (512/1282 [39.9%]) no notable differences in adverse-event profile	
Bateman ED, Reddel HK, O'Byrne PM, et al. As-Needed Budesonide-Formoterol versus Maintenance Budesonide in Mild Asthma. N Engl J Med 2018; 378(20):1877–87. DOI: 10.1056/NEJMoa1715275. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29768147	**SYGMA II** **Design/ Intervention:** - 52-week, double-blind, multicenter, Phase-III - 1:1 Randomisierung - Fixkombination: Budesonide (200 µg) –Formoterol (6 µg) as needed + Placebo (bid) plus - with twice-daily Budesonide (200 µg) + terbutaline (0.5 mg) as needed - Run-in: 2-4 Wo Terbutalin as needed - Bedingung für Randomisierung: terbutaline on ≥ 3 days /last week but not ≥ 6 inhalations /d for ≥ 2d/14d (or for ≥3 d/15d to 21d or for ≥4d/ ≥22d in run-in period) - use of trial inhalers was electronically recorded with the use of Turbuhaler usage monitors - follow-up telephone contact: 2 wks +/- 3 d after the last investigational product intake **Einschlusskriterien:** - ≥ 12y - mild asthma - needing GINA step 2 treatment - unkontrolliert mit SABA allein - kontrolliert mit niedrig dosierter ICS-Monotherapie oder LTRA-Monotherapie (jeweils + SABA) **Ausschlusskriterien:** - asthma worsening (change in treatment or use of systemic CS prior 30 days) - Smoker (current or previous ≥ 10py) - significant disease or disorder **Studienzeitraum:** 11/2014 – 08/2017 **Ort:** multicenter	**Baseline-Charakteristika:** N = 4215, 4176 ausgewertet - 9,9% zwischen 12 und 18J **Nichtunterlegenheits-Grenze:** - If the upper 95% 1-sided confidence limit of the relative risk ratio is < 1.2 then non-inferiority can be declared **Primärer Endpunkt** *annualized rate of severe exacerbations* - Budesonide–formoterol (as needed) noninferior to budesonide maintenance therapy (0.97; one-sided 95% upper confidence limit, 1.16) - budesonide-formoterol: 0.11 (95% CI 0.10; 0.13) - budesonide maintenance: 0.12 (95% CI 0.10; 0.14) **Sekundäre Endpunkte** *Exacerbations* - similar number of patients in each treatment group had severe exacerbations (led to emergency department visit or hospitalization) *Adherence and Treatment Exposure* - mean percentage of daily doses was 64.0±30.0% of placebo doses in the budesonide–formoterol group and 62.8±29.4% of budesonide maintenance - median daily dose of ICS: 75% lower in budesonide–formoterol (66 µg) than in budesonide maintenance (267 µg) *Asthmakontrolle* - ACQ-5 decreased (ess impairment) over time in each group: budesonide– formoterol less than in budesonide maintenance (MD 0.11 units; 95% CI, 0.07; 0.15) **Safety and Adverse Events:** - adverse events were similar in the treatment groups - one death in each group: - death in budesonide maintenance group was deemed to be asthma-related	**Selection bias** Randomisierung: low *Kommentar: computer generated* Allocation concealment: *Kommentar: Interactive Voice or Web Response System; Turbuhalers will be identical, and the Pulmicort and placebo Turbuhalers will be identical* **Performance bias** Verblindung von Teilnehmern und Personal: low *Kommentar: siehe Allocation concealment, Personnel other than the above involved in the conduct of the study will not have access to the information in the randomisation list. It will be kept in a secure location until the end of the study.* **Detection bias** Verblindung der Ergebnisevaluation: low *Kommentar: All personnel involved with the analysis of the study will remain blinded until database lock* **Attrition bias** Verlust von Studienteilnehmern/ fehlende Daten: low *Kommentar:* Drop out berichtet, Gründe ausgeglichen ITT-Analyse: high *Kommentar: nur diejenigen, die min. 1x die Intervention erhielten, wurden ausgewertet* **Reporting bias** selektive Ergebnisdarstellung: high *Kommentar: Änderung des Studiendesign zu Nicht-Unterlegenheit erfolgt. Basis für Änderung: prespecified sample-size review of results* **Andere Biasursachen** Baseline imbalance: low *Kommentar: ausgeglichen* Interessenkonflikte/ Sponsoring: AstraZeneca

Handsuche

Nr.	Referenz	Studiencharakteristika	Ergebnisse	Risk of Bias Tool hohes/unklares/niedriges Risiko	Kommentar
29390	Beasley R. Controlled Trial of Budesonide-Formoterol as Needed for Mild Asthma. N Engl J Med 2019; 380(21):2020–30. DOI: 10.1056/NEJMoa1901963. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31112386	**Novel START** **Studiendesign:** 52-week, randomized, open-label, parallel-group **Population** - 18 to 75 y - mild asthma **Intervention/ Vergleich** albuterol group: - albuterol 100 µg, 2 inhalations from a pressurized metered dose inhaler as needed for asthma symptoms Budesonide maintenance group: - budesonide 200 µg,1 inhalation through a Turbuhaler 2 daily + as-needed albuterol budesonide–formoterol group: - budesonide–formoterol 200 µg of budesonide and 6 µg of formoterol, 1 inhalation through a Turbuhaler as needed **Follow-up:** initial visit and at weeks 6, 12, 22, 32, 42 and 52. **ausgewählte Einschlusskriterien** - use of a SABA as sole asthma therapy in previous 3 months - use of the SABA on ≥ 2 occasions, but on an average of ≤ 2occasions/day in previous 4 weeks **ausgewählte Ausschlusskriterien** - hospitalization for asthma in the previous 12 months - smoking history > 20 pack-years or onset of respiratory symptoms after age of 40 years in current or previous smokers with a smoking history of ≥10 pack-years **Studienzeitraum**	**Baseline-Patientencharakteristika** n= 668 patients • Mean score ACQ-5: 1.1; • 7.3% of patients reported a severe exacerbation in previous 12 months • 54% reported using SABA on ≤2 occasions/ week in previous 4 weeks. **Effektivität:** rate of exacerbations/ patient/ year: budesonide–formoterol vs. albuterol group absolute rate 0.195 vs. 0.400; relative rate 0.49; 95% CI, 0.33; 0.72) budesonide–formoterol vs. budesonide maintenance group absolute rate 0.195 vs. 0.175; relative rate 1.12; 95% CI, 0.70; 1.79; ACQ-5 lower in budesonide–formoterol group than in albuterol group (MD −0.15; 95% CI, −0.24 to −0.06) higher in budesonide–formoterol group than in budesonide maintenance group (MD 0.14; 95% CI, 0.05 to 0.23) **Sicherheit** Albuterol Group (N = 226) vs. Budesonide Maintenance Group (N = 227) vs. Budesonide– Formoterol Group (N = 222) in number of patients (%) Any adverse event: 185 (81.9) vs.190 (83.7) vs.174 (78.4) Adverse events that occurred in ≥2% of patients in any group Upper respiratory tract infection: 75 (33.2) vs. 75 (33.0) vs. 71 (32.0) Asthma: 46 (20.4) vs. 26 (11.5) vs. 17 (7.7)	**Selection bias** Randomisierung: low Kommentar: stratified according to country and performed with use of a computer generated sequence (block size of 9) Allocation concealment: low Kommentar: electronic clinical record system concealed assignments until time of randomization. **Performance bias** Verblindung von Teilnehmern und Personal: high Kommentar: Patients, investigators, were aware of treatment-group assignments. **Detection bias** Verblindung der Ergebnisevaluation: unclear Kommentar: statistician were aware of treatment-group assignments. Ausnahme: statistician will be blinded while performing the primary analysis of the primary outcome variable of asthma exacerbation [9.1.1] **Attrition bias** Verlust von Studienteilnehmern/ fehlende Daten: unclear Kommentar: Drop outs ausführlich berichtet ITT-Analyse: high Kommentar: zwar als ITT beschrieben, jedoch in allen 3 Gruppen Pat. als „ineligible“ nicht in Analyse einbezogen (Siehe Suppl. S. 15/81)	Weitere Auswertungen zum endpunkt Exazerbation siehe Publikation S. 4/11 Anmerkung zu Reporting bias (07/2019): selektive Ergebnisdarstellung: unclear Kommentar: Änderungen, u.a. an primärer Zielsetzung. Zeitpunkt unklar Version 1: To compare the efficacy and safety of the ICS/LABA reliever therapy regimen with the SABA reliever therapy regimen in patients using SABA monotherapy (i.e. without any other asthma medication). Version 5: To compare the efficacy of ICS/LABA reliever therapy with SABA reliever therapy and with maintenance ICS and SABA reliever therapy in adult patients using SABA monotherapy (i.e. without any other asthma medication).

Nr.	Referenz	Studiencharakteristika	Ergebnisse	Risk of Bias Tool hohes/unklares/niedriges Risiko	Kommentar
		Ort: multicenter **Definitionen und Messmethoden** asthma exacerbation is defined by any of following criteria: a. Worsening asthma resulting in primary care, ED visit or hospital admission and/or b. Worsening asthma resulting in prescription of systemic CS for any duration and/or c. Worsening asthma resulting in a high beta agonist use episode, defined as >16 actuations of salbutamol or >8 actuations of budesonide/ formoterol/ 24h period as previously defined. Note this data is collected from electronic monitors only, not participant report. **Statistik** Nicht für multiples Testen adjustiert	Any SAE: 6/226 vs. 7/227 vs. 13/222 (siehe Tab S61, Suppl. S 79/81)	**Reporting bias** selektive Ergebnisdarstellung: unclear Kommentar: kleine Änderungen am Protokoll **Andere Biasursachen** Baseline imbalance: low Kommentar: ausgeglichen Interessenkonflikte/ Sponsoring: AstraZeneca and the Health Research Council of New Zealand	
29792	Hardy J. Budesonide-formoterol reliever therapy versus maintenance budesonide plus terbutaline reliever therapy in adults with mild to moderate asthma (PRACTICAL): A 52-week, open-label, multicentre, superiority, randomised controlled trial. Lancet 2019; 394(10202):919–28. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31948-8. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31451207.	**PRACTICAL** **Design:** 52-week, open-label, multicentre, superiority, RCT **Intervention:** - Budesonide/formoterol Turbuhaler 200/6µg, 1 inhalation as required for relief of symptoms. **Vergleich:** - Budesonide Turbuhaler 200µg, 1 inhalation twice daily and terbutaline Turbuhaler 250µg, 2 inhalations as required for relief of symptoms **Population** - adults aged 18 to 75 - self-reported doctor's diagnosis of asthma - either taking SABA reliever therapy alone or SABA reliever together with low to moderate doses of ICS 12 weeks before randomisation. **weitere Einschlusskriterien** a. Not used ICS in 12 weeks prior to entry into study and - asthma symptoms or need for SABA ≥ two occa-	**Baseline-Patientencharakteristika:** n= 885, at baseline: - mean ACQ-score of 1,15 - 12% reported a severe exacerbation in previous 12 months. - 264/885 (30%) taking SABA reliever alone - 621/885 (70%) taking ICS **Primärer Endpunkt:** rate of severe asthma exacerbations: as-needed budesonide–formoterol vs. budesonide maintenance + as-needed terbutaline: - absolute rate/patient/year 0,119 vs 0,172; - relative rate 0,69; (95% CI 0,48; 1,00) No. of participants who had ≥ 1 severe exacerbation: as-needed budesonide–formoterol n=37 (8,5%) vs. budesonide maintenance + as-needed terbutaline n= 59 (13,2%) **Sicherheit** - most common AE: Nasopharyngitis 154/440 (35%)	**Selection bias** Randomisierung: low Allocation concealment: low Kommentar: block randomised, computer-generated, electronic case report form (eCRF) system will conceal the allocations **Performance bias** Verblindung von Teilnehmern und Personal: high Kommentar: no blinding to allocated intervention in this study **Detection bias** Verblindung der Ergebnisevaluation: unclear Kommentar: study statistician will be blinded while performing the primary analysis of the primary outcome variable **Attrition bias** Fehlende Daten bei Endpunkterhebung (primärer EP): unclear	

Nr.	Referenz	Studiencharakteristika	Ergebnisse	Risk of Bias Tool hohes/unklares/niedriges Risiko	Kommentar
		sions in last 4 weeks, or - waking due to asthma ≥ once in the last 4 weeks, or - exacerbation requiring OCS in last 52 weeks **or** b. Used ICS in 12 weeks prior to entry in study, and prescribed ICS at low or moderate doses (≤500µg/day fluticasone propionate or small particle formulation beclomethasone diproprionate (QVAR); ≤800 µg/day budesonide; ≤1,000 µg/day beclomethasone diproprionate (Beclazone)), and: i. has partly or well controlled asthma as defined by GINA guidelines OR ii. has uncontrolled asthma as defined by GINA guidelines and either poor adherence to ICS and/ or unsatisfactory inhaler technique **ausgewählte Ausschlusskriterien (self-reported)** - use of LABA, LTRA, theophylline, anticholinergic agent or cromone as maintenance therapy in 12 weeks before potential study entry. Nasal corticosteroid therapy is permitted. - past admission to ICU with life-threatening asthma (representing patients at highest risk of adverse asthma outcomes). - treatment with oral prednisone or other systemic corticosteroids in 6 weeks before potential study entry (representing recent unstable asthma). - home supply of prednisone for use in worsening asthma, as part of a current asthma plan. - COPD, bronchiectasis or interstitial lung disease. - > 20 pack year smoking history, or onset of respiratory symptoms after age of 40 years in current or ex-smokers with ≥10 pack year history. **Studienzeitraum** **Ort** 15 primary care or hospital-based clinical trials units and primary care practices across New Zea-	receiving as-needed budesonide– formoterol and 144/448 (32%) receiving maintenance budesonide + terbutaline - number of participants with ≥1 adverse event: 385 (88%) in the budesonide–formoterol group and 371 (83%) in the budesonide–maintenance + terbutaline group. - 2 hospital admissions due to asthma in budesonide maintenance group. - no deaths in the study	Kommentar: keine ITT-Analyse **Reporting bias** selektive Ergebnisdarstellung: unclear Kommentar: Änderungen an Endpunkten vorgenommen: unzureichende Informationen für eine Beurteilung geringes/hohes RoB **Andere Biasursachen** Baseline imbalance: bezüglich Raucherstatus, ED-Visits, Hospitalisierung **Sponsoring:** Health Research Council of New Zealand	

Nr.	Referenz	Studiencharakteristika	Ergebnisse	Risk of Bias Tool hohes/unklares/niedriges Risiko	Kommentar
		land. **Definitionen:** Severe asthma exacerbations(ATS/ERS): use of systemic CS for ≥ 3 days because of asthma, or hospital admission or ED visit because of asthma, requiring systemic CS.			

Zurückgestellt

Nr.	Referenz	Studiencharakteristik	Ergebnisse	Risk of Bias: hohes, unklares, geringes Risiko	Kommentar VT
29375	Haahtela T. Formoterol as needed with or without budesonide in patients with intermittent asthma and raised NO levels in exhaled air: A SOMA study. Eur Respir J 2006; 28(4):748–55. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17012630.	**Objective** compared as-needed use of a rapid-acting beta2-agonist with as-needed use of a beta2-agonist and corticosteroid combination as the only medication in asthma patients with intermittent symptoms. **Methods:** - double-blind, parallel-group 24-week study. - 92 nonsmoking asthma patients (of 187 screened) - using only an inhaled beta2-agonist as needed - randomised to treatment: 1. formoterol (Oxis Turbuhaler) 4.5 microg as needed (n = 47) 2. budesonide/formoterol (Symbicort Turbuhaler) 160/4.5 microg as needed (n = 45) - primary variable of efficacy:change in FeNO **Statistik:** nicht für multiples Testen adjustiert	**Results** - 28 males, 64 females - mean age 37 yrs; - mean FEV1 101% predicted, mean reversibility 6.5% pred FeNO ≥20 ppb - Baseline FeNO: 60 ppb budesonide/formoterol and 59 ppb in formoterol groups - Mean reductions in FeNO in budesonide/formoterol 18.2 ppb and formoterol 2.8 ppb (95% CI 7.5-23.5 ppb). - reduction in budesonide/formoterol group occurred during first 4 weeks of treatment and remained at this low level. - Mean FEV1 increased by 1.8% pred normal value in budesonide/formoterol group and decreased by 0.9% pred normal value in formoterol group (95% CI -4.7- -0.7). - budesonide/formoterol group: use of ≥ 4 inhalations/day of study medication was seen on 21 treatment days compared with 74 in formoterol group. **In conclusion,** as-needed use of an ICS together with a rapid-acting bronchodilator may be more beneficial than a beta2-agonist alone in patients with intermittent asthma and signs of airway inflammation. The long-term benefits are unknown.	**Selection bias** Randomisierung: low Kommentar: balanced blocks by computer Allocation concealment: unklar Kommentar: k.A. identifiziert **Performance bias** Verblindung von Teilnehmern und Personal: unklar Kommentar: Vorgehen nicht beschrieben **Detection bias** Verblindung der Ergebnisevaluation: unklar Kommentar: Vorgehen nicht beschrieben **Attrition bias** Verlust von Studienteilnehmern/ fehlende Daten: unklar Kommentar: CONSORT vorhanden, Drop-out nicht begründet ITT-Analyse: unklar Kommentar: keine Definition der Analysesets **Reporting bias** selektive Ergebnisdarstellung: unklar Kommentar: kein Protokoll zum Vergleich **Andere Biasursachen** Baseline imbalance: low Kommentar: weitestgehend ausgeglichen Interessenkonflikte/ Sponsoring: AstraZeneca, Finland, and by Helsinki University Hospital grant no. 2303.	Primärer EP: FeNO klinisch relevante EP: Vorher-Nachher-Vergleich Vergleichsintervention: Formoterol allein (wird nicht mehr empfohlen)

Nr.	Referenz	Studiencharakteristik	Ergebnisse	Risk of Bias: hohes, unklares, geringes Risiko	Kommentar VT
29374	Lazarinis N. Combination of budesonide/formoterol on demand improves asthma control by reducing exercise-induced bronchoconstriction. Thorax 2014; 69(2):130–6. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24092567.	**OBJECTIVE:** The hypothesis was that a combination of budesonide and formoterol on demand diminishes EIB equally to regular inhalation of budesonide and is more effective than terbutaline inhaled on demand. **METHODS:** - randomised, double-blind, parallel-group study - 66 patients with asthma - (>12 years of age) - verified EIB - Intervention 1. terbutaline (0.5 mg) on demand 2. regular budesonide (400 mug) + terbutaline (0.5 mg) on demand, 3. combination of budesonide (200 mug) + formoterol (6 mug) on demand - patients instructed to perform 3 to 4 working sessions per week. - main outcome was EIB 24 h after the last dosing of study medication.	**RESULTS:** After 6 weeks of treatment with regular budesonide or budesonide+formoterol on demand the maximum post-exercise forced expiratory volume in 1 s fall, 24 h after the last medication, was 6.6% (mean; 95% CI -10.3 to -3.0) and 5.4% (-8.9 to -1.8) smaller, respectively. This effect was superior to inhalation of terbutaline on demand (+1.5%; -2.1 to +5.1). The total budesonide dose was approximately 2.5 times lower in the budesonide+formoterol group than in the regular budesonide group. The need for extra medication was similar in the three groups. **CONCLUSIONS:** The combination of budesonide and formoterol on demand improves asthma control by reducing EIB in the same order of magnitude as regular budesonide treatment despite a substantially lower total steroid dose. Both these treatments were superior to terbutaline on demand, which did not alter the bronchial response to exercise. The results question the recommendation of prescribing SABAs as the only treatment for EIB in mild asthma.	**Selection bias** Randomisierung: gering Allocation concealment: gering Kommentar: Randomisation envelopes were generated by a central randomisation system **Performance bias** Verblindung von Teilnehmern und Personal: unklar Kommentar: nicht beschrieben **Detection bias** Verblindung der Ergebnisevaluation: unklar Kommentar: nicht beschrieben **Attrition bias** Verlust von Studienteilnehmern/ fehlende Daten: unklar Kommentar: Gründe für Drop-out nicht ersichtlich ITT-Analyse: unklar Kommentar: Imputation mittels last observation carried forward durchgeführt, unklar in welcher Situation per-protocol-Analyse und wann Full-analysis-Set durchgeführt wurde **Reporting bias** selektive Ergebnisdarstellung: unklar Kommentar: Änderung des primären Endpunktes im Protokoll **Andere Biasursachen** Baseline imbalance: unlar Kommentar: unausgeglichen für: Raucherstatus, Geschlecht Interessenkonflikte/ Sponsoring: AstraZeneca	on demand = prophylaktisch vor dem Sport

ersetzt durch

Anhang 16 Ergebnisse der gezielten Recherchen

Jackson DJ. Quintupling Inhaled Glucocorticoids to Prevent Childhood Asthma Exacerbations (2018)

Zitat	Studiencharakteristika	Ergebnisse	Risk of Bias-Bewertung	Kommentar
Jackson DJ. Quintupling Inhaled Glucocorticoids to Prevent Childhood Asthma Exacerbations. https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1710988	**Fragestellung:** efficacy and safety of increasing dose of ICS from a baseline daily low dose to 5-times daily dose for 7 days in school-age children with mild-to moderate persistent asthma who began to have short-term loss of asthma control **Design:** RCT **Ausgewählte Einschlusskriterien:** • 5-11 years, physician-diagnosed asthma • ≥1 exacerbation with systemic CS in past 12 mo • Able to perform reproducible spirometry • step 2 therapy, c-ACT of >19 at enrollment, ≤ 2 prednisone treated exacerbations in past 6 mo, prebronchodilator FEV1 ≥ 80% predicted, willing to step down therapy OR • controller naïve and qualifying for step 2 therapy per EPR3 • Prebronchodilator FEV1 ≥ 60% predicted at V1 **Ausgewählte Ausschlusskriterien (at enrollement)** • CS within intervals prior enrollment: o Oral or injectable (2-week) o Nasal may be used at discretion of investigator or primary care physician • medications interacting with CS (2-week V1) other lung disease, significant medical illness • history of disorder associated with AE to CS • hiistory of life-threatening exacerbation requiring intubation, mechanical ventilation or resulting in a hypoxic seizure • > 5 prednisone treated exacerbations in past 12 mo • > 1 hospitalization for >24 hours for asthma in past 12 mo • failure to thrive (< 2nd percentile) • history of AE to ICS or their ingredients • hyposensitization therapy other than established maintenance regimen (regimen for ≥ 3 mo) • family may be unreliable/ nonadherent/ move from ar-	**Baseline-Charakteristika:** • Electronic diary completed: 73% of days (high-dose) vs. 72% of days (low-dose) • Adherence to daily therapy with ICS: 98% of days that electronic diary was completed in each group. • yellow-zone alerts on the electronic diary: 395 • high-dose: 192 episodes (80 patients (63%)) • low-dose: 203 episodes (88 patients (69%)) **Primärer Endpunkt:** ≥ 1 severe asthma exacerbation treated with systemic CS: 38/127 (high dose) vs. 30/127 (low dose) Relative rate: 1.3 (95% CI, 0.8 to 2.1) **Sekundäre Endpunkte** (α nicht adjustiert): no significant difference between groups für folgende EP: • time to the first severe asthma exacerbation treated with systemic CS • rate of ED or urgent care visits for asthma • rate of treatment failure • total symptom burden during yellow-zone episodes • Albuterol use during yellow-zone episodes **Safety** high-dose group: • 14% greater exposure to ICS • 16% greater total exposure to CS • growth rate (5.43 cm/y) 0.23 cm/y less than among children in low-dose group no significant between-group differences in adverse events no deaths among the trial participants **Exploratory outcomes:** siehe Publikation **Outcomes in Yellow-Zone Episodes:** exacerbation that was treated with glucocorticoids: 32% (37/114) in high-dose vs. 19% (25/134) of the treated yellow-zone episodes in the low-dose group	**Selection bias** Randomisierung: unklar Allocation concealment: unklar Kommentar: Methodik nicht beschrieben **Performance bias** Verblindung von Teilnehmern und Personal: unklar Kommentar: Methodik nicht beschrieben **Detection bias** Verblindung der Ergebnisevaluation: unklar Kommentar:kein Hinweis auf Verblindung der Ergebnisevaluation; in Methodik: doppelblind **Attrition bias** Verlust von Studienteilnehmern/ fehlende Daten: low Kommentar: ca ¼ in beiden Gruppen nicht bis Studienende, aber Gründe ausgeglichen und dokumentiert; withdrawal (n= 44) ITT-Analyse: low für primären EP Kommentar: durchgeführt **Reporting bias** selektive Ergebnisdarstellung: unklar Kommentar: Protokolländerungen bzgl. Endpunkten, Zeitpunkt unklar **Andere Biasursachen** Baseline imbalance: low Kommentar: ausgeglichen Adjustierung für multiples Testen nur für explorative EP	yellow zone: when there are signs of early loss of asthma control **Hinweis im Protokoll zu primärem EP**: clinical question: whether strategy of identifying yellow zones and then using either 5x ICS or 1x ICS during yellow zone makes difference on rate of exacerbations over course of study question is not whether treatment with either 1x ICS or 5x ICS during any particular yellow zone treatment makes a difference on likelihood of exacerbation occurring during that particular yellow zone patient who has no exacerbations and no yellow zone courses during study is equivalent to a patient who has no exacerbations and 5 yellow zone courses during the

Zitat	Studiencharakteristika	Ergebnisse	Risk of Bias-Bewertung	Kommentar
	ea before trial completion **Ausgewählte Ausschlusskriterien (at randomization)** • Inadequate adherence (< 75% of the electronic diary records, < 75% of the expected medication dose) • exacerbation requiring systemic CS • c-ACT < 20 at V2 • Prebronchodilator FEV1 < 80% predicted at V2 **Intervention/ Vergleich:** High dose during yellow zone: 220 µg/inhalation, 2 inhalations 2x daily Low dose during yellow zone: 44 µg/inhalation, 2 inhalations 2x daily **Definition der yellow zone:** use of 2 doses (4 inhalations) rescue albuterol in 6h use of 3 doses (6 inhalations) rescue albuterol in 24h 1 night awakening due to asthma treated with albuterol. Symptoms and medication use: recorded 1x nightly by participant/ parent in electronic diary **Follow up:** 48 weeks		Interessenkonflikte/ Sponsoring: NHLBI, medication donated by GlaxoSmithKline	study

Nutzenbewertungen/Sicherheitsdaten

Wirkstoff	Zitat	Quelle
Mepolizumab	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Mepolizumab (Asthma) - Addendum zum Auftrag A16-03. 2016 (IQWiG-Berichte; 407) [cited: 2017-06-27].	IQWiG: Nutzenbewertung
Mepolizumab	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Mepolizumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2016 (IQWiG-Berichte; 385) [cited: 2017-06-27].	IQWiG: Addendum zur Nutzenbewertung
Mepolizumab	European Medicines Agency (EMA). Assessment report. Nucala International non-proprietary name: mepolizumab. Procedure No. EMEA/H/C/003860/0000. 2015 [cited: 2017-06-27].	EMA: Assessment-Report
Mepolizumab	European Medicines Agency (EMA). Nucala Mepolizumab. Product information. 2015 [cited: 2017-06-27].	EMA: Product Information
Mepolizumab	Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Mepolizumab. 2016 [cited: 2017-06-27].	G-BA: Beschluss
Mepolizumab	Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Mepolizumab. 2016 [cited: 2017-06-27].	G-BA: tragende Gründe zum Beschluss
Mepolizumab	Mepolizumab (Nucala) bei schwerem refraktären eosinophilen Asthma. Arznei-Telegramm 2016;47(4):34-6.	Arznei-Telegramm
Reslizumab	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Reslizumab (Asthma) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V.	IQWiG: Nutzenbewertung

Wirkstoff	Zitat	Quelle
	2017 (IQWiG-Berichte; 505) [cited: 2017-06-27].	
Reslizumab	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Reslizumab (Asthma) – Addendum zum Auftrag A17-02. 2017 (IQWiG-Berichte; 516) [cited: 2017-07-10].	IQWiG: Addendum zur Nutzenbewertung
Reslizumab	European Medicines Agency (EMA). Assessment report. Cinqaero International non-proprietary name: reslizumab. Procedure No. EMEA/H/C/003912/0000. 2016 [cited: 2017-06-27].	EMA: Assessment-Report
Reslizumab	European Medicines Agency (EMA). Cinqaero Reslizumab. Product information. 2016 [cited: 2017-06-27].	EMA: Product Information
Reslizumab	Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Reslizumab. 2017 [cited: 2017-07-10].	G-BA: Beschluss
Reslizumab	Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Reslizumab. 2017 [cited: 2017-07-10].	G-BA: tragende Gründe zum Beschluss
Reslizumab	Schweres eosinophiles Asthma: Il-5-Antikörper Reslizumab (Cinqaero). Arznei-Telegramm 2017;48(2):18-9.	Arznei-Telegramm
Benralizumab	European Medicines Agency (EMA). Fasenra. international non-proprietary name: benralizumab. assessment report. 2017 [cited: 2018-04-26]. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004433/WC500245333.pdf.	EMA: Assessment-Report
Benralizumab	European Medicines Agency (EMA). Fasenra. benralizumab. product information. 2018 [cited: 2018-04-26]. http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004433/WC500245331.pdf.	EMA: Product Information
Benralizumab		IQWiG und G-BA keine Ergebnisse (Stand April 2018)

Anhang 17 Kommentare aus der öffentlichen Konsultation, 3. Auflage

Anhang 17.1 Während der Konsultationsphase eingegangene Kommentare

Nr.	Kapitel	Empfehlung	Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung Leitliniengruppe
29	1		12	Eine genetische Disposition, die durch exogene und/oder psychosoziale Faktoren verstärkt wird, kann zur Entstehung eines Asthmas führen [20].	Eine genetische Disposition, die durch exogene Faktoren verstärkt und möglicherweise auch durch psychosoziale Faktoren beeinflusst wird, kann zur Entstehung eines Asthmas führen [20].	Nach meinem Dafürhalten gibt es für „psychosoziale“ Faktoren keine gesicherte Evidenz, um diese mit den exogenen Faktoren gleichzusetzen. Die genannte Quelle bezieht sich auf die GINA-Leitlinie!	Hintergrundtext wurde umformuliert: Eine genetische Disposition und exogene Faktoren, die durch psychosoziale Faktoren verstärkt werden, können zur Entstehung eines Asthmas führen.[20] Begründung: Aussage beibehalten, aber der unterschiedlichen Evidenzlage gerecht werden.
30	1		12	Der Begriff Exazerbation entspricht dem Begriff „akutes Asthma“ und	Streichen	Aussage ist missverständlich. Asthma ist eine chronische und keine akute	„akutes Asthma“ wurde gestrichen. Begründung:

Nr.	Kapitel	Empfehlung	Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung Leitliniengruppe
				schließt den Begriff „Asthmaanfall“ ein.		Erkrankung. Die Terminologie eines akuten Asthmas sollte gestrichen werden (möglich sind: akute Asthma-Exazerbation; akute Beschwerden etc.)	Missverständnisse vermeiden.
5	1.2	1-1	12	nicht gut kontrolliertes Asthma	Muss im Begleittext genau definiert werden, ggf. Verweis auf entsprechendes Kapitel, z.B. Tabelle 6/7	Das ist sonst viel zu beliebig und an dieser Stelle nicht beurteilbar	Redaktionelle Umformulierung des letzten Spiegelstriches von „nicht gut kontrolliert“ zu „teilweise oder unkontrolliertes Asthma“. Verweis zu Tabelle 6 gesetzt. Begründung: Die Definition der Asthmakontrolle wird deutlicher im Statement umgesetzt. Missverständnissen wird entgegengewirkt.
49	1		12	Eine genetische Disposition, die durch exogene und/ oder psychosoziale Faktoren verstärkt wird, kann zur Entstehung eines Asthmas führen [20].	Und/oder psychosoziale streichen	Für diese Kombination besteht keine Evidenz	Siehe Kommentar Nr. 29
50	1		13	Allergisches (extrinsisches) Asthma ist häufig mit dem Auftreten anderer allergischer Erkrankungen und/ oder mit Erkrankungen des atopischen Formenkreises vergesellschaftet.	Extrinsisch streichen	Stimmt nicht mehr mit der Terminologie des aktuellen Erkrankungsverständnisses überein.	Streichen der Begriffe intrinsisch und extrinsisch. Zu nicht-allergischem Asthma wird folgender Satz ergänzt: Es ist unter Umständen möglich, dass eigentlich ein allergisches Asthma vorliegt, aber das Allergen nicht identifiziert wurde.
51	1		13	Der Begriff Exazerbation entspricht dem Begriff „akutes Asthma“ und schließt den Begriff „Asthmaanfall“ ein	Streichen	Asthma ist eine chronische Erkrankung und keine akute, Begrifflichkeit unpassend	Siehe Kommentar 30
39	2.1.	Abb1	14	Symptome, wie Atemnot (häufig anfallartig), Giemen, Brustenge, Husten		Atemnot steht an erster Stelle. Nicht alle Asthma-Patienten haben zu Beginn ihrer Erkrankung direkt Atemnot. Sollte „ständiger oder häufiger Husten“ nicht weiter vorne genannt werden, da dies häufig das erste Asthma-Symptom ist?	Es erfolgte der Vorschlag, die Symptome umzuformulieren zu: „chronischer oder rezidivierender Husten, Giemen, Brustenge, Atemnot“ Im formalen Konsensfindungsprozess mittels Online-Survey wurde dem Vorschlag nicht zugestimmt. Die Reihenfolge verbleibt – wie in der Konsensuskonferenz am 30.11.2017 konsentiert.
52	2.1		15	Aus Sicht der Autoren und internationaler Leitlinien ist die Diagnose des Asthmas vor allem eine klinische [26].	Die Diagnose des Asthmas ist vor allem eine klinische [26].	Die gesamte LL ist geschrieben aus Sicht der Autoren, muss nicht extra erwähnt werden; dies trifft auch für folgende Passagen zu	Keine Änderung nötig. In der Konsultationsfassung war der Satz bereits gekürzt. Der kommentierte Text entsprach einer Vorgängerversion des Textentwur-

Nr.	Kapitel	Empfehlung	Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung Leitliniengruppe
							fes und nicht dem Inhalt der Konsultationsfassung.
59	2.2.	TAB 2	15	wiederholtes Auftreten anfallartiger, oftmals nächtlicher Atemnot und/oder • Brustenge und/oder • Husten mit und ohne Auswurf; • pfeifende Atemgeräusche („Giemen“).	Keine, aber Ergänzung: Diese Symptome können auch vorübergehend während und nach Infekten der Atemwege auftreten und dann mit und ohne Therapie wieder verschwinden. Dies ist umso wahrscheinlicher, wenn keine Risikofaktoren, keine familiäre Disposition oder ähnliche Episoden in der Vergangenheit bestehen oder bestanden haben.	Während und nach Infekten der Atemwege können sowohl Asthmasymptome, wie auch asthmatypische Lungenfunktionsveränderungen, insbesondere eine unspezifische bronchiale Hyperreaktivität bestehen. Die Symptome verschwinden zwar nach einigen Wochen von selbst, eine Asthmatherapie ist dabei hilfreich, eine Dauertherapie ist aber nach Eintreten von Beschwerdefreiheit nicht notwendig. Bei dieser vorübergehenden bronchialen Hyperreaktivität handelt sich nicht um ein chronisches Asthma im Sinne der Krankheitsdefiniton.	Siehe Kommentar 39
31	2.2		16	Bei ausbleibendem Therapieerfolg des Asthmas ist ein möglicher Zusammenhang mit dysfunktionaler Atmung…	Kürzen!	Der Abschnitt ist zu ausführlich – es geht ja hier um Komorbiditäten und nicht um die Diagnostik funktioneller Atemstörungen	Die Erläuterung in ihrer Ausführlichkeit belassen. „Seufzerdyspnoe“ gestrichen.
28	2.2		17	Die chronische Rhinosinusitis wird in internationalen Leitlinien als Risikofaktor für schwere Verlaufsformen und rezidivierende Exazerbationen bei Erwachsenen mit bestimmten Phänotypen des Asthmas zunehmend anerkannt [21].	Die chronische Rhinosinusitis wird in internationalen Leitlinien als Risikofaktor für schwere Verlaufsformen und rezidivierende Exazerbationen bei Erwachsenen mit bestimmten Phänotypen des Asthmas zunehmend anerkannt [21]. Bei Patienten mit Asthma und bei Patienten mit chronischer Rhinosinusitis sollte daher immer nach der jeweiligen Komorbidität gesucht werden.	Der ergänzte Text ist im Wortlaut der deutschen S2k-Leitlinie entnommen: Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit Asthma. Update 2017 Buhl R, Bals R, Baur X, et al. Pneumologie. 2017 Dec;71(12)	Keine Änderung. Begründung: Eine Ergänzung des Satzes wäre eine Redundanz zum vorhergehenden Satz. Die Suche nach Komorbiditäten bei Patienten mit chronischer Rhinosinusitis ist nicht Gegenstand der NVL Asthma.
53	2.2		17	Neben der Anamnese erachten die Autoren die Inspektion des Atemmusters (z.B. Erfassen von Atemfrequenz, Atemexkursionen, Atempausen), die Auskultation, die Rhinoskopie, einen Lungenfunktionstest, eine Blutgasanalyse, eine Pulsoxymetrie sowie ggf. einen	Streichen	Zu ausführlich	In der Konsultationsfassung war der Satz bereits gekürzt. Der kommentierte Text entsprach einer Vorgängerversion des Textentwurfes und nicht dem Inhalt der Konsultationsfassung. Der Text wurde, wie im Kommentar 31 beschrieben, bearbeitet.

Nr.	Kapitel	Empfehlung	Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung Leitliniengruppe
				standardisierten Laufbandbelastungs-Test für notwendig, um eine dysfunktionale Atmung zu erkennen			
16	2.4.2		18	Die vollständige Rückbildung der Obstruktion im Reversibilitätstest spricht für die Diagnose Asthma.	Die vollständige Rückbildung der Obstruktion im Reversibilitätstest sichert die Diagnose Asthma.	Es gibt keine andere vollständig reversible Atemwegserkrankung	Keine Änderung. Begründung: Der Reversibilitätstest ermöglicht keine vollständige Sicherung der Diagnose Asthma. Auch bei leichten Formen der COPD kann der Test voll reversibel sein.
17	2.4.3	2-8	19	Sofern die Lungenfunktion nicht eingeschränkt ist, aber die Anamnese für ein Asthma spricht, sollte die Diagnose durch den Nachweis einer unspezifischen bronchialen Hyperreagibilität gesichert werden.	Sofern die Lungenfunktion nicht eingeschränkt ist, aber die Anamnese für ein Asthma spricht, sollte die Diagnose durch den Nachweis einer unspezifischen bronchialen Hyperreagibilität wahrscheinlich gemacht werden.	Die Spezifizität der unspezifischen Provokation ist niedrig	Die Wortwahl in der Empfehlung wurde redaktionell angepasst: […], sollte die Diagnose [..] erhärtet werden.
60	2.4.3		19	unspezifische inhalative Provokation mit Pharmaka (Histamin, Methacholin);	unspezifische inhalative Provokation mit Pharmaka (Methacholin);	Neuere Empfehlungen zur Messung der BHR existieren nicht. Die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e.V. (DGAUM) Lungenfunktionsprüfung in der Arbeitsmedizin Stand der letzten Aktualisierung: 08/2008 sind nicht aktualisiert worden, Im den Empfehlungen für die Begutachtung von Asthma als Berufskrankheiten - Reichenhaller Merkblatt – der DGUV von 2012 zitieren ebenfalls keine neueren Empfehlungen. Es wird aber übereinstimmend Metacholin als Testsubstanz empfohlen	Histamin wurde gestrichen und der Klammerausdruck durch „z.B.“ ergänzt. (z.B. Methacholin) Begründung: Histamin wird nur noch selten als Testsubstanz verwendet.
61	2.4.3		19		Sollte die unspez. pharmakologische Provokation negativ ausfallen, aufgrund der Anamnese ein Asthma hingegen wahrscheinlich sein, sollten ggf. weitere Provokationsteste durchgeführt werden. Literatur hierzu beispielsweise	Gemäß Algorhitmus ist die Diagnose Asthma unwahrscheinlich, wenn eine bronchiale HR nicht nachgewiesen wird. Da zumeist nur die unspez. Provokation mit Metacholin durchgeführt wird und diese gerade im Kollektiv der "Belastungsasthmatiker" häufig negativ ausfällt, ist eine Ergänzung notwendig "J Asthma. 2014 Oct;51(8):886-90. doi:	Keine Änderung. Begründung: Die Inhalte sind mit dem Hintergrundtext, insbesondere den Spiegelstrichen abgedeckt.

Nr.	Kapitel	Empfehlung	Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung Leitliniengruppe
						10.3109/02770903.2014.919003. Epub 2014 May 28."	
18	2.4.4		19	Einen relevanten Stellenwert für die Peak-Flow-Messung in der Primärdiagnostik sieht die Leitliniengruppe nicht	Einen relevanten Stellenwert für die Peak-Flow-Messung oder der Messung der Peak-Flow Variabilität in der Primärdiagnostik sieht die Leitliniengruppe nicht		Ergänzung des Hintergrundtextes. Die Empfehlung bleibt unverändert.
19	2.4.5		20	Die Leitliniengruppe sieht die Anwendung von FeNO in der Diagnostik auf Basis dieser Ergebnisse als nicht ausreichend im Nutzen belegt,	Die Leitliniengruppe sieht die Anwendung von FeNO in der Diagnostik auf Basis dieser Ergebnisse als nicht ausreichend im Nutzen belegt, allerdings ist die Spezifität höher als die der unspezifischen Provokationstestung mit Metacholin	s. Karras	Siehe Kommentar 57
57	2.4.5	2-10	20	Aus Sicht der Autoren liegen derzeit keine aussagekräftigen Studien vor, die den diagnostischen Zusatznutzen von FeNO in der Primärdiagnostik hinreichend belegen. Das Vorliegen von hohen FeNO-Werten erhöht die Wahrscheinlichkeit für die Diagnose Asthma. Ein niedriger FeNO-Wert schließt die Diagnose Asthma nicht aus.	Die Messung der Atemwegsinflammation mittels FeNO ist ein wertvoller Baustein im Rahmen von Diagnostik und Management.	1. Asthma-Leitlinie Die Asthma-Leitlinie leitet aus den auch im Rahmen der NVL verwendeten Quellen das nebenstehende zusammenfassende Statement ab (www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-009l_S2k_Asthma_Diagnostik_Therapie_2017-11_1.pdf, S. 24) 2. Die Darstellung von Karrasch et al. (Karrasch S, Linde K, Rucker G, et al. Accuracy of FENO for diagnosing asthma: A systematic review. Thorax 2017; 72(2):109–16. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2016-208704. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27388487) zeigt, dass die FeNO-Messung eine hinreichende Genauigkeit besitzt, um Asthma zu diagnostizieren (“fair accuracy of FENO for making the diagnosis of asthma“). Dies wird mit der entsprechenden Spezifität begründet, sodass die FeNO-Messung speziell das diagnostische Potential besitzt, um das Vorhandensein von Asthma festzustellen. Hieraus wird die Schlussfolgerung gezogen, dass die FeNO-Messung die Bronchiale Provokation und damit eine Methode	Zusammenfassende Beurteilung der Kommentare 19, 57 und 62 zu FeNO in der Primärdiagnostik: Dem modifizierten Statement wurde im formalen Konsensfindungsprozess mittels Online-Survey zugestimmt: Der diagnostische Zusatznutzen von FeNO in der Primärdiagnostik ist Gegenstand aktueller Forschung. Konfirmatorische Studien liegen noch nicht vor. Das Vorliegen von hohen FeNO-Werten erhöht die Wahrscheinlichkeit für die Diagnose Asthma und für das Ansprechen auf ICS. Ein niedriger FeNO-Wert schließt die Diagnose Asthma nicht aus. Die Studien von Price, 2018; Murray 2017 und die syst. Übersichtsarbeit von Wang 2017 wurden im Hintergrundtext ergänzt. - Der diagnostische Nutzen von FeNO ist derzeit noch nicht abschließend geklärt.

Nr.	Kapitel	Empfehlung	Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung Leitliniengruppe
						überflüssig machen kann, die eine abrechnungsfähige Leistung nach dem EBM ist. (“FENO measurement might render bronchial provocation partially superfluous“). 3. In einer weiteren Studie wird die Bedeutung der FeNO-Messung zusammen mit klinischen Symptomen festgestellt. In diesem Zusammenhang wird mit 31 ppb auch ein niedriger CutOff-Wert für die Asthma-Diagnostik durch die FeNO-Messung hergeleitet als in der ATS-Guideline aus dem Jahr 2011 dargestellt (Schneider A, Wagenpfeil G, Jörres RA et al. Influence on the practice setting on diagnostic prediction rules using FeNO measurement in combination with clinical signs and symptoms of asthma. BMJ Open 2015; 5: e009676.doi: 10.1136/bmjopen-2015-009676). 4. In der Studie von Wagener et al. wird festgestellt, dass die FeNO-Messung eine äquivalente Methode zur Abschätzung der peripheren Eosinophilen im Blut als ein Ersatz zur Messung des Anteils der Eosinophilen im Sputum ist Insofern liefert die FeNO-Messung eine hinreichende Genauigkeit um eine Th2-assoziierte Atemwegsentzündung festzustellen (Wagener AH, de Nijs SB, Lutter R, et al. External validation of blood eosinophils, FENO and serum periostin as surrogates for sputum eosinophils in asthma. Thorax 2015; 70:115–120). 5. NICE-Guidance Im Rahmen der Erarbeitung der NICE-Guidance in 2017 ist herausgearbeitet worden, dass die FeNO-Messung Teil eines diagnostischen Algorithmus ist, der Atemwegsentzündung und Obstruktion beinhaltet. In diesem Szenario wird dargestellt, dass die Nutzung von FeNO-Messung und	

Nr.	Kapitel	Empfehlung	Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung Leitliniengruppe
						Spirometrie, gefolgt von anderen Tests, das diagnostische Setting mit der besten Genauigkeit und der höchsten Kosten-Effizienz ist, um Asthma zu diagnostizieren. (NICE. National Institute for Health and Clinical Excellence. Asthma: diagnosis, monitoring and chronic asthma management NICE guideline [NG80]. November 2017. Available at: https://www.nice.org.uk/guidance/ng80 Accessed February 21, 2018.NICE 2017)	
62	2.4.5	2-10	20	Aus Sicht der Autoren liegen derzeit keine aussagekräftigen Studien vor, die den diagnostischen Zusatznut-zen von FeNO in der Primärdiag-nostik hinreichend bele-gen. Das Vorliegen von hohen FeNO-Werten erhöht die Wahrscheinlichkeit für die Diagnose Asthma. Ein niedriger FeNO-Wert allein schließt die Diag-nose Asthma nicht aus.	Das Vorliegen von hohen FeNO-Werten erhöht die Wahrscheinlichkeit für die Diagnose Asthma. Ein niedriger FeNO-Wert allein schließt die Diagnose Asthma nicht aus. Die FeNO Bestimmung hat auch einen Stellenwert im Langzeitmanagement des Asthma bronchiale. Die Bestimmung des FeNO kann deshalb sowohl in der Diagnostik, wie auch im Langzeitmanagement, besonders bei Patienten die einen initial hohen FeNO Wert exprimieren, bei Patienten mit Problemen mit der Adhärenz, bei Schwangeren und bei Kindern einen zusätzlichen Nutzen bringen.	Bei Asthma bronchiale ist die Fraktion des exhalierten Stickstoffmonoxids (FeNO) ein noninvasiver Biomarker der Atemwegsinflammation. Hohe FeNO-Werte in der Ausatmungsluft wurden bei Patienten mit Asthma-Symptomen in Korrelation mit einer Typ 2-Atemwegsentzündung gefunden [156-158]. Diese Information kann therapeutisch genutzt werden, denn Patienten mit Typ 2-dominierter Inflammation sind in der Regel Steroid-responsiv [100,159]. Im Umkehrschluss sprechen erhöhte FeNO-Werte unter Therapie mit inhalativen Glucocorticoiden trotz klinischer Stabilität gegen eine Reduktion der ICS-Dosis. Die Bestimmung des FeNO kann bei Erwachsenen und bei Kindern hilfreich sein bei der Sicherung der Asthma-Diagnose, insbesondere, wenn die Messung beim Patienten ohne regelmäßige ICS-Therapie 24 und im obstruktionsfreien Intervall durchgeführt wird [160]. Bei allergischem Asthma wurden höhere FeNO-Werte als bei nicht allergischem Asthma gefunden [161]. Niedrige FeNO-Werte allein erlauben dagegen nicht den differentialdiagnostischen	Siehe Kommentar 57 Die Ergebnisse der Studien zu Diagnostik und Management werden weiterhin ge-trennt dargestellt.

Nr.	Kapitel	Empfehlung	Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung Leitliniengruppe
						Ausschluss von Asthma bronchiale [162]. Die FeNO-Messung im Kindes-, Jugend- und Erwachsenenalter ist technisch schnell und einfach durchzuführen und reproduzierbar [156]. Die empfohlenen unteren Grenzwerte der American Thoracic Society (ATS) sind für FeNO < 25 ppb (< 20 ppb bei Kindern) [156]. Die FeNO-Messung hat eine Rolle nicht nur in der Diagnostik, sondern auch im Langzeit-Management [163-165]: 1. Bei Kindern und Jugendlichen erwies sich das regelmäßig kontrollierte FeNO als aussagekräftiger Parameter, um nach geplantem ICS-Absetzen einen Asthma-Rückfall noch vor dem Auftreten klinischer Symptome vorherzusagen [166,167]. 2. FeNO kann zur Beurteilung der Therapieadhärenz mit herangezogen werden: erhöhte FeNO-Werte während einer inhalativen Glucocorticosteroidtherapie können auf schlechte Therapieadhärenz zurück zu führen sein (Tabelle 3) [168]. 3. Bei schwangeren Asthma-Patientinnen sind FeNO-Messungen sinnvoll, da auf der Basis dieser Messergebnisse die Asthma-Kontrolle bei gleichzeitiger Reduktion der Dosis der inhalativen Glucocorticosteroide ggf. verbessert werden kann [169]. Literatur: Siehe R. Buhl et al: S2k Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit Asthma, http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020009l_S2k_Asthma_Diagnostik_Therapie_2017-11_1.pdf	
63	2.4.5		20	In der systematischen Recherche wurden zwei systematische Über-	Die FeNO-Messung bietet die Möglichkeit zur diagnostischen	Schneider A, Wagenpfeil G, Jörres RA, Wagenpfeil S: "Influence of the practice	Ergänzung der Rationale im Hintergrund-text:

Nr.	Kapitel	Empfehlung	Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung Leitliniengruppe
				sichtsarbeiten [39,40] und ein HTA-Bericht [41] zu der Nutzung von FeNO in der Diagnostik gefunden. Da entweder die Suchzeiträume weit zurücklagen o-der die methodische Qualität der Übersichtsarbeiten grenzwertig war, wurde die Recherche systematisch aktuali-siert. Im Ergebnis wurden zwei weitere systematische Übersichtsarbeiten identifiziert [42,43]. Diese begründen die Empfehlung. Die systematische Übersichtsarbeit von Karrasch et al. hat prospektive Studien betrachtet, in denen bisher nicht diagnostizierte, hauptsächlich steroidnaive Patienten mit Verdacht auf Asthma untersucht wurden. Durch das Pooling von 26 Beobachtungsstudien mit 4 518 Teilnehmern ergab sich eine Sensitivität von 0,65 (95% KI 0,58; 0,72) und eine Spezifität von 0,82 (95% KI 0,76; 0,86). Die diagnostische OR lag bei 9,23 (95% KI 6,55; 13,01). Dabei wurden Erwachsene und Kinder gemeinsam betrachtet. In einer Metaregression wurde errechnet, dass die diagnostische Genauigkeit des Verfahrens nicht mit dem Alter der Patienten assoziiert war. [42] Gestützt werden diese Ergebnisse durch einen systematischen Review von Tang et al., der die diagnostische Genauigkeit von FeNO bei Kindern untersucht. Bei weiter gefassten Einschlusskriterien ergaben sich bei der Be-trachtung von 2 933 Kindern in 5 Beobachtungsstudien eine Sensitivität von 0,79 (95% KI 0,64; 0,89), I^2 = 93,1% und eine Spezifität von 0,81 (95% KI 0,66; 0,90), I^2 = 97,62%. [43] ~~Die Leitliniengruppe sieht die Anwendung von FeNO in der Diagnos-~~	Detektion einer Th2-Entzündung und zudem therapeutisch relevanten Nutzen, da bei hohem FeNO-Wert von einer ICS-Response auszugehen ist (Taylor et al. 2006, Price et al. 2017).Die Bestimmung von FeNO als alleiniger Marker für ein Asthma bronchiale ist zwar unspezifisch, bringt aber insbesondere zusammen mit anderen diagnostischen Verfahren einen deutlichen Zugewinn an Sicherheit bei der Diagnose- und dem Ausschluss eines Asthma bronchiale.	setting on diagnostic prediction rules using FENO measurement in combination with clinical signs and symptoms of asthma". BMJ Open. 2015; 5(11): e009676 38 Schneider, Antonius; Schwarzbach, Johannes; Faderl, Bernhard; Hautmann, Hubert; Jörres, Rudolf A.Ganzkörper¬plethysmographen bei Verdacht auf Asthma bronchiale, Dtsch Arztebl Int 2015; 112(24): 405-11; DOI: 10.3238/arztebl.2015.0405	Die Bestimmung von FeNO als alleiniger Marker für ein Asthma bronchiale ist unspezifisch, bringt aber insbesondere zusammen mit anderen diagnostischen Verfahren einen Zugewinn an Sicherheit bei der Diagnose. Die Ergebnisse der Studie von Price et al. 2018 wurden zitiert.

Nr.	Kapitel	Empfehlung	Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung Leitliniengruppe
				~~tik auf Basis dieser Ergebnisse als nicht aus-reichend im Nutzen belegt, da konfirmatorische Studien fehlen. Unter Umständen können ausgewählte Patien-tengruppen, z. B. mit Allergien von einer Zusatzdiagnostik mittels FeNO profitieren.~~			
20	2.5.1		20	Sie bietet zudem bei Patienten, die bei forcierter Ausatmung einen Asthmaanfall entwickeln, eine alternative Methode, um eine Atemwegsobstruktion zu erkennen.	Text streichen	Patienten, die Spirometer-Asthma bekommen, benötigen für die Erkennung der Obstruktion keine zusätzliche Untersuchung	Satz gestrichen.
40	2.5.3	Blutgase	21	Besonderheiten bei Kindern (≤ 5 Jahre): „Für die Beurteilung der Auswirkungen einer schweren Obstruktion bei Säuglingen und Kleinkindern hat die Bestimmung der Sauerstoffsättigung eine besondere Bedeutung.“		Sollte diese Aussage nicht kurz erläutert werden?	Ergänzung des Hintergrundtext: Für die Beurteilung […] hat die Bestimmung der pulsoxymetrisch gemessenen Sauerstoffsättigung eine besondere Bedeutung.
41	2.5.4	2-11	21	Bei fehlendem Ansprechen auf die Therapie, häufigen Bronchialinfekten, Lungeninfiltraten oder bei schwerem Asthma sollte aus differential-diagnostischen Gründen eine ergänzende Labordiagnostik erfolgen. “Eine in vitro Labordiagnostik ist bei Asthma nach Einschätzung der Leitliniengruppe im Regelfall nicht notwendig, …		Was ist hier mit Labordiagnostik gemeint? Sollte nicht bei jedem Asthma auch geklärt werden, ob ein Allergisches Asthma vorliegt? Nach Ansicht des DAAB ist dies in bis nahezu 80 % der Fälle so. Braucht man dafür keine Labordiagnostik? …und kann man dann noch sagen, dass eine in vitro Labordiagnostik im Regelfall nicht notwendig ist?	Keine Änderung. Begründung: Die Laborparameter werden im Hintergrundtext dargestellt.
21	2.6	2-12	22	Bei Patienten mit Asthma und positiver Anamnese (siehe 2-1) soll eine allergologische Stufendiagnostik durchgeführt werden.	Bei Patienten mit Erstdiagnose von Asthma soll eine allergologische Stufendiagnostik durchgeführt werden.	Anamnese ist ohnehin die erste Stufe der Allergiediagnostik.	Keine Änderung. Begründung: Es soll der Verweis erfolgen, dass sich bereits in der Anamnese ein Hinweis auf ein Risiko für eine Allergie ergeben haben soll, bevor eine ausführliche Allergiediagnostik durchgeführt wird.
1	2.6.1		22	Spezifische Provokationstests Eine spezifische bronchiale Provokation ist zur Diagnose eines Asthmas erfahrungsgemäß im Allgemeinen nicht notwendig und nur bei besonderen Fragstellungen indiziert.	Eine spezifische bronchiale Provokation ist zur Diagnose eines Asthmas erfahrungsgemäß im Allgemeinen nicht notwendig und nur bei besonderen Fragstellungen indiziert.	Nasale Provokationen können Hinweise auf die klinische Relevanz des Allergens auch bei Asthma geben. Choi IS, Kim SJ, Won JM, Park MS. Usefulness of House Dust Mite Nasal	Satz ergänzt: „Alternativ sind nasale Provokationstests möglich.“ Um Missverständnisse zu vermeiden, wurde zudem vor dem zweiten Absatz das Wort „spezifische“ eingefügt.

Nr.	Kapitel	Empfehlung	Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung Leitliniengruppe
				Bronchiale Provokationstests setzen allergologische Kenntnisse und wegen – insbesondere bei fehlerhafter Methodik – möglicher lebensbedrohlicher Komplikationen Erfahrungen in der Notfallbehandlung zwingend voraus.	Bronchiale Provokationstests setzen allergologische Kenntnisse und wegen – insbesondere bei fehlerhafter Methodik – möglicher lebensbedrohlicher Komplikationen Erfahrungen in der Notfallbehandlung zwingend voraus. Alternativ sind nasale Provokationstests möglich.	Provocation Test in Asthma. Allergy Asthma Immunol Res. 2017 Mar;9(2):152-157. doi: 10.4168/aair.2017.9.2.152.	
22	2.7		23	In einer selektiven Suche wurde eine Kohortenstudie identifiziert, die nach dem Abschluss der systematischen Recherche erschienen ist und die Diagnose bei 701 zufällig ausgewählten Patienten mit Asthma re-evaluiert		Die gleiche Gruppe publizierte bereits 2008 in CMAJ eine Studie mit ähnlichem Ergebnis	Keine Änderung. Begründung: Die aktuellere Publikation der Arbeitsgruppe ist in der NVL Asthma zitiert.
42	2.12.1.3	Tests zur bronchialen Hyperreagibilität	29	„Auf Basis der klinischen Erfahrung ist die Messung der bronchialen Hyperreagibilität auch in der Verlaufsbeobachtung als zweckmäßig.“	…einzustufen?	Fehlt ein Wort?	Redaktionelle Änderung erfolgt.
58	2.12.1.4	2-18	29	Das Monitoring mittels repetitiver FeNO-Messung kann bei Patienten mit häufigen Exazerbationen eingesetzt werden, um durch Therapieanpassung weitere Exazerbationen zu reduzieren.	Das Monitoring mittels repetitiver FeNO-Messung kann bei Patienten mit häufigen Exazerbationen eingesetzt werden, um durch Therapieanpassung weitere Exazerbationen zu reduzieren. Zudem ist die FeNO-Messung ein Indikator für das Ansprechen auf inhalative Glucocorticoide und dient daher sowohl dazu, den Erfolg einer ICS-Therapie zu beurteilen als auch die Therapieadhärenz der Patienten zu beurteilen.	Die Asthma-Leitlinie führt aus, dass die FeNO-Messung nicht nur eine Rolle in der Diagnostik, sondern auch im Langzeit-Management hat. Auf die dortigen Ausführungen (www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-009l_S2k_Asthma_Diagnostik_Therapie_2017-11_1.pdf, S. 23, 24), die im Einzelnen unten wieder gegeben werden, wird daher verwiesen. Danach werden hohe FeNO-Werte in der Ausatmungsluft bei Patienten mit Asthma-Symptomen in Korrelation mit einer Typ2-Atemwegsentzündung gefunden. Diese Information kann therapeutisch genutzt werden, denn Patienten mit Typ 2-dominierter Inflammation sind in der Regel Steroid-responsiv. Im Umkehrschluss sprechen erhöhte FeNO-Werte unter Therapie mit inhalativen Glucocorticoiden trotz klinischer Stabilität gegen eine Reduktion der ICS-Dosis.	Die Empfehlung wurde belassen und der Hintergrundtext um folgende Informationen ergänzt: Aus der klinischen Erfahrung der Leitliniengruppe kann das Monitoring mittels FeNO dazu beitragen, die Adhärenz der Patienten zu fördern.

erste

Nr.	Kapitel	Empfehlung	Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung Leitliniengruppe
						Die Bestimmung des FeNO kann bei Erwachsenen und bei Kindern daher bei der Sicherung der Asthma-Diagnose hilfreich sein, insbesondere, wenn die Messung beim Patienten ohne regelmäßige ICS-Therapie und im obstruktionsfreien Intervall durchgeführt wird. Neben der dargestellten Rolle bei der Verhinderung von Exazerbationen kann die FeNO-Messung auch zur Beurteilung der Therapieadhärenz mit herangezogen werden, da erhöhte FeNO-Werte während einer inhalativen Glucocorticosteroid-therapie auf schlechte Therapieadhärenz zurückgeführt werden kann.	
4	4.1	Abb.2 und 3	33		In einem Punkt bitten wir jedoch um eine redaktionelle Bearbeitung: Im Stufenschema für medikamentöse Therapie für Erwachsene und für Kinder ist die spezifische Immuntherapie gemeinsam mit Asthma-Schulung, Allergiekontrolle, Beachtung von Komorbiditäten aufgeführt. Dies wird dem Stellenwert der Immuntherapie als einzig kausale Behandlungsform von allergischen Erkrankungen incl. allergischem Asthma bronchiale nicht gerecht. Wir bitten daher um eine Einfügung einer gesonderten Zeile für die Immuntherapie für die Stufen 1-4 mit Hinweis auf Beachtung der Indikation für die verschiedenen Präparate. Insbesondere durch die jüngeren großen Studien konnte gut belegt werden, dass auch bei nicht vollkontrolliertem Asthma bronchiale die Immuntherapie nicht nur zu einer Verbesserung der Asthmakontrolle, sondern eben auch zu einer Verminderung der		Der Hinweis „Spezifische Immuntherapie (bei gegebener Indikation)“ wurde in einer Extra-Zeile unter Schulung, Allergie-/ und Umweltkontrolle, Komorbiditäten aufgeführt Begründung: Immuntherapie betrifft nur einen Teil der Patienten, die anderen Maßgaben gehören zur Basisversorgung bei allen Asthma-Patienten. Im Stufenschema der Kinder und Jugendlichen werden die beiden Zeilen vor die Überweisungskriterien gezogen. Das Kapitel Spezifische Immuntherapie erhält die Ergänzung des Klammerausdruckes (Allergene Immuntherapie)

Nr.	Kapitel	Empfehlung	Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung Leitliniengruppe
					Exazerbationsrate führt. Insofern hat die GINA-Leitlinie die Immuntherapie hier bereits explizit als Therapieform in der Stufentherapie aufgeführt. Auch in den hinlänglich bekannten Metaanalysen der Wirksamkeit der Immuntherapie bei Asthma ist eindeutig die Überlegenheit einer Immuntherapie gegenüber Placebo belegt, so dass wir um eine Aufnahme dieser wichtigen Therapieform im Stufenschema explizit bitten. Bitte finden Sie anbei einen Vorschlag zur graphischen Umsetzung.		
32	4.1		33	In den Stufenschemata sollte die spezifische Immuntherapie als Therapie-Option nicht erst nach der Asthmaschulung, Allergie-/Umweltkontrolle, Beachtung von Komorbiditäten erwähnt werden sondern als eigenständiges Therapieprinzip!	Eigene Reihe mit SIT oder andere Reihung!	Siehe GINA-Guideline und die Asthma-LL der Atemwegsliga	siehe Kommentar 4 und 2
2	4.1		33	Asthmaschulung, Allergie-/Umweltkontrolle, Beachtung von Komorbiditäten, spezifische Immuntherapie	Asthmaschulung, Allergie-/Umweltkontrolle, Beachtung von Komorbiditäten, spezifische Immuntherapie *mit Präparaten mit nachgewiesener Wirksamkeit für die Indikation	Nur wenige SIT Präparate haben eine nachgewiesene Wirksamkeit für Asthma. Diese Präparate sollten bei der Präparateauswahl bevorzugt eingesetzt werden. Buhl R et al. S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit Asthma. Pneumologie 2017; 71: 849–919	Dass nur Wirkstoffe mit nachgewiesener Wirksamkeit und Indikation eingesetzt werden sollen, wurde nicht im Stufenschema aber im Kapitel „Spezifische Immuntherapie“ ergänzt. Der Begriff „beachten“ wurde nicht durch „ausschließen bzw. therapieren“ ersetzt.
54	4.1		34	Stufenschema Stellenwert der Spezifischen Immuntherapie	SIT muss als Therapieprinzip gesondert genannt und dargestellt werden	Analog zu GINA	siehe Kommentar 4 und 2
36	4.1		34		Bitte Berücksichtigung der Zulassung von Tiotropium für Kinder und Jugendliche sowie von Benralizumab für Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma		Die Einordnung von LAMA in das Stufenschema für Kinder und Jugendliche wurde in einer Telefonkonferenz, in der Präsenzveranstaltung und im Nachgang im schriftlichen Umlauf diskutiert. Der Änderung des Stufenschemas wurde im for-

Nr.	Kapitel	Empfehlung	Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung Leitliniengruppe
							malen Konsensfindungsprozess mittels Online-Survey zugestimmt. Das Stufenschema für Erwachsene wird wie folgt geändert: - Anti-IL5-(R)-Antikörper - Fußnote bei LAMA ändern zu Tiotropium
34	4.1.		34			Tiotropiumbromid => Zulassungs-Stand überprüfen und ggf. einarbeiten	Siehe Kommentar 36
56	4		35	Tiotropium	Tiotropium einbeziehen, da europäische Zulassung jetzt vorliegt und deutsche in unmittelbarer Nähe folgt	s. Vorschlag	Siehe Kommentar 36
33	4.2.1		37	Dosistabelle: Fluticasonpropionat für Jugendliche 12 – 18 mittlere Dosis 100 - 500	Dosistabelle: Fluticasonpropionat für Jugendliche 12 – 18 mittlere Dosis 100 – 250 µg Hohe Dosis: > 250 µg	Begründung: Eine „mittlere“ Dosis bis 500 µg wie aktuell in der NVL benannt ist aus Sicht der Pädiatrischen Pneumologie in Zusammenhang mit dem neuen Stufenkonzept untragbar. Dies würde in der Umsetzung ja bedeuten, dass Kinder und Jugendliche ab 12 Jahre in der neuen Therapie-Stufe 3 mit mindestens 500 µg Fluticasonpropionat leitliniengerecht behandelt werden müssten, bevor an eine Kombinationstherapie mit LABA oder LTRA gedacht wird. Dies ist im Widerspruch zur GINA-LL, der LL der Atemwegsliga, der publizierten Literatur und der gängigen Praxis. In der Fachinformation wird die Dosis von 2 x 500 µg dezidiert für das „schwere Asthma“ empfohlen. Des Weiteren besteh eine Inkonsistenz zwischen den „mittleren“ Dosisangaben bei Budesonid und Beclometason versus Fluticasonproprionat, die so nicht nachvollziehbar ist und für Verwirrung sorgt	ICS-Vergleichstabelle für Kinder und Jugendliche (siehe TOP 4): - Vorschlag zur Dosierungsänderung wurde angenommen - Kinder und Jugendliche trotzdem getrennt in Spalten belassen Der Tabelle wurde im formalen Konsensfindungsprozess mittels Online-Survey zugestimmt. (1 Enthaltung aufgrund eines Interessenkonfliktes) ICS-Vergleichstabelle für Erwachsene (siehe TOP 5): - Nach inhaltlicher Prüfung der Begriffe ultrafein/ extrafein durch die AMK werden diese aus der Tabelle gestrichen. Die Tabelle wurde in das Abstimmungspaket „ICS Höchstdosis“ integriert. (siehe Anhang 17.2)
55	4.2.1		37	Dosistabelle Fluticasonpropionat Jugendliche 12-18 Jahre mittlere Dosis 100-500	Dosistabelle: Fluticasonpropionat für Jugendliche 12 – 18 mittlere Dosis 100 – 250 µg Hohe Dosis: > 250 µg	Die Dosis von 500 ug ist für Stufe 3 zu hoch und entspricht auch nicht den anderen Leitlinien (GINA, Atemwegsliga)	Siehe Kommentar 33

Nr.	Kapitel	Empfehlung	Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung Leitliniengruppe
23	4.3.2	4-13	40	Vor einer möglichen Reduktion der Therapie mit ICS soll das Asthma für mindestens drei Monate kontrolliert sein.	Vor einer möglichen Reduktion der Therapie mit ICS soll das Asthma für mindestens drei Monate kontrolliert sein. Bei bereits niedriger ICS Dosis kann die LABA Komponente abgesetzt werden	Ich fand keinen Hinweis bei der Deeskalation der Therapie, dass bei kontrolliertem Asthma LABA terminiert werden kann	Empfehlung beibehalten. Ergänzung des Hintergrundtextes: dass die Reduktion von LABA oder auch anderen Langzeittherapeutika individualisiert und situativ erfolgen soll.
64	4.3.2	4-13	40	Vor einer möglichen Reduktion der Therapie mit ICS soll das Asthma für mindestens drei Monate kontrolliert sein.	Keine, aber Ergänzung: (neue Zeile) Bestehen Hinweise, dass es sich um eine vorübergehende BHR handelt, dann können die Medikamente nach Verschwinden der Akutsymptome reduziert werden und ggf. die Therapie beendet werden.	Es gibt keine Möglichkeit, eine vorübergehende BHR im ICD 10 abzubilden. Die Kodierung erfolgt mit der ICD 10: J45.1. damit ist u.a. auch eine Einschreibung in das DMP Asthma bronchiale möglich. Das führt in nicht wenigen Fällen zu einer Chronifizierung der Therapie, obwohl kein chronisches Asthma bronchiale vorliegt.	Keine Änderung. Begründung: Die vorrübergehende BHR stellt kein Asthma dar und ist damit nicht Gegenstand der NVL.
15	4.6.1		46	Eine systematische Übersichtsarbeit vergleicht die Monotherapie mit Montelukast mit Placebo bei Erwachsenen mit chronischem Asthma. Das Risiko für Exazerbationen konnte durch die Intervention gesenkt werden (OR 0,54 (95% KI 0,39; 0,74) NNT 13 (95% KI 8; 29); 3 RCTs, n = 1343, Datenqualität moderat). Die Inzidenz unerwünschter Wirkungen war ähnlich oder zeigte keine signifikanten Unterschiede [82].	Der Nutzen einer Kombinationstherapie aus LTRA und ICS gegenüber einer ICS-Monotherapie ist nur für eine Kurzzeitbehandlung bis zu 16 Wochen belegt. LTRA aus Stufenschema für Erw. entfernen und stattdessen eine Fußnote einfügen, die auch das Absetzverfahren nach 16 Wochen thematisiert.	Die Textpassage ist mit der angegebenen Literatur „[82]“ nicht zu überprüfen bzw. es fehlt der Literaturbeleg für die „systematische Übersichtsarbeit“. Abschlussbericht A05-14 IQWIG	Keine Änderung des Stufenschemas. Begründung: Der niedrige Stellenwert der LTRA in der Therapie des Asthmas, insbesondere in Form der Monotherapie ist aus Sicht der Leitliniengruppe ausreichend im Hintergrundtext mit entsprechender Literatur dargestellt. Der IQWiG-Bericht A05-14 ist aus dem Jahr 2006.
12	4.6.5	4-30	50	Bei Kindern und Jugendlichen soll in Stufe 4 eine Kombinationstherapie aus einem mitteldosierten ICS mit einem LABA oder /und einem LTRA empfohlen werden.	Bei Kindern und Jugendlichen soll in Stufe 4 eine Therapie mit einem mitteldosierten ICS und in Ausnahmefällen nach gründlicher Abwägung und Therapieaufklärung bzgl. der Nebenwirkungen bei erhöhter Inhalationsfrequenz insbesondere bei LABA eine Kombinationstherapie mit einem LABA oder /und einem LTRA erwogen werden.	Es sind im ambulanten Bereich bei Kindern unter Normalbedingungen (außerhalb von Studien) mehrere Fälle der Überdosierung von LABA durch repetitive Inhalationen im Notfall mit folgender stationärer Aufnahme auf die Intensivstation aufgetreten. Aus diesem Grund stehe ich den LABA`s im Kindesalter sehr skeptisch gegenüber. Studien über die fälschliche Anwendung und deren Folgen sollten hier durchgeführt werden, bevor dieses Medikament generell in den Leitlinien empfohlen wird und dann in der zu beobachteten Häufigkeit oft ohne	Keine Änderung. Begründung: Die geäußerte Angst vor LABA wird als nicht begründet angesehen, insbesondere wenn diese in einer Fixkombination mit ICS verordnet werden. Die Evidenzlage ist ausreichend dargelegt.

Nr.	Kapitel	Empfehlung	Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung Leitliniengruppe
						entsprechende Aufklärung der oft nicht ausreichend deutsch sprechenden Patienten verschrieben wird	
24	4.6.6		52	Die Leitliniengruppe erachtet einen mindestens zweimaligen Nachweis von mehr als 300 Eosinophilen/µl Blut in den letzten 12 Monaten außerhalb von Exazerbationen und ohne Medikation mit systemischen Corticosteroiden für die Diagnose eines schweren eosinophilen Asthmas bei Patienten mit schwerem Asthma für notwendig.		In der Empfehlung 4-33 stehen 24 Monate Sollte einheitlich sein	Der Zeitraum im Hintergrundtext wird gestrichen.
6	4.6.6.1	4-32	52	Diverse Punkte sind genannt	Ergänzen: die Möglichkeiten der vorangegangenen Therapiestufen sind ausgeschöpft einschließlich Optimierung der Applikation und Adhärenz	Das sollte hier nochmal betont werden	Keine Änderung. Begründung: Die Ergänzung ist in der für die gesamte Therapie geltenden Empfehlung 4-9 bereits deutlich formuliert.
7	4.6.6.2	4-33	53	schweres eosinophiles Asthma und ..	Ergänzen: fortbestehend schweres…	Erst wenn die anderen Punkte wirklich optimiert wurden, nicht bei nur kurzfristigen Problemen	Keine Änderung. Begründung: Die Definition „schweres Asthma“ beinhaltet bereits den zeitlichen Aspekt (> 6 Monate/Jahr). Zudem ist die Ergänzung in der für die gesamte Therapie geltenden Empfehlung 4-9 deutlich dargestellt.
38	4.6.6.2	4-33	53	Die subkutane Anwendung von Benralizumab wurde in zwei Phase-III-Studien (SIROCCO und CALIMA) unter-sucht, die sehr ähnliche Studiendesigns, jedoch leicht differierende Beobachtungszeiträume hatten [123,124]. Im Vergleich zu Placebo zeigte sowohl die Applikation in einem vier- als auch einem achtwöchigen Intervall eine Verbesserung der jährlichen Exazerbationsrate nach einen Beobachtungszeitraum von 48 [124] und 56 Wochen [123]. Für die Behandlung von Patienten mit Asthma lag für Benralizumab zum Zeitpunkt der Bearbeitung der Empfehlung noch keine Zulas-	Dies sollte zeitnah geändert werden !!!	Ich halte es für problematisch, anhand der aktuellen Zulassungssituation diese Aussage so beizubehalten… Da auch niedergelassene Kollegen dieses Forum nutzen, würden somit vermeidbare Probleme entstehen…	Benralizumab wurde als Wirkstoff in die Empfehlung aufgenommen. Der Empfehlung wurde im formalen Konsensfindungsprozess mittels Online-Survey zugestimmt. Im Hintergrundtext wurde die Evidenz zu Benralizumab zitiert und ergänzt, dass es keinen Head-to-Head-Vergleich zwischen den Substanzen der Empfehlung gibt.

Nr.	Kapitel	Empfehlung	Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung Leitliniengruppe
				sung vor. Die Leitliniengruppe entschied sich daher, diesen Wirkstoff nicht in die Empfehlung 4-33 aufzunehmen.			
43	4.6.6.3	Behandlung mit monoklonalen Antikörpern	55	4-34 | ERWACHSENE Die Indikationsstellung und Initiierung einer Behandlung mit monoklonalen Antikörpern soll bei Erwachsenen durch in der **Vorsorgung** mit schwerem Asthma erfahrene pneumologische Fachärzte erfolgen	Versorgung	Falsches Wort?	Redaktionelle Änderung ist erfolgt.
13	4.6.7 4-43	Stufe 5 | Kinder und Jugendliche	57	Bei Kindern und Jugendlichen soll in Stufe 5 eine Kombinationstherapie aus einem hochdosierten ICS mit einem LABA oder/und einem LTRA empfohlen werden.	Bei Kindern und Jugendlichen soll in Stufe 5 eine Therapie mit einem mitteldosierten ICS und in Ausnahmefällen nach gründlicher Abwägung und Therapieaufklärung und Therapieaufklärung bzgl. der Nebenwirkungen bei erhöhter Inhalationsfrequenz insbesondere bei LABA eine Kombinationstherapie mit einem LABA oder/und einem LTRA erwogen werden.	Es sind im ambulanten Bereich bei Kindern unter Normalbedingungen (außerhalb von Studien) mehrere Fälle der Überdosierung von LABA durch repetitive Inhalationen im Notfall mit folgender stationärer Aufnahme auf die Intensivstation aufgetreten. Aus diesem Grund stehe ich den LABA`s im Kindesalter sehr skeptisch gegenüber. Studien über die fälschliche Anwendung und deren Folgen sollten hier durchgeführt werden, bevor dieses Medikament generell in den Leitlinien empfohlen wird und dann in der zu beobachteten Häufigkeit oft ohne entsprechende Aufklärung der oft nicht ausreichend deutsch sprechenden Patienten verschrieben wird	Keine Änderung. Begründung: siehe Kommentar 12
8	4.6.8	4-47	58	erfolgte Eliminierung vermeidbarer Allergenexpositionen	Ergänzen: und Optimierung der Applikation und Adhärenz	Das sollte hier nochmal betont werden	Keine Änderung. Begründung: Die Ergänzung ist in der für die gesamte Therapie geltenden Empfehlung 4-9 bereits deutlich dargestellt.
3	4.7		59	Es gibt Hinweise, dass die verschiedenen Formen der Immuntherapie bei Asthma mit oder ohne allergischer Rhinitis die asthmaspezifischen Endpunkte verbessern, jedoch auch ein Risiko für unerwünschte Wirkungen mit sich bringen [134,135].	Es gibt Hinweise, dass die verschiedenen Formen der Immuntherapie bei Asthma mit oder ohne allergischer Rhinitis die asthmaspezifischen Endpunkte verbessern, jedoch auch ein Risiko für unerwünschte Wirkungen mit sich bringen [134,135]. Aufgrund	Hier reicht ein alleiniger Verweis auf die S2k Leitlinie zur SIT aus meiner Sicht nicht aus, da diese sich schwerpunktmäßig mit der allergischen Rhinitis beschäftigt. Buhl R et al. S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit Asthma. Pneumologie 2017; 71: 849–919	Dass nur Wirkstoffe mit nachgewiesener Wirksamkeit und Indikation eingesetzt werden sollen, wurde nicht im Stufenschema aber im Kapitel „Spezifische Immuntherapie“ ergänzt. (siehe Kommentar 2)

Nr.	Kapitel	Empfehlung	Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung Leitliniengruppe
					dieser Abwägungen wird empfohlen, bevorzugt Präparate einzusetzen, für die die entsprechende Wirksamkeit beim allergischen Asthma in doppel-blind placebokontrollierten Studien gezeigt wurde und die über eine entsprechende Zulassung verfügen.		
9	4.7	4-51	59	2 Pfeile ach oben	1 Pfeil nach oben	Sollte im Text ist ok, weil für soll Evidenz nicht vorliegt. Dann müssen Pfeile aber entsprechend angepasst werden	Redaktionelle Änderung zu einem Pfeil erfolgt.
37	4.7	4-51	59	Die Indikationsstellung sowie die Auswahl der Antigene und der Applikationsform sollten von einem allergologisch qualifizierten Arzt (mit der Zusatzbezeichnung Allergologie) vorgenommen werden	Die Indikationsstellung sowie die Auswahl der Antigene und der Applikationsform sollten von einem allergologisch erfahrenen Arzt vorgenommen werden	Im Hintergrundtext wird gefordert, dass: Die Indikationsstellung Sowie die Auswahl von Antigenen und der Applikationsform erfordern die Expertise eines allergologisch erfahrenen Arztes.“ In der zitierten Leitlinie zur Immuntherapie wird keine direkte Empfehlung zur Qualifikation gemacht, aber im Hintergrund gefordert, dass: „Die SIT wird von Ärzten durchgeführt, welche entweder über die Zusatzweiterbildung Allergologie oder über ausreichende entsprechende Therapie- erfahrungen verfügen und zur Notfallbehandlung unerwünschter Arzneimittelwirkungen (anaphylaktischer Schock, schwerer Asthmaanfall u. a.) in der Lage sind. In der Versorgungsrealität wird die spezifische Immuntherapie auch in großem Umfang in hausärztlichen Praxen (die im Allgemeinen keine entsprechende Zusatzqualifikation, aber eine umfangreiche Erfahrung haben) durchgeführt.	Die Empfehlung wurde leicht modifiziert. Im formalen Konsensfindungsprozess mittels Online-Survey wurde der Modifizierung zugestimmt: Die Indikationsstellung sowie die Auswahl der Antigene und der Applikationsform sollten von einem allergologisch qualifizierten Arzt (möglichst mit der Zusatzbezeichnung Allergologie) vorgenommen werden Begründung: Vor dem Hintergrund, dass flächendeckend ggf. nicht genügend Allergologen vorhanden sind und die Ausbildung teilweise unattraktiv ist, wird der Klammerausdruck durch das Wort „möglichst“ eingeschränkt. Zudem trägt der ohnehin abgeschwächte Empfehlungsgrad dem Rechnung. Wenn es in der Versorgungssituation nicht anders machbar ist, dann können auch andere Ärzte die Indikationsstellung übernehmen. Die Empfehlung soll nicht dazu führen, dass Patienten unterversorgt sind. Die DEGAM ist mit diesem Vorschlag nicht einverstanden und formuliert ein Sondervotum.
47	4.7	4-51	59	Die Indikationsstellung sowie die Auswahl der Antigene und der Applikationsform	Im Hintergrundtext wird diese Empfehlung relativiert, aber das reicht sicher nicht aus.		siehe Kommentar 37

Nr.	Kapitel	Empfehlung	Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung Leitliniengruppe
				sollten von einem allergologisch qualifizierten Arzt (mit der Zusatzbezeichnung Allergologie) vorgenommen werden			
48	4.7	4-51	59	Die Indikationsstellung sowie die Auswahl der Antigene und der Applikationsform sollten von einem allergologisch qualifizierten Arzt (mit der Zusatzbezeichnung Allergologie) vorgenommen werden	Die Empfehlung 4-51 enthält als Einschub in Klammern die ausschließende Angabe "(mit der Zusatzbezeichnung Allergologie)". Das entspricht nicht der Versorgungsrealität und kann zu einer so nicht beabsichtigten Einschränkung der Versorgung insbesondere im ländlichen Raum führen.	Daher wird vorgeschlagen, entweder auf den Text in der Klammer ganz zu verzichten oder zumindest durch die Formulierung "(vorzugsweise mit der Zusatzbezeichnung Allergologie)" der Formulierung ihren ausschließenden Charakter zu nehmen.	siehe Kommentar 37
25	4.8		60	Die asthmatypische Hustensymptomatik lässt sich gut durch die empfohlene antientzündliche Therapie beeinflussen	Streichen oder lässt sich meistens, aber nicht immer gut durch die empfohlene antientzündliche Therapie beeinflussen	1. Turcotte SE, Lougheed MD. Cough in asthma. Curr Opin Pharmacol 2011; 11: 231-237 2. Zeil S, Schwanebeck U, Vogelberg C. Tolerance and effect of an add-on treatment with a cough medicine containing ivy leaves dry extract on lung function in children with bronchial asthma. Phytomedicine 2014; 21: 1216-1220 3. Marsden PA, Satia I, Ibrahim B et al. Objective Cough Frequency, Airway Inflammation, and Disease Control in Asthma. Chest 2016; 149: 1460-1466 4. Tang W, Zhou J, Miao L et al. Clinical features in patients of cough variant asthma with normal and high level of exhaled fractional nitric oxide. Clin Respir J 2018; 12: 595-600 5. Satia I, Badri H, Woodhead M et al. The interaction between bronchoconstriction and cough in asthma. Thorax 2017; 72: 1144-1146 6. Natarajan S, Free RC, Bradding P et al. The relationship between the Leicester cough questionnaire, eosinophilic airway inflammation and asthma patient related outcomes in severe adult asthma. Respir Res 2017; 18: 44	Satz geändert: Die asthmatypische Hustensymptomatik lässt sich meist gut durch die empfohlene antientzündliche Therapie beeinflussen.

Nr.	Kapitel	Empfehlung	Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung Leitliniengruppe
						7. Heaney LG. Cough and severe asthma. Pulm Pharmacol Ther 2017; 47: 72-76	
26	4.9	4-52	60	Die Auswahl des Inhalationssystems soll sich nach den kognitiven und motorischen Fähigkeiten sowie den Präferenzen des Patienten richten.	Die Auswahl des Inhalationssystems soll sich nach den kognitiven und motorischen Fähigkeiten. den maximal erreichbaren inspiratorischen Fluss sowie den Präferenzen des Patienten richten.	Laube BL et al ERJ 2011 37 1308-1337; D.A. Mahler, Annals of the ATS 2017 und Bibliothekvoll andere Paper	Der Inhalt der Empfehlung wurde ergänzt. Im formalen Konsensfindungsprozess mittels Online-Survey wurde der Ergänzung zugestimmt: Die Auswahl des Inhalationssystems soll sich nach den kognitiven und motorischen Fähigkeiten (u.a. dem inspiratorischen Fluss) sowie den Präferenzen des Patienten richten.
44	4.9	4-56	62	Bei Verschreibung eines Inhalationssystems soll sichergestellt werden, dass der Patient in dessen Gebrauch unterwiesen wurde und die korrekte Handhabung demonstriert und eingeübt hat.		Müsste hier nicht in der Überschrift darauf hingewiesen werden, dass Statements ab 4-56 wieder für Erwachsene und Kinder u. Jugendliche gelten? Vorher wird das Thema Inhalationssysteme und Besonderheiten im Kindesalter behandelt.	Zwischenüberschrift „Besonderheiten des Kindesalters“ entfernt, weil dies bereits in den Empfehlungen gekennzeichnet ist.
45	6.7.2		73	Hausstaubmilben Fehlendes Statement	Es sollte zumindest eine Experteneinschätzung zu dieser Thematik erfolgen.	„Um die Ergebnisse von Murray et al. [197] in die der systematischen Übersichtsarbeit von Arroyave et al. [196] einordnen zu können, wurden die vier eingeschlossenen pädiatrischen Primärstudien genauer analysiert. In drei der vier Studien reduzierte sich die Konzentration der Allergene in der Matratze durch die Intervention. Patientenrelevante Endpunkte verbesserten sich durch die Intervention hingegen nur in zwei der vier ein- geschlossen Primärstudien. [196]“ Was spricht hier gegen eine zumindest „leichtes“ Statement. Aber gar kein Statement ist an dieser Stelle aus unserer Sicht nicht richtig, da die Verminderung der Allergenexposition eine zentrale Forderung ist: 6-15 „Allergenkarenz soll – soweit	Mit Bezug auf Empfehlung 6-15 positioniert sich die Leitliniengruppe im Hintergrundtext, dass milbendichte Matratzenschoner eine Maßnahme darstellen, die zur Allergenreduktion beitragen kann. Im Hintergrundtext wird ergänzt, dass die Studien nur eingeschränkt verwendbar sind, da die Studienpopulation lediglich sensibilisiert ist.

Nr.	Kapitel	Empfehlung	Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung Leitliniengruppe
						möglich –eine der Grundlagen der Behandlung des allergischen Asthmas sein.“ Da werden an anderer Stelle bei viel schwierigerer Datenlage Empfehlungsgrade gegeben! Hier müsste doch zumindest, auch wenn es keine ausreichende Studienlage gibt, eine Expertenmeinung/Erfahrung formuliert werden. Patienten profitieren aus unserer Sicht von solchen Maßnahmen, da wir dazu sehr viele positive Rückmeldungen haben. Durch die Zurückhaltung beim Statement, sind in Zukunft Probleme bei der Erstattung der Encasings durch die gesetzlichen Krankenkassen zu erwarten. In einer DAAB-Befragung von 2013 wurde die Frage: Haben Sie den Eindruck, die Hausstaubmilbenallergie bereitet Ihnen durch Nutzung des Encasings weniger allergische Beschwerden? Wie folgt beantwortet: 101 Teilnehmer Ja: 70,3% Nein: 4,0% Ich weiß nicht: 25,7%	
46	7.2.		78	Wird die Asthmakontrolle durch Komorbiditäten negativ beeinflusst, ist das Hinzuziehen von Fachgruppen, die auf diese Begleiterkrankungen spezialisiert sind, empfehlenswert. Relevante Komorbiditäten sind in der Empfehlung 2-1 aufgelistet. Fachgruppen, die bei Patienten mit Asthma häufiger relevant sind, sind Fachärzte für Hals-Nasen- Ohren-Heilkunde, Fachärzte für psychosomatische Medizin und Psychotherapie, psychologische Psychotherapeuten, Fachärzte für		Stehen psychosomatische/psychologische Komorbiditäten tatsächlich so im Vordergrund, dass Fachärzte für psychosomatische Medizin und Psychotherapie und psychologische Psychotherapeuten direkt hinter den HNO-Fachärzten benannt werden? Gibt es noch weitere Beispiele? Was ist mit Kardiologen?	Keine Änderung. Begründung: Die Aufzählung im Hintergrundtext umfasst alle wichtigen Disziplinen und erfolgt nicht hierarchisiert.

Nr.	Kapitel	Empfehlung	Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung Leitliniengruppe
				Innere Medizin mit dem Schwerpunkt Gastroenterologie und Physio- therapeuten mit dem Schwerpunkt Atemphysiotherapie.			
10	7.3	7-9	78	.. Um sicher zu gehen, dass der Patient das gewünschte System erhält, soll bei „aut-idem“ ein Kreuz gesetzt werden	Soll durch sollte ersetzen und nur 1 Pfeil nach oben	Evidenz reich nicht für soll. Austauschsysteme sind oft gleichartig in der Anwendung. Der Apotheker hat hier eine Kontrollfunktion, die im nächsten Punkt richtig beschreiben ist. Wir müssen auch das Wirtschaftlichkeitsgebot beachten	Keine Änderung. Begründung: In der Empfehlung liegt eine hohe Versorgungsrelevanz. Es muss sichergestellt werden, dass der Patient genau das Inhalationssystem erhält, für das ihm der Arzt die Durchführung erklärt hat.
11	7.4	7-12	80	Diverse Punkte sind genannt	Ergänzen: akut lebensbedrohliche Situation	In diesem Fall dürfen wir nicht einen Therapieerfolg abwarten	Keine Änderung. Begründung: Hier geht es um die Krankenhauseinweisung bei nicht explizit lebensbedrohlichen Situationen. Bei akut lebensbedrohlichen Situationen soll selbstredend eine Notfallversorgung erfolgen. Im Hintergrundtext ist zudem erklärt, dass die Aufzählung der Empfehlung nicht allumfassend ist.
35	Anhang	Patienten- blätter	87	Warum Kortison-Spray wichtig ist	Warum Corticosteroid-Spray wichtig ist	Sprachliche Verbesserung der Patienteninformation	Kortison wurde entweder mit „Spray“, „Inhalation“ oder „zum Inhalieren“ verknüpft. Begründung: Der Begriff Corticosteroid erschwert einem relevanten Anteil der Patienten, das Infoblatt zu verstehen. Die Ergänzung stellt einen Kompromiss dar und macht deutlich, dass mit „Kortison“ nicht das Schlucken von Tabletten und damit von systemischen Corticosteroiden gemeint ist.
27	Anhang	Patienten- blätter	88	Nicht jeder hat eine ausreichend kräftige Atmung. Daher ist ein Pulver-Inhalator für kleinere Kinder oder bei einem Asthma-Anfall nicht geeignet.	Das Statement mit dem Asthmaanfall auch im Haupttext erwähnen		Der Vorschlag wird als letzter Satz auf Seite 60 ergänzt.
14	Anhang	Patienten- blätter	88	Mehrfach Begriff „Kortison-Spray“ (und Verweise dorthin)	Corticosteroid-Spray (Erster Absatz ist umzuschreiben in dem Sinne, dass der Volksmund	Es gibt kein Kortison-Spray, und es ist unangemessen, ein offizielles ärztliches Dokument einem restringierten Sprachcode anzupassen.	siehe Kommentar 35

Nr.	Kapitel	Empfehlung	Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung Leitliniengruppe
					fälschlich oft von „Kortison-Spray“ spricht)	Laien sind durchaus in der Lage und willens, korrekte Begriffe zu verwenden, wenn man ihnen die Chance gibt, sie adäquat kennenzulernen.	

Anhang 17.2 Weitere Änderungen nach der Konsultationsphase

Kapitel	Empfehlung	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung Leitliniengruppe
1.3	-	Bei Kindern und Jugendlichen wurde eine 12-Monats-Prävalenz von 4,1% in der „Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland – Erste Folgebefragung 2009-2012“ (KiGGS Welle 1) errechnet. Im Gegensatz zu Erwachsene waren Jungen häufiger betroffen als Mädchen (4,6% vs. 3,5%) [25]. 25: Robert Koch-Institut (RKI). Asthma bronchiale. Faktenblatt zu KiGGS Welle 1: Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland - Erste Folgebefragung 2009 - 2012. 2014 (Faktenblatt) [cited: 2017-03-06].	Prävalenz aktualisieren.	Ergebnisse der KIGGS Welle 2 veröffentlicht.	Hintergrundtext aktualisiert
1.2	-	Bei Kindern und Jugendlichen liegt aus Sicht der Leitliniengruppe ein schweres Asthma vor, wenn bei sachgerechter und adäquat durchgeführter Therapie zum Erreichen einer guten Asthmakontrolle dauerhaft (> 6 Monate) eine Therapie der Stufe 5 oder 6 (mit mindestens hochdosierten ICS) durchgeführt werden muss oder wenn unter einer adäquat durchgeführten Therapie der Stufe 5 oder 6 keine gute Symptomkontrolle zu erreichen ist.	Hintergrundtext als Statement in Kasten hervorheben und Inhalte modifizieren: Bei Kindern und Jugendlichen liegt ein schweres Asthma vor, wenn bei sachgerechter und adäquat durchgeführter Therapie mit dem Ziel einer guten Asthma-kontrolle dauerhaft (> 6 Monate) eine add-on-Therapie mit einem LAMA oder einem monoklonalen Antikörper erfolgen und/oder eine hohe ICS-Tagesdosis verabreicht werden muss.	Bei diesem Statement handelt es sich um einen Expertenkonsens. Die Vertreter der pädiatrischen Fachgesellschaften formulieren die Definition auf Basis ihrer klinischen Erfahrung.	Der Definition des schweren Asthmas bei Kindern und Jugendlichen wurde in der formalen Konsensfindung mittels Online-Survey zugestimmt.
4.6.1	-	-	Neu: In Therapiestufe 2 ist eine ausschließlich bedarfsorientierte Therapie mit einer ICS/Formoterol-Kombination einer konventionellen ICS-Dauertherapie mit SABA-Inhalationen nur bei Bedarf im	Beim Meeting der American Thoracic Society […] wurden 2 klinisch sehr relevante Studien vorgestellt, Diese Studien zeigen, dass bei Patienten, die bisher nach Stufe 2 behandelt wurden oder zumindest werden sollten (also ICS	Studien methodisch bewertet. Ergebnisse im Hintergrundtext zitiert.

Kapitel	Empfehlung	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung Leitliniengruppe
			Hinblick auf die Symptomkontrolle geringfügig unterlegen, hinsichtlich Prävention von Exazerbationen und anderen Risiken jedoch gleichwertig, bei deutlich niedrigerer langfristiger ICS-Exposition, so dass Raum für individuelle Therapieentscheidungen bleibt. Eine ICS/Formoterol-Bedarfstherapie in Stufe 2 kann Patienten empfohlen werden, die eine ICS-Dauertherapie und damit potentiell verbundene Nebenwirkungen und Risiken und/oder den mit einer regelmäßigen Therapie verbundenen Aufwand höher bewerten als eine maximale Symptomkontrolle.	regelmäßig + SABA bei Bedarf) eine ausschließlich bedarfsorientierte Therapie mit einer Fixkombination aus Budesonid + Formoterol einer konventionellen Therapie (ICS regelmäßig + SABA bei Bedarf) in nahezu allen Aspekten gleichwertig ist. Da die Evidenz bislang lediglich für die Fixkombination aus Budesonid und Formoterol vorliegt und systematische Übersichtsarbeiten noch fehlen, halten wir eine Modifikation des Stufenschemas für noch nicht gerechtfertigt. Zitate: Bateman 2018, O'Byrne 2018, Lazarus 2018, O'Byrne et al. Eur Respir J 50 (3), 2017	
4.6.6	-	-	Neu: Die Indikation zur Therapie mit monoklonalen Antikörpern sollte erst gestellt werden, wenn selbst unter mehrmonatiger maximaler inhalativer antiobstruktiver Therapie mit einem ICS in hoher Dosis, einem langwirkenden ß2-Sympathikomimetikum und einem langwirksamen Anticholinergikum (Tiotropium) keine Asthma-Kontrolle möglich ist.	Formulierung der Empfehlung in Anbetracht des hohen Aufwandes und der hohen mit der Therapie mit Biologika in Stufe 5 verbundenen Kosten {Zitat: Zafari et al. Cost Eff Resour Alloc 16:3, 2018}.	Empfehlungsvorschlag wurde modifiziert zu: Die Indikation zur Therapie mit monoklonalen Antikörpern sollte erst gestellt werden, wenn selbst unter dreimonatiger maximaler inhalativer antiobstruktiver Kombinationstherapie mit einem ICS in Höchstdosis, einem LABA und einem LAMA (Tiotropium) keine Asthmakontrolle erreicht wird. Der Vorschlag wurde in das Abstimmungspaket „ICS-Höchstdosis“ integriert.
4.2.1	Tab 8		- Hochdosis für Erwachsene auf ERS/ATS-Empfehlungen ändern und mittlere Dosis daran anpassen - Da Fluticasonfuroat nicht in der ERS/ATS-Tabelle enthalten ist, soll die Höchstdosis aus der Fachinfo in die Tabelle integriert werden.	Die Definition „schweres Asthma“ der NVL beruht auf der Definition der ERS/ATS und damit auch auf den hohen ICS-Dosierungen gemäß ERS/ATS consensus statement. Diese Definition ist in der NVL relevant für die Therapie der Stufe 5. Werden in der Dosistabelle die niedrigeren GINA-Dosierungen angegeben, wird dadurch bei zu vielen Patienten schweres Asthma diagnostiziert .	Die hohen ICS-Dosierungen für Erwachsene gemäß den ERS/ATS-Empfehlungen wurden als ICS in Höchstdosis neben den hohen Dosierungen der GINA ergänzt. Daraus ergaben sich folgende Änderungen: 1. Zusätzliche Empfehlung: Vor der Therapie mit monoklonalen Antikörpern sollte ICS in Höchstdosis + LABA + LAMA für mind. 3 Monaten gegeben werden. 2. Stufenschema Erwachsene: In Stufe 5 wird vor der Therapieoption mit monoklonalen Antikörpern die Therapieoption ICS in Höchstdosis + LABA + LAMA eingefügt 3. Die Definition des schweren Asthmas (Statement 1-1) basiert auf den Dosierungen nach ERS/ATS und wird entsprechend der Wortwahl der ICS-Vergleichstabelle auf „ICS

Kapitel	Empfehlung	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung Leitliniengruppe
					in Höchstdosis“ angepasst. Diese Änderungen wurden als Paket „ICS-Höchsdosis“ abgestimmt, da sich andernfalls innerhalb der Leitlinie Inkonsistenzen ergeben hätten. Dem Paket „ICS-Höchstdosis“ wurde in der formalen Konsensfindung mittels Online-Survey zugestimmt. (1 Enthaltung aufgrund eines Interessenkonfliktes)

Anhang 18 Kommentare aus der öffentlichen Konsultation, 4. Auflage

ersetzt durch 4. Auflage, Version 1 am

Literatur

1. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Asthma - Langfassung, 2. Auflage. Version 5. 2009 [cited: 2018-09-13]. DOI: 10.6101/AZQ/000163. http://doi.org/10.6101/AZQ/000163.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden. Version 5.0. Köln: IQWiG; 2017. http://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf.
3. Qaseem A, Forland F, Macbeth F, et al. Guidelines International Network: Toward International Standards for Clinical Practice Guidelines. Ann Intern Med 2012; 156(7):525–31. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22473437.
4. Europarat, Verbindung der Schweizer Ärztinnen und Ärzte, Ärztliche Zentralstelle Qualitätssicherung (ÄZQ), et al. Entwicklung einer Methodik für die Ausarbeitung von Leitlinien für optimale medizinische Praxis. Empfehlung Rec (2001)13 des Europarates am 10. Oktober 2001 und Erläuterndes Memorandum. Deutschsprachige Ausgabe. Z Arztl. Fortbild. Qualitatssich. 2002; 96(Suppl III):3–60.
5. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Beurteilungskriterien für Leitlinien in der medizinischen Versorgung - Beschlüsse der Vorstände der Bundesärztekammer und Kassenärztlicher Bundesvereinigung, Juni 1997. Dtsch Arztebl 1997; 94(33):A-2154-5.
6. Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Deutsches Instrument zur methodischen Leitlinien-Bewertung (DELBI). Fassung 2005/2006. Z Arztl Fortbild Qualitatssich 2005; 99(8):468–519.
7. Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Deutsches Instrument zur methodischen Leitlinien-Bewertung (DELBI). Fassung 2005/2006 + Domäne 8. 2008 [cited: 2019-09-05]. http://www.leitlinien.de/mdb/edocs/pdf/literatur/delbi-fassung-2005-2006-domaene-8-2008.pdf.
8. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Das AWMF-Regelwerk Leitlinien. München: Zuckschwerdt; 2012. http://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk.html.
9. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien - Methodenreport, 5. Auflage. Version 1. 2017 [cited: 2019-09-05]. DOI: 10.6101/AZQ/000169. http://doi.org/10.6101/AZQ/000169.
10. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Asthma - Leitlinienreport, 1. Auflage. Version 1.3. 2005 [cited: 2018-09-14]. https://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/asthma/archiv/asthma-report-1-aufl-1.3.pdf.
11. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), et al. Nationale VersorgungsLeitlinie Asthma - Leitlinien-Report, 2. Auflage. Version 2. 2012 [cited: 2018-09-14]. DOI: 10.6101/AZQ/000165. http://doi.org/10.6101/AZQ/000165.
12. Brunsmann F, R G von, K R, et al. Patientenbeteiligung - Diagnosespezifische Erfahrungen einbringen. Dtsch Arztebl 2004; 101(28-29):A-2026-9.
13. Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ). Handbuch Patientenbeteiligung. Beteiligung am Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien. Neukirchen: Make a Book; 2008 (äzq Schriftenreihe; 33). http://www.aezq.de/mdb/edocs/pdf/schriftenreihe/schriftenreihe33.pdf.
14. Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in der Bundesrepublik Deutschland (ZI), Schulz M, Rössel A, et al. Auswertungen zur Diagnostik und Therapie des Asthmas (Präsentation); 2017.
15. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, et al. Development of AMSTAR: A measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. BMC Med Res Methodol 2007; 7:10. DOI: 10.1186/1471-2288-7-10. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17302989.
16. Balshem H, Helfand M, Schunemann HJ, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. J Clin. Epidemiol. 2011; 64(4):401–6. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21208779.
17. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. J Clin. Epidemiol. 2011; 64(4):383–94. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21195583.
18. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. GRADE guidelines 6. Rating the quality of evidence--imprecision: 6. Rating the quality of evidence-imprecision. Journal of clinical epidemiology 2011; 64(12):1283–93. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2011.01.012. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21839614.
19. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. J Clin. Epidemiol. 2011; 64(4):395–400. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21194891.
20. Guyatt GH, Oxman AD, Vist G, et al. GRADE guidelines: 4. Rating the quality of evidence--study limitations (risk of bias). J Clin. Epidemiol. 2011; 64(4):407–15. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21247734.
21. Guyatt GH, Oxman AD, Montori V, et al. GRADE guidelines: 5. Rating the quality of evidence--publication bias. Journal of clinical epidemiology 2011; 64(12):1277–82. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2011.01.011. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21802904.
22. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. GRADE guidelines: 7. Rating the quality of evidence--inconsistency. Journal of clinical epidemiology 2011; 64(12):1294–302. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2011.03.017. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21803546.
23. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. GRADE guidelines: 8. Rating the quality of evidence--indirectness. Journal of clinical epidemiology 2011; 64(12):1303–10. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2011.04.014. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21802903.
24. Guyatt GH, Oxman AD, Sultan S, et al. GRADE guidelines: 9. Rating up the quality of evidence. Journal of clinical epidemiology 2011; 64(12):1311–6. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2011.06.004. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21802902.

ersetzt durch 4. Auflage, Version 1, 2017, September 2020

25. Cochrane Deutschland, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften - Institut für Medizinisches Wissensmanagement. Bewertung des Biasrisikos (Risiko systematischer Fehler) in klinischen Studien: Ein Manual für die Leitlinienerstellung. Version 1.0 vom 04.05.2016. 2016 [cited: 2017-09-15]. www.cochrane.de/de/rob-manual.
26. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, et al. AMSTAR 2: A critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. BMJ (Clinical research ed.) 2017; 358:j4008. DOI: 10.1136/bmj.j4008. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28935701.
27. Cochrane Deutschland, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften - Institut für Medizinisches Wissensmanagement. Bewertung des Biasrisikos (Risiko systematischer Fehler) in klinischen Studien: ein Manual für die Leitlinienerstellung. 2016. http://www.cochrane.de/de/rob-manual; AWMF: http://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk/ll-entwicklung.html.
28. Atkins D, Best D, Briss PA, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. BMJ 2004; 328(7454):1490–7. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15205295.
29. Society for Medical Decision Making. Proposal for clinical algorithm standards. Committee on Standardization of Clinical Algorithms. Med Decis Making 1992; 12(2):149–54. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1573982.
30. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Asthma - Leitlinienreport, 3. Auflage. Version 1. 2018 [cited: 2018-09-21]. DOI: 10.6101/AZQ/000403. https://doi.org/10.6101/AZQ/000403.
31. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Empfehlungen der AWMF zum Umgang mit Interessenkonflikten bei Fachgesellschaften. 2010 [cited: 2017-09-15]. http://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/Werkzeuge/empf-coi.pdf.
32. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). AWMF-Regel für das Leitlinienregister: Erklärung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten bei Leitlinienvorhaben. Version 2.3. Betaversion für Praxistest. 2016 [cited: 2017-08-02]. http://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/Werkzeuge/20160630_AWMF-Regel_Interessenkonflikte_V2.3_Betaversionf.pdf.
33. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) - Ad hoc Kommission „Gemeinsam Klug Entscheiden“. Manual Entwicklung von Empfehlungen im Rahmen der Initiative Gemeinsam Klug Entscheiden. Version 1.1. 2016 [cited: 2018-08-15]. http://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Medizinische_Versorgung/GKE/Manual_GKE_AWMF_V1-1.pdf.
34. Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin (DNEbM). Gute Praxis Gesundheitsinformation. Ein Positionspapier des Deutschen Netzwerks Evidenzbasierte Medizin. Version 2.0. 2016 [cited: 2019-09-05]. https://www.ebm-netzwerk.de/de/medien/pdf/gpgi_2_20160721.pdf.
35. Chauhan BF, Chartrand C, Ducharme FM. Intermittent versus daily inhaled corticosteroids for persistent asthma in children and adults. Cochrane Database Syst Rev 2013; 2:CD009611. DOI: 10.1002/14651858.CD009611.pub3. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23450606.
36. Kuethe MC, Vaessen-Verberne AA, Elbers RG, et al. Nurse versus physician-led care for the management of asthma. Cochrane Database Syst Rev 2013; 2:CD009296. DOI: 10.1002/14651858.CD009296.pub2. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23450599.
37. Ducharme FM, Ni CM, Greenstone I, et al. Addition of long-acting beta2-agonists to inhaled corticosteroids versus same dose inhaled corticosteroids for chronic asthma in adults and children. Cochrane Database Syst Rev 2010(5):CD005535. DOI: 10.1002/14651858.CD005535.pub2. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20464739.
38. Chauhan BF, Ducharme FM. Addition to inhaled corticosteroids of long-acting beta2-agonists versus anti-leukotrienes for chronic asthma. Cochrane Database Syst Rev 2014; 1:CD003137. DOI: 10.1002/14651858.CD003137.pub5. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24459050.
39. Chauhan BF, Chartrand C, Ni CM, et al. Addition of long-acting beta2-agonists to inhaled corticosteroids for chronic asthma in children. Cochrane Database Syst Rev 2015; 11:CD007949. DOI: 10.1002/14651858.CD007949.pub2. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26594816.
40. Kew KM, Evans DJ, Allison DE, et al. Long-acting muscarinic antagonists (LAMA) added to inhaled corticosteroids (ICS) versus addition of long-acting beta2-agonists (LABA) for adults with asthma. Cochrane Database Syst Rev 2015; 6:CD011438. DOI: 10.1002/14651858.CD011438.pub2. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26031392.
41. Levenson M. Long-Acting Beta-Agonists and Adverse Asthma Events Meta-Analysis. Statistical Briefing Package for Joint Meeting of the Pulmonary-Allergy Drugs Advisory Committee, Drug Safety and Risk Management Advisory Committee and Pediatric Advisory committee on December 10-11, 2008. 2008 [cited: 2017-09-19]. http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/08/briefing/2008-4398b1-01-FDA.pdf.
42. Food and Drug Administration (FDA). FDA Drug Safety Communication: New safety requirements for long-acting inhaled asthma medications called Long-Acting Beta-Agonists (LABAs). 2010 [cited: 2018-08-30].
43. Normansell R, Kew KM, Mathioudakis AG. Interventions to improve inhaler technique for people with asthma. Cochrane Database Syst Rev 2017; 3:CD012286. DOI: 10.1002/14651858.CD012286.pub2. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28288272.
44. Gillette C, Rockich-Winston N, Kuhn JA, et al. Inhaler Technique in Children With Asthma: A Systematic Review. Acad Pediatr 2016; 16(7):605–15. DOI: 10.1016/j.acap.2016.04.006. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27130811.
45. Doyle S, Lloyd A, Williams A, et al. What happens to patients who have their asthma device switched without their consent? Prim Care Respir J 2010; 19(2):131–9. DOI: 10.4104/pcrj.2010.00009. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20174771.
46. Thomas M, Price D, Chrystyn H, et al. Inhaled corticosteroids for asthma: Impact of practice level device switching on asthma control. BMC Pulm Med 2009; 9:1. DOI: 10.1186/1471-2466-9-1. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19121204.

ersetzt durch Version 4.0, Version 1 am 7. September 2020

47. Ekberg-Jansson A, Svenningsson I, Ragdell P, et al. Budesonide inhaler device switch patterns in an asthma population in Swedish clinical practice (ASSURE). Int J Clin Pract 2015; 69(10):1171–8. DOI: 10.1111/ijcp.12685. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26234385.

48. Wang Z, May SM, Charoenlap S, et al. Effects of secondhand smoke exposure on asthma morbidity and health care utilization in children: A systematic review and meta-analysis. Ann Allergy Asthma Immunol. 2015; 115(5):396–401. DOI: 10.1016/j.anai.2015.08.005. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26411971.

49. Frazer K, Callinan JE, McHugh J, et al. Legislative smoking bans for reducing harms from secondhand smoke exposure, smoking prevalence and tobacco consumption. Cochrane Database Syst Rev 2016; 2:CD005992. DOI: 10.1002/14651858.CD005992.pub3. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26842828.

50. Been JV, Nurmatov UB, Cox B, et al. Effect of smoke-free legislation on perinatal and child health: A systematic review and meta-analysis. Lancet 2014; 383(9928):1549–60. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60082-9. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24680633.

51. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN), Deutsche Gesellschaft für Suchtforschung und Suchttherapie (DG-Sucht), et al. S3-Leitlinie "Screening, Diagnostik und Behandlung des schädlichen und abhängigen Tabakkonsums". AWMF-Register Nr. 076-006. (Stand: 09.02.2015). 2014 [cited: 2018-09-13]. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/076-006l_S3_Tabak_2015-02.pdf.

52. Powell C, Milan SJ, Dwan K, et al. Mepolizumab versus placebo for asthma. Cochrane Database Syst Rev 2015; 7:CD010834. DOI: 10.1002/14651858.CD010834.pub2. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26214266.

53. Rodrigo GJ, Castro-Rodriguez JA. Tiotropium for the treatment of adolescents with moderate to severe symptomatic asthma: A systematic review with meta-analysis. Ann Allergy Asthma Immunol. 2015; 115(3):211–6. DOI: 10.1016/j.anai.2015.06.029. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26231467.

54. Normansell R, Kew KM, Bridgman AL. Sublingual immunotherapy for asthma. Cochrane Database Syst Rev 2015; 8:CD011293. DOI: 10.1002/14651858.CD011293.pub2. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26315994.

ersetzt durch 4. Auflage, Version 1 am 7. September 2020