

Diplomarbeit

**Asthma bronchiale im Kindesalter
Pathogenese, klinische Präsentation und aktuelle
Therapierichtlinien im internationalen Vergleich**

eingereicht von

Georg Pippan

Geb. Dat. 31.07.1984

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Abteilung für Kinder- und Jugendheilkunde des LKH Leoben

unter der Anleitung von

Univ.-Prof. Prim. Dr.med.univ. Kerbl Reinhold

Ort, Datum

(Unterschrift)

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am

Unterschrift

Gleichheitsgrundsatz

Aus Gründen der Lesbarkeit wird in der vorliegenden Arbeit das generische Maskulinum verwendet. Es wird ausdrücklich darauf hingewiesen, dass sowohl männliche wie auch weibliche Personen gleichermaßen eingeschlossen sind.

Danksagungen

Ich bedanke mich bei Herrn Univ.-Prof. Prim. Dr.med.univ. Kerbl Reinhold für die Betreuung meiner Diplomarbeit. Herzlichen Dank für die Unterstützung und Korrektur.

Besonderer Dank gebührt meiner Familie, insbesondere meinen Eltern sowie meiner Freundin, die mich während meines Studiums immer unterstützt und mir stets Rückhalt gegeben haben. Für alles das und für so vieles mehr bin ich euch zutiefst dankbar.

Zusammenfassung

Asthma bronchiale stellt eine Sonderform der obstruktiven Atemwegserkrankungen dar und gilt als die häufigste chronische Erkrankung im Kindesalter. Es besteht jedoch keine einheitliche und allgemein akzeptierte Krankheitsdefinition. Die zugrundeliegenden pathogenetischen Mechanismen sind nicht gänzlich geklärt. Die mit der Entwicklung und klinischen Ausprägung der Erkrankung assoziierten Risikofaktoren werden kontrovers diskutiert. Eine kritische Auseinandersetzung mit dieser Thematik gibt Einblick in die Komplexität und Heterogenität von Asthma bronchiale im Kindes- und Jugendalter.

Die Therapierichtlinien der deutschsprachigen Länder Österreich, Deutschland und Schweiz und die internationale Behandlungsrichtlinie der *Global Initiative for Asthma* (GINA) werden einander gegenübergestellt und vergleichend analysiert. Es werden die jeweiligen Abweichungen aufgezeigt und die unterschiedlichen Standpunkte der Autoren diskutiert. Der primäre Fokus liegt in der vergleichenden Betrachtung der Empfehlungen bezüglich des stufentherapeutischen Vorgehens.

Die dabei beobachteten Unterschiede erklären sich am ehesten dadurch, dass "Asthma bronchiale" vermutlich keine singuläre Krankheitsentität darstellt, und daher die unterschiedlichen Therapieoptionen auch unterschiedlich gewertet werden. Die Betrachtung von Asthma bronchiale als "syndromales Erkrankungsbild" mit unterschiedlichen endotypischen und phänotypischen Ausprägungen wird zukünftig möglicherweise zu vermehrt individuell "maßgeschneiderten" Therapiekonzepten führen.

Abstract

Asthma represents a special type of obstructive airway diseases and it is regarded as the commonest chronic disease in childhood. There is no uniform and generally accepted definition of the disease. The underlying pathophysiological mechanisms are not totally clear. The risk factors associated with the development and the clinical expression of the disease are subjects of controversial discussion. A critical view on this issue is providing insight into the complexity and heterogeneity of asthma in childhood and adolescence.

The therapeutic guidelines from the three German-speaking countries Austria, Germany and Switzerland and the international guideline from the *Global Initiative for Asthma* (GINA) are getting compared and analysed. It is the aim to point out the different approaches to discuss the authors' distinct viewpoints later. The focus is on the comparative analysis of the different recommendations in special regard to the step-wise therapeutic concept.

The thereby observed variations can be explained most likely by the assumption that "bronchial asthma" is probably not a singular disease entity and therefore the therapeutic options should be assessed differently. The more recent view that asthma represents a "syndromal disorder" with different endotypes and phenotypes could perhaps lead to more individualized therapeutic concepts in the future.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	ii
Zusammenfassung	iii
Abstract.....	iv
Inhaltsverzeichnis	v
Glossar und Abkürzungen	viii
Abbildungsverzeichnis	x
Tabellenverzeichnis	xi
1 Einleitung	1
1.1 <i>Aufbau und Zielsetzung der vorliegenden Arbeit</i>	1
1.1.1 Vergleich nationaler und internationaler Therapierichtlinien.....	2
1.2 <i>Definition</i>	3
1.2.1 Besonderheiten von Asthma bronchiale im Kindesalter mit Berücksichtigung der frühkindlichen Krankheitsmanifestation	4
2 Risikofaktoren für die Entstehung und die klinische Ausprägung des Asthma bronchiale	5
2.1 <i>Genetik</i>	6
2.2 <i>Atopie, Allergie und Allergenexposition</i>	7
2.2.1 Allergenexposition	9
2.2.2 Atopischer Marsch	9
2.3 <i>Infekte</i>	10
2.3.1 Assoziation von RSV-Infektionen und Asthma bronchiale.....	11
2.3.2 Die Rolle von HRV-Infektionen bei Asthma bronchiale	11
2.3.3 Hygiene-Hypothese	13
2.4 <i>Exposition gegenüber Tabakrauch</i>	13
2.5 <i>Geschlecht</i>	16
2.6 <i>Frühgeburtlichkeit und Geburtsgewicht</i>	16
2.7 <i>Ernährung und Gewicht</i>	17

2.8	<i>Stillen</i>	18
2.9	<i>Luftschadstoffe</i>	19
2.10	<i>Gastroösophagealer Reflux</i>	19
3	Pathogenese	19
4	Diagnostik	21
4.1	<i>Anamnese</i>	21
4.2	<i>Körperliche Untersuchung</i>	22
4.3	<i>Lungenfunktionsprüfung</i>	23
4.3.1	<i>Spirometrie</i>	24
4.3.2	<i>Reversibilitätstest</i>	25
4.3.3	<i>Nachweis einer bronchialen Hyperreagibilität</i>	25
4.3.4	<i>PEF-Messung</i>	27
4.3.5	<i>Übersichtsdarstellung der Diagnosekriterien bei der Lungenfunktionsuntersuchung</i>	27
4.4	<i>Allergiediagnostik</i>	28
4.4.1	<i>Allergologische Diagnostik in der frühen Kindheit als Prädiktor für ein späteres Asthma bronchiale</i>	29
4.5	<i>Röntgen</i>	30
4.6	<i>Biomarker</i>	30
4.6.1	<i>Bestimmung des exhalieren Stickstoffmonoxids (FeNO)</i>	31
4.7	<i>Differentialdiagnosen</i>	36
4.8	<i>Diagnosealgorithmus</i>	37
4.9	<i>Schweregradeinteilung</i>	38
5	Therapie	39
5.1	<i>Medikamentöse Therapie</i>	39
5.1.1	<i>β-Sympathomimetika</i>	41
5.1.2	<i>Anticholinergika</i>	43

5.1.3	Xanthine/Theophyllin	44
5.1.4	Glukokortikoide.....	46
5.1.5	Leukotrien-Antagonisten.....	53
5.1.6	Mastzellstabilisatoren.....	55
5.1.7	Anti-IgE-Antikörper	56
5.1.8	Weitere Möglichkeiten und potenzielle zukünftige Alternativen in der medikamentösen Therapie.....	57
5.2	<i>Aspekte der Inhalationstherapie</i>	58
5.3	<i>Therapieadhärenz</i>	60
6	Leitlinienvergleich bezüglich des stufentherapeutischen Vorgehens	62
6.1	<i>Asthmakontrolle</i>	62
6.2	<i>Übersichtsdarstellung des stufentherapeutischen Vorgehens</i>	65
6.3	<i>Stufe 1</i>	66
6.4	<i>Stufe 2</i>	66
6.5	<i>Stufe 3</i>	68
6.5.1	Sicherheitsdiskussion LABA	69
6.5.2	Empfehlungen der jeweiligen Leitlinienautoren zum therapeutischen Vorgehen auf Stufe 3	70
6.5.3	Aspekte der vergleichenden Betrachtung verschiedener Therapieoptionen auf Stufe 3.....	73
6.6	<i>Stufe 4 und 5</i>	77
6.7	<i>Therapiedeeskalation</i>	78
7	Conclusio	78
	Anhang	80
	Literaturverzeichnis.....	82

Glossar und Abkürzungen

BHR	bronchiale Hyperreagibilität
BMI	body mass index
CysLT	Cysteinyl-Leukotriene
cAMP	zyklisches Adenosinmonophosphat
DPI	dry powder inhaler
DNCG	Dinatriumcromoglykat
ELISA	enzym-linked immunosorbent assay
FVC	forcierte Vitalkapazität
FEV1	Einsekundenkapazität
FeNO	fraktioniertes exhalierendes Stickstoffmonoxid
GM-CSF	granulocyte macrophage colony-stimulating factor
HFA-BDP	Hydrofluoroalcan-Beclomethason-Dipropionat
HRV	human rhinovirus
Ig (E)	Immunglobulin (E)
IL-(4)	Interleukin (4)
ICS	inhalativ verabreichtes Glukokortikoid
KI (CI)	Konfidenzintervall
LABA	long acting beta agonist
LTRA	Leukotrienrezeptorantagonist
MEF ₅₀	Maximal Expiratory Flow at 50% of FVC
NO	Stickstoffmonoxid
NF-κB	Nukleus Faktor- κB
OR	Odds ratio
pMDI	pressurized metered dose inhaler
PC ₂₀	Provocative dose of methacholine required to produce a 20% fall in FEV1
PEF	peak expiratory flow
RABA	rapid acting beta agonist
RAST	radio immuno sorbent test
RR	relatives Risiko
RSV	respiratory syncytial virus
SABA	short acting beta agonist

SCS	systemisch verabreichtes Glukokortikoid
SNP	single nucleotide polymorphism
TNF α	tumor necrosis factor α

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1. Assoziation von Atopie, Asthma und BHR im Schulalter, übernommen und reproduziert aus (Silverman 2002).	8
Abbildung 2. Schlüsselsymptome bei Asthma bronchiale	22
Abbildung 3. Schematische Dosis-Wirkungskurven bei Provokation mittels Methacholin bei unterschiedlichen Schweregraden von Asthma bronchiale bzw. gesunden („Normal“) Probanden (Roukema et al. 2012)	26
Abbildung 4. Lungenfunktionsanalytische Kriterien zur Diagnosesicherung von Asthma bronchiale bei Kindern und Jugendlichen. Tabelle übernommen und reproduziert nach <i>Nationale VersorgungsLeitlinie Asthma</i> (Bundesärztekammer (BÄK) 2011).	28
Abbildung 5. Vorschlag eines Algorithmus` zur Interpretation exhalierter NO-Werte. Die Abbildung stammt von <i>Barker</i> und wurde übernommen (Barker 2011).	33
Abbildung 6. Differenzialdiagnosen. Übernommen und modifiziert nach (Götz et al. 2006; Schweizerische Arbeitsgruppe für Pädiatrische Pneumologie (SGPP) 2009).	36
Abbildung 7. Diagnosealgorithmus der <i>österreichischen Leitlinie zur Behandlung des Asthma bronchiale bei Kindern und Jugendlichen</i> nach (Riedler et al. 2008).	37
Abbildung 8. Übersichtsdarstellung antiasthmatischer Therapeutika mit Berücksichtigung ihres vorrangigen Wirkspektrums. Übernommen, reproduziert und modifiziert aus <i>Reinhardt-Therapie der Krankheiten im Kindes- und Jugendalter</i> (Reinhardt 2007)	40
Abbildung 9. Äquivalenzdosen kuzrwirksamer β_2 -Agonisten. Daten übernommen von <i>Silverman</i> (Silverman 2002).	42
Abbildung 10. Modell der Dosis-Wirkungs-Beziehung inhalativer Glukokortikoide bei unterschiedlicher Tagesdosierung. Übernommen von <i>Brand</i> (Brand 2001).	48
Abbildung 11. Stufenschema-Asthma bronchiale ab Schulalter: Vergleich internationaler und nationaler Leitlinien.	65

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1. Effekte des elterlichen Rauchens auf die respiratorische Gesundheitssituation des Kindes, übernommen von (Silverman 2002)	15
Tabelle 2. Altersabhängige Empfehlung in der Auswahl des Inhalationssystems. Übernommen und reproduziert von <i>Global Initiativ for Asthma</i> (GINA - the Global Initiative for Asthma 2011)	59
Tabelle 3. Asthmakontrolle nach <i>Global Initiativ for Asthma</i> (GINA - the Global Initiative for Asthma 2011).....	63
Tabelle 4. Asthmakontrolle nach <i>NVL-Asthma</i> (Bundesärztekammer (BÄK) 2011).....	63
Tabelle 5. Asthmakontrolle nach den <i>Leitlinien der österreichischen Gesellschaft für Pneumologie</i> (Riedler et al. 2008).....	63
Tabelle 6. . Evidenzgradklassifizierung <i>GINA –Global Initiativ for Asthma</i> (GINA - the Global Initiative for Asthma 2011) und CH- schweizerische Empfehlung zur Behandlung der obstruktiven Atemwegserkrankungen im Kindesalter (Schweizerische Arbeitsgruppe für Pädiatrische Pneumologie (SGPP) 2009).	80
Tabelle 7. Evidenzgradklassifizierung verwendet in <i>NVL-Asthma</i> (Bundesärztekammer (BÄK) 2011) in Anlehnung an die Klassifizierung nach <i>British Thoracic Society</i> (British Thoracic Society 2008).....	80
Tabelle 8. Evidenzgradklassifizierung verwendet in den österreichischen Leilinen zur Behandlung des Asthma bronchiale bei Kindern und Jugendlichen (Riedler et al. 2008), (Laut Autoren in Anlehnung an Evidenzgrade nach WHO)	80
Tabelle 9. Tagesdosen verschiedener ICS (Angaben in µg). Übernommen von <i>NVL-Asthma</i> (Bundesärztekammer (BÄK) 2011) und <i>Global Initiativ for Asthma</i> (GINA - the Global Initiative for Asthma 2011).	81

1 Einleitung

Asthma bronchiale zählt zu den häufigsten chronische Erkrankungen des Kindesalters, wobei eine große Variabilität in der weltweiten Prävalenz vorliegt (Patel et al. 2008). Die Häufigkeit der Erkrankung mit ihrem beachtlichen Einfluss auf die Lebensqualität der betroffenen Patienten und deren Familien sowie die mit Asthma bronchiale verbundene ökonomische Belastung stellen große Herausforderungen an das Gesundheitssystem dar (Gilchrist und Lenney 2012).

Die zugrundeliegenden pathogenetischen Mechanismen sind nicht eindeutig geklärt und werden kontrovers diskutiert. Die Heterogenität und die Komplexität der Erkrankung spiegeln sich unter anderem in den vorliegenden Studienergebnissen bezüglich der mit Asthma bronchiale assoziierten Risikofaktoren wieder.

Eine Vielzahl evidenzbasierter nationaler und internationaler Empfehlungsschreiben bezüglich der Diagnostik und Therapie von Asthma bronchiale im Kindes- und Jugendalter liegt vor, wobei teilweise unterschiedliche Standpunkte bezüglich der präferenziellen Behandlungsstrategie vertreten werden.

1.1 Aufbau und Zielsetzung der vorliegenden Arbeit

In einem vorangestellten Teil dieser Arbeit erfolgt eine kritische Auseinandersetzung mit diversen Risikofaktoren, welche sowohl mit der Entstehung als auch mit der klinischen Ausprägung von Asthma bronchiale im Kindesalter assoziiert werden. Diese Darstellung gibt einen Einblick in die kontrovers geführte Diskussion bezüglich zugrundeliegender pathogenetischer Mechanismen und verdeutlicht die Komplexität und Heterogenität dieser Erkrankung. Die Darstellung bezüglich der diagnostischen Herangehensweise hält sich an Empfehlungen diverser nationaler und internationaler Leitlinien. Die für das Kindesalter charakteristischen diagnostischen Herausforderungen werden aufgezeigt und die teilweise unterschiedlichen Standpunkte der jeweiligen Leitlinienautoren berücksichtigt. Das medikamentöse Spektrum in der Behandlung von Asthma bronchiale wird als Grundlage der vergleichenden Betrachtung und Interpretation nationaler und internationaler Therapierichtlinien ausführlich dargestellt und diskutiert.

1.1.1 Vergleich nationaler und internationaler Therapierichtlinien

Im direkten Vergleich werden die Leitlinien der *Global Initiative for Asthma* (GINA - the Global Initiative for Asthma 2011) als Vertreter einer Leitlinie mit dem Anspruch eines internationalen Geltungsbereiches, den *österreichischen Leitlinien zur Behandlung von Asthma bronchiale im Kindes- und Jugendalter* (Riedler et al. 2008), der *deutschen Versorgungsleitlinie (NVL-Asthma, nationale Versorgungsleitlinie Asthma)* (Bundesärztekammer (BÄK) 2011) und der *schweizerischen Empfehlung für die Behandlung der obstruktiven Atemwegserkrankungen im Kindesalter* (Schweizerische Arbeitsgruppe für Pädiatrische Pneumologie (SGPP) 2009) gegenübergestellt.

Es werden die jeweiligen Abweichungen aufgezeigt und die unterschiedlichen Standpunkte der Autoren diskutiert. Zusätzlich erfolgt eine kritische Auseinandersetzung mit der zugrundeliegenden Datenlage. Wenngleich auch diverse Abweichungen in den Empfehlungen bezüglich der diagnostischen Herangehensweise aufgezeigt und diskutiert werden, liegt der primäre Fokus in der vergleichenden Betrachtung der Empfehlungen bezüglich des stufentherapeutischen Vorgehens.

Hinsichtlich der für diesen Vergleich ausgewählten Leitlinien muss berücksichtigt werden, dass sowohl die *Global Initiative for Asthma* (GINA) als auch ein österreichisches Autorenteam (Götz et al. 2006) ein eigenständiges Empfehlungsschreiben für das diagnostische und therapeutische Vorgehen in Bezug auf Asthma bronchiale bei Kindern im Vorschulalter publiziert haben (GINA - the Global Initiative for Asthma 2009; Götz et al. 2006). Eine detaillierte Auseinandersetzung in Hinblick auf die besondere Herausforderung des diagnostischen und therapeutischen Vorgehens im Vorschulalter sowie eine vergleichende Betrachtung der für diese Altersklasse publizierten Empfehlungsschreiben sind nicht explizit Teil dieser Arbeit.

Ein allgemeiner Grundgedanke sollte bei der Betrachtung und Interpretation von Leitlinien zusätzlich stets berücksichtigt werden. Es ist klar hervorzuheben, dass die ausgesprochenen Empfehlungen nicht als Richtlinien im Sinne einer Regelung des Handelns oder Unterlassens verstanden werden dürfen (Bundesärztekammer (BÄK) 2011). Leitlinien stellen eine evidenzbasierte Entscheidungshilfe für die klinische Praxis dar, gehen auf regionale oder internationale Rahmenbedingungen ein und versuchen somit zur Optimierung der allgemeinen Versorgung beizutragen (Bundesärztekammer (BÄK) 2011).

1.2 Definition

Die beachtliche Heterogenität des Erkrankungsbildes mit den unterschiedlichen phänotypischen Ausprägungen und den zugrundeliegenden pathogenetischen und pathophysiologischen Mechanismen erschweren die Formulierung einer einheitlichen und allgemein gültigen Definition von Asthma bronchiale (Reinhardt 2007). Die *Global Initiative for Asthma* (GINA - the Global Initiative for Asthma 2011) spricht sich in der Definition der Erkrankung für eine deskriptive Herangehensweise, basierend auf den funktionellen Konsequenzen der Atemwegsinflammation, aus.

„Asthma stellt eine chronisch entzündliche Erkrankung der Atemwege dar, bei welcher eine Vielzahl an unterschiedlichen Zellen und zellulären Elementen/Mediatoren beteiligt ist. Die chronische Entzündung ist vergesellschaftet mit einer Atemwegshyperreagibilität, welche zu rekurrierenden Episoden von wheezing (giemende und pfeifende Atemgeräusche), Atemnot, Brustenge und Husten, vor allem nachts und in den frühen Morgenstunden, führen kann. Diese Episoden gehen üblicherweise mit einer variabel ausgeprägten Atemflussobstruktion einher, welche entweder spontan oder nach Medikamenteneinnahme reversibel ist.“ (GINA - the Global Initiative for Asthma 2011).

In den unterschiedlich formulierten Definitionen von Asthma bronchiale stellen die chronische Entzündung der Atemwege, die rezidivierende und variable Atemwegsobstruktion und die bronchiale Hyperreagibilität die Hauptcharakteristika der Erkrankung dar.

Das zelluläre entzündliche Erscheinungsbild ist vielfältig, jedoch vorwiegend geprägt von einer erhöhten Anzahl an Eosinophilen, Mastzellen, Lymphozyten, Makrophagen und dendritischen Zellen sowie fallweise Neutrophilen. Eine Vielzahl an strukturellen Zellen der Atemwege, wie epitheliale Zellen, glatte Muskelzellen, Endothelzellen und Fibroblasten sowie nervale Strukturen sind ebenfalls maßgeblich an pathogenetischen und pathophysiologischen Prozessen beteiligt (GINA - the Global Initiative for Asthma 2011). Die chronische Entzündung ist in der Regel mit einer bronchialen Hyperreagibilität vergesellschaftet, welche durch eine übermäßige bronchokonstriktorische Antwort auf diverse unspezifische Reize charakterisiert ist.

Eine Vielzahl exogener (Allergene, Viren, Kältereize, Tabakrauch bzw. diverse andere Irritantien) und endogener (körperliche Anstrengung, Stress, etc.) Einflüsse können als

Triggerfaktoren des entzündlichen Prozesses und der vor allem bronchokonstriktorisch geprägten Symptomatik verstanden werden. Die Kontraktion der Bronchialmuskulatur, die ödematöse Schleimhaut und die muköse Hypersekretion führen zur Atemwegsobstruktion, welche aufgrund der expiratorisch enger werdenden intrathorakalen Atemwege zusätzlich verstärkt wird. Strukturelle Veränderung, wie die Hyperplasie und Hypertrophie glatter Bronchialmuskelzellen, eine gesteigerte Vaskularisation und die Verdickung der Basalmembran sowie eine subepitheliale Fibrosierung können bei Asthma bronchiale ebenfalls beobachtet werden (Papadopoulos et al. 2012; Lentze et al. 2007).

Das Hauptproblem ergibt sich jedoch durch die Tatsache, dass keines dieser Charakteristika spezifisch für Asthma bronchiale ist bzw. konstant bei allen Patienten vorliegt (Wahn U. et al. 2005).

1.2.1 Besonderheiten von Asthma bronchiale im Kindesalter mit Berücksichtigung der frühkindlichen Krankheitsmanifestation

Die beachtliche Variabilität im inter- und intraindividuellen Krankheitsverlauf bzw. die Schwierigkeit in der ätiologischen Abgrenzung obstruktiver Atemwegsepisoden in Hinblick auf die Fragestellung, welche dieser klinischen Erscheinungsformen „wirkliches“ Asthma repräsentiert, stellen große Herausforderungen in der klinischen Praxis dar. Schwierigkeiten in der diagnostischen Herangehensweise ergeben sich einerseits durch das Fehlen eines konsistenten diagnosesichernden Kriteriums, andererseits durch die stark altersabhängige Anwendbarkeit und Verwertbarkeit apparativer diagnostischer Mittel. Die Variabilität im therapeutischen Ansprechen und die teilweise schwache Evidenz in Hinblick auf Fragen bezüglich optimaler medikamentöser Behandlungsstrategien stellen weitere Herausforderungen des kindlichen Asthma bronchiale dar.

Wenngleich Asthma bronchiale in jeder Altersgruppe neu auftreten kann, zeigt sich mehrheitlich ein Erkrankungsbeginn in der frühen Kindheit (Papadopoulos et al. 2012). Besondere diagnostische Schwierigkeiten ergeben sich in den ersten Lebensjahren in der Beurteilung obstruktiver Atemwegsepisoden in Hinblick auf deren Assoziation mit Asthma bronchiale. „Wheezing“ als Leitsymptom der Atemwegsobstruktion steht im Fokus verschiedenster phänotypischer Klassifizierungen (Martinez FD et al. 1995; Henderson et al. 2008), welche mit unterschiedlichem Risiko für Asthma bronchiale assoziiert werden.

Die Verwertbarkeit solcher Klassifizierungen in der täglichen klinischen Praxis gestaltet sich jedoch vielfach problematisch. Anlässlich dieser Problematik publizierte die *European Respiratory Society* (Brand et al. 2008) ein Empfehlungsschreiben bezüglich der Diagnose und Behandlung von „wheezing“ Erkrankungen im Vorschulalter. Die Autoren distanzieren sich hier in der diagnostischen Bezeichnung vom Begriff Asthma bronchiale und empfehlen die Unterscheidung in zwei spezifische „wheezing“ Phänotypen (*episodic viral wheeze* und *multiple trigger wheeze*). Jedoch wird auch diese Herangehensweise aktuell stark kritisiert (vgl. Castro-Rodriguez et al. 2012) und es bleibt somit fraglich, ob sich diese Klassifizierung in der klinischen Praxis etablieren wird.

Insgesamt betrachtet besteht kein allgemeiner Konsens bezüglich des optimalen Managements von „wheezing“ Erkrankungen bzw. Asthma bronchiale im Vorschulalter (vgl. GINA - the Global Initiative for Asthma 2009; Bacharier L.B. et al. 2008; Brand et al. 2008). Im Vergleich dazu können die Empfehlungen bezüglich Diagnostik und Therapie von Asthma bronchiale bei Patienten ab dem Schulalter als einheitlicher bezeichnet werden, wenngleich auch hier unterschiedliche Standpunkte bezüglich der präferenziellen Behandlungsstrategie vertreten werden.

2 Risikofaktoren für die Entstehung und die klinische Ausprägung des Asthma bronchiale

In dem folgenden Kapitel wird eine Vielzahl an Faktoren, welche einen entscheidenden Einfluss auf die Entstehung bzw. die Entwicklung des Krankheitsbildes haben, näher behandelt. Den angeführten Faktoren werden unterschiedliche Wertigkeiten und Bedeutungen in der Krankheitsentstehung und in der jeweiligen Ausprägung des Krankheitsbildes zugesprochen.

Es ist mittlerweile anerkannt, dass ein komplexes Zusammenspiel von multiplen genetischen Faktoren und diversen Umwelteinflüssen für die Entstehung und Ausprägung von Asthma bronchiale verantwortlich ist. Diese Interaktionen verdeutlichen auch die Komplexität einer differenzierten Betrachtung einzelner Risikofaktoren.

2.1 Genetik

Aus epidemiologischen Studien geht klar hervor, dass Asthma eindeutig eine familiäre Häufung aufweist. Das Risiko eines Kindes, an Asthma bronchiale zu erkranken, steigt laut *Albert et al.* (Albert et al. 2008) um 50-100 Prozent, wenn ein Elternteil an Asthma bronchiale leidet. Dieses Risiko scheint zusätzlich stärker ausgeprägt zu sein, wenn mütterlicherseits ein diagnostiziertes Asthma vorliegt.

Bei der Untersuchung dieser hereditären Komponente liegt der Fokus auf Genen, welche mit Atopie, bronchialer Hyperreagibilität und bestimmten Entzündungsmechanismen in Verbindung gebracht werden (Lentze et al. 2007).

Genomweite Screeninguntersuchungen, positionale Klonierungsansätze und Untersuchungen von Polymorphismen von Kandidatengen konnten eine Vielzahl an Asthma- und Atopie-assoziierten Genen identifizieren. Als Kandidatengene werden jene Gene bezeichnet, die beispielsweise regulatorische Funktionen in der IgE-Produktion, der Zytokin-Ausschüttung und der Proliferation und Reifung allergischer Effektorzellen übernehmen (Wahn U. et al. 2005; Munthe-Kaas et al. 2012).

Da eine detaillierte Betrachtung dieser Thematik den Rahmen dieser Arbeit sprengen würde, werden exemplarisch nur einige dieser Suszeptibilitätsgene für Asthma angeführt:

- *Interleukin-4(IL-4)*: Interleukin 4 übernimmt wichtige Funktionen in der IgE-Produktion. Ein bestimmtes Allel (-589T) wird mit hohen Serum-IgE-Spiegel, reduziertem FEV₁ und der Asthmaschwere in Verbindung gebracht (Silverman 2002).
- *ADAM33-Gen* (a disintegrin and metalloprotease-gen): Es besteht die Hypothese, dass dieses Gen wichtige Funktionen in der Lungenentwicklung und bei Prozessen des Atemwegs-Remodelling übernimmt. SNPs (single nucleotide polymorphisms) dieses Gens werden mit dem Schweregrad der Erkrankung und einer Progredienz der Abnahme des FEV₁ bei Patienten mit Asthma in Verbindung gebracht (Munthe-Kaas et al. 2012).

- *TNF α -Gen*: Der Tumor-Nekrose-Faktor α stellt einen zentralen Mediator in Entzündungsprozessen dar. Ein sogenannter A-308 Promotor Polymorphismus wird mit kindlichem Asthma assoziiert (Silverman 2002).
- *CD14, C-159T*: Dieses Gen spielt in der Differenzierung in eine überwiegende Th1 oder Th2- Immunantwort eine wesentliche Rolle. Auch werden Promoter-Polymorphismen mit dem Schweregrad der Asthmaerkrankung in Verbindung gebracht (Silverman 2002).
- *Clara cell 16kDa protein (CC16), A38G*: Dieses Genprodukt wird von Epithelzellen der Atemwege sezerniert und besitzt wichtige antiinflammatorische Aktivitäten. Ein A38G Polymorphismus wurde mit einem reduzierten Serumspiegel von CC16 Protein und Asthma in Verbindung gebracht (Silverman 2002).

Auch die Rolle der Epigenetik gewinnt in der Erforschung der pathogenetischen Mechanismen bei Asthma bronchiale immer mehr an Bedeutung. Epigenetische Faktoren (DNA-Methylierung, Histon-Modifikation, mikroRNAs), welche die Transkription von Genen modifizieren, könnten in der Pathogenese der Erkrankung entscheidend mitwirken. Diese epigenetischen Einflüsse gelten beispielsweise auch als eine mögliche Erklärung für die Unterschiede in der phänotypischen Ausprägung bei monozygoten Zwillingen (Lau und Wahn 2012; Munthe-Kaas et al. 2012).

2.2 Atopie, Allergie und Allergenexposition

Das Vorliegen einer Atopie, sprich die Überproduktion von spezifischen IgE-Antikörpern gegen ubiquitäre, normalerweise harmlose Allergene (Wahn U. et al. 2005) gilt als wesentlicher Risikofaktor für Asthma bronchiale (Albert et al. 2008). Nach einem Artikel von Lau (Lau und Wahn 2012) weisen 60 bis 75 Prozent der an Asthma erkrankten Schulkinder eine Atopie auf. Eine Vielzahl an Studien zeigt die starke Assoziation einer atopischen Sensibilisierung mit dem Auftreten von Asthma und bronchialer Hyperreaktivität (Wahn U. et al. 2005).

Betrachtet man die generell signifikant höhere Prävalenz der Atopie verglichen mit der des Asthma bronchiale verbleiben jedoch viele offene Fragen bezüglich der genauen Zusammenhänge dieser Beziehung.

Eine schematische Skizze soll den Zusammenhang von Atopie, Asthma und bronchialer Hyperreagibilität bei Kindern im Schulalter veranschaulichen (Silverman 2002).

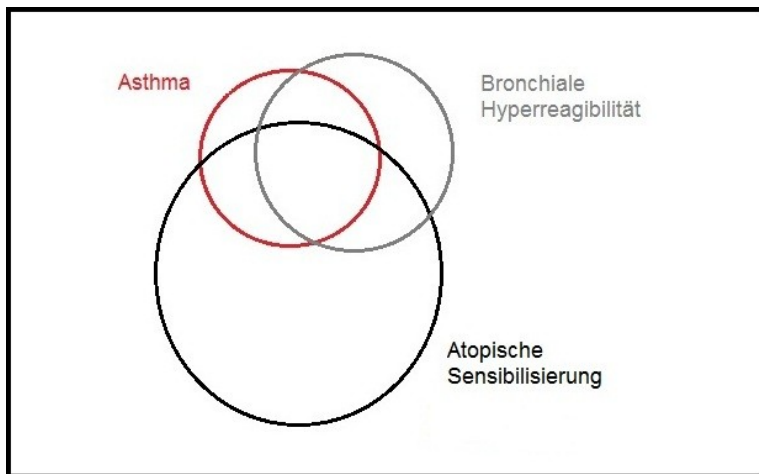


Abbildung 1 Assoziation von Atopie, Asthma und BHR im Schulalter, übernommen und reproduziert aus (Silverman 2002).

Vor allem die Sensibilisierung gegenüber perennialen, sprich ganzjährig vorhandenen Allergenen scheint in der Asthmagenese von großer Bedeutung zu sein (Wahn U. et al. 2005). Der Zeitpunkt der Sensibilisierung scheint einen weiteren entscheidenden Faktor darzustellen. Eine frühe, in den ersten 3 Lebensjahren stattfindende Entwicklung einer allergischen Sensibilisierung auf Innenraumallergene (Hausstaubmilbe, Katzenepithelien und Hundepithelien) gilt als wesentlicher Risikofaktor in der Entwicklung von Asthma bronchiale (Mutius 2008).

In der Betrachtung der Beziehung zwischen Atopie und Asthma kann davon ausgegangen werden, dass IgE-Antikörper Antworten keinen singulären Phänotyp der Atopie repräsentieren, sondern vielmehr verschiedene „atopische Vulnerabilitäten“ widerspiegeln, welche sich ihrerseits in der Beziehung zur Entwicklung und Ausprägung von Asthma bronchiale unterscheiden (Simpson et al. 2010). *Simpson und Mitarbeiter* zeigen verschiedene atopische Vulnerabilitätsklassen auf, wobei nur eine dieser Klassen (multiple early atopic vulnerability) als klarer Prediktor für kindliches Asthma bronchiale verstanden werden kann (Simpson et al. 2010).

2.2.1 Allergenexposition

Eine hohe Allergenexposition bei sensibilisierten Individuen ist mit einer Symptomverschlechterung und schwereren und prolongierten Verlaufsformen der Erkrankung assoziiert. Studien konnten zeigen, dass bei Individuen, welche eine Sensibilisierung auf Hausstaubmilben-Allergene aufweisen, das Ausmaß der Exposition gegenüber dem Allergen mit der bronchialen Hyperreaktivität und Veränderungen in PEF-Messungen positiv korreliert (Lodrup Carlsen und Custovic 2012).

Die Dosis-Wirkungsbeziehung einer Allergenexposition mit einer darauffolgenden allergischen Sensibilisierung und der Entwicklung von Asthma präsentiert sich jedoch wesentlich komplexer und wird in der Literatur kontrovers diskutiert (Lau 2012; Lodrup Carlsen und Custovic 2012). *Mutius* stellt fest, dass sich insgesamt betrachtet kein Zusammenhang zwischen früher Allergenexposition zu Hausstaubmilbe oder Katze und der Entwicklung von Asthma bronchiale finden lässt (Mutius 2010). Die Annahme, dass die Allergenexposition eventuell nur bei bestimmten Subgruppen von Risikokindern eine Rolle spielt (Mutius 2010), erschwert es, allgemeine Aussagen bezüglich dieser Thematik zu treffen. Die komplexen Zusammenhänge der verschiedensten beteiligten Faktoren, wie beispielsweise genetische Prädisposition, zeitlicher Zusammenhang der Exposition mit einer möglicherweise vulnerablen Phase des Individuums, Art und Ausmaß der Allergenexposition, sowie Struktur und Art des Allergens sind hier von besonderer Bedeutung (Lodrup Carlsen und Custovic 2012).

2.2.2 Atopischer Marsch

Der „atopische Marsch“ wird häufig in die Diskussion bezüglich der Pathogenese von Asthma mit eingebracht. Diese Bezeichnung beschreibt eine charakteristische altersabhängige Sequenz an spezifischen Sensibilisierungen und dem zeitlich unterschiedliche Auftreten klinischer Krankheitsmanifestationen (Wahn U. et al. 2005). Die atopische Dermatitis, die allergische Rhinokonjunktivitis und das allergische Asthma stellen hier die klassischen klinischen Manifestationsformen dar. Die Erhöhung des totalen IgE-Serumspiegels, spezifische Sensibilisierungen auf Allergene, eine vorwiegend eosinophile Entzündungsreaktion und spezielle immunologische Vorgänge in der T-Zell

abhängigen Immunantwort charakterisieren und vereinigen diese Krankheitsbilder (Silverman 2002). Der atopische Marsch deutet darauf hin, dass eine klinische allergische Krankheitspräsentation von der nächsten gefolgt wird. Die entscheidenden Faktoren bzw. der gemeinsame Nenner dieser Entwicklung ist jedoch nicht wirklich geklärt. Unter anderen wird aktuell die Rolle von Filaggrin Mutationen als potenzieller Schlüsselfaktor diskutiert (Lodrup Carlsen und Custovic 2012).

Wahn spricht in seinen Ausführungen bezüglich des „atopischen Marsch“ von einem hohen prädiktiven Wert für die Entwicklung eines späteren Asthma bronchiale, wenn eine frühzeitige Sensibilisierung gegen alimentäre (Hühnerei und Kuhmilchproteine) und inhalative Allergene im kombinierten Auftreten mit einem atopischen Ekzem in den ersten zwei Lebensjahren vorliegt (Wahn U. et al. 2005).

2.3 Infekte

Virale Atemwegsinfektionen stellen die häufigste Ursache für „wheezing“ Episoden in der frühen Kindheit dar (Jackson und Lemanske 2010) und nehmen in der Betrachtung der mit Asthma bronchiale assoziierten Pathomechanismen eine zentrale Rolle ein.

Aus epidemiologischen Studien geht hervor, dass virale respiratorische Infekte sowohl im Kindesalter als auch bei Erwachsenen als Hauptursache für Asthmaexazerbationen angesehen werden können (Xepapadaki et al. 2012). Die Frage nach der exakten Bedeutung von viralen Atemwegsinfekten in der Entstehung von Asthma bronchiale wird jedoch seit langem kontroversiell diskutiert. Unterschiedliche Hypothesen werden hier in Betracht gezogen. Einerseits werden frühe virale Atemwegsinfekte durch die damit in Verbindung stehende Schädigung sowohl des sich in Entwicklung befindlichen respiratorischen als auch des immunologischen Systems als mögliche Auslöser in der Genese von Asthma bronchiale angesehen. Andererseits könnten vermehrt auftretende Atemwegsinfektionen in der Kindheit auch als eine Art Demaskierung einer Anfälligkeit für Asthma bronchiale bei genetisch prädisponierten Individuen verstanden werden (Sly et al. 2010).

Viele weitere Fragen bezüglich der Bedeutung von viralen Atemwegsinfekten in der Pathogenese von Asthma bronchiale werden diskutiert, können jedoch nicht eindeutig beantwortet werden (vgl. u.a. Kuehni et al. 2009).

Im Folgenden wird kurz auf die Rolle von RSV (respiratory syncytial virus) und HRV (human rhinovirus), den am häufigsten mit wheezing Erkrankungen im Kindesalter assoziierten Viren, eingegangen und deren mögliche Bedeutung sowohl in der Entwicklung als auch in der klinischen Ausprägung von Asthma bronchiale diskutiert.

2.3.1 Assoziation von RSV-Infektionen und Asthma bronchiale

Das Auftreten von schweren RSV-Infektionen (RSV-Bronchiolitis) in der frühen Kindheit, speziell jene, welche aufgrund ihrer ausgeprägten klinischen Symptomatik eine Krankenhauseinweisung notwendig machen, sind mit einem erhöhten Risiko für die Präsenz von Asthma und Allergie in der frühen Adoleszenz assoziiert (Sigurs N et al. 2005). *Jackson* (Jackson und Lemanske 2010) zitiert in einem Review neben der zuvor genannten Publikation jedoch auch Studien, welche diese Assoziation nicht belegen können. In Anbetracht der aktuellen Datenlage kann eher davon ausgegangen werden, dass eine frühe RSV-Infektion zu einem Phänotyp mit anschließenden rekurrenden „wheezing“ Episoden führt, jedoch nicht bzw. weniger häufig mit persistierendem Asthma bronchiale assoziiert ist (Jackson und Lemanske 2010).

2.3.2 Die Rolle von HRV-Infektionen bei Asthma bronchiale

Im Vergleich zu RSV induzierten „wheezing“ Erkrankungen scheinen Infektionen mit Rhinoviren eine größere Bedeutung im Erkrankungsbild von Asthma bronchiale einzunehmen (Xepapadaki et al. 2012; Jackson und Lemanske 2010; William W Busse et al. 2010).

In einer Studie (Jackson et al. 2008) an einer als „Hoch-Risiko“ Gruppe für die Entwicklung von Asthma bronchiale klassifizierten Kindern (zumindest ein Elternteil mit diagnostizierter respiratorischer Allergie oder Asthma) konnte gezeigt werden, dass sowohl eine allergische Sensibilisierung als auch frühes viral induziertes „wheezing“ als unabhängige Risikofaktoren für ein späteres Asthma bezeichnet werden können, wobei frühe, durch Rhinovirus verursachte, wheezing Erkrankungen den signifikantesten Prediktor für die Diagnose von Asthma im Alter von 6 Jahren darstellten (Jackson et al.

2008). Eine weitere vielzitierte Studie von *Kusel et al.* (Kusel et al. 2007) zeigt eine signifikante Assoziation zwischen einer durch Rhinovirus induzierten wheezing Erkrankung im ersten Lebensjahr und der Präsenz von Asthma im Alter von 5 Jahren. Die Autoren streichen jedoch hervor, dass dieses erhöhte Risiko lediglich auf jene Kinder beschränkt war, welche eine frühe allergische Sensibilisierung (bis zum 2. Lebensjahr) gezeigt haben (Kusel et al. 2007).

Die letztgenannte Publikation ist hier Ausdruck der folgenden kontrovers diskutierten Fragestellungen: In welchem Ausmaß kann eine atopische Prädisposition die Anfälligkeit für virale Infektionen erhöhen? Können virale Infekte vielmehr als Wegbereiter der atopischen Sensibilisierung verstanden werden? Und die wohl entscheidende Frage: In welcher Art und Weise interagieren diese überlappenden Prozesse (Kusel et al. 2007)? Für all diese Überlegungen werden plausible Mechanismen und Hypothesen postuliert, wobei bei kritischer Betrachtung vieles im Unklaren verbleibt (William W Busse et al. 2010; Kusel et al. 2007; Sly et al. 2010; Holt 2011).

Statistisch betrachtet stellen Rhinoviren die am häufigsten detektierten Viren in Verbindung mit Asthmaexazerbationen dar (Xepapadaki et al. 2012). Die zugrundeliegenden Mechanismen dieser Assoziation werden ebenfalls unterschiedlich diskutiert. Beispielsweise könnte eine teilweise bei Asthma bronchiale nachgewiesene Dysfunktion der antiviralen Immunantwort (verminderte Interferon Antwort peripherer mononukleärer Blutzellen und epithelialer Zellen) zu einer Begünstigung viral induzierter Exazerbationen führen (Jackson und Lemanske 2010; William W Busse et al. 2010). Zusätzlich könnte möglicherweise das Humane Rhinovirus C (HRV-C) im Vergleich zu anderen Rhinovirusstämmen eine ausgeprägtere Pathogenität in Bezug auf Asthma bronchiale aufweisen. Die exakte klinische Bedeutung dieser Assoziation ist jedoch nicht eindeutig geklärt (Jackson und Lemanske 2010).

In Bezug auf die Beteiligung infektiöser Erreger bei Asthmaexazerbationen wird aktuell die Bedeutung von *Mycoplasma pneumoniae* und *Chlamydia trachomatis* diskutiert. *Xepapadaki* (Xepapadaki et al. 2012) erwähnt, dass zwar der relative Anteil detektierter atypischer Bakterien bei Exazerbationsstudien gering ist, jedoch durchaus Studien vorliegen, welche einen häufigen Nachweise belegen können. Aktuell muss der potenzielle Stellenwert dieser Beobachtung jedoch als großteils ungeklärt bezeichnet werden (Xepapadaki et al. 2012).

2.3.3 Hygiene-Hypothese

Den Überlegungen bezüglich des Risikofaktors viraler Infekte in der Entstehung von Asthma bronchiale können Überlegungen der „Hygiene Hypothese“ gegenübergestellt werden. Der Grundgedanke dieser Hypothese liegt in der Annahme, dass eine geringere Inzidenz frühzeitiger Infektionen zu einem Mangel an protektiven Immunmechanismen gegenüber allergischen Erkrankungen und Asthma bronchiale führt (Wahn U. et al. 2005). Virale Infekte werden mit der präferenziellen Ausbildung einer Th1-dominierenden Immunität in Verbindung gebracht und sollen folglich vor einer Th2-getriggerten Ig-E produzierenden Entzündung schützen (Lentze et al. 2007).

Die grundlegende Auslegung wird der aktuellen Interpretation dieser Hypothese jedoch nicht ausreichend gerecht. Im Kontext der multifaktoriellen Genese würde eine ausführliche Auseinandersetzung mit dieser Thematik den Rahmen dieser Arbeit sprengen. In Anbetracht der Tatsache, dass die Hygiene-Hypothese jedoch aus epidemiologischer Sicht den Anstieg allergischer Erkrankungen gut zu erklären vermag, wird auf aktuelle detaillierte Publikationen verwiesen, siehe (Fishbein und Fuleihan 2012).

2.4 Exposition gegenüber Tabakrauch

Die Exposition gegenüber Tabakrauch stellt einen anerkannten Risikofaktor in der Entstehung von obstruktiven Atemwegserkrankungen (wheezing disorders) im Kindesalter und in der Entstehung von Asthma bronchiale dar. Die Tabakrauchexposition führt auch zu schwereren Verlaufsformen der Erkrankung und gilt als Triggerfaktor für Exazerbationen (Albert et al. 2008).

In einem Review von *Stocks und Dezateux* (Stock und Dezateux 2003) werden die Effekte von Tabakrauchexposition auf die Lungenfunktion im Kindesalter näher beleuchtet. Hier werden sowohl die Einflüsse des mütterlichen Rauchens in der Schwangerschaft, wie auch die Effekte der postnatalen Tabakrauchexposition diskutiert. Es erscheint wahrscheinlich, dass Rauchen während der Schwangerschaft zu einer verminderten Lungenfunktion in den ersten Lebensjahren führt. Die Autoren erwähnen jedoch, dass es keine eindeutige Evidenz

für die Assoziation zwischen mütterlichem Rauchen in der Schwangerschaft und gesteigerter Atemwegsreagibilität des Kindes zum Zeitpunkt der Geburt gibt. Kinder, welche elterlichem Tabakrauch ausgesetzt sind, zeigen ein erhöhtes Risiko für respiratorische Infekte. Die Autoren sprechen von einem bis zu vierfach erhöhten Risiko, im ersten Lebensjahr an einer „wheezing illness“ zu erkranken (Stock und Dezateux 2003).

Auch in dem Artikel von *Lau S. und Wahn U.* (Lau und Wahn 2012) wird auf Publikationen verwiesen, welche die Assoziation von mütterlichem Rauchen in der Schwangerschaft mit einem geringeren Geburtsgewicht, verminderter Lungenfunktion und einem erhöhten Risiko für „wheezing“ belegt. Darüber hinaus wird über die Möglichkeit, dass eine Tabakrauchexposition (sowohl pränatal wie auch postnatal) die Prozesse der allergischen Sensibilisierung beeinflusst, diskutiert. Diese Frage kann jedoch zum momentanen Zeitpunkt aufgrund von widersprüchlicher Datenlage nicht zuverlässig beantwortet werden (Wahn U. et al. 2005).

Die im Folgenden präsentierte Tabelle soll, durch Anführung des relativen Risikos (Odds-Ratio) einen Überblick über den schädlichen Einfluss des elterlichen Rauchens auf die respiratorische Gesundheitssituation des Kindes vermitteln. Die Tabelle wurde von *Silverman* (Silverman 2002) übernommen. Der Autor verwendet für diese tabellarische Auflistung Daten aus einer Studie von *Cook und Strachan* (Cook und Strachan 1999).

Outcome	Beide Elternteile rauchen OR (95% KI)	Mutter raucht OR (95% KI)
<i>Infekte der unteren Atemwege, 0-2 Jahre</i> <ul style="list-style-type: none"> • Alle Studien • Community Studien über „wheeze“ • Krankenhausaufnahmen aufgrund unterer Atemwegsinfekte 	1,57 (1,42-1,74) 1,55 (1,16-2,08) 1,71(1,21-2-40)	1,72 (1,55-1,91) 2,08 (1,59-2,71) 1,53 (1,25-1,86)
<i>Prävalenzraten (Alter 5-16 Jahre)</i> <ul style="list-style-type: none"> • Giemen (wheeze) • Husten • Atemnot • Asthma (Fall-Kontroll-Studien) • Asthma (Querschnittsstudien) • Bronchiale Hyperreaktivität • Positiver Haut-Prick Test 	1,24 (1,17-1,13) 1,40 (1,27-1,53) 1,31 (1,08-1,59) 1,21 (1,10-1,34) 1,37 (1,15-1,64)	1,28 (1,19-1,38) 1,40 (1,20-1,64) 1,36 (1,20-1,55) 1,29 (1,10-1,50) 0,87 (0,64-1,24)
<i>Inzidenz von Asthma</i> <ul style="list-style-type: none"> • Unter 6 Jahren • Über 6 Jahren 		1,31 (1,22-1,41) 1,13 (1,04-1,22)

Tabelle 1 Effekte des elterlichen Rauchens auf die respiratorische Gesundheitssituation des Kindes, übernommen von (Silverman 2002). OR: Odds-Ratio, KI: Konfidenzintervall

Eine Unterteilung in verschiedene Altersklassen verdeutlicht zusätzlich, dass die schädigenden Effekte des passiv Rauchens auf die respiratorischen Symptome/Erkrankungen des Kindes in den ersten zwei Lebensjahren noch stärker ausgeprägt sind als im späteren Alter (Silverman 2002).

Das aktive Rauchen führt neben einer Erhöhung der bronchialen Hyperreagibilität auch zu einer Zunahme der Schwere und Frequenz von Asthma-Exazerbationen (Albert et al. 2008) und wird zusätzlich mit einem verminderten Ansprechen auf die Therapie mit inhalativen und systemischen Glukokortikoiden in Verbindung gebracht (GINA - the Global Initiative for Asthma 2011).

2.5 Geschlecht

In der geschlechterspezifischen Betrachtung der Häufigkeitsverteilung von Asthma zeigen sich bis etwa zum Zeitpunkt der Pubertät beim männlichen Geschlecht höhere Inzidenz- und Prävalenzzahlen. Im Laufe der Pubertät und des Adoleszenzalters kommt es jedoch zu einer Umkehr, mit höheren Inzidenzzahlen beim weiblichen Geschlecht (Lau und Wahn 2012). Die *Global Initiative for Asthma* spricht bis zum 14 Lebensalter von nahezu doppelt so hohen Prävalenzzahlen beim männlichen Geschlecht gegenüber dem Weiblichen. Im Erwachsenenalter ist die Prävalenz des Asthma bronchiale bei Frauen hingegen höher (GINA - the Global Initiative for Asthma 2011).

Auch in Hinblick auf die Persistenz eines Asthma bronchiale beim Übergang von der Kindheit in das Erwachsenenalter zeigt sich bei Jungen eine höhere Rückbildungs- bzw. Remissionsrate verglichen mit Mädchen (Wahn U. et al. 2005; Lau und Wahn 2012).

Es bestehen einige Hypothesen, welche die möglichen Ursachen für diese beobachteten Unterschiede in der alters- und geschlechterspezifischen Verteilungshäufigkeit zu erklären versuchen. Jungen weisen in der Vorpubertät funktionell kleinere Atemwegsdurchmesser auf als Mädchen, wobei sich diese Situation nach der Pubertät umkehrt. Dies stellt beispielsweise einen Erklärungsansatz für die höheren Prävalenzzahlen bei Knaben in den Jahren bis zum Pubertätsalter dar (Lentze et al. 2007). *Lau und Wahn (Lau und Wahn 2012)* berichten über die Assoziation zwischen einer früh einsetzenden Menarche und einer stärkeren Abnahme der Lungenfunktionswerte bei weiblichen Asthmatikerinnen. Sie bringen hier die Möglichkeit einer hormonellen Beteiligung bei Prozessen der bronchialen Inflammation und bei Vorgängen des Atemwegs-remodelling in die Diskussion ein.

2.6 Frühgeburtlichkeit und Geburtsgewicht

Frühgeborene zeigen gegenüber Reifgeborenen ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von „wheezing“ Erkrankungen in den ersten Lebensjahren (Wahn U. et al. 2005).

In einem aktuellen Buch über klinische respiratorische Medizin (Albert et al. 2008) werden Daten einer britischen Geburten-Kohortenstudie zu diesem Thema angeführt. Die Autoren sprechen bei Frühgeborenen von einer 90-prozentigen Erhöhung der Inzidenz von

„wheezing“ Erkrankungen in den ersten drei Lebensjahren gegenüber Reifgeborenen. Sie sprechen auch von einer guten Evidenz für eine inverse Relation zwischen der Höhe des Geburtsgewichtes und dem Risiko für die Entstehung von Asthma bronchiale. Es soll jedoch keine Assoziation des Geburtsgewichtes mit der Entwicklung anderer allergischer Erkrankungen geben.

2.7 Ernährung und Gewicht

Viele Studien beschäftigen sich mit den Zusammenhängen von verschiedensten diätetischen Maßnahmen und den damit möglicherweise verbundenen Auswirkungen auf ein Asthma bronchiale.

Lau und Wahn (Lau und Wahn 2012) führen in ihrem Artikel eine Studie (PANACEA) an, welche die Assoziation einer Ernährung mit mehrfach ungesättigten Omega-3 Fettsäuren, Fisch und frischem Obst und Gemüse, mit einer geringeren Prävalenz von Asthma Symptomen bei 10- bis 12-jährigen Kindern aufzeigt.

Weiters besteht die Hypothese, dass ein hoher Konsum von Vitamin C und Vitamin E mit einerseits besseren Lungenfunktionswerten und andererseits auch mit einer geringeren Inzidenzwahrscheinlichkeit für Asthma bronchiale vergesellschaftet ist. Ähnliche protektive Effekte durch den Konsum von mehrfach ungesättigten Omega-3 Fettsäuren werden vermutet (Albert et al. 2008). Die Autoren führen hierbei jedoch an, dass hier durchaus widersprüchliche Studienergebnisse vorliegen.

Lau und Wahn (Lau und Wahn 2012) zeigen zusätzliche Zusammenhänge von Asthma und Körpergewicht auf. Die Autoren zitieren in ihrem Artikel eine britische Geburten-Kohortenstudie. In dieser wird bei Kindern im Alter von drei, fünf und acht Jahren mit erhöhtem BMI ein erhöhtes Risiko für aktuelles „wheezing“ aufzeigt. Dieses Phänomen scheint zusätzlich bei Mädchen stärker ausgeprägt zu sein als bei Jungen.

Viele Studien geben Hinweise dafür, dass Adipositas einen Risikofaktor für Asthma darstellt. Über die genauen Zusammenhänge dieser Assoziation besteht jedoch Unsicherheit (Wahn U. et al. 2005). Die Hypothese, dass Asthmatiker im Vergleich zu Nicht-Asthmatikern im Allgemeinen ein geringeres Maß an körperlicher Aktivität aufweisen und höhere Kortikosteroiddosen zu sich nehmen, könnte hier bereits eine

mögliche Ursache für dieses Phänomen darstellen. Die genauen Zusammenhänge bezüglich der Kausalität sind unklar (Albert et al. 2008).

2.8 Stillen

Die Hypothese, dass Stillen einen protektiven Effekt bei der Entstehung von Asthma bronchiale in der Kindheit hat, wird in der Literatur kontrovers diskutiert.

In einer Metaanalyse von 12 prospektiven Studien zu diesem Thema, konnte ein klarer protektiver Effekt des Stillens nachgewiesen werden. Bei Kindern, welche in den ersten drei Lebensmonaten ausschließlich gestillt wurden, zeigte sich eine geringe Häufigkeit der Erkrankung (Gdalevich et al. 2001). *Silvers et al.* (Silvers et al. 2012) untersuchten die Zusammenhänge des Stillens mit der beobachteten Häufigkeit von „wheezing“ Erkrankungen und Asthma, bei Kindern im Alter von zwei bis sechs Jahren. Die Autoren sprechen hier dem Stillen auch einen klaren protektiven Effekt zu. Zusätzlich führen sie an, dass im Alter von über drei Jahren dieser Effekt bei atopischen Kindern stärker ausgeprägt ist.

Im Gegensatz zu den oben erwähnten Publikationen gibt es Autoren, welche diese Zusammenhänge in ihren Studien nicht aufzeigen konnten (vgl. Brew et al. 2011). *Sears et al* spricht sogar von der Möglichkeit, dass Stillen zu einem erhöhten Risikos in der Entwicklung von Asthma bronchiale führen kann (Sears et al. 2002).

Laut *Silverman* können keine genauen Aussagen darüber getroffen werden, in wie weit das Stillen die Entwicklung von Asthma bronchiale und anderen atopischen Erkrankungen beeinflusst. Wobei es durchaus wahrscheinlich ist, dass verschiedene immunmodulatorische Inhaltsstoffe der Muttermilch einen möglichen Einfluss auf die Anfälligkeit eines Kindes für die Genese von Asthma und anderen obstruktiven Atemwegserkrankungen haben könnte (Silverman 2002).

2.9 Luftschadstoffe

Asthma bronchiale wird immer wieder mit hoher Luftschadstoffbelastung in Verbindung gebracht. Bei bereits bestehendem Asthma bronchiale gilt es als gesichert, dass die Exposition gegenüber bestimmten Schadstoffen, wie beispielsweise Schwefeldioxid, Stickstoffdioxid, Ozon und Staub, zu einer Verschlechterung des Krankheitsbildes führt. Für die kausalen Zusammenhänge in der Krankheitsentstehung können jedoch keine sicheren Aussagen getroffen werden (Wahn U. et al. 2005).

2.10 Gastroösophagealer Reflux

Ein gastroösophagealer Reflux lässt sich bei Kindern, welche an chronisch respiratorischen Erkrankungen leiden in 20 bis 80 Prozent der Fälle nachweisen (Hedlin et al. 2012). Die exakten Zusammenhänge und die Richtung einer eventuellen Kausalität dieser Beziehung können jedoch nicht klar definiert werden (Thakkar et al. 2010). Auch der vielfach erhoffte Nutzen einer Anti-Reflux Therapie bei Asthma bronchiale konnte bisher nicht bestätigt werden (Stordal 2005; Holbrook et al. 2012).

Eine mit gastroösophagealen Reflux in Verbindung gebrachte Mikroaspiration mit konsekutiver Schleimhautschädigung und Reflexbronchokonstriktion wird in seltenen Fällen als möglicher Auslöser der Erkrankung diskutiert, wobei im Allgemeinen der gastroösophageale Reflux eher als potenzieller Triggerfaktor bei bereits bestehendem Asthma bronchiale bezeichnet werden kann (Lentze et al. 2007).

3 Pathogenese

In einer allgemeinen Betrachtung der pathogenetischen Mechanismen hat sich aufgrund der starken Assoziation von Atopie bzw. Allergie und Asthma bronchiale das Modell der Allergen induzierten Th2-dominierenden Atemwegsinfammation etabliert.

An initialer Stelle steht die Antigenaufnahme durch dendritische Zellen des Bronchialepithels. Die Antigenverarbeitung und die darauffolgende Präsentation des

Antigens gegenüber naiven CD4⁺-T-Zellen führt zur präferenziellen Differenzierung in Th2-Zellen, welche durch ihr Zytokinprofil Wegbereiter der allergischen Reaktion bei Asthma bronchiale sind (Wahn U. et al. 2005).

Unter anderen sind hier die Interleukine (IL)-4, IL-5, IL-13 und GM-CSF (granulocyte macrophage colony-stimulating factor) hervorzuheben. Unter dem Einfluss von IL-4 und IL-13 kommt es zur allergenspezifischen IgE Produktion von aktivierten B-Lymphozyten (Immunglobulin-Klassenwechsel). IL-4 und IL-5 fördern das Wachstum und die Differenzierung von Mastzellen. IL-5 und GM-CSF nehmen wichtige Funktionen in der Differenzierung und Migration eosinophiler Granulozyten ein (Albert et al. 2008).

Bei erneutem Kontakt mit dem sensibilisierten Allergen wird eine immunologische Schädigungskaskade ausgelöst, wobei zwischen einer allergischen/asthmatischen Sofortreaktion und einer Spätreaktion unterschieden wird. Durch den neuerlichen Allergenkontakt kommt es zur Kreuzvernetzung der an Mastzellen gebundenen spezifischen IgE-Moleküle und folglich zur Freisetzung und Neusynthese spezifischer Mediatoren (Histamin, Cysteinyl Leukotriene, Bradykinin, Prostaglandine und viele andere), welche sich für die unmittelbar eintretende bronchokonstriktorische Antwort verantwortlich zeigen. Diese Sofortreaktion bildet sich üblicherweise innerhalb von 1 bis 2 Stunden wieder zurück. Mehrheitlich zeigt sich eine neuerliche bronchokonstriktorische Phase, welche ohne neuerlichen Allergenkontakt einhergeht. Diese asthmatische Spätreaktion geht neben der Bronchokonstriktion mit einer zellulären, vorwiegend eosinophil geprägten, Entzündungsreaktion einher, welche mit bronchialer Hyperreaktivität, Hypersekretion, erhöhter vaskulärer Permeabilität und Ödemneigung assoziiert ist (Albert et al. 2008; Lentze et al. 2007).

Wenngleich die Th2 dominierende inflammatorische Antwort unbestritten einen zentralen Stellenwert in den pathogenetischen Prozessen bei Asthma bronchiale einnimmt, wird die vielfach stattfindende Überinterpretation dieses Modelles kritisiert, wodurch häufig eine zu vereinfachte Sichtweise auf das Krankheitsbild entsteht (vgl. Holgate et al. 2010; Anderson G.P. 2008). *Holgate* (Holgate et al. 2010) spricht von der Möglichkeit, neue Erkenntnisse bezüglich pathogentischer Abläufe bei Asthma bronchiale zu gewinnen, indem der primäre Ansatz auf mögliche funktionelle und strukturelle Defekte des Atemwegsepithels gerichtet wird. Der Autor spricht der EMTU (epithelial-mesenchymal-trophic unit) eine potenziell fundamentale Bedeutung sowohl in der Initiierung als auch in der fortlaufenden Entwicklung von Asthma bronchiale zu. Die strukturellen und funktionalen Defekte der

EMTU gelten hier als Basis eines vulnerablen Atemwegssystems mit abnormaler Reaktion auf diverse Umweltfaktoren, als Wegbereiter allergischer Sensibilisierung, und sie übernehmen potenzielle Schlüsselfunktionen bei Prozessen des Atemwegsremodellings. Durch dieses Modell könnte möglicherweise ein besseres Verständnis diverser phänotypischer Ausprägungen des Krankheitsbildes erzielt werden, sowie neue therapeutische Ansätze sowohl in der Prävention als auch in der Behandlung von Asthma bronchiale gefunden werden (Holgate et al. 2010).

4 Diagnostik

Die Heterogenität im klinischen Erscheinungsbild und das Fehlen einer einheitlichen Definition von Asthma bronchiale machen eine Evidenz-basierte allgemeine Empfehlung für das diagnostische Procedere schwierig (British Thoracic Society 2008).

Die Anamnese stellt das Kernelement der diagnostischen Herangehensweise dar. Ein strukturierter und umfassender Aufbau ist hier richtungsweisend und entscheidend in der Diagnosefindung. Aufgrund mangelnder Kooperationsfähigkeit ist vor allem bei sehr jungen Patienten die Auswahl und Verwertbarkeit von apparativen diagnostischen Möglichkeiten begrenzt.

4.1 Anamnese

Die Erfragung von spezifischen Symptomen, die Klärung möglicher Auslöse- bzw. Exazerbationsfaktoren, eine Umgebungsanamnese und eine auf spezielle allergologische Aspekte konzentrierte Befragung stellen den Rahmen einer zielführenden Abklärung dar (Wahn U. et al. 2005). Eine kurze Auflistung gibt hier einen Überblick über die Kernelemente in den jeweiligen Teilbereichen des Anamnesegespräches.

Rezidivierende Symptome

Bei der Symptomerhebung liegt das Augenmerk vor allem auf Dauer, Schwere, Frequenz, saisonalen Schwankungen, tageszeitlichem Auftreten und Assoziation der Symptomatik mit möglichen Auslösefaktoren (Umwelteinflüsse, körperliche Anstrengung, etc.).

Schlüsselsymptome

- Giemen/“Wheezing“ (v.a. Expiratorisches Giemen und Brummen)
- Husten
- Kurzatmigkeit/ Atemnot
- Brustenge

Abbildung 2 Schlüsselsymptome bei Asthma bronchiale

Klärung möglicher Risikofaktoren/ Exazerbationsfaktoren/ Koexistenz allergischer Erkrankungen

Die intensive Auseinandersetzung mit den verschiedensten mit Asthma bronchiale assoziierten Risikofaktoren (siehe Kapitel *Risikofaktoren für die Entstehung und die klinische Ausprägung des Asthma bronchiale*) ist essentieller Bestandteil des anamnestischen Gespräches.

Als Beispiel sind hier mögliche Zusammenhänge der Symptomatik mit respiratorischen Infekten, Allergenexposition, thermischen und chemischen Reizen, körperlicher Anstrengung und emotionalen/psychosozialen Belastungssituationen zu erheben. Eine umfangreiche Umgebungsanamnese zur Klärung einer Exposition gegenüber Staubquellen, Tabakrauch, Schimmelpilz, Haustieren, etc. liefert wertvolle Informationen. Die Familien- und Eigenanamnese bezüglich allergischer Erkrankungen (Asthma bei Verwandten ersten Grades, atopische Dermatitis, allergische Rhinokonjunktivitis) ist ein weiterer Bestandteil einer zielführenden Diagnostik (Wahn U. et al. 2005).

4.2 Körperliche Untersuchung

Durch Auskultation beim symptomatischen Patienten können expiratorisches Giemen, Brummen, Pfeifen oder bei besonders schwerer Obstruktion nur leise Atemgeräusche

(„silent asthma“) wahrgenommen werden. Ein verlängertes Expirium ist ebenfalls richtungsweisend.

Im symptomfreien Intervall sind mittels Auskultation häufig keine Auffälligkeiten zu erheben. Gelegentlich kann durch eine forcierte Expiration eine latente Obstruktion wahrgenommen werden. Hier ist eine Abgrenzung zu ähnlich imponierenden Atemgeräuschen bei gesunden Kindern, welche im Bereich des Larynx entstehen können, notwendig (Reinhardt 1999).

Auf die klinische Manifestation allergischer Erkrankungen ist zu achten, hier im besonderen auf diskrete Hinweise eines atopischen Ekzems (eingerissene Ohrläppchen, Schuppung der Orbitalregion, Dermographismus, u.a.) und einer allergischen Rhinitis (Reinhardt 1999). Als Zeichen einer chronischen Überblähung bei schweren Krankheitsformen können sich gelegentlich Deformierungen des Thorax zeigen.

Auf die Beurteilung der Atemfrequenz, der Atemanstrengung und auf die Beobachtung von möglichen Einziehungen und Nasenflügeln ist zu achten.

4.3 Lungenfunktionsprüfung

Die Lungenfunktionsuntersuchung ist essentieller Bestandteil sowohl bei der Primärdiagnostik, wie auch bei Verlaufskontrollen. Die Aussagekraft der Lungenfunktionsprüfung ist stark an die Kooperationsfähigkeit/ Kooperationsbereitschaft des Patienten gebunden. Im Allgemeinen kann eine konventionelle Lungenfunktionsdiagnostik ab einem Alter von 5 bis 6 Jahren zuverlässig durchgeführt werden.

Bei der Angabe der jeweiligen Grenzwerte/Lungenfunktionskriterien, welche für die diagnostische Absicherung herangezogen werden, ist zu berücksichtigen, dass die Validität dieser Kriterien nicht in ausreichend wissenschaftlichen Studien belegt ist (Gappa 2010).

Für jüngere Patienten stehen Methoden zur Verfügung, die weder an die Kooperation noch an die Fähigkeit ein forciertes expiratorisches Atemmanöver zu produzieren, gebunden sind. Die Wertigkeit in der klinischen Praxis dieser Testverfahren (z.B. sRAW- specific airway resistance, IOS- impulse oscillometry) ist jedoch unsicher und deren Verfügbarkeit ist nur auf spezialisierte Zentren beschränkt (British Thoracic Society 2008).

Diese Thematik wird insgesamt jedoch unterschiedlich diskutiert und bewertet. In der *deutschen Versorgungsleitlinie für Asthma/ NVL-Asthma* (Bundesärztekammer (BÄK) 2011) werden Methoden zur Bestimmung des Atemwegswiderstandes (Oszillations und Okklusionsverfahren) und der Ganzkörperplethysmographie insgesamt mehr Bedeutung geschenkt, wobei explizit auf die Notwendigkeit einer besonders kritischen Befundinterpretation hingewiesen wird.

4.3.1 Spirometrie

Die Darstellung der forcierten expiratorischen Fluss-Volumen-Kurve mittels Spirometrie stellt die Basis in der Lungenfunktionsdiagnostik dar. Wie bereits erwähnt, ist die Verwertbarkeit der Messergebnisse stark an die Kooperation des Patienten gebunden. Eine mehrmalige Durchführung des Testverfahrens ist hier zielführend.

Aus der Kurvendarstellung des absteigenden Schenkels der forcierten Expirationskurve kann eine Obstruktion visuell beurteilt werden (konkave Verformung). Eine reduzierte Ratio FEV_1/FVC stellt den weiteren Nachweis einer Obstruktion dar. Die Aussagekraft von FEV_1 im Kindesalter ist jedoch beschränkt und deren Ergebnis muss stets kritisch hinterfragt werden, da auch zum Teil bei Kindern mit persistierendem Asthma normale Lungenfunktionswerte ($FEV_1 > 80\%$ und $MEF_{50} > 65\%$) beobachtet werden, und auch bei diesen Werten eine eindeutig behandlungsbedürftige Obstruktion vorliegen kann (Bundesärztekammer (BÄK) 2011; British Thoracic Society 2008).

Die Autoren der *NVL-Asthma* (Bundesärztekammer (BÄK) 2011) sprechen zusätzlich das Problem an, dass die FEV_1/FVC Ratio im Vorschulalter nur sehr geringe Aussagekraft besitzt. Grund hierfür ist das Verhältnis der relativ großen Atemwege im Vergleich zum Lungenvolumen bei jungen Kindern. Folglich liegt aufgrund der schnelleren Volumenentleerung die Expirationszeit oft deutlich unter einer Sekunde. FEV_1 kann in diesem Fall nicht als sinnvoller Parameter für die Interpretation herangezogen werden (Bundesärztekammer (BÄK) 2011; Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie (GPP) 2007).

4.3.2 Reversibilitätstest

Durch einen positiven Bronchospasmodolysetest lässt sich eine reversible Obstruktion nachweisen. Es erfolgt die Erfassung der spirometrischen Obstruktionsparameter vor und nach der Gabe eines kurzwirksamen β_2 -Sympathomimetikums.

Die Angabe der prozentuellen Zunahme von FEV₁ nach Bronchodilatatorgabe, welche für den Nachweis einer reversiblen Obstruktion herangezogen wird, variiert in den verschiedenen Leitlinien. In der *NVL-Asthma* (Bundesärztekammer (BÄK) 2011) wird der Grenzwert mit einer FEV₁-Zunahme um mindestens 15% angegeben. In andere Leitlinien, vgl. (GINA - the Global Initiative for Asthma 2011; British Thoracic Society 2008; Riedler et al. 2008; Schweizerische Arbeitsgruppe für Pädiatrische Pneumologie (SGPP) 2009), sprechen die Autoren von der FEV₁-Zunahme um mindestens 12% (bzw. > 200ml) als heranzuziehenden Grenzwert.

Die Entscheidung für die Angabe des Grenzwertes wird laut *NVL-Asthma* (Bundesärztekammer (BÄK) 2011) von den jeweiligen Leitlinien-Autoren willkürlich getroffen, da der international akzeptierte Grenzbereich hier zwischen 12 und 15 Prozent liegt.

Einzelerggebnisse sind hier nicht ausreichend, um die Diagnosestellung Asthma bronchiale rechtfertigen zu können. Eine Re-Evaluierung mittels neuerlicher Reversibilitätstestung ist angezeigt. Bei Nichtansprechen auf SABA ist die Durchführung eines Reversibilitätstest auch mittels einer 4-wöchigen ICS Therapie möglich (Bundesärztekammer (BÄK) 2011; Riedler et al. 2008).

4.3.3 Nachweis einer bronchialen Hyperreagibilität

Für den Nachweis einer bronchialen Hyperreagibilität stehen unterschiedliche direkte und indirekte Testverfahren zur Verfügung.

Die durch indirekte bronchiale Stimuli, hier im Speziellen die durch Anstrengung bzw. körperliche Belastung verursachte Hyperreagibilität scheint insgesamt besser mit dem Ausmaß der Atemwegsinfektion zu korrelieren. Im Gegensatz dazu lässt die bronchiale Provokation mittels Inhalation von Methacholin oder Histamin (direkte

Testverfahren) eher Aussagen bezüglich der „atemwegsmechanischen“ Prozesse zu (Roukema et al. 2012).

Bei der Provokation mittels Methacholin oder Histamin definiert die Konzentration des inhalativen Stimulus, welche für eine 20-prozentige Reduktion von FEV₁ verantwortlich ist (PC₂₀), die bronchiale Hyperreagibilität. Roukema erwähnt hier die besondere Bedeutung der Interpretation der Dosis-Wirkungskurve. Hier kann der Nachweis bzw. das Fehlen einer Plateauphase wichtige Informationen liefern. Das Fehlen eines Plateaus (in der folgenden Abbildung bei der Dosis-Wirkungskurve bei schwerem Asthma bronchiale-„Severe“) impliziert hier eine progressiv fortschreitende Obstruktion (bis zum Verschluss) bei kontinuierlicher Ausgesetzttheit gegenüber dem Stimulus (Roukema et al. 2012).

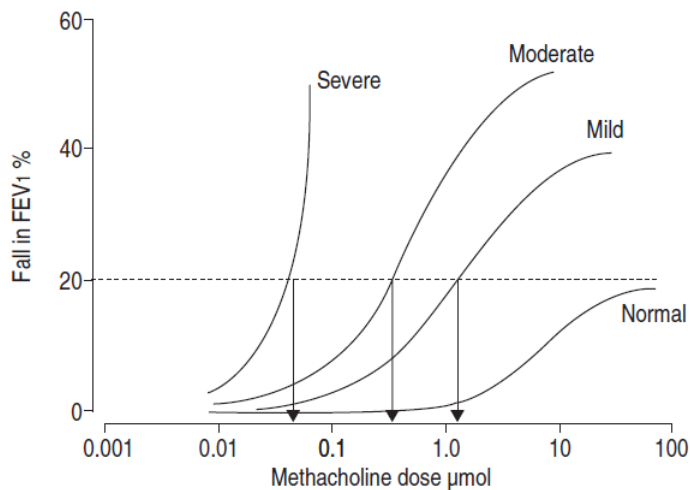


Abbildung 3. Schematische Dosis-Wirkungskurven bei Provokation mittels Methacholin bei unterschiedlichen Schweregraden von Asthma bronchiale bzw. gesunden („Normal“) Probanden. Y-Achse Abnahme der FEV₁ in Prozent vom Basiswert. X-Achse Methacholin-Dosis (log). Die Graphik stammt von Roukema und wurde übernommen (Roukema et al. 2012)

Es ist zu beachten, dass die bronchiale Provokation eine hohe Sensitivität in Bezug auf die Diagnose von Asthma bronchiale zeigt, wohingegen die Spezifität des Testverfahrens nur gering ist (Bundesärztekammer (BÄK) 2011; Roukema et al. 2012).

In der Kinderheilkunde stellt die Provokation einer Atemwegsobstruktion durch eine standardisierte Laufbelastung eine praktikable Methode zum Nachweis einer bronchialen Hyperreagibilität dar. Als Grenzwert für den Nachweis wird hier die Abnahme von FEV₁ von $\geq 10\%$ des Basiswertes angegeben (Bundesärztekammer (BÄK) 2011).

Vor allem bei anamnestischem Hinweis für eine Asthmediagnose, trotz normaler beziehungsweise unauffälliger Lungenruhefunktion, können diese Testverfahren wertvolle Informationen in der Diagnostik liefern.

Die Indikation zur bronchialen Provokation mittels spezifischer Allergene wird aufgrund des damit verbundenen hohen Risikos nur in speziellen Fällen gestellt (Reinhardt 1999).

4.3.4 PEF-Messung

Die Peak-Flow-Messung stellt aufgrund der zur Verfügung stehenden handlichen Geräte (Peak-Flow-Meter) eine praktikable Möglichkeit für die selbstständig durchzuführende Verlaufskontrolle dieses Lungenfunktionparameters bei Asthma bronchiale dar (Wahn U. et al. 2005). Jedoch ist auch dieses Testverfahren stark an die Kooperationsbereitschaft des Patienten gebunden. Die Validität der gemessenen Werte muss stets kritisch hinterfragt werden.

Ein weiterer großer Nachteil der PEF-Messung stellt die geringe Sensitivität im Bezug auf die Aussagekraft über die periphere Atemwegsfunktion dar. Weiters zeigt PEF eine nur schwache Korrelation mit FEV₁. Es kann folglich bei normalem PEF eine periphere Atemwegobstruktion bzw. ein Verschluss mit deutlicher Reduktion der FVC (forcierte Vitalkapazität) vorliegen (Roukema et al. 2012).

4.3.5 Übersichtsdarstellung der Diagnosekriterien bei der Lungenfunktionsuntersuchung

Die folgende Übersichtsdarstellung für richtungsweisende lungenfunktionsdiagnostische Messergebnisse bei Asthma bronchiale ist von der *NVL-Asthma* übernommen (Bundesärztekammer (BÄK) 2011).

Diagnostikkriterium	Diagnosesicherndes Messergebnis
Obstruktion	FEV ₁ /VK < 75%
Reversibilität nach SABA	Nach SABA-Inhalation(Dosis altersabhängig): •FEV ₁ Zunahme > 15%
Reversibilität nach 4 Wochen ICS-Therapie	Nach täglicher Gabe von mitteldosiertem ICS über 4 Wochen: •FEV ₁ Zunahme > 15%
Bronchiale Hyperreagibilität	Nachweis einer unspezifischen BHR mittels Provokationstest z. b. standardisierte Laufbelastung: •FEV ₁ Abfall ≥ 10% z. b. Methacholin-Inhalation: •FEV ₁ Abfall ≥ 20%
PEF-Variabilität	Zirkadiane PEF-Variabilität > 20% über einen Zeitraum von 3-14 Tagen (mind. 4 tägliche Messungen)

Abbildung 4. Lungenfunktionsanalytische Kriterien zur Diagnosesicherung von Asthma bronchiale bei Kindern und Jugendlichen. Tabelle übernommen und reproduziert nach *Nationale VersorgungsLeitlinie Asthma* (Bundesärztekammer (BÄK) 2011).

4.4 Allergiediagnostik

Die Bestimmung von spezifischem IgE im Serum bzw. ein positiver Haut-Pricktest kann für den Nachweis einer spezifischen Sensibilisierung herangezogen werden. Es ist jedoch hervorzuheben, dass der reine Nachweis von spezifischem IgE nicht mit einer klinisch relevanten allergischen Krankheitsmanifestation gleichzusetzen ist (Sicherer und Wood 2011). Diese Tatsache verdeutlicht die Notwendigkeit der Berücksichtigung des klinischen Erscheinungsbildes sowie der anamnestisch erhobenen Informationen, um in einer Zusammenschau das Testergebnis sinnvoll interpretieren zu können.

Für die spezifische IgE-Bestimmung im Serum stehen diverse Testverfahren zur Verfügung (RAST-radioimmunosorbent test, ELISA-enzym-linked immunosorbent assay). Im Allgemeinen sind diese Verfahren in der Allergie-Diagnostik im Vergleich zur Haut-Pricktestung als weitgehend gleichwertig zu bezeichnen (Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI) 2009). Die Auswahl der

Untersuchungsmethode erfolgt daher meist individuell unter Berücksichtigung der jeweiligen Vor- und Nachteile.

Im Kindesalter sind in einer allgemeinen Betrachtung vorzugsweise folgende Allergene auszutesten: Hausstaubmilbe, Allergene von Katze und Hund, Gräser, Frühblüher, Schimmelpilz, Nahrungsmittel wie Hühnereiweiß, Milcheiweiß, Soja und Weizen (Wahn U. et al. 2005; Bundesärztekammer (BÄK) 2011).

Sicherer (Sicherer und Wood 2011) gibt bei der Testung auf eine spezifische Sensibilisierung zu bedenken, dass eine unkritische Auswahl der Reagenzien zu einer Vielzahl an klinisch irrelevanten positiven Resultaten führen kann, welche in weiterer Folge zu einer „Überinterpretation“ mit eventuell daraus resultierenden unnötigen Vermeidungsverhalten, Ängsten und hohen Kosten führen kann.

4.4.1 Allergologische Diagnostik in der frühen Kindheit als Prädiktor für ein späteres Asthma bronchiale

Die allergologische Diagnostik wird auch bei Kindern im Vorschulalter im Bezug auf die Vorhersagewahrscheinlichkeit für eine spätere Asthmaerkrankung im Sinne einer Screeninguntersuchung diskutiert.

Nabelschnur IgE

Erhöhten IgE-Werten im Nabelschnurblut wird ein hoher prädiktiver Wert für Asthma im Kindesalter zugesprochen. Hier zeigt sich eine hohe Spezifität in Hinblick auf eine frühe Entwicklung atopischer Erkrankungen, einschließlich der Entwicklung von Asthma bronchiale. Jedoch ist die Sensitivität dieser Untersuchung sehr gering, denn rückblickend betrachtet zeigt die Mehrheit asthmatischer Kinder zum Zeitpunkt ihrer Geburt normale totale IgE-Werte (Silverman 2002). *Reinhardt* (Reinhardt 1999) spricht dem Screening mittels Nabelschnur-IgE-Messung lediglich eine Sensitivität von 26 Prozent zu.

Gesamt Serum-IgE

Aufgrund der in den ersten zehn Lebensjahren sehr starken Variation in den Gesamt-IgE-Serumspiegelwerten (Wahn U. et al. 2005) kann von einer mangelnden Aussagekraft dieser Werte in Bezug auf die Entwicklung von Asthma bronchiale ausgegangen werden. Die *European Respiratory Society* (Brand et al. 2008) spricht sich bei ihrer Empfehlung im

diagnostischen Vorgehen im Vorschulalter gegen eine Messung des totalen IgE-Serumspiegels in den ersten Lebensjahren aus.

Spezifisches IgE

Es hat sich gezeigt, dass die allergen-spezifische IgE-Quantifizierung hilfreich sein kann, jene Kinder zu identifizieren, welche ein höheres Risiko aufweisen in späterer Folge ein Asthma bronchiale zu entwickeln. Die quantitative Analyse scheint auch höhere Aussagekraft zu besitzen als der reine Nachweis von spezifischem IgE (Lodrup Carlsen und Custovic 2012).

4.5 Röntgen

Bildgebende Diagnostik wird bei der Erstdiagnose, hier jedoch vor allem zum Ausschluss möglicher Differentialdiagnosen, als sinnvoll erachtet. Der Nutzen einer Röntgenuntersuchung bei akutem Asthma bronchiale ist in den meisten Fällen nur begrenzt. Eine Indikation ergibt sich hier nur bei speziellen Fragestellungen (Pneumonie, Fremdkörper, großflächige Atelektase, etc.) (Reinhardt 1999).

4.6 Biomarker

Die Relevanz der Bestimmung spezifischer Biomarker zur Einschätzung der pulmonalen Entzündungsreaktion wird unterschiedlich diskutiert. In diesem Kapitel wird gesondert lediglich auf die Rolle der FeNO-Bestimmung (exhalierendes Stickstoffmonoxid) näher eingegangen, wenngleich für viele andere Biomarker eine potenzielle Verwertbarkeit bei unterschiedlichen Fragestellungen im Bezug auf Asthma bronchiale diskutiert wird. Als Beispiel hierfür sind folgende Marker zu erwähnen:

Blutparameter

Eosinophilie, Eosinophiles kationisches Protein (ECP), Major basic Protein (MBP), eosinophile Peroxidase, Neurotoxin und viele andere.

Urinparameter:

Eosinophiles Protein X (EPX), Leukotrien E₄, Bromotyrosin, und andere.

Sputumanalyse:

Die Bestimmung der Eosinophilenzahl im induzierten Sputum (Induktion mittels hypertoner Kochsalzlösung) kann zusätzliche wertvolle Informationen im Bezug auf die bronchiale Entzündungsreaktion liefern. Betrachtet man ein und denselben Patienten, zeigt sich eine gute Korrelation der prozentuellen Eosinophilenzahl im induzierten Sputum und in der bronchoalveolären Lavage (Silverman 2002). *Silverman* spricht hier von einem guten Kompromiss zwischen Praktikabilität und Invasivität bei dem Vorhaben einer Probenentnahme aus den unteren Atemwegen.

Eine hohe Sputum-Eosinophilenzahl ist assoziiert mit ausgeprägter Atemwegsobstruktion, dem Asthmaschweregrad und Atopie. Aufgrund des technischen Anspruches und des zeitlichen Aufwandes bleibt die Untersuchung jedoch eher Forschungszwecken vorbehalten (British Thoracic Society 2008).

Bronchoalveoläre Lavage/Biopsie

Die bronchoalveoläre Lavage bzw. die Bronchialbiopsie stellen zuverlässige Methoden zur Beurteilung einer intrapulmonalen Entzündungsreaktion und zur differentialdiagnostischen Abgrenzung dar. Aufgrund der Invasivität kann der Einsatz in der routinemäßigen Diagnostik jedoch nicht gerechtfertigt werden und bleibt speziellen Indikationsstellungen vorbehalten.

4.6.1 Bestimmung des exhalieren Stickstoffmonoxids (FeNO)

Die Messung des exhalieren Stickstoffmonoxids stellt eine nichtinvasive Methode zur Abschätzung und Interpretation einer asthmatischen Entzündungsreaktion dar. Vor allem aufgrund der eingeschränkten Auswahl an anwendbaren und aussagekräftigen diagnostischen Mitteln im jungen Alter wird der FeNO-Bestimmung große Aufmerksamkeit geschenkt.

Vor allem eine eosinophile Inflammation und oxidativer Stress führen zur gesteigerten Expression der induzierbaren NO-Synthetase in Epithel-, Endothel- und Abwehrzellen der Atemwege und damit in weiterer Folge zur Freisetzung von NO, Peroxynitrit und

Nitrotyrosin. Neben den Funktionen von NO in der Immunregulation und als endogener Broncho- und Vasodilatator diffundiert das Spurengas leicht in das Atemwegslumen und kann somit in der Ausatemluft nachgewiesen und für diagnostische Zwecke verwendet werden (Barker 2011).

Bei welcher klinischen Fragestellung (Diagnostik, Verlaufskontrolle, Therapiesteuerung, Prädiktor) die Bestimmung von FeNO die größte Aussagekraft besitzt, wird jedoch insgesamt kontrovers diskutiert (Hedlin et al. 2012).

4.6.1.1 FeNO - Diagnosestellung, Therapiewahl und Steuerinstrument

Barker erwähnt Studien, welche der FeNO-Bestimmung eine Sensitivität von 90 bis 100 Prozent für Asthma bronchiale zuschreiben. Die Spezifität liegt im Vergleich dazu bei 80 bis 85 Prozent. Im Vergleich zu gemessenen Lungenfunktionsparametern zeigt sich eine deutliche Überlegenheit der Assoziation zwischen exhalieren NO-Werten und einer Asthmadiagnose (Barker 2011).

Bei der Interpretation der Messwerte müssen potenzielle Störfaktoren berücksichtigt werden. Medikamente, akute Atemwegsinfekte, unterschiedliche Umweltfaktoren, technische Fehler in der Anwendung und Ventilationsänderungen (forcierte Atemmanöver, körperliche Belastung) können die Aussagekraft der Messergebnisse maßgeblich beeinflussen (Barker 2011).

Barker (Barker 2011) führt in seiner Publikation einen Algorithmus an, welcher eine Hilfestellung bei der Interpretation und Verwertbarkeit der NO-Werte bieten kann.

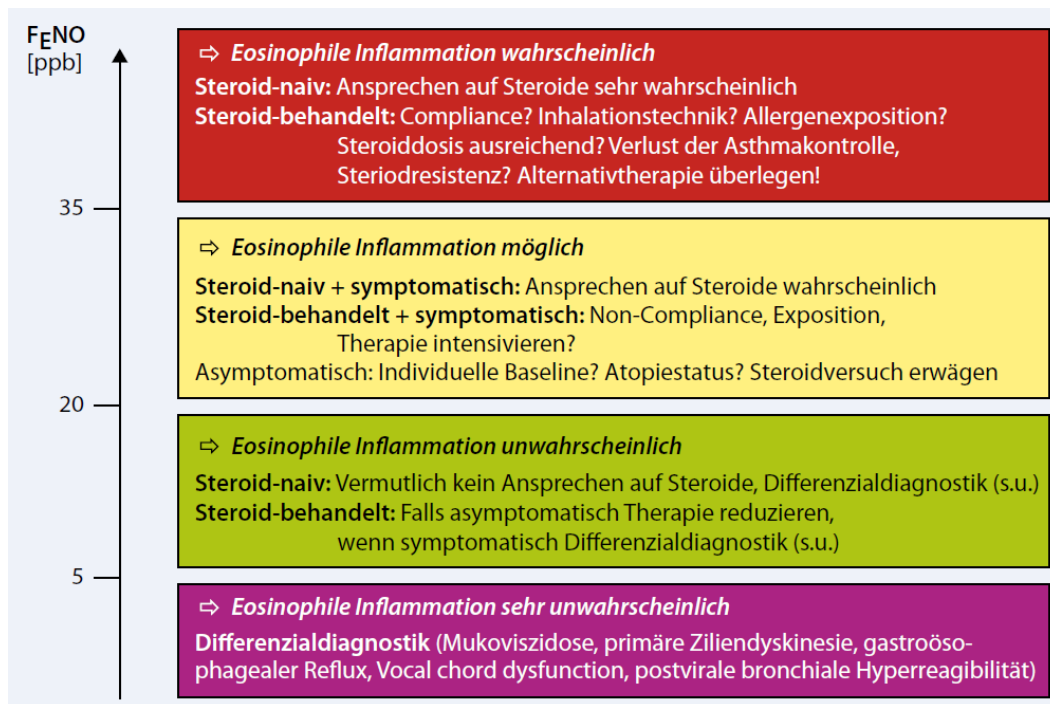


Abbildung 5. Vorschlag eines Algorithmus` zur Interpretation exhalierter NO-Werte. *ppb*-part per billion. Die Abbildung stammt von *Barker* und wurde übernommen (Barker 2011).

Die Darstellung gibt zusätzlich Informationen bezüglich der Wahrscheinlichkeit eines Therapieansprechens von Kortikosteroiden und kann damit als wertvolle Ergänzung bei Fragen der optimalen Therapieauswahl angesehen werden.

Die Rolle von FeNO in der Therapiesteuerung wird ebenfalls diskutiert. *Hedlin* (Hedlin et al. 2012) zitiert in diesem Zusammenhang eine Metaanalyse (Petsky et al. 2012) von drei pädiatrischen Studien, welche den Nutzen von FeNO als Instrument zur Therapiesteuerung von Asthma im Kindesalter untersucht. Die Autoren kommen hier zum Schluss, dass im Vergleich zu konventionellen Methoden der Therapieanpassung (klinische Symptome und Spirometrie) eine FeNO-basierte Steuerung der Asthmathherapie die Effektivität im Sinne einer Verbesserung des Asthma-Outcomes nicht steigert. *Petsky* erwähnt, dass jene Kinder, welche sich in der Gruppe der FeNO-gesteuerten Therapieanpassung befanden, höhere Steroiddosen erhielten und spricht hier abschließend von einer unzureichenden Berechtigung für die Empfehlung eines routinemäßigen Einsatzes der FeNO-Bestimmung in der täglichen klinischen Praxis (Petsky et al. 2012).

Barker (Barker 2011) spricht in diesem Zusammenhang ebenfalls von einer mangelhaften Evidenz für den routinemäßigen klinischen Einsatz. Der Autor gibt jedoch zu bedenken, dass bei problematischen Krankheitsverläufen, bei Diskrepanz zwischen der Symptomatik und der gemessenen Lungenfunktion und bei geplanter Therapiereduktion die Messung exhalierter NO-Werte zusätzliche diagnostisch und prognostisch relevante Informationen liefern kann.

Auch die Verwendung von FeNO als Prädiktor für Asthmaexazerbationen wird angedacht. In diesem Zusammenhang wird erwähnt, dass der Kombination von FeNO-Fluktuationsmessungen mit Quantifizierungsmethoden der Symptom-Kreuzkorrelation die Möglichkeit einer Risikoabschätzung für Exazerbationen zugeschrieben werden kann (Hedlin et al. 2012).

4.6.1.2 Aktueller Stellenwert von FeNO in internationalen Therapieempfehlungen

Die Autoren der *Schweizer Empfehlung zu Therapie der obstruktiven Atemwegserkrankungen* (Schweizerische Arbeitsgruppe für Pädiatrische Pneumologie (SGPP) 2009) beziehen die FeNO-Bestimmung in ihren Ausführungen mit ein. Es wird in diesem Zusammenhang erwähnt, dass die Messung erhöhter FeNO-Werte als guter Prädiktor für das Ansprechen auf inhalative Glukokortikoide herangezogen werden kann. In weitere Folge bietet sich hier die Möglichkeit, die FeNO-Messung auch im Sinne eines Instrumentariums zur Erfolgskontrolle unter ICS-Therapie zu nutzen. Die Autoren sprechen zusätzlich von einem großen Nutzen der FeNO-Bestimmung in der differentialdiagnostischen Abgrenzung zur primären ziliären Dyskinesie. Bei diesem Erkrankungsbild zeigen sich pathologisch tiefe FeNO-Werten, wobei in diesem speziellen Zusammenhang zu berücksichtigen ist, dass hier die nasale Messung eine wesentlich höhere Aussagekraft besitzt.

Die Autoren der *Britischen Asthma-Guideline* (British Thoracic Society 2008) sprechen von einer insuffizienten Evidenz für die Empfehlung der routinemäßigen Erhebung eosinophiler Inflammationsparameter (FeNO sowie induziertes Sputum) in der Diagnose von Asthma bronchiale, sprechen jedoch von einer Berechtigung des Einsatzes bei Fragen des Therapieansprechens und der Einschätzung des Schweregrades.

Hier ist zu berücksichtigen, dass der exakte Zusammenhang zwischen FeNO und der Asthmaschwere jedoch weitgehend als ungeklärt bezeichnet werden muss (Hedlin et al. 2012).

Auch in den deutschen und österreichischen Leitlinien wird auf Grund mangelnder Evidenz bezüglich FeNO keine allgemeine Empfehlung ausgesprochen, wenngleich der Nutzen in speziellen Fragestellungen keinesfalls abgesprochen wird (Riedler et al. 2008; Bundesärztekammer (BÄK) 2011).

In anderen Empfehlungsschreibern, vgl. (Brand et al. 2008; GINA - the Global Initiative for Asthma 2009) wird die FeNO-Bestimmung nicht empfohlen, bzw. findet sie keine Erwähnung.

4.7 Differentialdiagnosen

Auf Einzelheiten der differenzialdiagnostischen Abklärung wird hier nicht näher eingegangen. Eine Vielzahl an diagnostischen apparativen Möglichkeiten stehen in der klinischen Praxis hierfür zur Verfügung, und die jeweilige Indikation muss im Einzelfall individuell erfolgen. Die Wahrscheinlichkeit der in Frage kommenden Differentialdiagnosen zeigt eine starke Abhängigkeit zum Lebensalter des Patienten. Da die Asthmadiagnose weitgehend klinisch gestellt wird, kann der Ausschluss der im folgende aufgelisteten Differentialdiagnosen in vielen Fällen der ausschlaggebende Beitrag für die Diagnose von Asthma bronchiale sein.

Differentialdiagnosen

- Akuter respiratorischer Infekt
- Postviral reaktive Atemwegserkrankung
- Kongenitale Malformation der Atemwege
- Laryngeale oder Stimmbandproblematik
- Chronic lung disease in Folge einer Frühgeburtlichkeit
- Neuromuskuläre Erkrankungen
- Immunmangelerkrankungen
- Zystische Fibrose
- Gastroösophagealer Reflux
- Primäre ciliäre Dyskinesie
- Fremdkörperaspiration
- Kardiale Ursachen

Abbildung 6 Differentialdiagnosen. Übernommen und modifiziert nach (Götz et al. 2006; Schweizerische Arbeitsgruppe für Pädiatrische Pneumologie (SGPP) 2009)

4.8 Diagnosealgorithmus

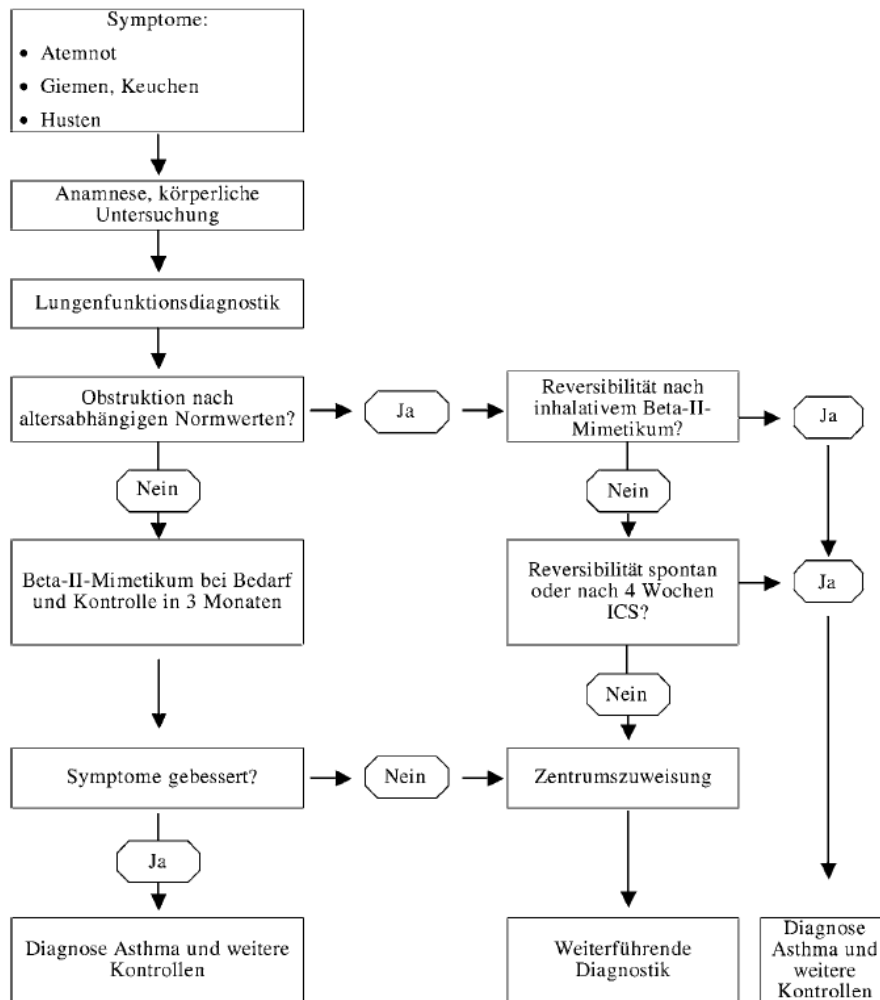


Abbildung 7 Diagnosealgorithmus der österreichischen Leitlinie zur Behandlung des Asthma bronchiale bei Kindern und Jugendlichen nach (Riedler et al. 2008).

Der Diagnosealgorithmus der österreichischen Leitlinie zur Behandlung des Asthma bronchiale bei Kindern und Jugendlichen (Riedler et al. 2008) bezieht sich auf die Nationale Versorgungs-Leitlinie Asthma aus dem Jahr 2005, welche mittlerweile in aktualisierter Form vorliegt (Bundesärztekammer (BÄK) 2011).

Der aktuelle Algorithmus der NVL-Asthma (Bundesärztekammer (BÄK) 2011) ist weitgehend deckungsgleich mit der oben angeführten Abbildung (Abb. 5). Die Änderung in der aktuellen Algorithmus-Darstellung bezieht sich auf das Vorgehen bei fehlendem Nachweis einer Obstruktion in der basalen Lungenfunktionsdiagnostik. Hier wird anstelle

der bedarfsmäßigen β 2-Sympathomimetikatherapie und neuerlicher Kontrolle die unmittelbare Messung der BHR und/oder PEF-Variabilität angeführt. In den zusätzlichen Ausführungen der *österreichischen Leitlinie zur Behandlung des Asthma bronchiale bei Kindern und Jugendlichen* (Riedler et al. 2008) wird dieses weiterführende Vorgehen (in diesem Fall der BHR-Nachweis) jedoch ebenfalls erwähnt.

4.9 Schweregradeinteilung

Die Einteilung von Asthma bronchiale in unterschiedliche Schweregrade wird für die Entscheidung, auf welcher Stufe die initiale Therapie bei Diagnosestellung begonnen wird, herangezogen.

Basierend auf der individuellen Symptomatik in einem definierten Zeitraum und der erhobenen Lungenfunktionsparameter erfolgen verschiedene Schweregradklassifizierungen. Die Autoren der *NVL-Asthma* (Bundesärztekammer (BÄK) 2011) sprechen von vier Schweregraden (1. intermittierend, 2. geringgradig persistierend, 3. mittelgradig persistierend, 4. schwergradig persistierend) und empfehlen bei Grad 1. und 2. einen Therapiebeginn auf Stufe 2 bzw. bei Grad 3 und 4 einen initialen Beginn auf Therapiestufe 3. Die Autoren geben für die Schweregradeinteilung klar definierte Anhaltspunkte in Bezug auf die jeweilige Symptomatik und erhobene Lungenfunktion vor. In den Empfehlungen der *österreichischen Leitlinie* (Riedler et al. 2008) erfolgt die Einteilung in drei Schweregrade (1. Selten episodisches Asthma, 2. Häufig episodisches Asthma, 3. Persistierendes Asthma), wobei die Einteilung und auch die Zuteilung zu der initialen Therapie etwas offener formuliert ist.

Die Heterogenität des Krankheitsbildes und die daraus resultierende Schwierigkeit einer möglichst allgemein gültigen Klassifizierung könnten hier die Gründe für die unterschiedliche Schweregradeinteilung darstellen.

Insgesamt betrachtet hat die Schweregradeinteilung jedoch etwas an Bedeutung verloren. Für die Abschätzung des Krankheitsverlaufes und die Entscheidungen bezüglich einer Therapieintensivierung bzw. einer Therapiereduktion wird das Konzept der „Asthmakontrolle“ verwendet. Eine detaillierte Auseinandersetzung mit dieser Thematik folgt in den Ausführungen bezüglich des stufentherapeutischen Vorgehens in der medikamentösen Asthmatherapie.

5 Therapie

Ein umfassendes therapeutisches Konzept stellt die Grundlage in der Behandlung des Asthma bronchiale im Kindesalter dar. Neben dem Grundpfeiler der medikamentösen Therapie nehmen begleitende supportive Maßnahmen einen wesentlichen Stellenwert in einer suffizienten Betreuung von Kindern mit Asthma ein. Eine Expositionsprophylaxe gegenüber verschiedensten Triggerfaktoren, eine umfassende, bei Kindern altersadäquate, Informationsbereitstellung und Schulung, psychosoziales Coaching und die Thematisierung von weiteren, mitunter alternativen therapeutischen Möglichkeiten stellen hier den Rahmen dieses unterstützenden Behandlungskonzeptes dar (Lentze et al. 2007).

Als oberstes Therapieziel gilt laut *Reinhard* (Reinhardt 2007) die Umsetzung der im Folgenden angeführten Punkte, um die Ermöglichung eines normalen, uneingeschränkten Lebens für die jungen Patienten zu gewährleisten.

- Die unbedingte Vermeidung von Exazerbationen und Asthmaanfällen
- Die Wiederherstellung und darauffolgende Aufrechterhaltung einer optimalen Lungenfunktion
- Die Gewährleistung einer normalen Lungenentwicklung
- Die Vermeidung von krankheitsbedingten Entwicklungseinschränkungen

Im folgenden Kapitel werden die einzelnen Teilbereiche dieses multimodalen Behandlungskonzeptes beleuchtet, wobei der Fokus in der Betrachtung der medikamentösen Therapie liegt.

5.1 Medikamentöse Therapie

In Anbetracht der pathophysiologischen Mechanismen stellen die Bronchokonstriktion und die chronische Entzündungsreaktion die Hauptangriffspunkte der antiasthmatischen Therapie dar. Es erfolgt die Unterscheidung zwischen einer überwiegend

antiinflammatorisch geprägten Dauermedikation („Controller“) und einer vorwiegend symptomorientierten, bronchodilatatorische Bedarfsmedikation („Reliever“).

Die folgende von *Reinhardt* (Reinhardt 2007) übernommene und reproduzierte Graphik soll einen Überblick über antiasthmatische Therapeutika und deren Wirkspektrum geben.

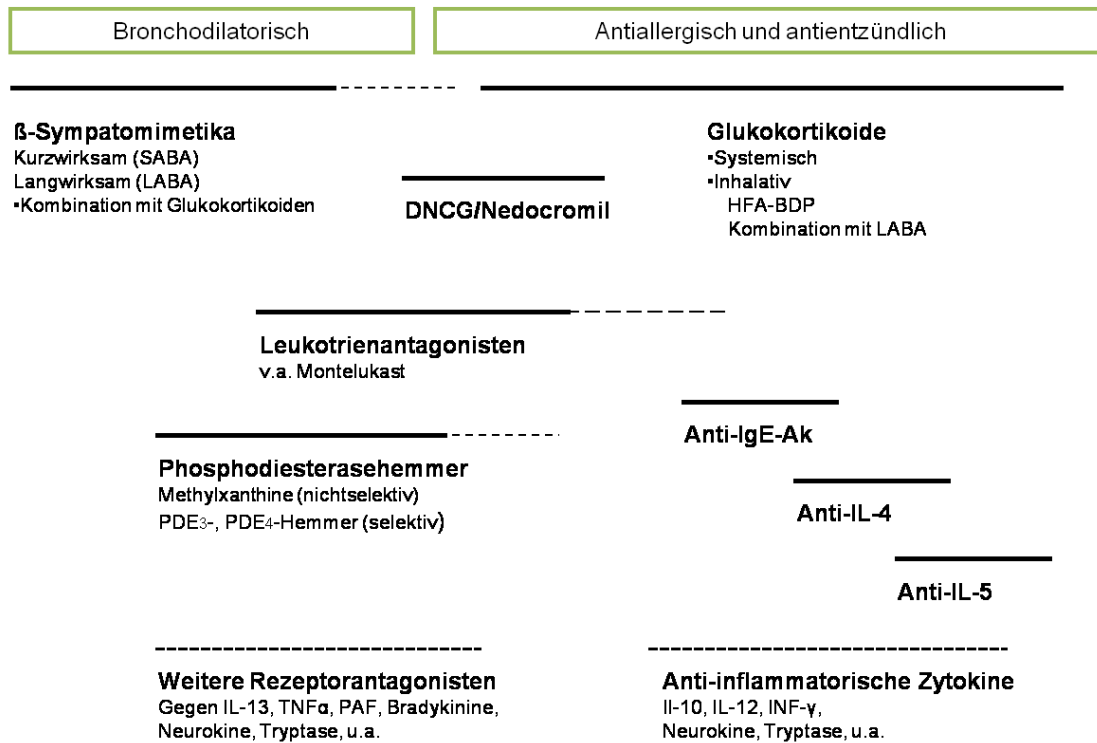


Abbildung 8. Übersichtsdarstellung antiasthmatischer Therapeutika mit Berücksichtigung ihres vorrangigen Wirkspektrums. DNCG *Dinatriumcromoglycat*, HFA-BDP *Hydrofluoroalcan-Beclomethason-Dipropionat*. Übernommen, reproduziert und modifiziert aus *Reinhardt-Therapie der Krankheiten im Kindes- und Jugendalter S.923* (Reinhardt 2007)

5.1.1 β -Sympathomimetika

Die Gruppe der β_2 -Sympathomimetika gilt in der Therapie der Bronchokonstriktion als die effektivste und zuverlässigste Substanzgruppe. Ihr starker bronchodilatatorischer Effekt, durch die überwiegende Affinität zu adrenergen β -Rezeptoren des Bronchialsystems bei nur geringer Affinität zu kardialen β_1 -Rezeptoren, machen sie zum Bronchospasmolytikum der Wahl bei obstruktiven Atemwegssymptomen (Reinhardt 2007; Lentze et al. 2007).

Auf biochemischer Ebene kommt es zur Bindung des β -Agonisten an den G-Protein-gekoppelten β -Adrenorezeptor. Es folgt die Aktivierung der intrazellulären Adenylcyclase, welche ihrerseits die Produktion von cAMP (zyklisches Adenosinmonophosphat) katalysiert. Das erhöhte cAMP ist durch die Aktivierung von Proteinkinasen und die damit verbundenen intrazellulären Prozesse für die Relaxation der glatten Muskelzelle zuständig (Silverman 2002; Reinhardt 1999).

Unter dem Einfluss von niedrigen Konzentrationen des β -Agonisten hat sich gezeigt, dass diese zu einer direkten G-Protein-gekoppelten Öffnung membranständiger K^+ -Kanäle führen können und somit eine cAMP unabhängige Relaxation der Bronchialmuskulatur einleiten (Silverman 2002). Laut *Silverman* könnte dieser Mechanismus sogar den bedeutsameren darstellen, dies wird jedoch kontroversiell diskutiert.

Im Allgemeinen stehen für den therapeutischen Einsatz von β_2 -Mimetika inhalative, orale und parenterale Applikationsformen zu Verfügung. Die Inhalation von Dosieraerosolen und Pulverpräparaten stellt jedoch die effektivste Darreichungsform dar. Hier kann bereits bei niedriger Dosierung ein schneller therapeutischer Effekt bei gleichzeitig geringem systemischem Nebenwirkungspotenzial erzielt werden. Auf die Besonderheiten der inhalativen Therapie im Kindesalter wird in einem gesonderten Kapitel näher eingegangen.

Salbutamol, Fenoterol und Terbutalin zählen zu den klassischen Vertretern der kurzwirksamen β_2 -Agonisten (SABA/ short acting beta agonist). Diese zeichnen sich durch ihren unmittelbaren Wirkungseintritt (2-3 Minuten) und ihre durchschnittliche Wirkdauer von 4 bis 6 Stunden aus und stellen somit den Standard in der bedarfsorientierten bronchodilatatorischen Therapie dar (Reinhardt 2007). Neben dem Einsatz in der Behandlung der akuten obstruktiven Symptomatik zeigt sich auch ein guter protektiver Effekt in der Prophylaxe von anstrengungsinduziertem Asthma. Die folgende Tabelle listet die Äquivalenzdosen der am häufigsten verwendeten kurzwirksamen β_2 -Sympathomimetika auf.

Kurzwirksame β_2 -Agonisten	Äquivalenzdosen
Salbutamol	200 μ g
Terbutalin	500 μ g
Fenoterol	200 μ g

Abbildung 9. Äquivalenzdosen kuzrwirksamer β_2 -Agonisten. Daten übernommen von *Silverman* (Silverman 2002)

Zu den in der Kinderheilkunde zum Einsatz kommenden langwirksamen β_2 -Mimetika (LABA/ long acting beta agonist) zählen Salmeterol und Formoterol. Ihr lipophiler Charakter und die hohe Rezeptoraffinität scheinen für ihren prolongierten Effekt ausschlaggebend zu sein (Silverman 2002).

Ihr bronchodilatatorische Effekt zeigt eine Wirkdauer von bis zu 12 Stunden. Vor allem unter der Therapie mit Salmeterol ist jedoch zu berücksichtigen, dass der initiale bronchodilatatorische Effekt erst nach 20-30 Minuten eintritt und somit ein Einsatz in der Akuttherapie der obstruktiven Symptomatik nicht in Frage kommt. LABA zeigen als „Add-on“ Therapie in der Kombination mit inhalativen Glukokortikoiden eine gute additive Wirksamkeit und kommen somit bei schwereren Verlaufsformen des Asthma bronchiale zum Einsatz (Reinhardt 2007).

Es ist jedoch anzumerken, dass die Verwendung von langwirksamen β_2 -Agonisten erst ab einem Alter von 4 Jahren zugelassen ist (Schweizerische Arbeitsgruppe für Pädiatrische Pneumologie (SGPP) 2009).

Im Vergleich zu den SABA, denen keinerlei klinisch relevante antiinflammatorische Effekte zugesprochen werden, zeigen *in vitro* Studien an LABA die Möglichkeit eines entzündungsmodulatorischen Potentials auf. Es konnten sowohl inhibierende Einflüsse auf die Histaminfreisetzung von humanen Mastzellen, inhibierende Effekte in der Zytokin-Produktion und Freisetzung anderer Entzündungszellen, als auch eine Steigerung der mukozilliären Clearance beobachtet werden. In wie weit diese Effekte *in vivo* zu tragen kommen bleibt jedoch unklar (Silverman 2002).

5.1.1.1 Nebenwirkungen

Kopfschmerzen, Tachykardie, Tremor und leichte Agitation zählen zu den am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen in der Therapie mit β_2 -Sympathomimetika. Die jeweilige Ausprägung der Symptomatik hängt stark von der individuellen Überempfindlichkeit ab (Reinhardt 2007) und zeigt eine direkte Proportionalität zur Plasmakonzentration (Silverman 2002).

In seltenen Fällen können bei hoher Dosierung und vor allem systemischer Applikation eine Hyperglykämie und Hypokaliämie beobachtet werden. In wie weit eine mit β_2 -Mimetika assoziierte Suppression der nächtlichen Sekretion von Wachstumshormonen eine tatsächliche klinische Bedeutung zeigt, ist unklar (Silverman 2002).

Die Relevanz einer möglichen Tachyphylaxie wird in der Literatur ebenfalls unterschiedlich diskutiert, sollte jedoch bei einer Verschlechterung der Asthmasymptomatik unter laufender Therapie trotz allem berücksichtigt werden (Reinhardt 2007).

5.1.2 Anticholinergika

Ipratropiumbromid ist der klassische Vertreter anticholinergischer Bronchodilatoren. Der Wirkstoff stellt ein synthetisches Derivat des natürlichen anticholinergen Alkaloides Atropin dar, zeigt jedoch aufgrund seiner chemischen Struktur deutlich weniger Nebenwirkungen (Teoh L. et al. 2012). Der therapeutische Effekt beruht auf der kompetitiven Hemmung muskarinartiger Rezeptoren des Bronchialsystems und der damit verbundenen Inhibierung der Acetylcholin-vermittelten Bronchokonstriktion (Reinhardt 2007).

Die Verwendung hat in den letzten Jahren in der pädiatrischen antiasthmatischen Therapie stark an Bedeutung verloren (Reinhardt 2007). Ipratropiumbromid zeigt im Vergleich zur Gruppe der β_2 -Sympathomimetika einen verzögerten bronchodilatatorischen Wirkungseintritt und eine allgemein geringere therapeutische Effizienz (Silverman 2002).

Der Anwendungsbereich beschränkt sich weitgehend auf die Behandlung akuter asthmatischer Exazerbationen. Hier zeigt die Kombination von Ipratropiumbromid mit

einem β_2 -Sympatomimetikum einen additiven Effekt. Die alleinige Anwendung von Ipratropiumbromid in der akuten Exazerbation ist jedoch unzureichend (Teoh L. et al. 2012).

Im Allgemeinen zeigen sich in der Verwendung von Ipatrobiumbromid nur geringe Nebenwirkungen. Neben Mundtrockenheit und schlechtem Geschmack (Reinhardt 2007) sollte jedoch die gelegentlich beobachtete paradoxe Bronchokonstriktion nicht unerwähnt bleiben (Silverman 2002).

5.1.3 Xanthine/Theophyllin

Theophyllin zählt zur Gruppe der Methylxanthine und wird bereits seit den 1920er Jahren als Bronchodilatator in der Asthmatherapie eingesetzt. Der Wirkmechanismus beruht auf der Hemmung der Phosphodiesterase mit konsekutiver cAMP Erhöhung, welche in weiterer Folge zur Relaxation der glatten Bronchialmuskulatur führt. Neben der Bronchodilatation werden dem Wirkstoff noch weitere potenzielle therapeutische Effekte zugesprochen. Zu diesen zählen die Erhöhung der mukozilliären Clearance, eine Suppression der vaskulären Permeabilität, eine zentrale Stimulation der Ventilation und antiinflammatorische Mechanismen. Die Frage nach der klinischen Relevanz der jeweiligen Effekte bleibt jedoch in vielen Fällen unbeantwortet (Silverman 2002).

Vor allem die Bedeutung des antiinflammatorischen Wirkpotenzials von Theophyllin wird kontroversiell diskutiert. Einige Autoren sprechen dem Wirkstoff in der Asthmatherapie sogar eine größere entzündungshemmende als bronchodilatatorische Bedeutung zu. *In vitro* Studien zeigen eine durch den Wirkstoff reduzierte Aktivität von basophilen Granulozyten, Makrophagen, Mastzellen, Lymphozyten und polymorphkernigen Leukozyten. Es gibt jedoch keine eindeutige Evidenz, dass eine kontinuierliche Theophyllingabe einen signifikant modifizierenden Effekt auf den chronisch entzündlichen Prozess des Asthma bronchiale hat (Silverman 2002).

Die abendliche orale Einnahme von Theophyllin-Retardpräparaten zeigt eine Reduktion nächtlicher Asthmasymptomatik. Einer kontinuierlichen Einnahme werden protektive Effekte in Bezug auf ein anstrengungsinduziertes Asthma zugeschrieben, wobei die Effektivität im Vergleich zu einer Therapie mit β_2 -Sympathomimetika oder inhalativen Glukokortikoiden als wesentlich geringer zu bewerten ist (Silverman 2002).

Zusätzlich wird der kombinierten Anwendung von Theophyllin und β_2 -Agonisten ein additiver bronchodilatatorischer Effekt zugesprochen (Karow T. und Lang-Roth R. 2012).

In einem *Cochrane Review* (Seddon P 2006) wurde die Effektivität von oral appliziertem Theophyllin in der Dauertherapie des kindlichen Asthma bronchiale untersucht. Die Autoren sprechen von einer Evidenz für die Effizienz im Einsatz als „Controller“ – Medikation, weisen jedoch klar auf die Überlegenheit alternativer Therapeutika (inhalative Glukokortikoide) hin. Der kombinierten Anwendung von Theophyllin und inhalativen Glukokortikoiden in der Behandlung des schweren unkontrollierten kindlichen Asthma bronchiale wird ein möglicher Benefit keinesfalls abgesprochen, es liegt jedoch unzureichende Evidenz vor, um klare Aussagen bezüglich der tatsächlichen Effektivität von Xanthinen als „Add-on“ Therapeutika im Vergleich zu neueren Alternativen zu treffen (Seddon P 2006).

Die geringe therapeutische Breite, große inter- und intraindividuelle Schwankungen in der Metabolisierungsrate und ein ungünstiges Nebenwirkungsprofil machen einen sicheren und gleichzeitig effizienten therapeutischen Einsatz schwierig (Lentze et al. 2007; Silverman 2002). Die zusätzlich widersprüchlichen Meinungen bezüglich des optimalen Plasmaspiegels erschweren die Angaben einer allgemein gültigen Dosisempfehlung.

Nebenwirkungen

Bei therapeutischem Einsatz von Theophyllin besteht die Indikation für die Kontrolle des Serumspiegels, um möglichen unerwünschten Arzneimittelwirkungen vorbeugen zu können. Es zeigt sich eine starke Abhängigkeit der Nebenwirkungen von der jeweiligen Serumkonzentration. Bei Konzentrationen von > 20 mg/l zeigen sich vor allem Kopfschmerzen, Erregungszustände, Unruhe, Schlaflosigkeit, gastrointestinale Störungen, Verstärkung eines gastroösophagealen Refluxes, tachykarde Rhythmusstörungen, Hypokaliämie, Palpitationen, Blutdruckabfall und eine verstärkte Diurese. Höhere Serumkonzentrationen (> 25 mg/l) sind assoziiert mit Krampfanfälle, gastrointestinalen Blutungen, ventrikulären Arrhythmien und multifokaler Vorhoftachykardie (Bundesärztekammer (BÄK) 2011).

5.1.4 Glukokortikoide

Glukokortikoide nehmen aufgrund ihrer ausgeprägten antiinflammatorischen Wirksamkeit einen zentralen Stellenwert in der Therapie von Asthma bronchiale ein.

Die Mehrheit der entzündungshemmenden Effekte lässt sich auf molekularer Ebene durch die Interaktion des Glukokortikoides mit dem im Zytoplasma von glukokortikoidsensiblen Zellen lokalisierten spezifischen Rezeptor und den daraufhin folgenden intrazellulären Mechanismen erklären. Nach der Passage der Zellmembran kommt es zur Bindung des Wirkstoffes an den hochaffinen zytosolischen Glukokortikoidrezeptor. Dieser Komplex transloziert in den Zellkern, greift dort regulatorisch in die Transkription spezifischer steroidsensibler DNA-Sequenzen ein und ist somit für Veränderungen in der Proteinsynthese zuständig (Reinhardt 1999).

Der blockierende Effekt des Glukokortikoid-Rezeptor-Komplexes auf die Aktivität von NF- κ B (Nukleus Faktor- κ B) stellt einen weiteren bedeutsamen antiinflammatorischen Mechanismus dar. Die durch NF- κ B stimulierte Transkription von Zytokinen, Chemokinen, Zell-Adhäsionsmolekülen und deren jeweiligen Rezeptoren wird dadurch minimiert. Weitere entzündungshemmende Effekte lassen sich durch die gesteigerte Produktion von Annexin-1 erklären. Annexin-1 inhibiert die Synthese der Phospholipase A₂ und führt dadurch in weiterer Folge zur Reduktion der Bildung von Arachidonsäure und deren Metaboliten (Prostaglandine, Thromboxane, Leukotriene) (de Benedictis und Bush 2011)

In Anbetracht der beschriebenen Mechanismen wird klar, dass die verschiedenen Effekte auf die unterschiedlichen Zellsysteme, Enzymsysteme und Mediatoren nahezu unüberschaubar sind (Reinhardt 1999). Exemplarisch sollen hier einige Effekte punktuell angeführt werden, um die spezielle Bedeutung der Glukokortikoide in der antiinflammatorischen Therapie von Asthma bronchiale zu verdeutlichen.

- Die Hemmung der Zytokinfreisetzung, neben anderen IL-1, IL-4 und TNF α , welche Adhäsionsfaktoren für Leukozyten am Endothel darstellen, führt zu einer konsekutiv verminderten transepithelialen Migration dieser Zellpopulationen (v.a. eosinophile Leukozyten) und damit zu einer verminderten Infiltration in das Entzündungsgebiet (Reinhardt 2007).
- Glukokortikoide führen zu einer ausgeprägten Hemmung der Histamin- und Leukotrien-Freisetzung aus basophilen Granulozyten, die Mediatorfreisetzung aus Mastzellen wird jedoch nicht beeinflusst (Reinhardt 1999). Bei kontinuierlicher Glukokortikoideinnahme kann jedoch eine Reduktion der Mastzellpopulation in den Atemwegen beobachtet werden. Weiters führen Glukokortikoide zu einer beschleunigten Apoptose eosinophiler Granulozyten, wobei die Apoptose Neutrophiler inhibiert wird (de Benedictis und Bush 2011).
- *Silverman* (Silverman 2002) erwähnt den Effekt einer verminderten GM-CSF (granulocyte macrophage colony-stimulating factor) Expression in epithelialen Zellen der Atemwege.
- Es wird eine funktionale Interaktion zwischen Glukokortikoiden und β_2 -Agonisten beschrieben. Einerseits führen Glukokortikoide zu einer gesteigerten Expression von β_2 -Rezeptoren und können dadurch zu einer Verbesserung der β -adrenergen bronchodilatatorischen Antwort beitragen. Andererseits unterstützen β_2 -Agonisten die Aktivität des Glukokortikoid-Rezeptor-Komplexes, indem sie dessen Translokation in den Nukleus erleichtern (de Benedictis und Bush 2011).
- Zusätzlich zeigt sich bei therapeutischem Einsatz von Glukokortikoiden eine verminderte Schleimproduktion und eine Reduktion der mikrovaskulären Permeabilität in den Atemwegen (de Benedictis und Bush 2011).

5.1.4.1 Klinische Wirksamkeit inhalativer Glukokortikoide

Betrachtet man die Dosis-Wirkungskurve inhalativer Glukokortikoide, zeigt sich ein steiler Anstieg in den niedrigen Dosierungsbereichen, wohingegen die Kurve beim Einsatz von höheren Dosen deutlich abflacht. Eine Dosissteigerung führt hier in erster Linie zum Auftreten unerwünschter Nebenwirkungen bei nur geringer Steigerung des erhofften therapeutischen Effektes. Die folgende Abbildung ist von *Brand (Brand 2001)* übernommen und soll die allgemein beobachtete Dosis-Wirkungs-Beziehung beim therapeutischen Einsatz von inhalativen Glukokortikoiden veranschaulichen.

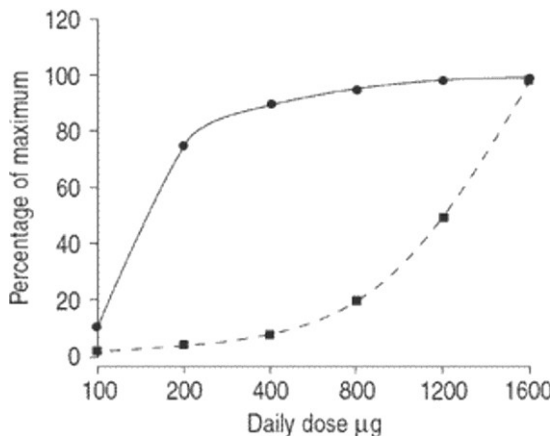


Abbildung 10 Modell der Dosis-Wirkungs-Beziehung inhalativer Glukokortikoide bei unterschiedlicher Tagesdosierung. (—) pulmonale antiinflammatorische Effekte; (---) unerwünschte systemische Nebenwirkung. Die Darstellung soll die allgemeine Dosis-Wirkungsbeziehung veranschaulichen. Die angegebenen Werte sind nicht als allgemein gültig zu verstehen. Übernommen von *Brand (Brand 2001)*.

Bei einer täglichen Dosierung im Bereich von 100µg des ICS kann in den meisten Fällen eine markante und rasche Verbesserung der klinischen Symptomatik und der Lungenfunktion erzielt werden (Silverman 2002; Reinhardt 1999). Um einen therapeutischen Effekt in Bezug auf die Kontrolle der bronchialen Hyperreagibilität zu erzielen, sind jedoch gelegentlich höhere Dosierungen (400µg/Tag) notwendig, beziehungsweise tritt diese im Vergleich zur klinischen Symptomkontrolle (nach *Benedictis (de Benedictis und Bush 2011)*) tritt diese in der Regel bereits nach 1-2 Wochen ein) zeitlich verzögert auf (Reinhardt 1999).

Bei der Mehrheit an Asthma erkrankter Schulkinder kann durch eine tägliche Dosis von unter 400µg des ICS eine optimale Asthmakontrolle erzielt werden. Die kontinuierliche Einnahme führt zur einer deutlichen Verringerung der Frequenz und Schwere von Asthmaexazerbationen, einer Abnahme der anstrengungsinduzierten Bronchokonstriktion und der bronchialen Hyperreagibilität, einer deutlichen Verbesserung der Lungenfunktion, einer geringeren Häufigkeit an Krankenhauseinweisungen, und geht mit einer beachtlichen Verbesserung der Lebensqualität einher (Silverman 2002; de Benedictis und Bush 2011).

Um einen suffizienten therapeutischen Effekt zu erzielen, ist bei inhalativ verabreichten Medikamenten stets auf die korrekte Inhalationstechnik zu achten. Die Deposition des Wirkstoffes in der Lunge liegt bei inhalativer Applikation bei ungefähr 20 Prozent (Reinhardt 2007). Im Kindesalter ist aufgrund der Möglichkeit einer mangelnden Compliance bezüglich der korrekten Inhalationstechnik davon auszugehen, dass im Vergleich zu Erwachsenen ein zusätzlich höherer Anteil einer oropharyngealen Deposition des Wirkstoffes vorliegt. Diese Überlegungen verdeutlichen die Relevanz eines hohen hepatischen First-Pass-Metabolismus um die Wahrscheinlichkeit potenzieller systemischer Nebenwirkungen zu minimieren. Laut *Reinhardt* (Reinhardt 2007) kann für Budesonid, Fluticason und Mometason ein solch hoher First-Pass-Effekt nachgewiesen werden, wobei für Beclomethason, Triamcinolon und Flunisolid diese Effekt nicht in vergleichbar hohem Ausmaß belegt ist.

Hydrofluoroalcan-Beclomethason-Dipropionat (HFA-BDP) ist ein inhalatives Glukokortikoid mit einem besonders hohen Wirkstoffanteil im feinpartikulären Bereich (Reinhardt 2007). Durch die daraus resultierende verbesserte intrapulmonale Deposition wird dieser Kombination die Möglichkeit einer zusätzlichen Verbesserung des Nutzen-Risiko-Profiles zugeschrieben (Aalderen und Sprikkelman 2011). Die Autoren führen jedoch an, dass weitere prospektive klinische Studien notwendig sind, um klare Aussage über die tatsächliche Effizienz im therapeutischen Einsatz treffen zu können.

Die in der Vergangenheit postulierte Hypothese, dass eine längerfristige Gabe von ICS die zu Grunde liegende Erkrankung heilen könnte muss heute wiederlegt werden.

Die Therapie hat sehr wohl wesentliche krankheitsmodulierende Effekte und vermag eine optimale Asthmakontrolle zu erzielen, bei Beendigung der Therapie hat sich jedoch gezeigt, dass es oft wieder zu einer raschen Verschlechterung der Symptomatik kommt (Gerritsen und Rottier 2012).

5.1.4.2 Einsatz systemischer Glukokortikoide

In seltenen Fällen, in denen an Asthma erkrankte Kinder unter Ausschöpfung der üblich angewandten therapeutischen Maßnahmen schwere therapieresistente Symptome aufweisen, kommen gelegentlich systemische Glukokortikoide (SCS) auch in der Langzeittherapie zum Einsatz (Reinhardt 2007).

Der Haupteinsatzbereich systemischer Glukokortikoide liegt jedoch in der Therapie des akuten Asthmaanfalls. *Benedictis* (de Benedictis und Bush 2011) zitiert in seinem Artikel einen Cochrane-Systemic-Review (Rowe BH 2001), welcher die Wirksamkeit von systemischen Glukokortikoiden in der Therapie des akuten Asthmas im Kindesalter untersucht. Die verwendeten Daten stammen von an Notfallseinrichtungen durchgeführten randomisiert kontrollierten Studien. Die Autoren sprechen diesem therapeutischen Vorgehen eine klar nachweisbare Effektivität zu. Es zeigt sich eine deutliche Verbesserung sowohl des Symptom-Scores, wie auch in der Oxygenierung und der Lungenfunktion. Weiters zeigt sich eine Reduktion in der Anfalls-Rückfälligkeit, und die Patienten konnten in der Regel früher aus ihrem stationären Aufenthalt entlassen werden. Zusätzlich hat sich gezeigt, dass der Therapieerfolg direkt proportional zur Schwere der Symptomatik ist und bei jenen Patienten ein besseres Therapieansprechen beobachtet werden konnte, welche in der Vorgeschichte kein systemisches Glukokortikoid erhalten hatten. Bei der Mehrheit der Patienten scheint eine orale Applikation im Vergleich zu einer parenteralen Verabreichung gleichwertig zu sein. Weiters konnten die Autoren keine wesentlichen Unterschiede der Effizienz verschiedener systemischer Glukokortikoide bei Verwendung der jeweiligen Äquivalenz-Dosierung beobachten (de Benedictis und Bush 2011; Rowe BH 2001).

Die Anwendungsdauer systemischer Glukokortikoide in der Therapie des akuten Asthma bronchiale ist abhängig vom individuellen Verlauf. In den meisten Fällen kann jedoch davon ausgegangen werden, dass eine Therapiedauer von über 10 Tagen nicht erforderlich ist. Die Empfehlungen bezüglich der zu verwendenden Dosierung variieren. *Benedictis* spricht von 1-2mg/kg Körpergewicht bis zu einer Maximaldosis von 40mg Prednisolon, aufgeteilt auf zwei bis drei tägliche Dosen (de Benedictis und Bush 2011).

Die Notwendigkeit einer kontinuierlichen Reduktion der Initialdosis im Sinne eines „langsamen Ausschleichens“ des SCS wird ebenfalls unterschiedlich diskutiert.

5.1.4.3 Nebenwirkungen

Der therapeutische Einsatz von Glukokortikoiden ist häufig mit großen Sicherheitsbedenken assoziiert.

Es gibt eine klare Evidenz für das Auftreten einer Vielzahl an unerwünschten systemischen Arzneimittelwirkungen in der Langzeittherapie mit systemisch verabreichten Glukokortikoiden. Das beachtliche Nebenwirkungsspektrum führt auch häufig zur Sorge bezüglich der Sicherheit im Einsatz von inhalativen Glukokortikoiden.

5.1.4.3.1 Systemische Nebenwirkungen im Einsatz von inhalativen Glukokortikoiden

Neben anderen potentiellen Nebenwirkungen stehen hier vor allem die Suppression der Hypophysen-Nebennieren-Achse, eine Wachstumsretardierung und Störungen des Knochenmetabolismus` im Fokus der Betrachtung (Aalderen und Sprikkelman 2011).

Suppression der Hypophysen-Nebennieren-Achse

Durch hochsensitive Messmethoden kann eine Suppression der Hypophysen-Nebennieren-Achse zwar vielfach nachgewiesen werden, doch ist klar anzuführen, dass diese Messergebnisse nicht mit dem Auftreten von klinisch relevanten Konsequenzen gleichzusetzen sind. Im Kindesalter ist eine klinische Manifestation einer Nebennierensuppression durch eine ICS-Therapie nur äußerst selten zu beobachten und scheint nur mit prolongierten Therapieverläufen unter sehr hoher Dosierung assoziiert zu sein (Aalderen und Sprikkelman 2011).

Wachstumsretardierung

Es liegt eine Evidenz vor, dass die ICS-Langzeittherapie zu einer Reduktion der Wachstumsgeschwindigkeit von ungefähr 1cm/Jahr während des ersten Jahres der Therapie führt. Es erscheint jedoch als unwahrscheinlich, dass dieser Effekt bei Fortführung der Therapie persistiert (Brand 2001).

Auch *Aalderen* (Aalderen und Sprikkelman 2011) zitiert eine knemometrische Studie, welche eine signifikante und dosisabhängige Reduktion der Wachstumsgeschwindigkeit (untersucht am Unterschenkel) belegt. Der Autor erwähnt jedoch, dass dieser Effekt nicht als Prädiktor herangezogen werden kann um Aussagen bezüglich eines Endlängenverlustes im Erwachsenenalter treffen zu können.

Kumulative Evidenz belegt, dass an Asthma bronchiale erkrankte Kinder nach endgültigem Wachstumsabschluss, auch wenn sie über mehrere Jahre mit inhalativen Glukokortikoiden therapiert wurden, keine oder nur minimale Verluste in der Endgröße aufweisen (Brand 2001). Bei einer Langzeitanwendung von inhalativen Glukokortikoiden sind regelmäßige Wachstumskontrollen trotz allem klar indiziert, um etwaige Auffälligkeiten frühestmöglich detektieren zu können.

Bei der Betrachtung dieser Thematik ist jedoch zu berücksichtigen, dass Asthma bronchiale wie auch andere chronische Erkrankungen per se das Potential zeigen, für eine Wachstumsretardierung verantwortlich zu sein. Diese Wachstumsverminderung scheint stark mit der Schwere der Erkrankung und mit einer schlechten Asthmakontrolle assoziiert zu sein. Zum Teil werden jedoch auch bei gut kontrollierten asthmatischen Kindern eine Reduktion des präpubertären Wachstums und ein zeitlich verzögerter pubertärer Wachstumsschub beobachtet. Diese Phänomene werden durch später einsetzende Wachstumsphasen kompensiert und resultieren nur in seltenen Fällen in einem tatsächlichen Endlängenverlust (Brand 2001).

Diese Überlegungen sollten bei der Interpretation bezüglich der Kausalität einer Wachstumsretardierung zusätzlich in Betracht gezogen werden.

Knochenmetabolismus und andere UAW

Im Bezug auf mögliche Auswirkungen einer ICS-Therapie auf den Knochenmetabolismus führt *Aalderen* (Aalderen und Sprikkelman 2011) an, dass im Kindesalter keine Evidenz für eine Veränderung der Knochenmineraldichte durch eine Langzeittherapie in niedriger bis moderater Dosierung vorliegt. Andere potenzielle systemische Nebenwirkungen wie das Auftreten eines Glaukoms, eines posterioren subkapsulären Kataraktes oder eines Diabetes mellitus stellen bei der ICS-Therapie im Kindesalter die absolute Ausnahme dar (Lentze et al. 2007).

In Zusammenschau sind klinisch relevante systemische Nebenwirkungen in der ICS-Therapie bei Verwendung der empfohlenen niedrigen Dosierungen nur in seltenen Fällen zu beobachten (Lentze et al. 2007). Die Schwellendosis für Budesonid und Beclomethason liegt hier bei jeweils 400µg, für Fluticason bei etwa 200µg (Reinhardt 2007).

5.1.4.3.2 Lokale Nebenwirkungen beim Einsatz inhalativer Glukokortikoide

Das Auftreten einer oralen Candidose und Heiserkeit sind die meist beobachteten lokalen Nebenwirkungen (Reinhardt 2007), wobei die Häufigkeit im Kindesalter im Vergleich zu Erwachsenen deutlich geringer ist (Aalderen und Sprikkelman 2011). Durch eine gründlich durchgeführte Mundhygiene nach der Steroidinhalation kann einem Mundsoor jedoch zusätzlich vorgebeugt werden (Lentze et al. 2007).

Zusammenfassend können inhalativen Glukokortikoide (in niedriger bis moderater Dosierung) in der antiinflammatorischen Therapie des Asthma bronchiale als äußerst effizient und als weitgehend sicher eingestuft werden (Aalderen und Sprikkelman 2011).

5.1.5 Leukotrien-Antagonisten

Leukotrien-Modifikatoren nehmen in der asthmatischen Controller-Therapie einen bedeutenden Stellenwert ein, die individuelle Wertigkeit vor allem im Vergleich mit inhalativen Glukokortikoiden wird jedoch kontrovers diskutiert.

Cysteinyl-Leukotriene (CysLT) nehmen als proinflammatorische Mediatoren eine zentrale Rolle bei pathophysiologischen Vorgängen von Asthma bronchiale ein. Eine punktuelle Auflistung der mit CysLT assoziierten Effekte soll dies veranschaulichen, um damit die möglichen Auswirkungen eines therapeutischen Eingreifens zu verdeutlichen.

Effekte der Cysteinyl-Leukotriene in pathophysiologischen Prozessen von Asthma bronchiale sind (Silverman 2002; Bisgaard 2001):

- Bronchokonstriktion

- Steigerung der mikrovaskulären Permeabilität, Exsudation von Makromolekülen, und folglich erhöhte Ödemneigung
- Chemotaktische Eigenschaften (v.a. für Eosinophile)
- Reduktion der ziliären Motilität
- gesteigerte Schleimproduktion
- Schlüsselfunktion bei allergischer Früh- und Spätreaktion
- Mögliche Bedeutung in Prozessen des Atemweg-Remodellings

Um in diese Regelkreise einzugreifen, stehen unterschiedliche Therapeutika zur Verfügung. In der Asthmatherapie besitzt der Leukotrienrezeptorantagonist Montelukast den größten Stellenwert. Lediglich zur Vervollständigung sind Pranlukast und Zafirlukast als weitere Rezeptorantagonisten und der Leukotriensynthesehemmer Zileuton (5-Lipoxygenasehemmer) zu erwähnen.

Die *Global Initiative for Asthma* (GINA - the Global Initiative for Asthma 2011) spricht im Allgemeinen den Leukotrienrezeptorantagonisten einen klinischen Benefit bei allen Schweregraden der Erkrankung zu. Im therapeutischen Einsatz zeigt sich eine Reduktion der Atemwegsentzündung und der Frequenz von Exazerbationen, eine Verbesserung der Lungenfunktion, schwache, jedoch variable bronchodilatatorische Effekte, eine unterschiedlich stark ausgeprägte Prävention einer anstrengungsinduzierten Bronchokonstriktion. Weiters ist die Einnahme mit einer Reduktion viral-induzierter Exazerbationen bei Kindern (unter 5 Jahre) mit intermittierendem Asthma assoziiert (GINA - the Global Initiative for Asthma 2011).

Durch den nicht unmittelbaren Wirkeintritt nach Einnahme von Montelukast findet der Wirkstoff jedoch keinen Einsatz in der Verwendung als Reliever. Montelukast wird einmal täglich oral appliziert und zeigt ein äußerst günstiges Nebenwirkungsprofil (Reinhardt 2007).

5.1.6 Mastzellstabilisatoren

Dinatriumcromoglykat und der verwandte Wirkstoff Nedocromil zählen zur Gruppe der Mastzellstabilisatoren.

Dinatriumcromoglykat (DNCG)

Dem Wirkstoff wird neben der Verhinderung der Mastzelldegranulation ein hemmender Einfluss auf den zellulären Elektrolyttransport und auf neuronale Reflexmechanismen zugesprochen (Lentze et al. 2007). Der für den therapeutischen Effekte zuständige exakte Wirkmechanismus ist jedoch nicht gänzlich geklärt (Silverman 2002; Reinhardt 2007; de van der Wouden JC 2008). Das inhalativ applizierte Medikament zeigt protektive Effekte gegenüber anstrengungsinduzierten asthmatischen Beschwerden, bronchialer Hyperreagibilität und einer Allergenprovokation. Weiters zeigt sich ein additiver Effekt dieser Wirkungen im kombinierten Einsatz mit β_2 -Mimetika (Reinhardt 2007).

Relevante Nebenwirkungen sind kaum zu beobachten. Der Einsatzbereich liegt in der prophylaktischen Anwendung, spielt jedoch in der Therapie des manifesten Asthma bronchiale nur eine untergeordnete Rolle (Lentze et al. 2007).

Die Verwendung von DNCG in der Therapie von Asthma bronchiale hat seit Beginn der 1990er Jahre durch den steigenden Einsatz von inhalativen Glukokortikoiden stark an Bedeutung verloren (de van der Wouden JC 2008). Die Rolle des Wirkstoffes in der antiasthmatischen Therapie wird jedoch immer noch kontroversiell diskutiert. Netzer (Netzer et al. 2012) setzt sich in einer aktuellen Publikation kritisch mit dieser Thematik auseinander und befasst sich unter anderem mit der Frage, ob es in der Zukunft eventuell zu einer Renaissance des Wirkstoffes in der Asthmatherapie kommen könnte. Im Bezug auf den Einsatz im Kindesalter zitiert der Autor Studien, in denen dem Wirkstoff antivirale Qualitäten zugesprochen werden, welche die Überlegung eines möglichen präventiven Effektes in der Asthmaentstehung zulassen. Unter anderem wird angeführt, dass der Wirkstoff durch eine andere Applikationsmethodik theoretisch eine wesentlich potentere *in vivo* Wirkung zeigen könnte.

Nedocromil

Das Wirkprinzip scheint vergleichbar mit DNCG zu sein, ist jedoch ebenfalls nicht gänzlich geklärt. Das Nebenwirkungspotenzial ist ebenfalls als äußerst gering zu

bezeichnen. Nedocromil scheint einen zusätzlichen hemmenden Einfluss auf den asthmatischen Reizhusten und positive Effekte im Bezug auf die postinfektiöse bronchiale Hyperreagibilität zu besitzen, hat sich im Allgemeinen in der antiasthmatischen Therapie im Kindesalter jedoch nicht wirklich etabliert (Reinhardt 2007; Lentze et al. 2007).

5.1.7 Anti-IgE-Antikörper

Omalizumab ist ein rekombinanter, humanisierter monoklonaler Anti-IgE-Antikörper. Der Antikörper bindet an frei zirkulierendes Immunglobulin E (IgE) und besitzt damit die Fähigkeit das Ausmaß der Bindung von freiem IgE an den hochaffinen Rezeptor (FcεR1-Rezeptor) sensibilisierter Zellen zu reduzieren. Dieser Mechanismus kann zur klinisch relevanten Reduktion der allergischen Reaktion in den Atemwegen beitragen (compendium.ch; Fanta 2009).

Omalizumab ist indiziert bei schweren Krankheitsverläufen, in denen durch die Ausschöpfung der gängigen therapeutischen Möglichkeiten keine adäquate Asthmakontrolle erzielt werden konnte. Eine dokumentierte Sensibilisierung auf perenniale Aeroallergene stellt ein weiteres Kriterium für die Indikationsstellung dar. Ein weiterer Faktor für den lediglich begrenzten Einsatz des Therapeutikums ist der damit in Verbindung stehende hohe Kostenfaktor. Omalizumab wird subkutan im Abstand von 2-4 Wochen verabreicht. Die Dosierung richtet sich nach dem IgE-Serumbasiswert und dem Körpergewicht des Patienten (Fanta 2009).

Durch den therapeutischen Einsatz kann eine Reduktion der Frequenz von Exazerbationen, eine Steigerung der Anzahl an symptomfreien Tagen, ein Einsparungspotenzial für Kortikosteroide und eine Reduktion der Notwendigkeit im Einsatz von Reliever-Medikamenten beobachtet werden (Fanta 2009; Hedlin et al. 2012).

5.1.8 Weitere Möglichkeiten und potenzielle zukünftige Alternativen in der medikamentösen Therapie

In äußerst seltenen Fällen können Arzneimittel wie Methotrexat, Gold oder Ciclosporin A in der Therapie von Asthma bronchiale („off-label-use“) zum Einsatz kommen (Lentze et al. 2007). Die Indikationen hierfür sind sehr speziell und ergeben sich nur im Einzelfall bei schweren Krankheitsverläufen. Beispielsweise kann Methotrexat in niedriger Dosierung eingesetzt werden, um die Notwendigkeit hoher Glukokortikoiddosen zu reduzieren und damit das Ausmaß der damit in Verbindung stehenden potentiellen systemischen Nebenwirkungen zu vermindern (Reinhardt 2007).

Hedlin (Hedlin et al. 2012) erwähnt in ihrer Publikation einige neue Wege für mögliche therapeutische Alternativen. Die Angriffspunkte dieser neuen Entwicklungen konzentrieren sich hauptsächlich auf spezifische Zytokine. Pitakinra (IL-4/IL-13 Antagonist), Lebrikizumab (IL-13 Antagonist) und Reslizumab (Antikörper gegen IL-5) stellen Beispiele für Therapeutika dar, welche modulierend auf vorwiegend allergisch geprägtes Asthma eingreifen sollen. Die Autorin streicht jedoch hervor, dass eine bessere und detailliertere Charakterisierung/Phänotypisierung der jeweiligen Patienten notwendig ist, um jene identifizieren zu können, welche die größte Wahrscheinlichkeit zeigen, von dieser Therapie profitieren zu können. Diese Überlegungen sind auch im Hinblick auf den mit diesen Alternativen verbundenen enormen Kostenfaktor von Relevanz.

Ein weiterer Fokus der Forschung konzentriert sich auf die Suche nach potenziellen Möglichkeiten einer primären Krankheitsprävention (vgl. Sly und Jones 2012). *Martinez* (Martinez 2011) gibt in einer aktuellen Publikation Einblicke, in welchen Bereichen sich hierfür theoretische Ansatzpunkte finden lassen. Als Beispiel könnten sich durch therapeutische Zugänge, welche einen Einfluss auf die komplexen Interaktionen zwischen viralen Infektionen und allergischen Sensibilisierungen am Beginn der Asthmagenese nehmen, Möglichkeiten einer primären Prävention ergeben. Der Autor unterstreicht jedoch die Notwendigkeit eines besseren und detaillierteren Verständnisses bezüglich den genauen zugrundeliegenden Mechanismen in den frühen Phasen der Krankheitsentstehung. Eine in die Tiefe gehende Betrachtung würde hier jedoch zu weit führen und somit wird lediglich auf die entsprechenden Publikationen verwiesen, siehe (Martinez 2011; Sly und Jones 2012).

5.2 Aspekte der Inhalationstherapie

Wenngleich für viele in der Asthmatherapie eingesetzte Therapeutika unterschiedliche Darreichungsformen vorliegen, stellt die Inhalation im Allgemeinen die zu bevorzugende Applikationsmethode dar. In der Praxis stehen hierfür unterschiedliche Inhalationssysteme zur Verfügung.

- a.) Dosieraerosole (pMDI- pressurized metered dose inhaler), wahlweise einzusetzen mit Vorschaltkammer (Spacer), Mundstück oder Maske.
- b.) Pulverinhalatoren (DPI- dry powder inhaler)
- c.) Vernebler

Im Allgemeinen können für verschiedene Altersklassen jeweils unterschiedliche Inhalationssysteme empfohlen werden. Da ein adäquates Inhalationssystem jedoch ganz wesentlich zum Therapieerfolg beiträgt, muss die jeweilige Auswahl stets individuell getroffen werden. Viele Faktoren spielen in der Entscheidungsfindung eine Rolle. Die Kooperations- bzw. Koordinationsfähigkeit des Patienten, die Effizienz in der Wirkstoffdeposition, die Anwendungsfreundlichkeit, das Sicherheitsprofil und auch ökonomische Faktoren fließen hier mit ein (GINA - the Global Initiative for Asthma 2011).

Die folgende Empfehlung der *Global Initiative for Asthma* gilt als Anhaltspunkt in der Auswahl des passenden Inhalationssystems und basiert weitgehend auf den oben angeführten Überlegungen.

Altersklassen	1.Wahl	2.Wahl
Unter 4 Jahren	pMDI+Spacer und Maske	Vernebler mit Maske
4-6 Jahre	pMDI+Spacer mit Mundstück	Vernebler mit Mundstück
Über 6 Jahren	Trockenpulverinhalatoren oder atemzuggetriggertes pMDI oder pMDI+Spacer und Mundstück	Vernebler mit Mundstück

Tabelle 2. Altersabhängige Empfehlung in der Auswahl des Inhalationssystems. Übernommen und reproduziert von *Global Initiativ for Asthma* (GINA - the Global Initiative for Asthma 2011)

Die Verwendung von Trockenpulverinhalatoren kann im Vorschulalter nicht empfohlen werden. Es ist davon auszugehen, dass die jungen Patienten keinen adäquat hohen inspiratorischen Fluss aufbauen können um eine suffiziente intrapulmonale Wirkstoffdeposition zu erzielen. Weiters ist vor allem in dieser Altersklasse bei Einsatz eines pMDI eine kombinierte Anwendung mit einer Vorschaltkammer obligat (Brand et al. 2008).

Der Vorteile einer pMDI-Spacer Kombination ist einerseits darin zu sehen, dass wesentlich geringere Anforderungen an die Koordinationfähigkeit des Patienten gestellt werden, da die exakte zeitliche Abstimmung zwischen der Aktivierung des Sprühstoßes und dem Atemmanöver etwas an Bedeutung verliert. Andererseits kann mit dieser Kombination eine Reduktion der oropharygealen und eine potenzielle Steigerung der peripheren intrapulmonalen Wirkstoffdeposition erzielt werden (Laube et al. 2011).

Dies lässt sich ebenfalls durch die Distanzerhöhung zwischen dem neuen Mundstück (oder der Maske) und der primären Austrittsstelle des Aerosols erklären. Der Spacer führt hier zum einen zu einer Reduktion der Spühstoßgeschwindigkeit und zum anderen zu einer Erhöhung des feinpartikuläre Wirkstoffanteils durch Evaporation des Treibmittels innerhalb der Vorschaltkammer (Silverman 2002). Wie bereits in einem vorangegangenen

Kapitel erwähnt, ist die verringerte oropharyngeale Wirkstoffdeposition vor allem im Einsatz von ICS von großer Bedeutung, da es hiermit zu einer Reduktion der oralen und gastrointestinalen Absorption kommt.

Zusätzlich werden Vorschaltkammern mit integrierter Flussklappe angeboten. Hiermit wird es dem Patienten ermöglicht eine „statische“ Aerosolwolke in Ruheatmung zu inhalieren. Spacer-Produkten, welche durch akustische Signale vor zu hohem Inhalationsfluss warnen wird ebenfalls das Potenzial zugesprochen, zu einer verbesserten Inhalation beizutragen. Hier hat sich jedoch gezeigt, dass diese Zusatzfunktion durchaus auch von Nachteil sein kann. Denn einzelne Kinder sehen einen Anreiz in der Auslösung dieses akustischen Warnsignales und es wird damit der gegenteilige des erhofften Effektes erzielt (Laube et al. 2011).

Vernebler werden im Kleinkindesalter ebenfalls häufig verwendet. Ihr Vorteil besteht ebenfalls in der Anwendbarkeit bei etwaigen Koordinations- bzw. Kooperationsproblemen. Ein erhöhter Hygieneaufwand, eine verlängerte Inhalationszeit, die Unhandlichkeit in der praktischen Anwendung und auch ein erhöhter Kostenfaktor geben in einer allgemeinen Betrachtung der Verwendung eines pMDI+Spacer den Vorzug (Brand et al. 2008).

Die Vielzahl an unterschiedlichen in der Praxis zu Verfügung stehenden Inhalationsgeräten und Vorschaltkammern, deren jeweilige spezifische Anwendungstechnik und die Vor- bzw. Nachteile der jeweiligen Systeme werden hier nicht näher behandelt. Eine intensive Auseinandersetzung mit dieser Thematik ist in der klinischen Praxis jedoch essentiell und muss in Zusammenschau mit den individuellen Voraussetzungen des jeweiligen Patienten erfolgen, um die Grundlage einer suffizienten Inhalationsbehandlung gewährleisten zu können.

5.3 Therapieadhärenz

Eine geringe Therapieadhärenz stellt nicht nur in der Behandlung von Asthma bronchiale ein großes Problem dar, sondern ist bei vielen chronischen Erkrankungen ein mitentscheidender Faktor für einen nicht zufriedenstellenden Therapieerfolg.

In einem *PRACTALL-Konsensus-Report* (Bacharier L.B. et al. 2008) werden Studien zitiert, welche belegen, dass 30- bis 60-Prozent der Patienten ihre verordneten Medikamente nicht regelmäßig einnehmen.

Gerritsen und Rottier (Gerritsen und Rottier 2012) zitieren eine Studie, welche durch ein elektronisches Inhalations-Monitoring die Therapieadhärenz bei asthmatischen Kindern beurteilt. Die Autoren sprechen hier lediglich von einer 50- bis 77-prozentigen Adhärenz. Es kann vermutet werden, dass allein durch die Teilnahme an einer klinischen Studie die Compliance im Bezug auf die Einnahme der verordneten Medikamente stärker ausgeprägt ist. Die Autoren geben in diesem Zusammenhang zu bedenken, dass der Mangel an Therapieadhärenz in nicht kontrollierten Fällen daher noch wesentlich stärker ausgeprägt sein könnte.

In der klinischen Praxis ist es entscheidend die unterschiedlichen Gründe für eine möglicherweise mangelhafte Therapieadhärenz zu identifizieren. Potenzielle Ansatzpunkte lassen sich hier im Aufklärungsstand des Patienten (und deren Eltern) und der individuellen Auffassung bezüglich der Erkrankung und deren notwendigen therapeutischen Maßnahmen finden (Klok et al. 2012). Soziale und familiäre Umstände, mangelndes Selbstmanagement und Defizite in der Wahrnehmung von Symptomen können hierfür ebenfalls verantwortlich sein (Reinhardt 2007). Unterschiedliche Ängste, hier im besonderen vor möglichen Nebenwirkungen im langfristigen Einsatz von Kortikosteroiden stellen weitere potenzielle Gründe dar, welche die Therapieadhärenz negativ beeinflussen (GINA - the Global Initiative for Asthma 2011).

6 Leitlinienvergleich bezüglich des stufentherapeutischen Vorgehens

6.1 Asthmakontrolle

Das Konzept der Asthmakontrolle wird in den aktuellen Leitlinien für die Verlaufsbeurteilung der Erkrankung, sowie als Entscheidungshilfe in Fragen der Therapieanpassung herangezogen. Es wird zwischen den Graden *kontrolliert*, *teilweise kontrolliert* und *unkontrolliert* unterschieden. Die Einteilung erfolgt anhand gut nachvollziehbarer Kriterien (Symptome tagsüber oder nachts, Notwendigkeit einer Bedarfs- oder Notfallmedikation, Aktivitätslimitierung und Lungenfunktion).

Ziel einer suffizienten Behandlung muss immer das Erlangen bzw. der Erhalt eines kontrollierten Asthma` bronchiale darstellen (GINA - the Global Initiative for Asthma 2011).

Das Konzept der Asthma-Kontrolle gibt eine Hilfestellung in Bezug auf die Frage einer Therapieintensivierung („Step-Up“) bei den Graden *teilweise kontrolliert* und *unkontrolliert* bzw. kann bei ausreichend lang bestehendem *kontrollierten* Asthma eine Therapiereduktion im Sinne eines „Step-Down“ in der Stufentherapie durchgeführt werden. Durch die regelmäßige Beurteilung der Asthmakontrolle erfolgt eine verlaufsorientierte Therapieanpassung, welche dem Prinzip „*so viel wie nötig, jedoch so wenig wie möglich*“ gerecht werden kann (Gappa et al. 2010).

Die Ausprägung der Kriterien, welche für die Bestimmung des jeweiligen Kontrollgrades herangezogen werden, basiert auf Expertenmeinung und ist nicht validiert (GINA - the Global Initiative for Asthma 2011). In einer vergleichenden Betrachtung der Asthmakontrollgrade in internationalen und nationalen Leitlinien sind geringe Abweichungen feststellbar. Um diese Unterschiede zu veranschaulichen, werden im Folgenden sowohl die Asthmakontrollgrade der *Global Initiative for Asthma* (GINA - the Global Initiative for Asthma 2011) (Tab.3), der *NVL-Asthma* (Bundesärztekammer (BÄK) 2011) (Tab.4) als auch der *österreichischen Leitlinie für die Behandlung von Asthma bronchiale bei Kindern und Jugendlichen* (Riedler et al. 2008) (Tab.5) angeführt und anschließend diskutiert.

Kriterium	Kontrolliertes Asthma	Teilweise kontrolliertes Asthma	Unkontrolliertes Asthma
Symptome tagsüber	Keine (bzw. 2x oder weniger)	Mehr als 2/Woche	Drei oder mehr Kriterien des teilweise kontrollierten Asthmas
Einschränkung von alltäglichen Aktivitäten	Keine	Jegliche	
Nächtliche Symptome/Erwachen	Keine	Jegliche	
Einsatz einer Bedarfmedikation/Notfallmedikation	Keine (bzw. 2x oder weniger)	Mehr als 2/Woche	
Lungenfunktion (PEF, FEV ₁)	normal	< 80% des Sollwertes persönlichen Bestwertes	
Exazerbation	Definition: jegliche Exazerbation in einer Woche ist Zeichen einer unkontrollierten Asthma-Woche		

Tabelle 3 Asthmakontrolle nach *Global Initiative for Asthma* (GINA - the Global Initiative for Asthma 2011)

Kriterium	Kontrolliertes Asthma	Teilweise kontrolliertes Asthma	Unkontrolliertes Asthma
Symptome tagsüber	nein	ja	Drei oder mehr Kriterien des teilweise kontrollierten Asthmas innerhalb einer Wochen erfüllt
Einschränkung von alltäglichen Aktivitäten	nein	ja	
Nächtliche Symptome/Erwachen	nein	ja	
Einsatz einer Bedarfmedikation/Notfallmedikation	nein	ja	
Lungenfunktion (PEF, FEV ₁)	normal	< 80% des Sollwertes (FEV ₁) oder des persönlichen Bestwertes (PEF)	
Exazerbation	nein	Eine oder mehrere pro Jahr	Eine pro Woche

Tabelle 4 Asthmakontrolle nach *NVL-Asthma* (Bundesärztekammer (BÄK) 2011)

Kriterium	Kontrolliert (alle zutreffend)	Teilweise kontrolliert (mindestens ein Kriterium zutreffend)	Nicht Kontrolliert (mindestens ein Kriterium zutreffend)
Symptome während des Tages	Keine, gering oder selten	Bis 2 mal pro Woche	Mehr als 2 mal pro Woche
Aktivitätseinschränkung	Keine, gering oder selten	Bis 2 mal pro Woche	Mehr als 2 mal pro Woche
Nächtliche Symptome/Erwachen	Keine	Gering oder selten	Mehr als 1 mal pro Woche
Bedarf an Notfallmedikamenten	Keine, gelegentlich oder vor Anstrengung	Bis 2 mal pro Woche	Mehr als 2 mal pro Woche
Lungenfunktion	Normale	Geringgradige Einschränkung (v.a. in Bezug auf persönlichen Bestwert)	Mittelgradige bis schwere Einschränkung (v.a. in Bezug auf persönlichen Bestwert)

Tabelle 5 Asthmakontrolle nach den *Leitlinien der österreichischen Gesellschaft für Pneumologie* (Riedler et al. 2008)

Laut *NVL-Asthma* (Bundesärztekammer (BÄK) 2011) (Tab.4) dürfen, um den Kriterien des *kontrollierten Asthma bronchiale* gerecht zu werden, keine Tagessymptome, keine Aktivitätslimitierung, keine nächtlichen Symptome und keine Notwendigkeit einer Bedarfs- oder Notfallmedikation bestehen. Hier zeigt sich ein Unterschied zu den Angaben der *Global Initiative for Asthma* (GINA - the Global Initiative for Asthma 2011) (Tab.3). Laut *GINA*-Leitlinien kann die Asthmakontrolle bei den Kriterien „bis zu zweimal pro Woche auftretende Tagessymptome“ und „bis zu zweimal pro Woche Einsatz von Bedarfs/Notfallsmedikation“ noch als *kontrolliert* eingestuft werden.

Die Autoren der *NVL-Asthma* (Bundesärztekammer (BÄK) 2011) führen in ihren zusätzlichen Erläuterungen eine Begründung für diese strenger formulierten Anforderungen für ein *kontrolliertes Asthma bronchiale* an. Aufgrund des in Deutschland vorherrschenden hohen medizinischen Standards kann das Ziel einer zufriedenstellenden Patientenversorgung hier höher angesetzt werden. Im Vergleich dazu muss durch den Anspruch des internationalen Geltungsbereiches der *GINA*-Leitlinien auf sozio-ökonomische Unterschiede und verschiedene medizinische Versorgungsstandards Rücksicht genommen werden (Bundesärztekammer (BÄK) 2011).

Die von den Autoren der österreichischen Leitlinie (Riedler et al. 2008) (Tab.5) angeführten Kriterien für ein *kontrolliertes Asthma* (Tagessymptome: keine, gering oder selten, bzw. Bedarfsmedikation: keine, gering oder selten) sind vergleichbar mit den Angaben der *GINA*-Leitlinie (Tab.3). Aufgrund des in Österreich ebenso vorhandenen hohen medizinischen Standards könnte unter Berücksichtigung der vorhin angeführten Überlegung argumentiert werden, dass diese Einteilung dem vorherrschenden Versorgungsstandard nicht gerecht wird. Es kann jedoch auch dahingehend interpretiert werden, dass die Autoren vereinzelt auftretende anstrengungsinduzierte Asthmasymptome, welche durch die Einnahme gelegentlicher Bedarfsmedikation gut behandelbar sind und somit als unzureichend für die Klassifizierung eines *teilweise kontrollierten Asthma bronchiale* angesehen werden könnten, berücksichtigen. Die zusätzliche Anführung des Kriteriums „Aktivitätslimitierung: keine, gering oder selten“, unterstützt hier die letztgenannte Interpretation.

Die im Vergleich zu den von *GINA*- und *NVL-Asthma*-Autoren (GINA - the Global Initiative for Asthma 2011; Bundesärztekammer (BÄK) 2011) angeführten Kriterien für ein *unkontrolliertes Asthma* können in den Ausführungen der österreichischen Leitlinie (Riedler et al. 2008) als strenger formuliert gewertet werden.

Abschließend ist jedoch zu berücksichtigen, dass diese Zuteilung eine möglichst allgemein gültige schematische Herangehensweise in der Beurteilung des Krankheitsverlaufes und der Therapieanpassung darstellt, und die individuelle und kritische Auseinandersetzung mit der jeweiligen Situation Interpretations- und somit auch Handlungsspielraum offen lässt (GINA - the Global Initiative for Asthma 2011).

6.2 Übersichtsdarstellung des stufentherapeutischen Vorgehens

	Stufe 1 (-5)	Stufe 2	Stufe 3	Stufe 4	Stufe 5
GINA	1.Wahl: RABA [A] bei Bedarf	ICS (niedrig dosiert) [A] <i>Alternativ:</i> LTRA [A] speziell wenn UAW auf ICS	1.Wahl: ICS (niedrig dosiert) +LABA [A] <i>Alternativ:</i> ICS (mittel-hoch dosiert) [A] ICS (niedrig dosiert)+LTRA [A]	ICS (mittel-hoch dosiert) +LABA [A] -hoch dosiert nur 3-6 Monate wenn mittel dosiert +LABA und/oder +LTRA insuffizient [B] ICS (mittel-hoch dosiert) +LTRA [A] -vermutlich jedoch weniger effizient wie +LABA	Stufe 4 +OCS [D] (niedrigste Dosis) Anti-IgE [B]
NVL	RABA bei Bedarf >12J 1++ 5-12J 1++ <5J 4 (Formoterol wird auf Stufe 1 nicht empfohlen) 2.Wahl: Ip atropiumbromid (alternativ od. zusätzlich) >12J 1+ 5-12J 1++ <5J -	1.Wahl: ICS (niedrig dosiert) >12J 1++ 5-12J 1++ <5J 1++ 2.Wahl: LTRA (Zulassung als Monotherapie 2-14 LJ.) >12J 1++ 5-12J 1++ <5J 1++	<i>Gleichwertige Positionierung:</i> ICS (mitteldosiert) >12J 1++ 5-12J 1+ <5J - ICS (niedrig-mittel dosiert) +LABA >12J 1++ 5-12J 1++ <5J - ICS (niedrig-mittel dosiert) +LTRA >12J 1++ 5-12J 1+ <5J 1+ („add-on“ der 1. Wahl im Kleinkindes- und Säuglingsalter)	ICS (hochdosiert) <i>oder</i> ICS (mittel-hoch dosiert) +LTRA+LABA Evidenzgrade: Kombination ICS+jeweilige „add on“-Option Stufe 3 und 4 ident	Stufe 4 +orale Steroide (niedrigste wirksame Dosis) <i>In begründeten Fällen:</i> -Ormalizumab (bei IgE vermittelter Pathogenese) -Retard-Theophyllin
AUT	SABA -bei Bedarf [1a]	ICS (200-250µg Fluticason) (400 µg Budesonid) <i>oder</i> [1b] LTRA 5mg ≤ 14LJ. 10mg >14LJ.	Add on: +LABA <i>oder</i> +LTRA <i>oder</i> ICS statt LTRA	Dosissteigerung 400-500µg/Tag Fluticason <i>oder</i> 800µg/ Tag Budesonid	Überlegung anderer Therapieoptionen: Theophyllin, orale Kortikosteroide, Ormalizumab
CH	SABA -bei Bedarf [HL]	ICS (niedrig dosiert) [HL] 2. Wahl: LTRA [LL]	1.Wahl: ICS (niedrig dosiert)+LABA [HL] 2.Wahl: ICS (mittel-hoch dosiert) [HL] 3.Wahl: ICS (niedrig dosiert) +LTRA [HL]	1.Wahl: [HL] ICS (vorbeugend-hoch dosiert)+LABA 2.Wahl: [HL] ICS (vorbeugend-hoch dosiert)+LTRA	Stufe 4 +systemische Steroide Ev. Anti IgE [VLL]

Abbildung 11 Stufenschema-Asthma bronchiale ab Schulalter: Vergleich internationaler (GINA) und nationaler (NVL, AUT, CH) Leitlinien. GINA-Global Initiative for Asthma (GINA - the Global Initiative for Asthma 2011), NVL- (Deutschland) Nationale Versorgungsleitlinie Asthma (Bundesärztekammer (BÄK) 2011), AUT- österreichische Leitlinie zur Behandlung von Asthma bronchiale im Kindes- und Jugendalter (Riedler et al. 2008), CH- schweizerische Empfehlung zur Behandlung von obstruktiven Atemwegserkrankungen im Kindesalter (Schweizerische Arbeitsgruppe für Pädiatrische Pneumologie (SGPP) 2009). [] Angabe der jeweiligen Evidenzgrade- Beschreibung siehe Anhang. Dosierung ICS (niedrig-mittel-hoch) - siehe Anhang.

6.3 Stufe 1

Als symptomorientierte Bedarfsmedikation werden einheitlich in allen Leitlinien kurzwirksame (SABA) bzw. raschwirksame (RABA/ hier Formoterol) β_2 -Sympathomimetika empfohlen (s.o. Abb.11). Dieses Vorgehen stellt zugleich auch die Basis der symptomatischen bronchodilatatorischen Therapie aller fünf Therapiestufen dar.

Die Autoren der *NVL-Asthma* (Bundesärztekammer (BÄK) 2011) erwähnen jedoch explizit, dass der Einsatz von Formoterol auf Therapiestufe 1 nicht empfohlen werden kann. Dies kann durch die mit LABA, vor allem im Einsatz als Monotherapeutikum, assoziierten Sicherheitsbedenken bzw. potenziellen Risiken begründet werden. Auf diese Thematik wird in einem Unterkapitel der Therapiestufe 3 noch näher eingegangen.

Bei mangelnder Toleranz gegenüber β_2 -Sympathomimetika bzw. bei besonders ausgeprägter Bronchialobstruktion wird in der *NVL-Asthma* ein alternativer oder zusätzlicher Einsatz von inhalativem Ipratropiumbromid empfohlen (Bundesärztekammer (BÄK) 2011).

6.4 Stufe 2

Ergeben sich Hinweise für ein unzureichend kontrolliertes Asthma bronchiale, wird der Beginn einer antiinflammatorischen Controller-Therapie eingeleitet (Gappa 2010). Die Autoren der *Global Initiative for Asthma* (GINA - the Global Initiative for Asthma 2011) und der *NVL-Asthma* (Bundesärztekammer (BÄK) 2011) empfehlen auf Stufe 2 die primäre Verordnung von inhalativen Glukokortikoiden in niedriger Dosierung als antiinflammatorisches Therapeutikum der ersten Wahl. Aus den Leitlinien ist zu entnehmen, dass Leukotrienrezeptorantagonisten lediglich eine nachrangige Therapiealternative darstellen.

In einer kollektiven Betrachtung werden diese Empfehlungen durch eine Vielzahl an Studien unterstützt, vgl. u.a. Cochrane-Systemic-Review (Chauhan BF 2012). In einem aktuellen systemischen Review (Castro-Rodriguez und Rodrigo 2010) mit Metaanalyse (18 randomisierte kontrollierte ausschließlich pädiatrische Studien) wurde die Effizienz von inhalativen Glukokortikoiden im Vergleich zu Montelukast bei Schulkindern und

Adoleszenten mit mildem bis moderatem Asthma bronchiale untersucht. Primärer Endpunkt für die Beurteilung war die Häufigkeit von Asthmaexazerbationen, welche die Notwendigkeit einer systemischen Glukokortikoidgabe nach sich zogen. Jene Patienten, welche ICS erhielten, zeigten ein signifikant geringeres Risiko für Asthmaexazerbationen im Vergleich zu jenen, welche mit Montelukast behandelt wurden (RR=0,83 95% KI 0,72-0,96, p=0,01). Bezüglich der sekundären Endpunkte zeigten im Vergleich die mit ICS behandelten Patienten signifikant höhere Lungenfunktionswerte (prozentuelle Änderung des FEV₁ vom Basiswert, abschließend morgendlicher PEF) und bessere klinische Parameter (Symptom-Score, Tage ohne Bedarf einer Reliever/Notfallsmedikation). Die Autoren erwähnen jedoch, dass die sekundären Endpunkte zwar einen statistisch signifikanten Unterschied aufweisen, die tatsächliche klinische Relevanz dieser Verbesserungen jedoch schwer zu definieren ist, und weitere Studien notwendig sind, um diesbezüglich Klarheit schaffen zu können.

Die Autoren kommen zum Schluss, dass bei Schulkindern und Adoleszenten mit mildem bis moderatem Asthma die Behandlung mit ICS (200-300µg/Tag Beclometason Dipropionat oder Äquivalent) einer Behandlung mit Montelukast (5-10mg/Tag) überlegen ist. Unter ICS war insgesamt eine bessere Asthmakontrolle nachweisbar (Castro-Rodriguez und Rodrigo 2010).

Sowohl die Autoren der österreichischen Leitlinie (Riedler et al. 2008) als auch die Autoren der schweizerischen Leitlinie (Schweizerische Arbeitsgruppe für Pädiatrische Pneumologie (SGPP) 2009) beziehen die Ergebnisse einer Studie von *Szeffler et al.* (Szeffler et al. 2005) in ihren Ausführungen mit ein und sprechen hier eine Empfehlung für die Möglichkeit einer differenzierten Auswahl des antiinflammatorischen Therapeutikums auf Stufe 2 aus. Diese Herangehensweise kann im Sinne eines Versuches einer Phänotyp-spezifischen Therapiewahl angesehen werden.

Szeffler et al. (Szeffler et al. 2005) untersuchten in einer doppel-blinden, multizentrischen Studie im Cross-Over-Design die Variabilität im therapeutischen Ansprechen auf eine ICS- im Vergleich zu einer Montelukast-Therapie bei Kindern zwischen 6 und 17 Jahren mit mildem bis moderatem Asthma bronchiale. Es zeigte sich eine große individuelle Variabilität im therapeutischen Ansprechen auf die jeweiligen Therapieoptionen. Ein besseres Ansprechen auf eine ICS-Therapie war assoziiert mit höheren exhalieren NO-Werten, erhöhtem Serum-IgE, erhöhter Eosinophilenzahl im Blut, erniedrigter PC₂₀

Metacholin und verminderter Lungenfunktion. Im Gegensatz dazu war ein besseres Ansprechen auf Montelukast mit einem jüngeren Patientenalter und kürzerer Krankheitsdauer assoziiert.

Die Autoren der schweizerischen Leitlinien (Schweizerische Arbeitsgruppe für Pädiatrische Pneumologie (SGPP) 2009) lassen die Überlegenheit der inhalativen Glukokortikoide in der kollektiven Betrachtung jedoch nicht unerwähnt und positionieren diese Substanzgruppe unter diesem Gesichtspunkt ebenfalls als Mittel der ersten Wahl.

In der vergleichenden Betrachtung der empfohlenen ICS-Dosierungen auf Therapiestufe 2 weichen die Angaben der österreichischen Leitlinien (Riedler et al. 2008) von den Empfehlungen der anderen Leitlinien ab. Die Angabe von 400µg Budenosid bzw. 200-250µg Fluticason sind nach der Einteilung von *GINA* und *NVL-Asthma* (*GINA* - the Global Initiative for Asthma 2011; Bundesärztekammer (BÄK) 2011) im Bereich „mittel-dosiert“ einzuordnen (vgl. Tab.9 im Anhang).

Aufgrund keiner weiteren Ausführungen bzw. expliziter Literaturzitate, welche diese Angabe begründen, kann diese Abweichung von den anderen Leitlinienempfehlungen lediglich durch Interpretationen meinerseits ausgeführt werden. Die Mehrheit der Patienten profitiert bereits von einer niedrigen Dosierung des inhalativen Glukokortikoides (Pauwels RA 2003; de Benedictis und Bush 2011) bzw. lässt sich häufig früh ein Plateau in der Dosis/Wirkungskurve finden (Masoli et al. 2004). Hier könnte kritisiert werden, dass eine initial zu hohe Dosierung empfohlen wird. Unter Berücksichtigung der Tatsache, dass manche Patienten jedoch höhere Dosierungen (v.a. auch, um ausreichenden Schutz gegenüber anstrengungsinduzierten Asthmasymptomen zu erlangen) benötigen (Bundesärztekammer (BÄK) 2011; de Benedictis und Bush 2011), erscheint diese Dosierungsangabe jedoch wieder nachvollziehbar. Durch detailliertere Ausführungen der Autoren bezüglich der zu wählenden Dosierung des inhalativen Glukokortikoides könnte eventuellen Fehlinterpretationen vorgebeugt werden.

6.5 Stufe 3

Zeigt sich trotz der auf Stufe 2 empfohlenen therapeutischen Maßnahmen ein nur *teilweise kontrolliertes* bzw. *unkontrolliertes* Asthma bronchiale, stehen unterschiedliche Optionen einer Therapieintensivierung zu Verfügung. Bevor jedoch eine Therapieeskalation

durchgeführt wird, muss die Insuffizienz im Erlangen einer adäquaten Asthmakontrolle auf Stufe 2 kritisch hinterfragt werden.

Die Überprüfung der Therapieadhärenz, eine inadäquate Inhalationstechnik sowie möglicherweise vorhandene, jedoch vermeidbare Triggerfaktoren stehen hier im Fokus der Betrachtung (British Thoracic Society 2008).

Ergibt sich dennoch die Indikation einer Therapieintensivierung, stehen laut aktueller Leitlinien (Riedler et al. 2008; GINA - the Global Initiative for Asthma 2011; Bundesärztekammer (BÄK) 2011; Schweizerische Arbeitsgruppe für Pädiatrische Pneumologie (SGPP) 2009) im Wesentlichen die folgenden drei therapeutischen Optionen zur Auswahl:

- Dosiserhöhung des inhalativen Glukokortikoides
- „Add-on“: ICS + langwirksames β_2 -Sympathomimetikum
- „Add-on“: ICS + Leukotrienrezeptorantagonist

Welche dieser Therapieoptionen unter gleichzeitiger Berücksichtigung der jeweilig damit assoziierten Risiken nun die effizienteste darstellt, wird kontroversiell diskutiert. Nach einer kurzen Schilderung der geführten Sicherheitsdiskussion bezüglich des Einsatzes von langwirksamen β_2 -Sympathomimetika in der Asthmatherapie, wird auf die jeweiligen Optionen näher eingegangen bzw. deren Stellenwert in den unterschiedlichen Leitlinien diskutiert.

6.5.1 Sicherheitsdiskussion LABA

Es besteht seit langem die Diskussion bezüglich der Sicherheit von langwirksamen β_2 -Sympathomimetika in der Therapie von Asthma bronchiale. Salmeterol und Formoterol werden vor allem im Einsatz als Monotherapeutikum (Chowdhury et al. 2011), jedoch auch in der kombinierten Anwendung mit Kortikosteroiden, mit einer erhöhten asthmabezogenen Mortalität und Morbidität assoziiert (Salpeter et al. 2010). Eine Metaanalyse (McMahon et al. 2011) bezüglich der altersabhängigen Risikoverteilung bei

Einnahme von LABA zeigte ein erhöhtes Sicherheitsrisiko vor allem bei den jüngsten Patienten. Dieses bei Kindern und Adoleszenten erhöhte Risiko war jedoch bei gleichzeitiger Einnahme von inhalativen Glukokortikoiden nicht ersichtlich (McMahon et al. 2011).

Die *Food and Drug Association* (FDA) der Vereinigten Staaten von Amerika hat im Jahr 2010 aufgrund der wachsenden Sorge bezüglich der Sicherheit bei Einnahme von langwirksamen β_2 -Sympathomimetika sogar eine Änderung in den Angaben der LABA-Produktinformation („specific label changes“) für den amerikanischen Markt gefordert (Chowdhury und Dal Pan 2010). Die FDA spricht hier von einer Kontraindikation einer LABA Monotherapie, fordert eine restriktivere Verordnung und spricht sich für eine fixe Kombination von LABA und ICS in der Therapie pädiatrischer Patienten aus.

Die dominierende Frage, ob nun die gleichzeitige Einnahme von inhalativen Glukokortikoiden das mit LABA assoziierte Risiko verringert, ist nicht abschließend geklärt. Diese Tatsache veranlasste die FDA dazu, die Durchführung von fünf großen klinischen Studien zu initiieren, welche diesbezüglich Klarheit bringen sollen. Die Ergebnisse dieser Studien werden für das Jahr 2017 erwartet (Chowdhury et al. 2011).

6.5.2 Empfehlungen der jeweiligen Leitlinienautoren zum therapeutischen Vorgehen auf Stufe 3

GINA-Global Initiativ for Asthma (GINA - the Global Initiative for Asthma 2011)

In der graphischen Darstellung des stufentherapeutischen Vorgehens wird in der *GINA*-Leitlinie (GINA - the Global Initiative for Asthma 2011) die niedrig dosierte ICS-Therapie in Kombination mit einem langwirksamen β_2 -Sympathomimetikum als die zu bevorzugende Therapieoption auf Stufe 3 angeführt. Eine mittel bis hoch dosierte ICS Gabe, die Kombination aus niedrig dosiertem ICS und einem Leukotrienrezeptorantagonisten bzw. eine niedrig dosierte ICS-Therapie in Kombination mit einem Retardtheophyllin-Präparat werden als nachrangige Therapieoptionen positioniert.

Die eindeutige Positionierung der ICS+LABA-Kombination als Mittel der ersten Wahl zur Therapie von Asthma bronchiale bei Kinder und Jugendliche auf Stufe 3 ist jedoch bei genauerer Betrachtung der weiterführenden Angaben nicht klar ersichtlich. Meines

Erachtens lassen die Formulierungen der Autoren keine klaren Aussagen bezüglich der zu bevorzugenden Therapieoption (mittel dosiertes ICS *oder* niedrig dosiertes ICS + LABA) im Kindesalter (über 5 Jahren) zu. Die Autoren sprechen im Kindesalter sowohl bei ICS (mittel-dosiert) als auch bei ICS+LABA von einer „recommended option“, ohne explizite Angabe einer Präferenz (GINA - the Global Initiative for Asthma 2011)S.66.

Die von den GINA-Autoren explizit für das Kindesalter angeführten Studien (Ng D. Salvio F 2004; Vaessen-Verberne et al. 2010), welche die Empfehlungen der jeweiligen Therapieoption (ICS bzw. ICS+LABA) unterstützen, lässt meines Erachtens ebenfalls keine Aussagen über eine klare Präferenz bezüglich einer der beiden Optionen zu.

Die Autoren erwähnen zusätzlich, dass vor allem bei jungen Patienten, und hier im speziellen bei Kindern unter dem 5. Lebensjahr, eine Dosiserhöhung des inhalativen Glukokortikoides einer „add-on“ LABA-Therapie möglicherweise überlegen ist. Die klare Positionierung der niedrig dosierten ICS- in Kombination mit LABA-Therapie als Mittel der ersten Wahl in der Übersichtsdarstellung des Stufenschemas resultiert vermutlich aus den Empfehlungen bezüglich des therapeutischen Vorgehens im Erwachsenenalter (GINA - the Global Initiative for Asthma 2011).

NVL-Asthma/ Nationale Versorgungsleitlinie Asthma (Bundesärztekammer (BÄK) 2011)

Die Autoren der *NVL-Asthma* (Bundesärztekammer (BÄK) 2011) schreiben den jeweiligen Therapieoptionen (mittel dosiertes ICS, niedrig dosiertes ICS + LABA, niedrig dosiertes ICS + LTRA) auf Stufe 3 weitgehend denselben Stellenwert zu. Begründet wird diese Empfehlung durch den generellen Mangel an Vergleichsstudien bei gleichzeitigem Fehlen einer eindeutig belegten Überlegenheit einer dieser Therapiealternativen.

Die gleichwertige Positionierung in der allgemeinen Betrachtung wird jedoch durch Ausführungen ergänzt. Die Autoren führen hier eine zusätzliche altersdifferenzierte Empfehlung in Bezug auf die Auswahl zwischen den „Add-on“ Optionen LABA oder LTRA an. So sollten im Kleinkindesalter die Leukotrienrezeptorantagonisten und ab dem Schulalter die langwirksamen β_2 -Sympathomimetika die zu bevorzugende „Add-on“ Therapieoption darstellen (Bundesärztekammer (BÄK) 2011).

In Anlehnung an eine Studie von *Lemanske et al.* (Lemanske et al. 2010), auf welche in einem der folgenden Kapitel noch näher eingegangen wird, empfehlen die Autoren der *NVL-Asthma* (Bundesärztekammer (BÄK) 2011), vor einer weiteren

Therapieintensivierung (Übergang zu Therapiestufe 4) auf eine der jeweils anderen Therapieoptionen auszuweichen, wenngleich für dieses Vorgehen keine eindeutige Evidenz vorliegt.

Österreichische Leitlinie zur Behandlung von Asthma bronchiale bei Kindern und Jugendlichen (Riedler et al. 2008)

Die Angaben in den österreichischen Leitlinien (Riedler et al. 2008) bezüglich der Empfehlungen im therapeutischen Vorgehen auf Stufe 3 sind lediglich auf die graphische Übersichtsdarstellung beschränkt. Als Optionen werden hier eine „add-on“ LABA- oder LTRA-Therapie bzw. der Wechsel einer vorangegangenen LTRA-Therapie zu einer ICS Therapie vorgeschlagen. Eine möglicherweise vorhandene Präferenz einer dieser Optionen ist nicht ersichtlich. Eine im Vergleich zu anderen Leitlinien angeführte differenzierte Angabe bezüglich der zu bevorzugenden ICS-Dosierung im Falle einer zusätzlichen Add-on Therapie lässt sich nicht finden.

Schweizerische Empfehlung zur Behandlung von obstruktiven Atemwegserkrankungen im Kindesalter (Schweizerische Arbeitsgruppe für Pädiatrische Pneumologie (SGPP) 2009)

In dem Empfehlungsschreiben der schweizerischen Arbeitsgruppe für Pädiatrische Pneumologie (Schweizerische Arbeitsgruppe für Pädiatrische Pneumologie (SGPP) 2009) wird ebenfalls weitgehend nur eine graphische Darstellung in Bezug auf das stufentherapeutische Vorgehen angeführt. Hier lässt sich eine unterschiedliche Bewertung der jeweiligen Therapieoptionen erkennen (1.Wahl: vorbeugend niedrig dosiertes ICS + LABA, 2.Wahl: mittel oder hochdosiertes ICS, 3.Wahl: niedrig dosiertes ICS + LTRA). Die Autoren begründen diese Angaben weitgehend mit dem Verweis auf die Empfehlungen der GINA-Leitlinie aus dem Jahr 2007, welche mittlerweile jedoch in aktualisierter Form vorliegt (GINA - the Global Initiative for Asthma 2011).

Wie bereits erwähnt wurde, ist diese klare Abstufung in der aktuellen *GINA-Leitlinie* (GINA - the Global Initiative for Asthma 2011) jedoch nicht mehr eindeutig ersichtlich. Es besteht die naheliegende Vermutung, dass sich zukünftig publizierte Leitlinien wiederum an dem aktuellen Schema (GINA - the Global Initiative for Asthma 2011) orientieren und dementsprechend leichte Abwandlungen folgen werden.

6.5.3 Aspekte der vergleichenden Betrachtung verschiedener Therapieoptionen auf Stufe 3

6.5.3.1 Aspekte der Diskussion bezüglich ICS im Vergleich zu ICS+LABA

Ein aktueller systemischer Review (Castro-Rodriguez und Rodrigo 2012) vergleicht die Effizienz einer Kombinationstherapie von inhalativen Glukokortikoiden (ICS) mit langwirksamen β_2 -Sympathomimetika (LABA) im Vergleich zu einer alleinigen, jedoch höher dosierten ICS-Therapie (doppelte ICS-Dosierung oder höher) bei Kindern und Adoleszenten mit unkontrolliertem persistierendem Asthma bronchiale. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Gruppenunterschied zwischen ICS+LABA- und alleiniger ICS-Therapie in doppelter Dosierung in Bezug auf den primär gewählten Endpunkt (Asthmaexazerbationen, welche eine Therapie mit systemischen Glukokortikoiden notwendig machen). Bezüglich der sekundären Endpunkte zeigte sich jedoch eine signifikante Verbesserung der Lungenfunktion, eine Reduktion im Bedarf einer Notfallmedikation, sowie ein signifikant höheres Kurzzeitwachstum in der ICS+LABA Patientengruppe im Vergleich zur Gruppe, welche höhere Steroiddosen einnahm (Castro-Rodriguez und Rodrigo 2012).

Castro-Rodriguez (Castro-Rodriguez und Rodrigo 2012) spricht zusätzlich von einem Trend eines verringerten Risikos für schwere Asthmaexazerbationen in der LABA+ICS Patientengruppe im Vergleich zur Patientengruppe, welche höhere ICS-Dosen erhielten (OR=0,76; 95% KI: 0.48-1.22, p=0.25). Der Autor stellt diese Studienergebnisse den Erkenntnissen eines aktuellen Cochrane-Systemic Reviews (Ducharme FM 2010) gegenüber. Dieser Review beschäftigt sich ebenfalls mit der Fragestellung bezüglich der Effektivität dieser unterschiedlichen Therapieoptionen. Die Autoren des Cochrane-Reviews sprechen in Bezug auf die untersuchten pädiatrischen Studien (im Gegensatz zu den Metaanalyseergebnissen der Studien im Erwachsenenalter) jedoch von einem Trend in Richtung eines erhöhten Risikos sowohl für moderate bis schwere Exazerbationen (RR= 1,24, 95% KI 0.58-2.66) als auch für Krankenhauseinweisungen (RR=2,21; 95% KI 0,74-6.64) in der Patientengruppe, welche mit der Kombination ICS+LABA therapiert wurden. *Ducharme* (Ducharme FM 2010) sieht in diesen Ergebnissen eine Bestätigung bezüglich

der mit LABA assoziierten Sicherheitsbedenken, vor allem unter Berücksichtigung der nur moderat beobachteten Verbesserungen (bei Patienten unter dem 12. Lebensjahr) bei zusätzlicher Anwendung von langwirksamen β_2 -Sympathomimetika.

Aufgrund der hier jeweils fehlenden statistischen Signifikanz ist es jedoch schwierig, die Situation zu beurteilen. Auch *Castro-Rodriguez* (Castro-Rodriguez und Rodrigo 2012) erwähnt die Notwendigkeit weiterer Studien, um diesbezüglich klare Aussagen treffen zu können.

Brand P.L.P. bringt in einem Kommentarschreiben (Turner et al. 2010) zu einem Cochrane-Systemic-Review (Ni Chroinin M et al. 2009), welcher sich ebenfalls mit der Rolle der zusätzlichen Therapie mit langwirksamen β_2 -Sympathomimetika bei chronischem Asthma bronchiale im Kindesalter auseinandersetzt, sehr interessante Aspekte in die allgemeine Diskussion mit ein. Der Autor unterstreicht ganz klar die immer wieder geforderte Notwendigkeit weiterer klinischer Studien im Kindesalter, um in Zukunft den Stellenwert von LABA eindeutiger definieren zu können. *Brand P.L.P.* verdeutlicht jedoch auch, dass brauchbare Daten bezüglich des Nutzens, hier im speziellen in Bezug auf die Effizienz in der Vermeidung von Asthmaexazerbationen, vermutlich erst dann zur Verfügung stehen werden, wenn diese Studien gänzlich unabhängig von der pharmazeutischen Industrie durchgeführt werden (Turner et al. 2010 Kommentar von *Brand P.L.P.*). Meines Erachtens darf die vielfach nachgewiesene statistische Signifikanz in der Verbesserung der Lungenfunktion beim zusätzlichen Einsatz von LABA nicht über das primäre Ziel der Vermeidung von Exazerbationen hinwegtäuschen (vgl. auch Pijnenburg 2012).

6.5.3.2 Aspekte der Diskussion bezüglich des Stellenwertes der add-on LTRA-Therapie

Das Verhältnis einer zusätzlichen Therapie mit langwirksamen β_2 -Sympathomimetika (add-on LABA) im Vergleich zu einer zusätzlichen Therapie mit Leukotrienrezeptorantagonisten (add-on LTRA) bei unzureichender Asthmakontrolle unter alleiniger ICS-Therapie kann nicht klar beurteilt werden (Gappa et al. 2010).

Ein aktueller Cochrane-Systemic-Review (Ducharme FM 2011) zeigt die Überlegenheit der „add-on“ LABA gegenüber der add-on LTRA-Therapie bei Erwachsenen, welche unter ICS-Therapie eine unzureichende Asthmakontrolle zeigten. Die Autoren konnten jedoch keine klaren Aussagen bezüglich der zu favorisierenden Therapie im Kindesalter geben.

In dem bereits in einem vorherigen Kapitel (Kapitel 1.1.1 Stufe 2) zitierten systematischen Review mit Metaanalyse von *Castro-Rodriguez* (Castro-Rodriguez und Rodrigo 2010) wurde eine zusätzliche Beurteilung der Effizienz einer ICS+LTRA Kombination im Vergleich zu einer alleinigen ICS Therapie bei Kinder zwischen 5 und 18 Jahren durchgeführt. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich primärer und sekundärer Endpunkte (identische Auswahl der Endpunkte wie bei der Beurteilung von ICS im Vergleich zu LTRA, s.o.). Die Autoren führen hier an, dass diese Ergebnisse zwar lediglich auf der Basis von zwei Studien beruhen, geben jedoch zu bedenken, dass eine Bestätigung dieser Erkenntnis durch weitere Studien ein Umdenken in der Empfehlung der „add-on“-Therapie mit LTRA nach sich ziehen könnte (Castro-Rodriguez und Rodrigo 2010).

6.5.3.3 Zusätzliche Ausführungen bezüglich der Therapiealternativen auf Stufe 3

Um auf der individuellen Ebene differenziertere Aussagen bezüglich der unterschiedlichen Effizienz der jeweiligen Therapieoptionen treffen zu können, liefert die BADGER-Studie („Best Add-on Therapy Giving Effective Responses) (Lemanske et al. 2010) interessante Ergebnisse.

Lemanske et al. (Lemanske et al. 2010) untersuchten hier die Unterschiede im jeweiligen Ansprechen auf verschiedene „Add-on“-Therapieoptionen bei Kindern im Alter zwischen 6 und 17 Jahren, welche trotz einer antiinflammatorischen Therapie (100µg Fluticason zweimal täglich) eine unzureichende Asthmakontrolle gezeigt haben. Durch ein dreifaches Cross-Over-Studiendesign wurde das unterschiedliche Ansprechen auf die folgenden drei Optionen beurteilt:

- 250µg Fluticason zweimal täglich (ICS-Dosiserhöhung)
- 100µg Fluticason + 50µg eines langwirksamen β 2-Sympathomimetikums zweimal täglich (ICS + LABA)
- 100µg Fluticason+ 5 oder 10mg eines Leukotrienrezeptorantagonisten zweimal täglich (ICS + LTRA)

In der vergleichenden Betrachtung zeigten 98 Prozent der Patienten ein jeweils unterschiedliches Ansprechen auf die jeweiligen Therapieoptionen. In der kollektiven Betrachtung zeigte die ICS+LABA-Therapie die größte Wahrscheinlichkeit, das beste Ansprechen zu liefern (zusammengefasster Endpunkt: Exazerbationen, Asthma-Kontroll-Tage und FEV1), wobei jedoch einige Patienten jeweils von einer der beiden anderen Therapiealternativen am meisten profitierten (Lemanske et al. 2010).

Zusätzlich wurden in dieser Studie „Baseline“ –Charakteristika (u.a. PC₂₀ Methacholin, FeNO, erreichte Punktezahl im Asthma-Kontroll-Test und Genotyp des β ₂-adrenergen Rezeptors) erfasst, um deren prädiktiven Wert in Bezug auf die Wahrscheinlichkeit eines besseren Ansprechens auf eine der jeweiligen Therapieoptionen zu untersuchen. Unter den oben genannten Charakteristika konnte lediglich ein prädiktiver Wert für ein besseres Ansprechen auf eine „add-on“ LABA-Therapie bei jenen Patienten evaluiert werden, welche vor der Randomisierung eine hohe Punktezahl im Asthma-Kontroll-Test gezeigt haben. Bezüglich des prädiktiven Wertes von FeNO und PC₂₀ Methacholin erwähnt der Autor, dass diese Parameter erst nach einer 2-wöchigen Therapie („run-in treatment“) mit ICS erfasst wurden, wodurch möglicherweise dieser Mangel an Verwertbarkeit resultierte (Lemanske et al. 2010).

Die Autoren kommen zum Schluss, dass die Erkenntnisse der individuellen Variabilität im Ansprechen auf eine der jeweiligen Therapieoptionen vor allem die Notwendigkeit einer regelmäßigen Verlaufskontrolle verdeutlichen, um bei möglicherweise fehlendem Therapieerfolg eine Therapieadjustierung durchführen zu können (Lemanske et al. 2010).

Diese Studienergebnisse bestätigen unter anderem auch die Notwendigkeit einer Intensivierung der Forschung in Richtung einer detaillierteren Endotypisierung der Patienten (Genotypisierung, neue Biomarker, klinisches Bild), um möglicherweise bessere Ansatzpunkte zu finden, welche eine individuell angepasste Therapie ermöglicht (vgl. auch Pijnenburg 2012).

Abschließend zu dieser Thematik wird eine Empfehlung für die klinische Praxis von *Brand P.L.P.* (Turner et al. 2010 Kommentar von *Brand P.L.P.*) angeführt, welche nochmals die Notwendigkeit der Optimierung der basistherapeutischen Maßnahmen verdeutlicht, um somit möglicherweise die Frage bezüglich der zu bevorzugenden Therapieoption auf Stufe 3 erst gar nicht aufkommen zu lassen.

Der Autor erwähnt, dass davon ausgegangen werden kann, dass wirklich schweres Asthma bronchiale eher die Ausnahme im Kindesalter darstellt. Der Grund für die vielfach als schwer klassifizierten Krankheitsformen kann daher vielmehr durch einen Mangel an Therapieadhärenz, fortbestehende Exposition gegenüber Triggerfaktoren oder durch andere bzw. zusätzliche Diagnosen erklärt werden. Folglich sollte in der klinischen Praxis der Fokus nicht primär auf die zu wählende Option in der Therapieintensivierung (e.g. „Add-on“ oder Dosissteigerung ICS) gerichtet sein, sondern vielmehr die Frage dominieren, welche Faktoren dafür verantwortlich sind, dass trotz verordneter Controller-Therapie (i.d.R. ICS) keine adäquate Asthmakontrolle erzielt werden kann (Turner et al. 2010 Kommentar von *Brand P.L.P.*).

6.6 Stufe 4 und 5

Der Anteil an Kindern und Jugendlichen, welche eine Therapie jenseits der Stufe 3 benötigen kann glücklicherweise als gering bezeichnen werden (Gappa 2010).

Für die Empfehlungen bezüglich des therapeutischen Vorgehens auf Stufe 4 liegt nur geringe Evidenz aus klinischen Studien vor (Bundesärztekammer (BÄK) 2011).

Wenngleich zwischen den unterschiedlichen Leitlinien leichte Abweichungen der empfohlenen Therapieoptionen bestehen, stellen einerseits die Steigerung der ICS-Dosierung auf bis zu 800µg/Tag (Bundesärztekammer (BÄK) 2011; Riedler et al. 2008; Schweizerische Arbeitsgruppe für Pädiatrische Pneumologie (SGPP) 2009) und andererseits der Einsatz einer Kombinationstherapie aus ICS+LABA+LTRA (GINA - the Global Initiative for Asthma 2011; Bundesärztekammer (BÄK) 2011) die Wesentlichen Änderung zur Therapiestufe 3 dar.

Die Therapiestufe 5 zeichnet sich weitgehend durch die Erweiterung der Stufe 4 mit einer zusätzlichen Gabe von systemischen Glukokortikoiden (niedrigste wirksame Dosis) aus.

Um das Risiko unerwünschter Arzneimittelwirkungen zu reduzieren, wird einheitlich auf die Notwendigkeit der Vermeidung einer längerfristigen systemischen Glukokortikoidgabe im Kindesalter hingewiesen.

Bei Bedarf einer Therapie auf Stufe 4 und 5 wird ebenfalls einheitlich eine Empfehlung für eine Zentrumszuweisung ausgesprochen. Vor allem die Behandlung auf Stufe 5 (z.B. eventuelle Indikationsstellung für Omalizumab) sollte ausschließlich von erfahrenen und mit den jeweiligen Behandlungsstrategien vertrauten Fachärzten durchgeführt werden (Bundesärztekammer (BÄK) 2011).

6.7 Therapiedeeskulation

Wie bereits erwähnt stellen das Erreichen und die Aufrechterhaltung der Asthmakontrolle die primären Ziele in der Therapie von Asthma bronchiale dar (GINA - the Global Initiative for Asthma 2011), welche in regelmäßigen Abständen evaluiert werden. In einer allgemeinen Betrachtung ohne explizite Berücksichtigung der verschiedensten klinischen Krankheitsverläufe werden die Verlaufskontrollen in der Regel in einem Abstand von ca. drei Monaten durchgeführt. Bei einer über mindestens drei Monate bestehenden Asthmakontrolle empfehlen die Leitlinienautoren (Bundesärztekammer (BÄK) 2011; Riedler et al. 2008) eine stufenweise Reduktion der Therapie. Die Autoren der *NVL*-Asthma (Bundesärztekammer (BÄK) 2011) erwähnen jedoch, dass für Kinder und Jugendliche keine durch Studien belegten Strategien vorhanden sind, welche eine Empfehlung für das bevorzugte Vorgehen zulassen würde. Als möglichen Anhaltspunkt, um die niedrigste Dosierung für den Erhalt einer Asthmakontrolle zu finden, wird hier beispielsweise eine regelmäßige (alle 3 Monate) Reduktion der ICS-Dosierung um 25-50% vorgeschlagen (Bundesärztekammer (BÄK) 2011).

7 Conclusio

Als übergeordnetes therapeutisches Ziel gilt einheitlich das Erreichen und Aufrechterhalten der Asthmakontrolle, wobei die medikamentöse Therapie den Grundpfeiler des umfassenden Behandlungskonzeptes darstellt. Wenngleich eine primäre

Krankheitsprävention zum momentanen Zeitpunkt nicht möglich ist, kann durch den adäquaten Einsatz aktueller therapeutischer Mittel in der Regel eine suffiziente Kontrolle der Erkrankung erzielt werden (GINA - the Global Initiative for Asthma 2009).

Bei detaillierter Betrachtung der unterschiedlichen Leitlinienempfehlungen, unter Berücksichtigung der gewählten Formulierungen und der teilweise zusätzlich angeführten Differenzierungen, relativieren sich vielfach die vermeintlich großen Unterschiede.

Der Frage bezüglich der präferenziellen therapeutischen Optionen auf Stufe 3 wird insgesamt betrachtet am meisten Aufmerksamkeit geschenkt. Das Fehlen einer eindeutig belegten Überlegenheit und die individuell verschiedene Bewertung der Effizienz und des Sicherheitsprofils der jeweiligen Therapieoptionen können als Hauptgründe für die kontroverse Diskussion gewertet werden. In den jüngst publizierten Leitlinien (GINA - the Global Initiative for Asthma 2011; Bundesärztekammer (BÄK) 2011) lässt sich in einer allgemeinen Betrachtung keine eindeutige Präferenz einer der jeweiligen Therapieoptionen auf Stufe 3 feststellen.

Teilweise lässt sich ein Trend in Richtung einer Phänotyp-spezifischen Therapiewahl erkennen, wenngleich die zugrundeliegende Datenlage insgesamt als begrenzt bezeichnet werden muss. Vergleichsstudien zeigen eine große Variabilität im individuellen Ansprechen auf unterschiedliche Therapieoptionen. Diese Erkenntnisse verdeutlichen unter anderem die Notwendigkeit einer Intensivierung der Forschung in Richtung einer detaillierteren Endotypisierung der Patienten (Genotypisierung, neue Biomarker, klinisches Bild), um möglicherweise bessere Ansatzpunkte zu finden, welche eine individuell angepasste Therapie ermöglichen.

Das Konzept, dass Asthma bronchiale eine singuläre Krankheitsentität darstellt, muss insgesamt betrachtet vermutlich als eine zu vereinfachte Sichtweise bezeichnet werden. Vielmehr entwickelt sich das aktuelle Verständnis von Asthma bronchiale in Richtung eines syndromalen Erkrankungsbildes mit unterschiedlichen endotypischen und phänotypischen Ausprägungen (Lötvall et al. 2011). Die Intensivierung dieser Ansätze führt vermutlich zu einem besseren Verständnis der zugrundeliegenden Pathomechanismen und eröffnet möglicherweise neue therapeutische Wege.

Anhang

Evidenzgrad <i>GINA</i>	Evidenzgrad <i>CH</i>	Beschreibung
A	high level evidence [HL]	Randomisierte kontrollierte Studien ausführliche Datenlage
B	low level evidence [LL]	Randomisierte kontrollierte Studien limitierte Datenlage
C		Nichtrandomisierte Studien Beobachtungsstudien
D	very low level evidence [VLL]	Konsentierter Expertenmeinung

Tabelle 6 Evidenzgradklassifizierung *GINA – Global Initiative for Asthma* (GINA - the Global Initiative for Asthma 2011) und *CH- schweizerische Empfehlung zur Behandlung der obstruktiven Atemwegserkrankungen im Kindesalter* (Schweizerische Arbeitsgruppe für Pädiatrische Pneumologie (SGPP) 2009).

Evidenzgrad <i>NVL- Asthma</i>	Beschreibung
1++	Qualitativ hochstehende Metaanalysen oder systemische Übersichtsarbeiten von randomisierten kontrollierten Studien mit sehr geringem Biasrisiko
1+	Gut durchgeführte Metaanalysen oder systemische Übersichtsarbeiten von randomisierten kontrollierten Studien mit geringem Biasrisiko
1-	Metaanalysen oder systemische Übersichtsarbeiten von randomisierten kontrollierten Studien mit hohem Biasrisiko
2++	Qualitativ hochstehende systemische Übersichtsarbeiten von Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien mit sehr geringem Risiko für Confounding, Bias oder Zufall und hoher Wahrscheinlichkeit für Kausalität der gefundenen Assoziation
2+	Gut geführte Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien mit geringem Risiko für Confounding, Bias oder Zufall und mittlerer Wahrscheinlichkeit für Kausalität der gefundenen Assoziation
2-	Fall-Kotroll- oder Kohortenstudien mit hohem Risiko für Confounding, Bias oder Zufall und hohem Risiko einer nicht bestehenden Kausalität der gefundenen Assoziation
3	Fallstudien, Fallserien (nicht analytisch)
4	Expertenmeinung

Tabelle 7 Evidenzgradklassifizierung verwendet in *NVL-Asthma* (Bundesärztekammer (BÄK) 2011) in Anlehnung an die Klassifizierung nach *British Thoracic Society* (British Thoracic Society 2008).

Ia:	Evidenz durch Metaanalyse von randomisierten kontrollierten Studien (RCTs)
Ib:	Evidenz durch zumindest eine RCT
IIa:	Evidenz durch zumindest eine kontrollierte Studie ohne Randomisierung
IIb:	Evidenz durch zumindest eine quasi-experimentelle Studie
III:	Evidenz durch eine nicht-experimentelle Studie
IV:	Evidenz durch Meinungen und Überzeugungen von Experten

Tabelle 8 Evidenzgradklassifizierung verwendet in den österreichischen Leitlinien zur Behandlung des Asthma bronchiale bei Kindern und Jugendlichen (Riedler et al. 2008), (Laut Autoren in Anlehnung an Evidenzgrade nach WHO).

Wirkstoff	Niedrige Dosis		Mittlere Dosis		Hohe Dosis	
	NVL	GINA	NVL	GINA	NVL	GINA
Beclometason	100-200	100-200	>200-400	>200-400	>400	>400
Budesonid	100-200	100-200	>200-400	>200-400	>400	>400
Fluticason	<200	100-200	200-250 ¹	>200-500	>250 ¹	>500

Tabelle 9 Tagesdosen verschiedener ICS (Angaben in µg). Übernommen von NVL-Asthma(Bundesärztekammer (BÄK) 2011) und Global Initiative for Asthma (GINA - the Global Initiative for Asthma 2011). Zusatz GINA: Angaben beziehen sich auf Kinder > 5 Jahren. ¹ NVL-Autoren führen die Vorgaben der Fachinformationsangaben an: Tagesdosen oberhalb 200µg sollen nicht längerfristig angewandt werden.

Literaturverzeichnis

- Aalderen, Wim M. C.; Sprikkelman, Aline B. (2011): Inhaled corticosteroids in childhood asthma: the story continues. In: *Eur J Pediatr* 170 (6), S. 709–718.
- Albert, Richard K.; Spiro, Stephen G.; Jett, James R. (2008): Clinical respiratory medicine. 3. Aufl. Philadelphia: Mosby / Elsevier.
- Anderson G.P. (2008): Endotyping asthma: new insights into key pathogenic mechanisms in a complex, heterogeneous disease. In: *Lancet* (372), S. 1107–1119.
- Bacharier L.B., Boner A.; Carlsen K.-H.; Eigenmann P.A.; Frischer T.; Götz M.; Helms P.J. et al. (2008): Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report. In: *Allergy* (63), S. 5–34.
- Barker, M. (2011): Messung des exhaliierten Stickstoffmonoxids (NO) bei Kindern und Jugendlichen. In: *Pneumologe* 8 (3), S. 168–175.
- Benedictis, F. M. de; Bush, A. (2011): Corticosteroids in Respiratory Diseases in Children. In: *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 185 (1), S. 12–23.
- Bisgaard, H. (2001): Leukotriene Modifiers in Pediatric Asthma Management. In: *PEDIATRICS* 107 (2), S. 381–390.
- Brand, P. L. P. (2001): Inhaled corticosteroids reduce growth. Or do they? In: *European Respiratory Journal* (17), S. 287–294.
- Brand, P. L. P.; Baraldi, E.; Bisgaard, H.; Boner, A. L.; Castro-Rodriguez, J. A.; Custovic, A. et al. (2008): Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach. In: *European Respiratory Journal* 32 (4), S. 1096–1110.
- Brew, Bronwyn K.; Allen, C. Wendy; Toelle, Brett G.; Marks, Guy B. (2011): Systematic review and meta-analysis investigating breast feeding and childhood wheezing illness. In: *Paediatric and Perinatal Epidemiology* 25 (6), S. 507–518.
- British Thoracic Society, Scottish Intercollegiate Guidelines Network (2008): British Guideline on the Management of Asthma. A national clinical guideline. Online verfügbar unter www.sign.ac.uk, www.brit-thoracic.org.uk, zuletzt aktualisiert am January 2012, zuletzt geprüft am 09.10.2012.
- Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) (2011): Nationale VersorgungsLeitlinie Asthma-Langfassung, 2 Auflage, Version 1.3. Online verfügbar unter <http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/asthma>, zuletzt aktualisiert am Juli 2011, zuletzt geprüft am 30.09.2012.
- Castro-Rodriguez, J. A.; Rodrigo, G. J. (2010): The role of inhaled corticosteroids and montelukast in children with mild-moderate asthma: results of a systematic review with meta-analysis. In: *Archives of Disease in Childhood* 95 (5), S. 365–370.
- Castro-Rodriguez, J. A.; Rodrigo, G. J. (2012): A Systematic Review of Long-Acting 2-Agonists Versus Higher Doses of Inhaled Corticosteroids in Asthma. In: *PEDIATRICS* 130 (3), S. e650.
- Castro-Rodriguez, Jose A.; Rodriguez-Martinez, Carlos E.; Custovic, Adnan (2012): Infantile and preschool asthma. In: *European Respiratory Monograph* (56), S. 10–21.

- Chauhan BF, Ducharme F. M. (2012): Anti-leukotriene agents compared to inhaled corticosteroids in the management of recurrent and/or chronic asthma in adults and children. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews* (Issue 5).
- Chowdhury, Badrul A.; Dal Pan, Gerald (2010): The FDA and Safe Use of Long-Acting Beta-Agonists in the Treatment of Asthma. In: *N Engl J Med* 362 (13), S. 1169–1171.
- Chowdhury, Badrul A.; Seymour, Sally M.; Levenson, Mark S. (2011): Assessing the Safety of Adding LABAs to Inhaled Corticosteroids for Treating Asthma. In: *N Engl J Med* 364 (26), S. 2473–2475.
- compendium.ch: Arzneimittel-Kompendium der Schweiz. Hg. v. Documed AG. Online verfügbar unter <http://www.compendium.ch>, zuletzt geprüft am 02.10.2012.
- Cook, D. G.; Strachan, D. P. (1999): Summary of effects of parental smoking on the respiratory health of children and implications for research. In: *Thorax* (53), S. 884–893.
- Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI), Ärzteverband deutscher Allergologen (ÄDA) Gesellschaft für pädiatrische Allergologie Deutsche Dermatologische Gesellschaft (2009): In-vitro-Allergiediagnostik. Hg. v. AWMF online. Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften. Online verfügbar unter http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/061-017_S1_In-vitro-Allergiediagnostik_08-2009_08-2014.pdf, zuletzt geprüft am 15.10.2012.
- Ducharme FM, Lasserson TJ Cates CJ (2011): Addition to inhaled corticosteroids of long-acting beta2-agonist versus anti-leukotrienes for chronic asthma. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews* (Issue 5 Art. No.: CD003137).
- Ducharme FM, Ni Chroinin M. Greenstone I. Lasserson TJ (2010): Addition of long-acting beta2-agonists to inhaled steroids versus higher dose inhaled steroids in adults and children with persistent asthma. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews* (Issue 4 Art. No.: CD005533).
- Fanta, Christopher H. (2009): Asthma-Drug Therapy. In: *N Engl J Med* 360 (10), S. 1002–1014.
- Fishbein, Anna B.; Fuleihan, Ramsay L. (2012): The hygiene hypothesis revisited. In: *Current Opinion in Pediatrics* 24 (1), S. 98–102.
- Gappa, M. (2010): Asthma bronchiale bei Kindern und Jugendlichen. In: *Pneumologie* 7 (3), S. 207–218.
- Gappa, M.; Schuster, A.; Bauer, C.P; Friedrichs, F.; Kamin, W.; Paul, K. et al. (2010): Asthmakontrolle. In: *Monatsschr Kinderheilkd* 158 (10), S. 976–986.
- Gdalevich, Michael; Mimouni, Daniel; Mimouni, Marc (2001): Breast-feeding and the risk of bronchial asthma in childhood: A systematic review with meta-analysis of prospective studies. In: *The Journal of Pediatrics* 139 (2), S. 261–266.
- Gerritsen, Jorrit; Rottier, Bart (2012): Treatment of asthma from childhood to adulthood. In: *European Respiratory Monograph (ERM)* (56), S. 199–209.
- Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie (GPP), Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin (GPA) Arbeitsgemeinschaft Asthmaschulung Kindes- und Jugendalter (AGAS) Gesellschaft für Pädiatrische Rehabilitation (2007): Leitlinie zum Asthma bronchiale im Kindes- und Jugendalter. In: *Monatsschr Kinderheilkd* 155 (10), S. 957–967.

- Gilchrist, Francis J.; Lenney, Warren (2012): The burden of paediatric asthma: economic and familiar. In: *ERM* (56), S. 71–81.
- GINA - the Global Initiative for Asthma (2009): Global Strategy for the Diagnosis and Management of Asthma in Children 5 Years and Younger. Online verfügbar unter <http://www.ginasthma.org/guidelines-global-strategy-for-the-diagnosis.html>, zuletzt geprüft am 29.08.2012.
- GINA - the Global Initiative for Asthma (2011): Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Online verfügbar unter <http://www.ginasthma.org/guidelines-gina-report-global-strategy-for-asthma.html>, zuletzt geprüft am 29.08.2012.
- Götz, M.; Eber, E.; Frischer, T.; Horak, E.; Kurz, H.; Riedler, J. et al. (2006): Rezidivierende obstruktive Bronchitis und Asthma bronchiale im Vorschulalter. In: *Monatsschr Kinderheilkd* 154 (7), S. 679–684.
- Hedlin, G.; Konradsen, J.; Bush, A. (2012): An update on paediatric asthma. In: *European Respiratory Review* 21 (125), S. 175–185.
- Henderson, J.; Granell, R.; Heron, J.; Sherriff, A.; Simpson, A.; Woodcock, A. et al. (2008): Associations of wheezing phenotypes in the first 6 years of life with atopy, lung function and airway responsiveness in mid-childhood. In: *Thorax* 63 (11), S. 974–980.
- Holbrook, J. T.; Wise, R. A.; Gold, B. D.; Blake, K.; Brown, E. D.; Castro, M. et al. (2012): Lansoprazole for Children With Poorly Controlled Asthma: A Randomized Controlled Trial. In: *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 307 (4), S. 373–380.
- Holgate, Stephen T.; Arshad, Hasan S.; Roberts, Graham C.; Howarth, Peter H.; Thurner, Philipp; Davies, Donna E. (2010): A new look at the pathogenesis of asthma. In: *Clin. Sci.* 118 (7), S. 439–450.
- Holt, P. G. (2011): Infection and the development of allergic disease. In: *Allergy* 66, S. 13–15.
- Jackson, D. J.; Gangnon, R. E.; Evans, M. D.; Roberg, K. A.; Anderson, E. L.; Pappas, T. E. et al. (2008): Wheezing Rhinovirus Illnesses in Early Life Predict Asthma Development in High-Risk Children. In: *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 178 (7), S. 667–672.
- Jackson, Daniel J.; Lemanske, Robert F. (2010): The Role of Respiratory Virus Infections in Childhood Asthma Inception. In: *Immunology and Allergy Clinics of North America* 30 (4), S. 513–522.
- Karow T.; Lang-Roth R. (2012): Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie. 20. Aufl. Köln: Eigenverlag Karow.
- Klok, Ted; Groot, Eric P. de; Brouwer, Alwin F.J; Brand, Paul L.P (2012): Follow-up of children with asthma. In: *European Respiratory Monograph (ERM)* (56), S. 210–223.
- Kuehni, C. E.; Spycher, B. D.; Silverman, M. (2009): Causal Links between RSV Infection and Asthma: No Clear Answers to an Old Question. In: *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 179 (12), S. 1079–1080.
- Kusel, Merci M.H; Klerk, Nicholas H. de; Kebabze, Tatiana; Vohma, Vaike; Holt, Patrick G.; Johnston, Sebastian L.; Sly, Peter D. (2007): Early-life respiratory viral infections, atopic sensitization, and risk of subsequent development of persistent asthma. In: *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 119 (5), S. 1105–1110.

- Lau, Susanne (2012): Role of allergen exposure on the development of asthma in childhood. In: *European Respiratory Monograph (ERM)* (56), S. 128–133.
- Lau, Susanne; Wahn, Ulrich (2012): Asthma at school age and in adolescence. In: *European Respiratory Monograph* (56), S. 40–48.
- Laube, B. L.; Janssens, H. M.; Jongh, F. H. C. de; Devadason, S. G.; Dhand, R.; Diot, P. et al. (2011): What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies. In: *European Respiratory Journal* 37 (6), S. 1308–1417.
- Lemanske, Robert F.; Mauger, David T.; Sorkness, Christine A.; Jackson, Daniel J.; Boehmer, Susan J.; Martinez, Fernando D. et al. (2010): Step-up Therapy for Children with Uncontrolled Asthma Receiving Inhaled Corticosteroids. In: *N Engl J Med* 362 (11), S. 975–985.
- Lentze; Schaub; Schulte; Spranger (2007): Pädiatrie. Grundlagen und Praxis. Unter Mitarbeit von Wildhaber J.H Sennhauser F.H. 3. Aufl. Heidelberg: Springer Medizin Verlag.
- Lodrup Carlsen, Karin C.; Custovic, Adnan (2012): Lung development and the role of asthma and allergy. In: *European Respiratory Monograph* (56), S. 82–96.
- Lötvall, Jan; Akdis, Cezmi A.; Bacharier, Leonard B.; Bjermer, Leif; Casale, Thomas B.; Custovic, Adnan et al. (2011): Asthma endotypes: A new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome. In: *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 127 (2), S. 355–360.
- Martinez FD; Wright AL; Taussig LM; et al. (1995): Asthma and wheezing in the first six years of life. In: *N Engl J Med* (332), S. 133–138.
- Martinez, Fernando D. (2011): New insights into the natural history of asthma: Primary prevention on the horizon. In: *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 128 (5), S. 939–945, zuletzt geprüft am 29.08.2012.
- Masoli, M.; Weatherall, M.; Holt, S.; Beasley, R. (2004): Systematic review of the dose-response relation of inhaled fluticasone propionate. In: *Archives of Disease in Childhood* 89 (10), S. 902–907.
- McMahon, A. W.; Levenson, M. S.; McEvoy, B. W.; Mosholder, A. D.; Murphy, D. (2011): Age and Risks of FDA-Approved Long-Acting β_2 -Adrenergic Receptor Agonists. In: *Pediatrics* 128 (5), S. e1147.
- Munthe-Kaas, Monica C.; Willemse, Brigitte W.M; Koppelman, Gerard H. (2012): Genetics and epigenetics of childhood asthma. In: *ERM* (56), S. 97–114.
- Mutius, E. (2008): Allergie und Asthma. In: *Internist* 49 (11), S. 1295–1301.
- Mutius, E. (2010): Prävalenz und Determinanten des Asthma bronchiale. In: *Monatsschr Kinderheilkd* 158 (2), S. 121–128.
- Netzer, Nikolaus C.; Küpper, T.; Voss, Hans W.; Eliasson, Arn H. (2012): The actual role of sodium cromoglycate in the treatment of asthma—a critical review. In: *Sleep Breath*.
- Ng D. Salvio F, Hicks G. (2004): Anti-leukotriene agents compared to inhaled corticosteroids in the management of recurrent and/or chronic asthma in adults and children. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews* (Issue 2 :CD002314).
- Ni Chroinin M; Lasserson TJ; Greenstone I; Ducharme FM. (2009): Addition of long-acting beta-agonists to inhaled corticosteroids for chronic asthma in children. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews* (Issue 3. Art. No.: CD007949).

- Papadopoulos, N. G.; Arakawa, H.; Carlsen, K.-H.; Custovic, A.; Gern, J.; Lemanske, R. et al. (2012): International consensus on (ICON) pediatric asthma. In: *Allergy* 67 (8), S. 976–997.
- Patel, Swatee P.; Jarvelin, Marjo-Riitta; Little, Mark P. (2008): Systematic review of worldwide variations of the prevalence of wheezing symptoms in children. In: *Environ Health* 7 (1), S. 57.
- Pauwels RA, Pedersen S. Busse WW Tan WC Chen YZ Ohlsson SV Ullman A. Lamm CJ O'Byrne PM (2003): Early intervention with budesonide in mild persistent asthma: a randomised, double-blind trial. In: *Lancet* (361(9363)), S. 1071–1076.
- Petsky, H. L.; Cates, C. J.; Lasserson, T. J.; Li, A. M.; Turner, C.; Kynaston, J. A.; Chang, A. B. (2012): A systematic review and meta-analysis: tailoring asthma treatment on eosinophilic markers (exhaled nitric oxide or sputum eosinophils). In: *Thorax* 67 (3), S. 199–208.
- Pijnenburg, M. W. (2012): Paediatric asthma: where to go? In: *European Respiratory Review* 21 (125), S. 173–174.
- Reinhardt, Dietrich (1999): *Asthma bronchiale im Kindesalter*. 3. Aufl. Berlin ;, New York: Springer.
- Reinhardt, Dietrich (2007): *Therapie der Krankheiten im Kindes- und Jugendalter*. 8. Aufl. Heidelberg: Springer.
- Riedler, Josef; Eber, Ernst; Frischer, Thomas; Götz, Manfred; Horak, Elisabeth; Zach, Maximilian (2008): Leitlinie zur Behandlung des Asthma bronchiale bei Kindern und Jugendlichen. In: *Wien Klin Wochenschr* 120 (1-2), S. 54–60.
- Roukema, Jolt; Gerrits, Peter; Merkus, Peter (2012): Airway hyperresponsiveness in children. In: *European Respiratory Monograph* (56), S. 158–171.
- Rowe BH, Spooner C, Ducharme F., Bretzlaff J., Bota G. (2001): Early emergency department treatment of acute asthma with systemic corticosteroids. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews* (Issue 1).
- Salpeter, Shelley R.; Wall, Andrew J.; Buckley, Nicholas S. (2010): Long-acting Beta-Agonists with and without Inhaled Corticosteroids and Catastrophic Asthma Events. In: *The American Journal of Medicine* 123 (4), S. 322–328.e2.
- Schweizerische Arbeitsgruppe für Pädiatrische Pneumologie (SGPP), Gruppe der pädiatrischen Immunologen und Allergologen der Schweiz (PIA-CH) (2009): Empfehlung zur Behandlung der obstruktiven Atemwegserkrankungen im Kindesalter (SGPP/PIA-CH 2009). In: *Paediatrica* (Vol. 20 ,No. 3), S. 44–51.
- Sears, Malcolm R.; Greene, Justina M.; Willan, Andrew R.; Taylor, D. Robin; Flannery, Erin M.; Cowan, Jan O. et al. (2002): Long-term relation between breastfeeding and development of atopy and asthma in children and young adults: a longitudinal study. In: *The Lancet* 360 (9337), S. 901–907.
- Seddon P, Bara A. Lasserson TJ Ducharme FM (2006): Oral xanthines as maintenance treatment for asthma in children. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews* (Issue 1).
- Sicherer, S. H.; Wood, R. A. (2011): Allergy Testing in Childhood: Using Allergen-Specific IgE Tests. In: *PEDIATRICS* 129 (1), S. 193–197.
- Sigurs N; Gustafsson PM; Bjarnason R; Lundberg F; Schmidt S; Sigurbergsson F. (2005): Severe Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis in Infancy and Asthma and Allergy at Age 13. In: *Am J Respir Crit Care Med* (171), S. 137–141.

- Silverman, M. (2002): Childhood asthma and other wheezing disorders. 2. Aufl. London, New York: Arnold; Oxford University Press.
- Silvers, Karen M.; Frampton, Chris M.; Wickens, Kristin; Pattemore, Philip K.; Ingham, Tristram; Fishwick, David et al. (2012): Breastfeeding Protects against Current Asthma up to 6 Years of Age. In: *The Journal of Pediatrics* 160 (6), S. 991–996.e1.
- Simpson, A.; Tan, V. Y. F.; Winn, J.; Svendsen, M.; Bishop, C. M.; Heckerman, D. E. et al. (2010): Beyond Atopy: Multiple Patterns of Sensitization in Relation to Asthma in a Birth Cohort Study. In: *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 181 (11), S. 1200–1206.
- Sly, Peter D.; Jones, Carmen M. (2012): New and future developments of therapy for asthma in children. In: *ERM* (56), S. 224–234.
- Sly, Peter D.; Kusel, Merci; Holt, Patrick G. (2010): Do early-life viral infections cause asthma? In: *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 125 (6), S. 1202–1205.
- Stock, Janet; Dezateux, Carol (2003): The effect of parental smoking on lung function and development during infancy. In: *Respirology* 8 (3), S. 266–285.
- Stordal, K. (2005): Acid suppression does not change respiratory symptoms in children with asthma and gastro-oesophageal reflux disease. In: *Archives of Disease in Childhood* 90 (9), S. 956–960.
- Szefer, Stanley J.; Phillips, Brenda R.; Martinez, Fernando D.; Chinchilli, Vernon M.; Lemanske, Robert F.; Strunk, Robert C. et al. (2005): Characterization of within-subject responses to fluticasone and montelukast in childhood asthma. In: *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 115 (2), S. 233–242.
- Teoh L.; Cates CJ.; Hurwitz M.; Acworth JP.; Asperen P.; Chang AB (2012): Anticholinergic therapy for acute asthma in children. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews* (Issue 4).
- Thakkar, K.; Boatright, R. O.; Gilger, M. A.; El-Serag, H. B. (2010): Gastroesophageal Reflux and Asthma in Children: A Systematic Review. In: *PEDIATRICS* 125 (4), S. e925.
- Turner, Steve; Thomas, Mike; Lazarus, Stephen C.; Zutler, Moshe; Connors, Lori; Keith, Paul K.; Brand, Paul L. P. (2010): Commentaries on ‘Addition of long-acting beta-agonists to inhaled corticosteroids for chronic asthma in children’. In: *Evid.-Based Child Health* 5 (2), S. 959–966.
- Vaessen-Verberne, A. A. P. H.; van den Berg, N. J.; van Nierop, J. C.; Brackel, H. J. L.; Gerrits, G. P. J. M.; Hop, W. C. J.; Duiverman, E. J. (2010): Combination Therapy Salmeterol/Fluticasone Versus Doubling Dose of Fluticasone in Children With Asthma. In: *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 182 (10), S. 1221–1227.
- van der Wouden JC, Uijen JHJM, Bernsen RMD, Tasche MJA, Jongste JC, Ducharme FM de (2008): Inhaled sodium cromoglycate for asthma in children. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews* (Issue 4).
- Wahn U.; Seger R.; Wahn V.; Holländer G.A (2005): Pädiatrische Allergologie und Immunologie. 4. Aufl. München: Elsevier, Urban & Fischer.
- William W Busse; Robert F. Lemanske Jr; James E Gern (2010): Role of viral respiratory infections in asthma and asthma exacerbations. In: *Lancet* (376), S. 826–834.

Xepapadaki, Paraskevi; Skevaki, Chrysanthi L.; Papadopoulos, Nikolaos G. (2012): The role of viral and bacterial infections on the development and exacerbations of asthma. In: *ERM* (56), S. 115–127.