Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien

Träger:

Bundesärztekammer

Kassenärztliche Bundesvereinigung

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften

Nationale VersorgungsLeitlinie

Asthma

Langfassung

2. Auflage
Version 1.3
Juli 2011
basierend auf der Fassung von Dezember 2009

AWMF-Register: nvl-002

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

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

© äzq

HERAUSGEBER

- Bundesärztekammer (BÄK) Arbeitsgemeinschaft der Deutschen Ärztekammern — http://www.baek.de
- Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) — http://www.kbv.de
- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) — http://www.awmf-online.de

sowie

- Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) — http://www.akdae.de
- Deutsche Atemwegsliga — http://www.atemwegsliga.de
- Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI) — http://www.dgaki.de
- Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) — http://www.degam.de
- Deutsche Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin (DGAUM) — http://www.dgaum.de
- Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) — http://www.dggg.de
- Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM) — http://www.dgim.de
- Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ) — http://www.dgkj.de
- Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP) — http://www.pneumologie.de
- Deutsche Gesellschaft für Physikalische Medizin und Rehabilitation (DGPMR) — http://www.dgpmr.de
- Deutsche Gesellschaft für Rehabilitationswissenschaften (DGRW) — http://www.dgrw-online.de
- Deutscher Allergie- und Asthmabund (DAAB) — http://www.daab.de

unter Beteiligung von

- Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK) — http://www.abda-amk.de
- Deutsche Gesellschaft für Hals- Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals- Chirurgie (DGHNOKHC) — http://www.hno.org
- Deutscher Verband für Physiotherapie (ZVK) — http://www.zvk.org
- Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin (GPA) — http://www.gpaev.de
- Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie (GPP) — http://www.paediatrische-pneumologie.eu

© äzq 2009

REDAKTION UND PFLEGE

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

KORRESPONDENZ

ÄZQ – Redaktion Nationale VersorgungsLeitlinien
TiergartenTower, Straße des 17. Juni 106-108, 10623 Berlin
Tel.: 030-4005-2504 - Fax: 030-4005-2555
E-Mail: versorgungsleitlinien@azq.de
Internet: http://www.versorgungsleitlinien.de

– Kommentare und Änderungsvorschläge bitte nur an diese Adresse –

GÜLTIGKEITSDAUER UND FORTSCHREIBUNG

Die 2. Auflage NVL Asthma, Version 1.0 wurde am 15.12.2009 durch die Planungsgruppe verabschiedet und ist bis zur nächsten grundlegenden Überarbeitung bzw. spätestens bis 31.12.2013 gültig. Der Vorstand der Bundesärztekammer hat diese Leitlinie am 22. Januar 2010 als Leitlinie der Bundesärztekammer beschlossen.

Die vierjährliche Überarbeitung und Herausgabe, gemessen ab dem Zeitraum der Publikation, wird angestrebt. Verantwortlich für die kontinuierliche Fortschreibung, Aktualisierung und Bekanntmachung ist das Ärztliche Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ) gemeinsam mit der Leitlinien-Kommission der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF).

Bisherige Updates der NVL Asthma, 2. Auflage:

- **Version 1.3, Juli 2011:** Korrektur von Angaben in der Wirkstofftabelle (Kapitel 4) und redaktionelle Korrekturen
- **Version 1.2, November 2010:** Inhaltliche Änderungen im Therapiekapitel und weitere redaktionelle Änderungen (siehe Begleitdokument mit Zusammenfassung der Änderungen unter http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/asthma)
- **Version 1.1, März 2010:** Redaktionelle Änderungen im Impressum

FASSUNGEN DER LEITLINIE

Die Nationale VersorgungsLeitlinie Asthma wird mit folgenden Komponenten publiziert:

I. NVL-Kurzfassung mit Darlegung der Versorgungs-Eckpunkte und graduierten Empfehlungen,
II. NVL-Langfassung enthält zusätzlich zum Inhalt der Kurzfassung die Evidenzgrade sowie Links zu den zugrunde liegenden Quellenangaben,
III. NVL-Leitlinien-Report,
IV. NVL-PatientenLeitlinie,
V. NVL-Praxishilfen, ggf. z. B. kurze Informationen für medizinisches Personal/Kitteltaschenversionen für den Arzt.

Alle Fassungen sind zugänglich über das Internetangebot des NVL-Programms http://www.versorgungsleitlinien.de.

Die offizielle Zitierweise der Langfassung ist wie folgt:

Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Asthma – Langfassung, 2. Auflage. Version 1.3, 2011 [cited: tt.mm.jjjj]. Available from: http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/asthma

Internet: http://www.versorgungsleitlinien.de, http://www.awmf-leitlinien.de.

© äzq 2009

AUTOREN

Prof. Dr. med. Heinz Harald Abholz[1]
Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)

Prof. Dr. med. Dietrich Berdel[2,3]
Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie (GPP)
Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin (GPA)

Prof. Dr. med. Roland Buhl[2]
Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP)

Prof. Dr. med. Rainer Dierkesmann[2]
Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)

Prof. Dr. med. Jürgen Fischer[2]
Deutsche Gesellschaft für Rehabilitationswissenschaften (DGRW)

Dr. rer. nat. Andrea Hämmerlein[1]
Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK)

Prof. Dr. med. Franz Kainer[2]
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

Prof. Dr. med. Dennis Nowak[2]
Deutsche Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin (DGAUM)

Dorothea Pfeiffer-Kascha[2]
Deutscher Verband für Physiotherapie (ZVK)

Prof. Dr. med. Frank Riedel[2]
Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ)

Prof. Dr. med. Antonius Schneider[2]
Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)

Dr. med. Konrad Schultz[2]
Deutsche Gesellschaft für Physikalische Medizin und Rehabilitation (DGPMR)

Prof. Dr. med. Gerhard Schultze-Werninghaus[2]
Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI)

Prof. Dr. rer. nat. Martin Schulz[2]
Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK)

Prof. Dr. med. Antje Schuster[1]
Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ)

Prof. Dr. med. Dieter Ukena[2]
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Dipl.-Ing. Ingrid Voigtmann[2]
Deutscher Allergie- und Asthmabund (DAAB)

Prof. Dr. med. Heinrich Worth[2]
Deutsche Atemwegsliga

[1] Stimmberechtigte Vertreter der Benannten.
[2] Benannte, stimmberechtigte Vertreter der Fachgesellschaften und Organisationen.
[3] Prof. Dr. Berdel ist stimmberechtigt für die GPP und vertritt zusätzlich die Interessen der GPA.

© äzq 2009

BETEILIGTE

Prof. Dr. med. Ina Kopp
Moderation – Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)

Dr. med. Susanne Weinbrenner, MPH; Liat Fishman (Ärztin)
Redaktion – Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ)

Dr. med. Monika Nothacker, MPH
Mitarbeit bei der Entwicklung der Qualitätsindikatoren
Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ)

Prof. Dr. rer. nat. Dr. med. Günter Ollenschläger
Leitung des Programms für Nationale VersorgungsLeitlinien
Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ)

Besonderer Hinweis:

Die Medizin unterliegt einem fortwährenden Entwicklungsprozess, sodass alle Angaben, insbesondere zu diagnostischen und therapeutischen Verfahren, immer nur dem Wissensstand zurzeit der Drucklegung der VersorgungsLeitlinie entsprechen können. Hinsichtlich der angegebenen Empfehlungen zur Therapie und der Auswahl sowie Dosierung von Medikamenten wurde die größtmögliche Sorgfalt beachtet. Gleichwohl werden die Benutzer aufgefordert, die Beipackzettel und Fachinformationen der Hersteller zur Kontrolle heranzuziehen und im Zweifelsfall einen Spezialisten zu konsultieren. Fragliche Unstimmigkeiten sollen bitte im allgemeinen Interesse der NVL-Redaktion mitgeteilt werden.

Der Benutzer selbst bleibt verantwortlich für jede diagnostische und therapeutische Applikation, Medikation und Dosierung.

In dieser VersorgungsLeitlinie sind eingetragene Warenzeichen (geschützte Warennamen) nicht besonders kenntlich gemacht. Es kann also aus dem Fehlen eines entsprechenden Hinweises nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt. Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der Bestimmung des Urheberrechtsgesetzes ist ohne schriftliche Zustimmung der NVL-Redaktion unzulässig und strafbar. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form ohne schriftliche Genehmigung der NVL-Redaktion reproduziert werden. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung, Nutzung und Verwertung in elektronischen Systemen, Intranets und dem Internet.

Inhaltsverzeichnis

I. Einführung 10

II. Zielsetzung, Adressaten und Anwendungsbereich 11

Zielsetzung und Fragestellung 11
Adressaten und Anwendungsbereich 12

III. Quellen/Auswahl und Bewertung der NVL-Empfehlungen 12

Auswahl der Quell-Leitlinien 13
Evidenz- und Empfehlungsgrade 13

IV. Verwendete Abkürzungen 17

A. Empfehlungen und Statements

1. Definition, Epidemiologie, Formen des Asthmas 20

Definition 20
Epidemiologie 20
Formen des Asthmas 20

2. Diagnostik und Monitoring 21

Algorithmus zur Asthmadiagnostik bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen 21
Anamnese, Symptome 22
Körperliche Untersuchung 22
Objektive Messungen zur Sicherung der Diagnose 22
Allergiediagnostik 25
Differenzialdiagnosen des Asthmas 25
Klassifikation des Asthmas 26
Monitoring 27

3. Therapie 28

Therapieziele des Asthmamanagements 28
Pharmakotherapie 28
Medikamentöse Langzeittherapie 30
Empfehlungen und Statements zur Stufentherapie 34
Aufrechterhaltung der Asthmakontrolle – Reduktion oder Intensivierung der medikamentösen Therapie 36
Anstrengungsinduziertes Asthma 37
Spezifische Immuntherapie bei allergischem Asthma 38

4. Wirkstoffe 39

Medikamente zur Langzeit- und Bedarfstherapie mit wichtigen unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) (Auswahl) 39
Tagesdosen verschiedener ICS 43

© äzq 2009

5. Inhalationssysteme 44
Inhalationssysteme – Verordnung, Technik, Training 44
Inhalation bei Kindern unter 5 Jahren 44
6. Nichtmedikamentöse Maßnahmen 45
Patientenschulung 45
Körperliches Training 45
Atemphysiotherapie 46
Tabakentwöhnung 46
Psychosoziale Aspekte 46
Kontrolle des Körpergewichts 46
7. Asthmaanfall beim Erwachsenen 47
Algorithmus zur präklinischen Versorgung des Asthmaanfalls beim Erwachsenen 47
Algorithmus zur Versorgung des Asthmaanfalls im Krankenhaus beim Erwachsenen 48
Ergänzende Empfehlungen und Informationen 50
8. Asthmaanfall bei Kindern und Jugendlichen 51
Algorithmus zur präklinischen Versorgung des Asthmaanfalls bei Kindern und Jugendlichen 51
Algorithmus zur Versorgung des Asthmaanfalls im Krankenhaus bei Kindern und Jugendlichen 52
Ergänzende Empfehlungen 54
Besonderheiten des Asthmaanfalls bei Kindern *unter 2 Jahren* 55
9. Asthma in der Schwangerschaft 56
Schwangerschaftsverlauf 56
Pharmakotherapie in der Schwangerschaft 56
Asthmaanfall in der Schwangerschaft 57
Geburtseinleitung und Behandlung der postpartalen Uterusatonie 57
Stillzeit – Beratung, Medikation 57
10. Maßnahmen zur Asthmaprävention 58
Primärprävention 59
Sekundärprävention 60
Tertiärprävention 60
11. Rehabilitation 62
Indikation zur pneumologischen Rehabilitation 62
Allgemeine Ziele der pneumologischen Rehabilitation 62
12. Komplementäre Therapiemodalitäten 63
13. Berufsbedingtes Asthma 64
Arbeitsplatzanamnese 64
Diagnostik des Berufsasthmas 64
Aufgabe der Berufstätigkeit bzw. Berufswechsel 65

© äzq 2009

14. Versorgungsmanagement und Schnittstellen 66
Ambulante Versorgungskoordination 66
Kooperation Arzt/Apotheker 67
Einweisung in ein Krankenhaus 67
Veranlassung einer Rehabilitationsmaßnahme 68
Patientenselbsthilfe 68

15. Qualitätsmanagement und Qualitätsindikatoren 69
Leitlinien und Qualitätsmanagement 69
Vorschläge für Qualitätsindikatoren zu Asthma 69

H. Hintergrund und Evidenz

H 1. Definition und Epidemiologie 73
H 1.1 Hintergrund und Definition 73
H 1.2 Formen des Asthmas 74

H 2. Diagnostik und Monitoring 75
H 2.1 Allgemeines 75
H 2.2 Anamnese, Symptome 75
H 2.3 Körperliche Untersuchung 76
H 2.4 Objektive Messungen zur Sicherung der Diagnose 76
H 2.5 Allergiediagnostik 83
H 2.6 Berücksichtigung von Erkrankungen der oberen Atemwege 84
H 2.7 Asthma bei älteren Patienten 85
H 2.8 Klassifikation des Asthma 85
H 2.9 Monitoring 89

H 3. Therapie 93
H 3.1 Therapieziele 93
H 3.2 Pharmakotherapie 93
H 3.3 Anstrengungsinduziertes Asthma 116
H 3.4 Spezifische Immuntherapie bei allergischem Asthma 117

H 4. Wirkstoffe 120

H 5. Inhalationssysteme 121
H 5.1 Beschreibung der Inhalationssysteme 121
H 5.2 Lungendeposition 122
H 5.3 Technik und Training 123

H 6. Nichtmedikamentöse Maßnahmen 125
H 6.1 Patientenschulung 125
H 6.2 Körperliches Training 129
H 6.3 Atemphysiotherapie 132
H 6.4 Tabakentwöhnung 133
H 6.5 Psychosoziale Aspekte 137
H 6.6 Kontrolle des Körpergewichts 138

© äzq 2009

H 7. Asthmaanfall beim Erwachsenen 139
H 7.1 Diagnostik des Asthmaanfalls beim Erwachsenen 139
H 7.2 Grundprinzipien der Therapie des Asthmaanfalls 140
H 7.3 Ambulante Initialtherapie 142
H 7.4 Weitere Therapieformen 143
H 7.5 Nicht empfohlene Therapiemaßnahmen 144
H 7.6 Entlassung aus der Notfallambulanz vs. stationäre Aufnahme 145
H 7.7 Betreuung nach Exazerbation 145
H 8. Asthmaanfall bei Kindern und Jugendlichen 147
H 8.1 Diagnostik des Asthmaanfalls beim Kind 147
H 8.2 Grundprinzipien der medikamentösen Therapie des Asthmaanfalls 149
H 8.3 Ambulante Initialtherapie 150
H 8.4 Weitere Therapieformen 151
H 8.5 Nicht empfohlene Therapiemaßnahmen 153
H 8.6 Stationäre Notfallaufnahme beim Anfall 153
H 8.7 Besonderheiten der medikamentösen Therapie des Asthmaanfalls bei Kindern unter 2 Jahren 154
H 8.8 Betreuung nach Exazerbation 155
H 9. Asthma in der Schwangerschaft 156
H 9.1 Schwangerschaftsverlauf 156
H 9.2 Pharmakotherapie in der Schwangerschaft 157
H 9.3 Asthmaanfall in der Schwangerschaft 159
H 9.4 Management während der Geburt 160
H 9.5 Stillzeit 161
H 10. Maßnahmen zur Asthmaprävention 162
H 10.1 Definitionen 162
H 10.2 Primärprävention 163
H 10.3 Sekundärprävention 166
H 10.4 Tertiärprävention 168
H 11. Rehabilitation 172
H 11.1 Allgemeine Aspekte 172
H 11.2 Besonderheiten der Rehabilitation im Kindesalter 173
H 11.3 Evidenzlage zur Wirksamkeit der pneumologischen Rehabilitation bei Asthma 175
H 12. Komplementäre Therapiemodalitäten 177
H 13. Berufsbedingtes Asthma 178
H 13.1 Asthma und Beruf 178
H 13.2 Diagnostik des Berufsasthmas 179
H 13.3 Verlauf, Prognose und Therapie 183
H 13.4 Asthma als Berufskrankheit 183
H 13.5 Prävention 184

© äzq 2009

H 14. Versorgungsmanagement und Schnittstellen 185
H 14.1 Ambulante Versorgungskoordination 185
H 14.2 Kooperation Arzt/Apotheker 185
H 14.3 Einweisung in ein Krankenhaus 188
H 14.4 Rehabilitation 189
H 14.5 Patientenselbsthilfe 190
H 15. Qualitätsmanagement und Qualitätsindikatoren 192
H 15.1 Korrekte ärztliche Berufsausübung und Behandlungsgrundsätze 192
H 15.2 Interne und externe Qualitätssicherung 193
H 15.3 Vorschläge für Qualitätsindikatoren 193
Abbildungsverzeichnis 195
Algorithmusverzeichnis 195
Tabellenverzeichnis 195

Anhang
Anhang 1: Begründung zum DEGAM-Minderheitsvotum zum Übergangsbereich zwischen Stufenschema „Erwachsene“ und dem für „Kinder und Jugendliche“ 198
L. Literatur 201

I. Einführung

Im Rahmen des Programms für Nationale VersorgungsLeitlinien NVL von Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztlicher Bundesvereinigung (KBV) und Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) haben die zuständigen Fachgesellschaften und Organisationen die 2006 erschienene erste Auflage der Nationalen VersorgungsLeitlinie Asthma überarbeitet und konsentiert.

Dieser Konsens kam durch Einigung von Experten der **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)**, der **Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK)**, der **Deutschen Atemwegsliga**, der **Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI)**, der **Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)**, der **Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin (DGAUM)**, der **Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)**, der **Deutschen Gesellschaft für Hals- Nasen- Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals- Chirurgie (DGHNOKHC)**, der **Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM),** der **Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ),** der **Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP)**, der **Deutschen Gesellschaft für Physikalische Medizin und Rehabilitation (DGPMR)**, der **Deutschen Gesellschaft für Rehabilitationswissenschaften (DGRW)**, der **Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin (GPA)**, der **Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie (GPP)** sowie des **Deutschen Verbands für Physiotherapie (ZVK)** zustande. Die direkte Beteiligung von Patienten am Entstehungsprozess und bei der Konsentierung wurde durch die Mitwirkung einer Patientenvertreterin vom **Deutschen Allergie- und Asthmabund (DAAB)** gewährleistet.

Im Vergleich zur 1. Auflage waren an der Entstehung der 2. Auflage elf zusätzliche Fachgesellschaften und Organisationen beteiligt.

Der Entwicklungsprozess wurde durch das Ärztliche Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ) zwischen Frühjahr 2007 und Herbst 2009 organisiert.

Die grundlegende methodische Vorgehensweise ist im NVL-Methodenreport beschrieben [1]. Hintergründe und Verfahren der Patientenbeteiligung am NVL-Programm werden im Methodenreport zur Patientenbeteiligung dargestellt [2]. Zusätzlich wird zu jeder NVL ein eigener Leitlinien-Report erstellt. Dieser Report enthält neben den Angaben zur methodischen Vorgehensweise außerdem Informationen zu Verbreitungs- und Implementierungsstrategien sowie zur Berücksichtigung von Interessenkonflikten.

Bei dem vorliegenden Dokument handelt es sich um die 2. Auflage der Langfassung der Nationalen VersorgungsLeitlinie **Asthma**.

Grundsätzlich umfassen die Nationalen VersorgungsLeitlinien folgende Komponenten:

VI. NVL-Kurzfassung mit Darlegung der Versorgungs-Eckpunkte und graduierten Empfehlungen;

VII. NVL-Langfassung enthält zusätzlich zum Inhalt der Kurzfassung die Evidenzgrade sowie Links zu den zugrunde liegenden Quellenangaben;

VIII. NVL-Leitlinien-Report;

IX. NVL-PatientenLeitlinie;

X. NVL-Praxishilfen, ggf. z. B. kurze Informationen für medizinisches Personal/Kitteltaschenversionen für den Arzt.

© äzq 2009

Ziel des Programms für Nationale VersorgungsLeitlinien ist es:

- Schlüsselempfehlungen zu bestimmten, prioritären Versorgungsproblemen abzustimmen, darzulegen und zu implementieren;
- die Behandlungsabläufe für spezielle Erkrankungen über die verschiedenen Versorgungsbereiche darzustellen, die dabei entstehenden Entscheidungssituationen zu benennen und das jeweilige Vorgehen der Wahl zu definieren;
- insbesondere Empfehlungen hinsichtlich der Abstimmung und Koordination der Versorgung aller beteiligten Fachdisziplinen und weiteren Fachberufe im Gesundheitswesen zu geben;
- die Nahtstellen zwischen den verschiedenen ärztlichen Disziplinen und den verschiedenen Versorgungsbereichen zu definieren und inhaltlich auszugestalten;
- Besonderheiten des deutschen Gesundheitswesens zu identifizieren und darin begründete Empfehlungen unter Berücksichtigung internationaler Literatur zu formulieren;
- die Empfehlungen entsprechend dem besten Stand der medizinischen Erkenntnisse unter Berücksichtigung der Kriterien der Evidenzbasierten Medizin zu aktualisieren;
- Barrieren der Umsetzung der Leitlinien-Empfehlungen zu identifizieren und Lösungswege aufzuzeigen;
- durch Einbeziehung aller an der Versorgung beteiligten Disziplinen, Organisationen und Patienten, eine effektive Verbreitung und Umsetzung der Empfehlungen zu ermöglichen;
- auf die systematische Berücksichtigung der im Rahmen des Programms erstellten Empfehlungen in der Aus-, Fort- und Weiterbildung und in Qualitätsmanagement-Systemen hinzuwirken.

Bei einer NVL handelt es sich – *ebenso wie bei jeder anderen medizinischen Leitlinie* – explizit nicht um eine Richtlinie im Sinne einer Regelung des Handelns oder Unterlassens, die von einer rechtlich legitimierten Institution konsentiert, schriftlich fixiert und veröffentlicht wurde, für den Rechtsraum dieser Institution verbindlich ist und deren Nichtbeachtung definierte Sanktionen nach sich zieht [3; 4].

Die Entscheidung darüber, ob einer bestimmten Empfehlung gefolgt werden soll, muss vom Arzt unter Berücksichtigung der beim individuellen Patienten vorliegenden Gegebenheiten und der verfügbaren Ressourcen getroffen werden.

Die Erarbeitung der Nationalen VersorgungsLeitlinien erfolgt unter wesentlicher Berücksichtigung der Konzepte des Internationalen Leitlinien-Netzwerks G-I-N, der Leitlinien-Empfehlungen des Europarats [3], der Beurteilungskriterien für Leitlinien von BÄK und KBV [4], des „Leitlinien-Manuals“ von AWMF und ÄZQ [4; 5], der Empfehlungen des Deutschen Leitlinien-Clearingverfahrens [6; 7] sowie des Deutschen Instrumentes zur methodischen Leitlinien-Bewertung (DELBI) [8].

II. Zielsetzung, Adressaten und Anwendungsbereich

Zielsetzung und Fragestellung

Die hohe Prävalenz und Inzidenz des Asthmas in Deutschland sowie eine zu große Variationsbreite in der Versorgungsqualität verlangen verstärkte Bemühungen um die Optimierung der Versorgung von Patienten mit Asthma. Hierzu gehören verlässliche und allgemein akzeptierte Definitionen des Notwendigen und Angemessenen in Prävention, Diagnostik und Therapie. Dieses entspricht dem Ziel der **NVL Asthma**. Zudem kann die Berücksichtigung der Empfehlungen zu einer Effizienzsteigerung und damit zur Kostendämpfung im Gesundheitswesen beitragen [3].

Konkret erhoffen sich die Autoren und Herausgeber der VersorgungsLeitlinie die breite Berücksichtigung der/des empfohlenen:

- Diagnostischen Vorgehens;
- Stufentherapie;
- Präventionsmaßnahmen;
- Notfallmaßnahmen;
- Rehabilitationsmaßnahmen;
- Vorschläge zu einer koordinierten Versorgung von Menschen mit Asthma.

© ÄZQ 2009

Dabei nimmt die Leitlinie unter anderem zu folgenden Fragen Stellung:

- Anhand welcher objektiven Messungen sollte die Diagnose gesichert werden?
- Welche Therapeutika sollten in welcher Dosierung bei Asthma von Kindern und Jugendlichen bzw. Erwachsenen eingesetzt werden?
- Welche nichtmedikamentösen Maßnahmen sind anzuwenden?
- Welche Maßnahmen sind beim Asthmaanfall indiziert? Welche sollten vermieden werden?
- Welche Besonderheiten sind bei schwangeren Patientinnen mit Asthma zu bedenken?
- Für welche präventiven Maßnahmen existieren Wirksamkeitsnachweise?
- Wann sind stationäre bzw. rehabilitative Maßnahmen indiziert?
- Wie sollte die Betreuung von Menschen mit Asthma im deutschen Gesundheitswesen koordiniert und organisiert werden?
- Für welche Maßnahmen, die häufig im Zusammenhang mit Asthma genannt werden, existiert kein ausreichender Wirkungsnachweis?

Adressaten und Anwendungsbereich

Die Empfehlungen Nationaler VersorgungsLeitlinien richten sich

- vorrangig an Ärztinnen und Ärzte aller Versorgungsbereiche;
- an die Kooperationspartner der Ärzteschaft (z. B. Fachberufe im Gesundheitswesen, Kostenträger);
- an betroffene Patienten und ihr persönliches Umfeld (z. B. Eltern, Partner), und zwar unter Nutzung von speziellen Patienteninformationen;
- an die Öffentlichkeit zur Information über gute medizinische Vorgehensweise.

Nationale VersorgungsLeitlinien richten sich weiterhin explizit

- an die Herausgeber von Strukturierten Behandlungsprogrammen, da sie als deren Grundlage bei der Erstellung von zukünftigen Strukturierten Behandlungsprogrammen dienen sowie
- an die medizinischen wissenschaftlichen Fachgesellschaften und andere Herausgeber von Leitlinien, deren Leitlinien ihrerseits die Grundlage für die NVL bilden.

Die alleinige Veröffentlichung einer Leitlinie ist nach aktuellem Wissensstand nicht geeignet, um das konkrete Handeln der Addressaten im Sinne der Leitlinienempfehlungen nachhaltig zu verbessern. Deshalb werden im Leitlinien-Report zu dieser Leitlinie (verfügbar unter http://www.versorgungsleitlinien.de) Maßnahmen und Strategien zur effektiveren Verbreitung und Implementation dargelegt.

III. Quellen/Auswahl und Bewertung der NVL-Empfehlungen

Entsprechend dem grundsätzlichen Vorgehen im NVL-Programm [1] und den internationalen Bemühungen zur Kooperation und Arbeitsteilung im Bereich der Leitlinien-Entwicklung [9] entschloss sich die Leitlinien-Gruppe bei der Überarbeitung der NVL Asthma **Evidenzdarlegungen aus internationalen evidenzbasierten Leitlinien aus dem In- und Ausland** zu berücksichtigen, in denen konsentierte Themenbereiche und Fragestellungen adressiert wurden.

Nachstehend genannte **Quell-Leitlinien** wurden herangezogen:

- British Thoracic Society (BTS) and Scottisch Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). British Guideline on the Management of Asthma. 2008 [10] *(Im Folgenden SIGN genannt).*
- Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2007 [11] *(Im Folgenden GINA genannt).*
- National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) and National Asthma Education and Prevention Program (NAEPP). Expert Panel Report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. Full Report 2007 [12] *(Im Folgenden NHLBI genannt).*

Ferner wurden folgende deutsche S2-Leitlinien als **Referenz-Leitlinien** berücksichtigt:

- Deutsche Atemwegsliga und Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP). Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit Asthma. 2006 [13].

- Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie (GPP), Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin (GPA), Arbeitsgemeinschaft Asthmaschulung im Kindes- und Jugendalter (AGAS), Gesellschaft für Pädiatrische Rehabilitation. Leitlinie zum Asthma bronchiale im Kindes- und Jugendalter. 2007 [14].

Für einzelne Themenbereiche wurden weitere Leitlinien berücksichtigt. Die entsprechenden Angaben werden in den jeweiligen Kapiteln aufgeführt.

Auswahl der Quell-Leitlinien

Die von den NVL-Autoren identifizierten potentiellen Quell-Leitlinien wurden einer strukturierten methodischen Bewertung mithilfe des Deutschen Instrumentes zur methodischen Leitlinien-Bewertung (DELBI) [8] unterzogen. Auf der Grundlage der Ergebnisse der Bewertungen entschloss sich die Leitlinien-Gruppe einstimmig für die oben genannten Quell-Leitlinien. Bei der Entscheidungsfindung wurde besonderer Wert auf eine systematische Entwicklung und nachvollziehbare Evidenzbasierung der gegebenen Empfehlungen gelegt.

Adaptation der Quell-Leitlinien

Die Methodik der Adaptation orientierte sich an der Vorgehensweise z. B. der New Zealand Guidelines Group von 2001 zur Adaptation nationaler Leitlinien [15] und an weiteren Projekten zur Leitlinien Adaptation [16-20].

Entsprechend den inhaltlichen Anforderungen der einzelnen Kapitel der NVL Asthma wurden die aufgeführten Leitlinien als Quell- und Referenz-Leitlinien verwendet. Wenn möglich wurde eine Gegenüberstellung der Empfehlungen und der begründenden Literatur in Form einer Leitlinien-Synopse erstellt. Wenn erforderlich, wurde zusätzliche Literatur durch die beteiligten Experten eingebracht oder eine zusätzliche Literaturrecherche und Auswertung der Literatur vorgenommen. Die Vorgehensweise in den einzelnen Kapiteln wird im Leitlinien-Report dargestellt, der zu dieser Leitllinie veröffentlicht wird.

Evidenz- und Empfehlungsgrade

Die Evidenzgraduierung der aus den Quell-Leitlinien übernommenen Literatur wurde nicht verändert.

Bei eigenen Literaturbewertungen wurde die Evidenzklassifizierung des schottischen Leitlinien-Netzwerks SIGN angewendet [21] (http://www.sign.ac.uk).

Nachfolgend werden die Schemata der Evidenzgraduierung der drei Quell-Leitlinien GINA, NHLBI und SIGN dargestellt, wobei GINA und NHLBI die Evidenzklassifizierung aus Jadad et al. 2000 [22] verwenden.

Tabelle 1: Evidenzklassifizierung GINA und NHLBI [22]

Evidenz-grad	Beschreibung
A	**Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs), sehr gute Datenlage** Evidenz aus hochqualitativen RCTs mit einheitlichen Ergebnissen in der Population auf die sich die Empfehlung bezieht. Voraussetzung für die Vergabe eines Evidenzgrads A ist das Vorhandensein einer beträchtlichen Anzahl von Studien mit einer beträchtlichen Anzahl von Teilnehmern.

Evidenz-grad	Beschreibung
B	**RCTs, limitierte Datenlage** Evidenz aus Interventionsstudien mit nur wenigen Patienten, aus Post Hoc oder Subgruppenanalysen von RCTs, oder aus Meta-Analysen von RCTs. Im Allgemeinen wird ein Evidenzgrad von B vergeben wenn wenige RCTs existieren, die RCTs geringe Patientenzahlen aufweisen, die RCTs in Populationen durchgeführt wurden, die sich von den Populationen unterscheiden, für die die Empfehlung gilt oder die Ergebnisse Inkonsistenzen aufweisen.
C	**Nichtrandomisierte Studien und Beobachtungsstudien** Evidenz aus Ergebnissen von unkontrollierten oder nichtrandomisierten Studien oder aus Beobachtungsstudien.
D	**Konsentierte Expertenmeinung** Dieser Evidenzgrad wird vergeben, wenn es als sinnvoll erachtet wird, eine Handlungsempfehlung auszusprechen, die Studienliteratur für die Vergabe eines anderen Evidenzgrads jedoch unzureichend ist. Die konsentierte Expertenmeinung basiert auf klinischen Erfahrungen oder Wissen, welche nicht die oben genannten Kriterien erfüllen.

Tabelle 2: Evidenzklassifizierung SIGN [21]

Evidenz-grad	Beschreibung
1 ++	Qualitativ hochstehende Metaanalysen oder systematische Übersichtsarbeiten von randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) oder RCTs mit sehr geringem Biasrisiko.
1 +	Gut durchgeführte Metaanalysen oder systematische Übersichtsarbeiten von RCTs oder RCTs mit geringem Biasrisiko.
1 -	Metaanalysen oder systematische Übersichtsarbeiten von RCTs oder RCTs mit hohem Biasrisiko.
2 ++	Qualitativ hochstehende systematische Übersichtsarbeiten von Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien. Qualitativ hochstehende Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien mit sehr geringem Risiko für Confounding, Bias oder Zufall und hoher Wahrscheinlichkeit für Kausalität der gefundenen Assoziation.
2 +	Gut durchgeführte Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien mit geringem Risiko für Confounding, Bias oder Zufall und mittlerer Wahrscheinlichkeit für Kausalität der gefundenen Assoziation.
2 -	Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien mit hohem Risiko für Confounding, Bias oder Zufall und hohem Risiko einer nicht bestehenden Kausalität der gefundenen Assoziation.
3	Nichtanalytische Studien, z. B. Fallstudien, Fallserien.
4	Expertenmeinung.

© ärzq 2009

Die in der NVL Asthma verwendeten Empfehlungsgrade orientieren sich, wie im aktuellen Methodenreport zum Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien beschrieben [1], an der Einteilung nach GRADE [23; 24].

Tabelle 3: Einstufung von Leitlinien-Empfehlungen in Empfehlungsgrade (Grades of Recommendation) [1]

Empfehlungs-grad	Beschreibung	Formulierung	Symbol
A	**Starke Empfehlung**	**soll**	⇑⇑
B	**Empfehlung**	**sollte**	⇑
0	**Offen**	**kann**	⇔

Die Vergabe der Empfehlungsgrade berücksichtigt dabei neben der zugrunde liegenden Evidenz z. B. ethische Verpflichtungen, klinische Relevanz der Effektivitätsmaße der Studien, Anwendbarkeit der Studienergebnisse auf die Patientenzielgruppe und die Umsetzbarkeit im ärztlichen Alltag [3].

Die NVL-Methodik sieht die Vergabe von Empfehlungsgraden durch die Leitlinien-Autoren im Rahmen eines formalen Konsensverfahrens vor.

Dementsprechend wurde ein mehrteiliger Nominaler Gruppenprozess [25-27] moderiert von Frau Prof. Kopp (AWMF) oder Herrn Prof. Ollenschläger (ÄZQ) durchgeführt. An diesem Prozess nahmen die benannten Vertreter der an der Erstellung beteiligten Fachgesellschaften und Organisationen teil. Falls die benannten Vertreter nicht am Konsensverfahren teilnehmen konnten, wurde von ihnen in Abstimmung mit der Fachgesellschaft oder Organisation ein Repräsentant ausgewählt. Dies war jedoch nicht in allen Fällen möglich. Jeder Fachgesellschaft und Organisation stand im Abstimmungsverfahren jeweils eine Stimme zur Verfügung. Die Ergebnisse der Abstimmungsverfahren wurden unmittelbar nach dem jeweiligen Termin dem gesamten Expertenkreis zur Verfügung gestellt. Diejenigen Fachgesellschaften und Organisationen, die nicht an der Abstimmung teilnehmen konnten, wurden aufgefordert, die Ergebnisse zu überprüfen und gegebenenfalls ein Veto einzulegen.

Tabelle 4: Themen des strukturierten Konsensverfahrens

Kapitel		Moderation	Datum	Anwesende bzw. abstimmende Fachgesellschaften/ Organisationen
Kapitel 6:	Nichtmedikamentöse Maßnahmen	Frau Prof. Kopp (AWMF)	06.05.08	AkdÄ, AMK, DAAB, DEGAM, Deutsche Atemwegsliga, DGAKI, DGIM, DGKJ, DGPMR, DGRW, GPP, ZVK (n=12)
Kapitel 5: Kapitel 9:	Inhalationssysteme Asthma in der Schwangerschaft	Frau Prof. Kopp (AWMF)	12.06.08	AkdÄ, AMK, DAAB, DEGAM, Deutsche Atemwegsliga, DGGG, DGKJ, DGP, DGPMR, GPP, ZVK (n=11)
Kapitel 11:	Rehabilitation	Herr Prof. Ollenschläger (ÄZQ)	01.09.08	AkdÄ, AMK, DAAB, DEGAM, Deutsche Atemwegsliga, DGIM, DGKJ, DGP, DGPMR, DGRW, GPP (n=11)

Kapitel		Moderation	Datum	Anwesende bzw. abstimmende Fachgesellschaften/ Organisationen
Kapitel 2: Kapitel 3: Kapitel 10:	Diagnostik und Monitoring Therapie (Teil 1) Maßnahmen zur Asthmaprävention	Herr Prof. Ollenschläger (ÄZQ)	02.09.08	AMK, DAAB, DEGAM, Deutsche Atemwegsliga, DGAKI, DGIM, DGKJ, DGP, DGPMR, DGRW, GPP (n=11)
Kapitel 3: Kapitel 7: Kapitel 8: Kapitel 13: Kapitel 14:	Therapie (Teil 2) Asthmaanfall beim Erwachsenen Asthmaanfall bei Kindern und Jugendlichen Berufsbedingtes Asthma Versorgungsmanagement und Schnittstellen	Herr Prof. Ollenschläger (ÄZQ)	04.12.08	AkdÄ, AMK, DAAB, DEGAM, Deutsche Atemwegsliga, DGAUM, DGIM, DGKJ, DGP, DGPMR, DGRW, GPP (n=12)
Kapitel 15:	Qualitätsmanagement und Qualitätsindikatoren	Herr Prof. Ollenschläger (ÄZQ)	12.06.09	AMK, DAAB, DEGAM, Deutsche Atemwegsliga, DGAKI, DGIM, DGPMR, DGRW, GPP (n=9)

Der Ablauf erfolgte in sechs Schritten:

- stille Durchsicht des Leitlinien-Manuskripts und
- Gelegenheit zu Notizen zu den Schlüsselempfehlungen und der vorgeschlagenen Graduierung;
- Registrierung der Stellungnahmen und Alternativvorschläge zu allen Empfehlungen im Einzelumlaufverfahren durch den Moderator/die Moderatorin, dabei Rednerbeiträge nur zur Klarstellung;
- Vorherabstimmung aller Empfehlungsgrade und der genannten Alternativen;
- Diskussion der Punkte, für die im ersten Durchgang kein „starker Konsens“ erzielt werden konnte;
- endgültige Abstimmung.

Die Empfehlungen wurden überwiegend im „starken Konsens“ (mit einer Zustimmung von mehr als 90 %) verabschiedet. Die Ergebnisprotokolle der Sitzungen können unter nvl@azq.de angefordert werden.

Im folgenden Text wurde bei der Angabe von Personenbezeichnungen jeweils die männliche Form angewandt. Dies erfolgte ausschließlich zur Verbesserung der Lesbarkeit.

© äzq 2009

IV. Verwendete Abkürzungen

AF	Atemfrequenz
AHB	Anschlussheilbehandlung
Amp.	Ampulle
ASS	Acetylsalicylsäure
Asthma	Asthma bronchiale
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
BÄK	Bundesärztekammer
BDP	Beclometasondipropionat
BHR	Bronchiale Hyperreagibilität
COPD	chron. obstruktive Lungenerkrankung (chronic obstructive pulmonary disease)
CS/GCS	Corticosteroid/Glucocorticosteroid
DA	Dosieraerosol
DAL	Deutsche Atemwegsliga
DEGAM	Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin
DELBI	Deutsches Leitlinien-Bewertungs-Instrument
DGP	Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin
DMP	Disease-Management-Programm
DNCG	Dinatrium Cromoglycat
DPI	Pulverinhalator (Dry Powder Inhaler)
EG	Evidenzgrad
FEV1	Einsekundenkapazität
FiO2	Sauerstoffkonzentration (Fraktion der Einatemluft)
FRC	Funktionelle Residualkapazität
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GRV	Gesetzliche Rentenversicherung
GUV	Gesetzliche Unfallversicherung
HF	Herzfrequenz
ICS	Inhalatives Corticosteroid
IgE	Immunglobulin E
Inh.	Inhalation
ITGV	Intrathorakales Gasvolumen
i.v.	intravenös
J	Jahre
Kaps.	Kapsel
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
kPa	Kilopascal
kU/l	Kilounits/Liter
l/min	Liter/Minute
LABA	Langwirkendes Beta-2-Sympathomimetikum (long-acting beta2-agonist)
Lit.	Literatur
LTRA	Leukotrienrezeptorantagonist
(p)MDI	(Treibgas-)Dosieraerosol ((pressurized) Metered Dose Inhaler)
MEF 25-75	Maximaler exspiratorischer Fluss zwischen 25 und 75 % VK
MEF 25	Maximaler exspiratorischer Fluss bei 25 % der VK

© äzq 2009

MEF 75	Maximaler exspiratorischer Fluss bei 75 % der VK
Min.	Minute
mg	Milligramm
ml	Milliliter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule (Torr)
mod.	modifiziert
MTD	Maximale Tagesdosen über einen limitierten Zeitraum
µg	Mikrogramm
NaCl	Natriumchlorid (Kochsalz)
NASA	Nationales Ambulantes Schulungsprogramm für erwachsene Asthmatiker
NIMV	Nichtinvasive mechanische Beatmung
NO2	Stickstoffdioxid
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
NVL	Nationale VersorgungsLeitlinie
o. path. B.	ohne pathologischen Befund
PaO2/CO2	(arterieller) Sauerstoff-/Kohlendioxid-Partialdruck
PBW	Persönlicher Bestwert
PEF	Exspiratorischer Spitzenfluss (Peak-Expiratory-Flow)
QS-Reha	Qualitäts-Sicherung medizinische Rehabilitation
RABA	Raschwirkendes Beta-2-Sympathomimetikum (rapid-acting beta2-agonist)
Raw	Atemwegswiderstand
ROCC	Methode zur Bestimmung des Atemwiderstandes mit Okklusionsverfahren
ROSZ	Methode zur Bestimmung des Atemwiderstandes mit Oszillationsverfahren
SABA	Kurzwirkendes Beta-2-Sympathomimetikum (short-acting beta2-agonist)
SaO2	Sauerstoffsättigung
s.c.	subkutan
SCIT	Subkutane allergenspezifische Immuntherapie
SGB	Sozialgesetzbuch
SIT	allergenspezifische Immuntherapie
SLIT	Sublinguale allergenspezifische Immuntherapie
sRaw	spezifischer Atemwegswiderstand
STIKO	Ständige Impfkommission
Tbl.	Tablette
TD	Tagesdosen
tgl.	täglich
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen
VK	Inspiratorische Vitalkapazität

© ärzq 2009

A. Empfehlungen und Statements

© äzq 2009

1. Definition, Epidemiologie, Formen des Asthmas

Definition

Asthma ist eine chronisch entzündliche Erkrankung der Atemwege, charakterisiert durch eine bronchiale Hyperreagibilität und eine variable Atemwegsobstruktion.

Epidemiologie

Asthma ist eine der häufigsten chronischen Erkrankungen, die bei ca.10 % der kindlichen und 5 % der erwachsenen Bevölkerung in Deutschland vorkommt. Im Kindesalter ist es die häufigste chronische Erkrankung überhaupt. Auch bei älteren Patienten ist Asthma eine häufige und in der Mehrzahl der Fälle gut behandelbare Ursache von Atembeschwerden.

Formen des Asthmas

Allergisches Asthma

Allergien sind der stärkste prädisponierende Faktor bei der Entwicklung eines Asthmas im Kindes- und Jugendalter. Auch bei Erwachsenen sind Allergien häufig – in bis zu 80 % der Fälle – als primär krankheitsverursachende Faktoren zu eruieren.

Intrinsisches oder nichtallergisches Asthma

Diese Form des Asthmas wird häufig durch Infektionen der Atemwege getriggert. Allergien bzw. IgE-Antikörper gegen Umweltallergene sind nicht nachweisbar.

Mischformen sind möglich, insbesondere kann auch bei einem initial allergischem Asthma im Verlauf die intrinsische Komponente klinisch in den Vordergrund treten.
Bei Säuglingen und Kleinkindern liegt oft eine infektbedingte, evtl. rezidivierende, obstruktive Ventilationsstörung vor, die im Verlauf der ersten Lebensjahre abklingen kann.

© äzq 2009

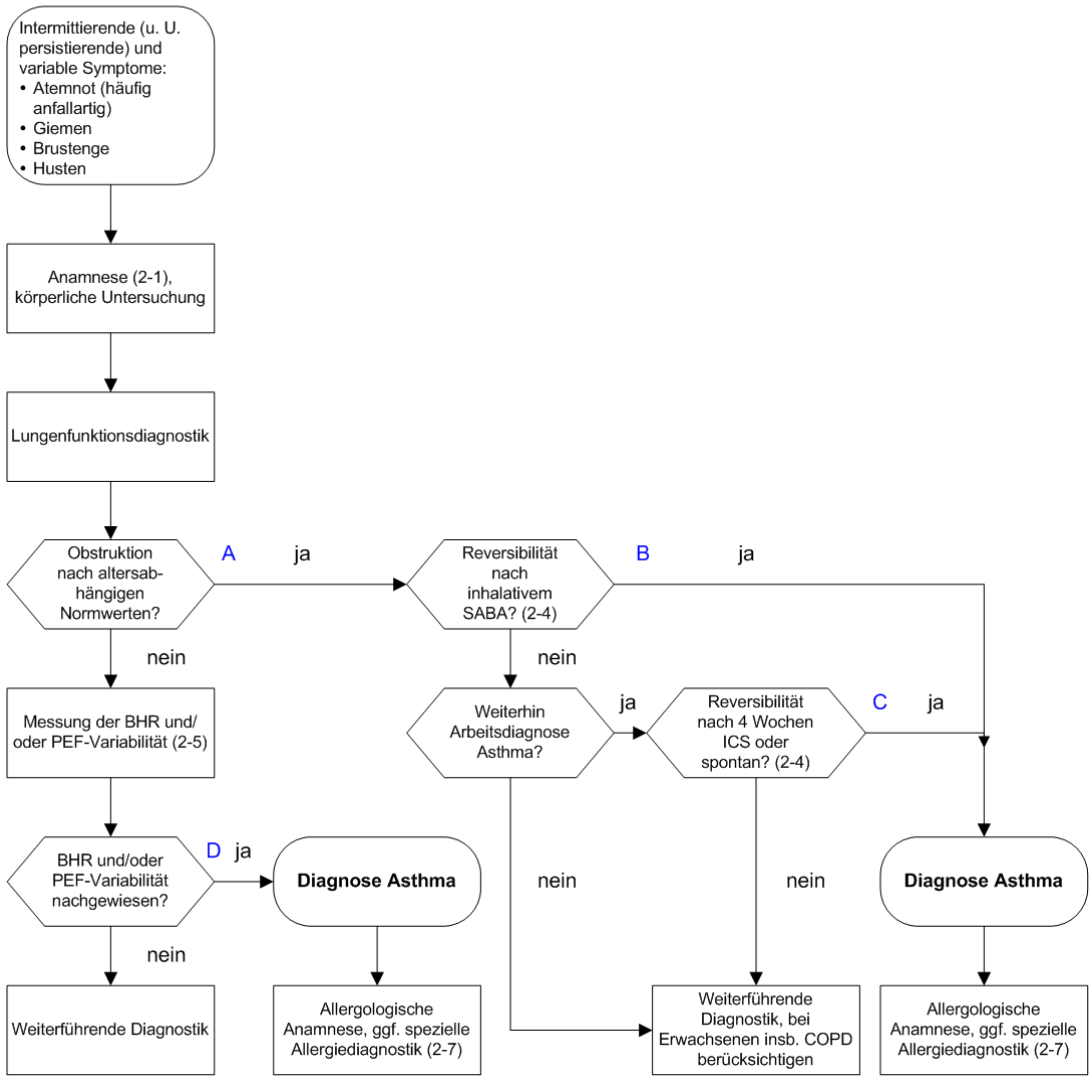
2. Diagnostik und Monitoring

Asthma ist vor allem eine klinische Diagnose.

Die Diagnose des Asthmas stützt sich auf charakteristische Beschwerden und Symptome und den Nachweis einer (partiell-) reversiblen Atemwegsobstruktion und/oder einer bronchialen Hyperreagibilität.

Algorithmus zur Asthmadiagnostik bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen

Der Algorithmus für die initiale Diagnosestellung des Asthmas ist mit den Empfehlungen (Ziffern innerhalb der Aktions- und Entscheidungsknoten) sowie Tabelle 5 (Buchstaben A-D) verknüpft.



Algorithmus 1: Algorithmus zur Asthmadiagnostik bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen (mod. nach [13])

Gilt nur für Erwachsene	Gilt nur für Kinder/Jugendliche	Allgemeine Empfehlungen

Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
Anamnese, Symptome	
Ein Asthma kann unterschiedliche Symptome verursachen, von geringgradigem Beklemmungsgefühl („Brustenge“) oder Husten bis zur schwergradigen Atemnot. Die Beschwerden können intermittierend (z. B. arbeitsplatzbezogen, abhängig vom saisonalen Pollenflug) oder persistierend vorhanden sein.	
2-1 Bei Verdacht auf ein Asthma soll eine ausführliche Anamnese unter Berücksichtigung folgender Beschwerden, auslösender Faktoren und Risikofaktoren erhoben werden. Es sind zu erfragen: <u>Beschwerden:</u> • wiederholtes Auftreten anfallsartiger, oftmals nächtlicher Atemnot und/oder • Brustenge und/oder • Husten mit und ohne Auswurf; • pfeifende Atemgeräusche („Giemen“); • Intensität und Variabilität. <u>Auslösefaktoren:</u> • Atemwegsreize (z. B. Exposition gegenüber Allergenen, thermischen und chemischen Reizen, Rauch und Staub); • Tages- und Jahreszeit (z. B. Tag-/Nachtrhythmus, Allergenexposition); • Aufenthaltsort und Tätigkeit (z. B. Arbeitsplatz, Hobbys); • Auftreten während oder vor allem nach körperlicher Belastung; • Zusammenhang mit Atemwegsinfektionen; • psychosoziale Faktoren. <u>Risikofaktoren:</u> • Vorhandensein anderer atopischer Beschwerden (Ekzem, Rhinitis); • positive Familienanamnese (Allergie, Asthma).	⇑⇑
Körperliche Untersuchung	
Die körperliche Untersuchung zielt ab auf den Nachweis von Zeichen einer Atemwegsobstruktion, die im beschwerdefreien Intervall auch fehlen können. Dies sind: • trockene Nebengeräusche (Giemen, Pfeifen, Brummen) bei der Auskultation, ggf. durch eine forcierte Exspiration zu provozieren; • verlängertes Exspirium; • bei schwerer Atemnot (v. a. im Kindesalter): thorakale Einziehungen (v. a. Jugulum, intercostal, epigastrisch); • bei schwerer Obstruktion: sehr leises Atemgeräusch.	
Objektive Messungen zur Sicherung der Diagnose	
2-2 Um die Diagnose eines Asthmas zu erhärten soll eine variable, (partiell) reversible und/oder belastungsinduzierte Atemwegsobstruktion durch eine Lungenfunktionsprüfung, in erster Linie durch eine Spirometrie, nachgewiesen werden.	⇑⇑

Gilt nur für Erwachsene	Gilt nur für Kinder/Jugendliche	Allgemeine Empfehlungen

© äzq 2009

Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
Spirometrie	
2-3 Die Spirometrie mit Darstellung der vollständigen Fluss-Volumen-(FV)-Kurve ist die Basis der Funktionsdiagnostik. Das Verfahren ist mitarbeitsabhängig. Der höchste Wert aus mindestens drei Bestimmungen wird verwendet. Ggf. sind zusätzlich weniger mitarbeitsabhängige Methoden heranzuziehen (z. B. Bodyplethysmographie).	**Statement**
Reversibilitätstests (Bronchodilatatoren, ICS)	
2-4 Bei Patienten mit nachgewiesener Atemwegsobstruktion soll zur Bestätigung der Diagnose zunächst ein Reversibilitätstest mit kurzwirkenden Beta-2-Sympathomimetika (SABA) durchgeführt werden. Im Falle eines Nichtansprechens auf SABA soll die Reaktion der FEV1 auf inhalative Glucokortikoide in einer stabilen Phase der Erkrankung durch eine zweimal tägliche Inhalation einer hohen ICS-Dosis über mindestens vier Wochen geprüft werden (siehe Tabelle 5).	⇑⇑
Bronchiale Hyperreagibilität (BHR)/Peak-Expiratory-Flow (PEF)-Variabilität	
2-5 Sofern die Lungenfunktion nicht eingeschränkt ist, aber die Anamnese für ein Asthma spricht, soll die Diagnosestellung durch den Nachweis einer bronchialen Hyperreagibilität, mit geringerer Validität auch durch eine erhöhte zirkadiane Variabilität des exspiratorischen Spitzenflusses (zirkadiane PEF-Variabilität) gesichert werden (siehe Tabelle 5).	⇑⇑
2-6 Die Anwendung des PEF als einziger Lungenfunktionstest für die Diagnostik des Asthmas ist nicht ausreichend. Die PEF-Messung mit handlichen, preisgünstigen Geräten ist für das Monitoring und zur Verbesserung der Selbsteinschätzung des Patienten geeignet.	**Statement**

Tabelle 5: Lungenfunktionsanalytische Kriterien zur Sicherung der Diagnose eines Asthmas

Algorithmus-symbol, (Empfehlung)	Diagnostik-kriterium	Diagnosesicherndes Messergebnis	
		Erwachsene	Kinder/Jugendliche
A	Obstruktion	FEV1/VK < 70 %	FEV1/VK < 75 %[1]
B, (2-4)	Reversibilität nach SABA	Nach Inhalation von ≤ 4 Hüben eines SABA: • FEV1 Zunahme > 15 % (mind. 200 ml)[2/3]	Nach Inhalation eines SABA (Dosis altersabhängig, i.d.R. 1-2 Hübe): • FEV1 Zunahme > 15 %[2/3]
C, (2-4)	Reversibilität nach 4 Wochen ICS	Nach hochdosierter ICS-Therapie für 4 Wochen: • FEV1 Zunahme > 15 % (mind. 200 ml) [2/3]	Nach täglicher Gabe von mitteldosiertem ICS für 4 Wochen: • FEV1 Zunahme > 15 %[2/3]

Gilt nur für Erwachsene | Gilt nur für Kinder/Jugendliche | Allgemeine Empfehlungen

© äzq 2009

Algorithmus-symbol, (Empfehlung)	Diagnostik-kriterium	Diagnosesicherndes Messergebnis	
		Erwachsene	Kinder/Jugendliche
D, (2-5)	Bronchiale Hyperreagi-bilität (BHR) und/oder PEF-Variabilität	*Bei asthmatypischer Anamnese, aber normaler Ausgangslungenfunktion:* Nachweis einer unspezifischen BHR mittels Provokationstests mit bronchokonstriktorischen Stimuli. z. B. Methacholin-Inhalation: • Abfall der FEV1 ≥ 20 %[2] z.B. standardisierte Laufbelastung: • Abfall der FEV1 ≥ 10 %[2] **und/oder** • zirkadiane PEF-Variabilität[4] > 20 % über einen Zeitraum von 3-14 Tagen, mind. 4 Messungen pro Tag	*Bei asthmatypischer Anamnese, aber normaler Ausgangslungenfunktion:* Nachweis einer unspezifischen BHR mittels Provokationstests mit bronchokonstriktorischen Stimuli. z.B. standardisierte Laufbelastung: • Abfall der FEV1 ≥ 10 %[2] z.B. Methacholin-Inhalation: • Abfall der FEV1 ≥ 20 %[2] **und/oder** • zirkadiane PEF-Variabilität[4] > 20 % über einen Zeitraum von 3-14 Tagen, mind. 4 Messungen pro Tag

[1] Cave: Die Erhebung des Wertes FEV1/VK ist aufgrund des im Vergleich zu Erwachsenen unterschiedlichen Verhältnisses des Atemwegdurchmessers zum Lungenvolumen bei Kindern vor dem Schulalter (<6J) nicht sinnvoll. Ein weiteres Problem ist der Mangel an geeigneten Referenzwerten. Hier sollte eine visuelle Inspektion der FV-Kurve erfolgen, nicht nur um die Qualität der Messung zu beurteilen, sondern auch um eine mögliche Obstruktion zu erkennen. Siehe auch Hintergrundtext H 2.4.1 Spirometrie.

[2] Bezogen auf Ausgangswert.

[3] In anderen Leitlinien (GINA, NHLBI, SIGN) wird als Cut-Off-Wert für die Diagnosestellung durch den Reversibilitätstest eine Zunahme der FEV1 um mind. 12 % (bzw. ≥ 200 ml) genannt entsprechend den American Thoracic Society Kriterien [28]. Die Festlegung auf diese Grenzziehung erfolgte willkürlich für den international akzeptierten Grenzbereich von 12-15 %. In der NVL Asthma wird, entsprechend der Festlegung im DMP Asthma/COPD und den Empfehlungen zur Lungenfunktionsdiagnostik der Deutschen Atemwegsliga, weiterhin ein Cut-Off-Wert von 15 % empfohlen. Unabhängig vom Ergebnis im Reversibilitätstest mit SABA soll die Diagnose innerhalb der ersten vier bis sechs Wochen nach Therapiebeginn re-evaluiert werden, da der alleinige Nachweis der (teil-)reversiblen Obstruktion in Einzelfällen zur Diagnose des Asthmas nicht ausreichend ist.

[4] PEF-Variabilität [%]
Formel: (höchster - niedrigster Wert) / höchster Wert x 100 [%]
Beispiel: höchster PEF = 400 l/min, niedrigster PEF = 300 l/min, PEF-Variabilität = (400-300) / 400 x 100 = 25 %

© ärzq 2009

Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
Allergiediagnostik	
2-7 Allergien stellen die häufigste Ursache des Asthmas im Kindes- und Jugendalter dar und sind auch im Erwachsenenalter häufig. Deshalb soll in allen Altersgruppen bei allen Asthmapatienten mit positiver Anamnese eine allergologische Stufendiagnostik durchgeführt werden. Die allergologische Stufendiagnostik besteht bei Asthma aus: 1. Allergieanamnese einschließlich Berufsanamnese (ggf. Fragebogen). 2. Nachweis der allergenspezifischen, Immunglobulin E (IgE) vermittelten Sensibilisierung mittels: o Prick-Hauttest oder o Bestimmung des spezifischen IgE; o ggf. allergenspezifischen Organprovokationstests (nasal, bronchial, arbeitsplatzbezogen).	⇑⇑

Differenzialdiagnosen des Asthmas

Tabelle 6: Differenzialdiagnosen des Asthmas (mod. nach [13])

Differenzialdiagnosen (in alphabetischer Reihenfolge)	
Adipositas	Immundefekte
Angeborene Fehlbildungen	Kehlkopfveränderungen (u. a. Hämangiome)
Atypische Pneumonie (protrahierter Verlauf)	Lungenarterienembolie
Aspiration, z. B. Fremdkörper	Neuromuskuläre Erkrankungen (Störungen der Atempumpe)
Broncho-Pulmonale Dysplasie	Postinfektiöse Störungen (z. B. Pertussis, Bronchiolitis obliterans)
Bronchiektasen	Psychosomatische Störungen der Atmung (psychogene Hyperventilation, Stimmbanddysfunktion)
Chronisch persistierender Husten anderer Ätiologie	Spontanpneumothorax
Chronisch obstruktive Bronchitis mit/ohne Lungenemphysem (COPD) (siehe **Tabelle 7**)	Trachobronchomalazie
Diffuse parenchymatöse Lungenerkrankungen (u. a. exogen allergische Alveolitis, Sarkoidose)	Tuberkulose
Entwicklungsstörungen (andere als durch Asthma bedingt)	Tumor (Kehlkopf, Trachea, Lunge)
Gastroösophagealer Reflux	Zilienfunktionsstörung
Herzinsuffizienz/Kardiovaskuläre Erkrankungen (Lungenstauung)/Koronare Herzerkrankung	Zystische Fibrose

© äzq 2009

Tabelle 7: Abgrenzung Asthma/COPD (mod. nach [13])

Typische Merkmale	Asthma	COPD
Alter bei Erstdiagnose	Variabel, häufig: Kindheit, Jugend	Meist 5.-6. Lebensdekade
Tabakrauchen	Risikofaktor	Überwiegend Raucher
Atemnot	Anfallsartig	Bei Belastung
Allergie	Häufig	Möglich
Atemwegsobstruktion	Variabel Reversibel (Δ FEV1 > 15 % nach Bronchodilatation)	Persistierend Partiell reversibel bis irreversibel (Δ FEV1 < 15 % nach Bronchodilatation)
Bronchiale Hyperreagibilität	Regelhaft vorhanden	Möglich
Verlauf	Variabel, episodisch	Progredient
Ansprechen auf Corticosteroide	Regelhaft vorhanden	Langzeitansprechen variabel

Bei Patienten mit chronischen Atembeschwerden und mit einer durch Bronchodilatatoren und/oder Kortikosteroiden nicht reversiblen Atemwegsobstruktion kann die Differenzierung zwischen Asthma und COPD schwierig sein. Asthmapatienten mit Schadstoff-Exposition (v. a. Zigarettenrauch) können Zeichen einer „asthmatischen“ und „COPD-artigen” Entzündungsreaktion aufweisen. Solche Patienten werden zunächst medikamentös wie Patienten mit Asthma behandelt.

Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
Klassifikation des Asthmas	
Schweregradeinteilung	
2-8 Bisher wurde das Asthma anhand von Symptomen, des Ausmaßes der Atemwegs-obstruktion sowie der Variabilität der Lungenfunktion in vier Schweregrade eingeteilt. Diese Einteilung hat sich für die Verlaufskontrolle nicht bewährt, da neben dem Schweregrad der zugrunde liegenden Erkrankung auch das Ansprechen auf die Therapie in die Schwere eines Asthmas eingeht. Die Schweregradeinteilung ist deshalb nur bei der Beurteilung eines Patienten, der keine Asthmamedikamente einnimmt, sinnvoll. (Siehe Hintergrundtext: **Abbildung 3: Klassifikation der Asthmaschweregrade (Erwachsene) und Abbildung 4: Klassifikation der Asthmaschweregrade (Kinder und Jugendliche)).**	**Statement**

Gilt nur für Erwachsene	Gilt nur für Kinder/Jugendliche	Allgemeine Empfehlungen

Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
Asthmakontrolle	
2-9 Im Vergleich zur bisherigen Einteilung des Asthmas nach Schweregraden ist die Beurteilung der Asthmakontrolle für die langfristige Verlaufskontrolle und als Grundlage der Therapie (-anpassungen) geeigneter. Sie beruht auf klinisch leicht zu erfassenden Parametern. Es werden drei Grade der Asthmakontrolle definiert: • kontrolliertes Asthma; • teilweise kontrolliertes Asthma; • unkontrolliertes Asthma.	**Statement**

Tabelle 8: Grade der Asthmakontrolle (mod. nach [11])

Die Angaben beziehen sich auf eine beliebige Woche innerhalb der letzten vier Wochen.

Kriterium	Kontrolliertes Asthma (alle Kriterien erfüllt)	Teilweise kontrolliertes Asthma (ein bis zwei Kriterien innerhalb einer Woche erfüllt)	Unkontrolliertes Asthma
Symptome tagsüber	≤ 2x pro Woche	> 2x pro Woche	Drei oder mehr Kriterien des „teilweise kontrollierten Asthmas“ innerhalb einer Woche erfüllt
	nein	ja	
Einschränkung von Aktivitäten im Alltag	nein	ja	
Nächtliche/s Symptome/Erwachen	nein	ja	
Einsatz einer Bedarfsmedikation/ Notfallbehandlung	≤ 2x pro Woche	> 2x pro Woche	
	nein	ja	
Lungenfunktion (PEF oder FEV1)	normal	< 80 % des Sollwertes (FEV1) oder des persönlichen Bestwertes (PEF)	
Exazerbation[1]	nein	eine oder mehrere pro Jahr	eine pro Woche

[1] Jegliche Exazerbation in einer Woche bedeutet definitionsgemäß ein „unkontrolliertes Asthma“. Definition Exazerbation: Episode mit Zunahme von Atemnot, Husten, pfeifenden Atemgeräuschen und/oder Brustenge, die mit einem Abfall von PEF oder FEV1 einhergeht.

Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
Monitoring	
2-10 Der Grad der Asthmakontrolle soll in regelmäßigen Abständen überprüft werden, um festzustellen, ob die Therapieziele erreicht werden und eine Anpassung der Therapie (Intensivierung/Reduktion) indiziert ist.	⇑⇑

Gilt nur für Erwachsene	Gilt nur für Kinder/Jugendliche	Allgemeine Empfehlungen

© äzq 2009

3. Therapie

Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
Therapieziele des Asthmamanagements	
Folgende Therapieziele sind in Abhängigkeit von Alter und Begleiterkrankungen des Patienten anzustreben: • Vermeidung von: o akuten und chronischen Krankheitserscheinungen (z. B. Symptome, Asthmaanfälle), o einer krankheitsbedingten Beeinträchtigung der physischen, psychischen und geistigen Entwicklung, o einer krankheitsbedingten Beeinträchtigung der körperlichen und sozialen Aktivitäten im Alltag, o Komplikationen und Folgeschäden, o unerwünschten Wirkungen der Therapie; • Normalisierung bzw. Anstreben der bestmöglichen Lungenfunktion und Reduktion der bronchialen Hyperreagibilität; • Verbesserung der gesundheits- und asthmabezogenen Lebensqualität; • Reduktion der asthmabedingten Letalität.	
Die Asthmabehandlung besteht aus der Pharmakotherapie und den nichtmedikamentösen Maßnahmen. Es ist hervorzuheben, dass die medikamentöse Therapie regelmäßig durch die nichtmedikamentösen Therapiemaßnahmen zu ergänzen ist (siehe Kapitel 6 „Nichtmedikamentöse Maßnahmen“).	
Pharmakotherapie	
Das Ziel der Pharmakotherapie besteht in der Suppression der asthmatischen Entzündung und in der Verminderung der bronchialen Hyperreagibilität und der Atemwegsobstruktion. Die Medikamente werden in Bedarfstherapeutika zur raschen symptomatischen Therapie und in Langzeittherapeutika (siehe Tabelle 9) unterteilt.	
Hinweis zur Priorisierung von Medikamenten anhand von Kostenaspekten: **Das NVL-Programm erkennt die Bedeutung der Wirtschaftlichkeit der Leistungserbringung an, legt jedoch weiterhin den Fokus auf die Optimierung der Versorgungsqualität. Daher fließen Kostenaspekte der medikamentösen Therapie nicht in die Leitlinienempfehlungen ein. Die NVL-Asthma Pharmakotherapieempfehlungen ergänzende Kostendarstellung „Kostenimplikationen der Stufentherapie“ dient der Übersicht der Kostenunterschiede der Arzneimitteltherapie innerhalb der einzelnen Therapiestufen und ist als Orientierungshilfe für den Anwender konzipiert. Diese Praxishilfe ist auf der Seite http://www.versorgungsleitinien.de herunterzuladen.**	
3-1 Die wichtigsten Antiasthmatika sind zur inhalativen Applikation verfügbar. Bei Vorliegen mehrerer Darreichungsformen eines Wirkstoffes soll die inhalative Applikation bevorzugt werden.	⇑⇑

Gilt nur für Erwachsene	Gilt nur für Kinder/Jugendliche	Allgemeine Empfehlungen

© äzq 2009

Tabelle 9: Bedarfsmedikamente und Langzeittherapeutika

Bedarfsmedikamente	**Inhalative raschwirkende Beta-2-Sympathomimetika (RABA)[1]** • **Fenoterol** • **Formoterol** • **Salbutamol** • **Terbutalin** [1] Zu den raschwirkenden Beta-2-Sympathomimetika (RABA) gehören die kurzwirkenden Beta-2-Sympathomimetika (SABA) (Fenoterol, Salbutamol, Terbutalin) und das langwirkende Formoterol. Zudem wird Formoterol auch unter den langwirkenden Beta-2-Sympathomimetika (LABA) aufgeführt.
	Weitere Medikamente (mit geringerer Wertigkeit): Inhalatives Anticholinergikum: Ipratropiumbromid Inhalatives kurzwirkendes Beta-2-Sympathomimetikum (SABA) plus Anticholinergikum als fixe Kombination: Fenoterol plus Ipratropium Theophyllin (Tropfen oder Lösung = Präparate mit rascher Wirkstofffreisetzung) Nichtretardiertes orales Beta-2-Sympathomimetikum Systemische Glucocorticosteroide
Langzeittherapeutika	**Inhalative Corticosteroide (ICS)** **Inhalative langwirkende Beta-2-Sympathomimetika (LABA)** • **Formoterol** • **Salmeterol** **Leukotrienrezeptorantagonist: Montelukast**
	Kombinationspräparate ICS/LABA: • Formoterol/Beclometason • Formoterol/Budesonid • Salmeterol/Fluticason
	Weitere (nur in begründeten Fällen einzusetzende) Medikamente: Systemische Glucocorticosteroide Monoklonaler Antikörper: Omalizumab Theophyllin (Präparate mit verzögerter Wirkstofffreisetzung) Langwirkende orale Beta-2-Sympathomimetika

© äzq 2009

Medikamentöse Langzeittherapie

Die Behandlung richtet sich nach der jeweiligen Asthmakontrolle. Es werden drei Grade der Asthmakontrolle definiert:

- kontrolliertes Asthma;
- teilweise kontrolliertes Asthma;
- unkontrolliertes Asthma.

(Siehe Tabelle 8.)

Jeder Patient kann zu einem definierten Zeitpunkt nach dem Grad der Asthmakontrolle beurteilt werden. Die Grade sollen als Entscheidungshilfe dienen, ob eine Anpassung der Therapie indiziert ist (siehe Algorithmus 2).

Das Ziel der Asthmatherapie besteht darin, den Status eines kontrollierten Asthmas zu erreichen bzw. aufrechtzuerhalten. Durch die Beurteilung des Grades der Kontrolle wird gleichzeitig auch das Therapieziel definiert.

Zum Erreichen der Asthmakontrolle werden fünf verschiedene Therapiestufen festgelegt, welche wiederum verschiedene Therapieoptionen beinhalten (siehe Abbildung 1 und Abbildung 2).

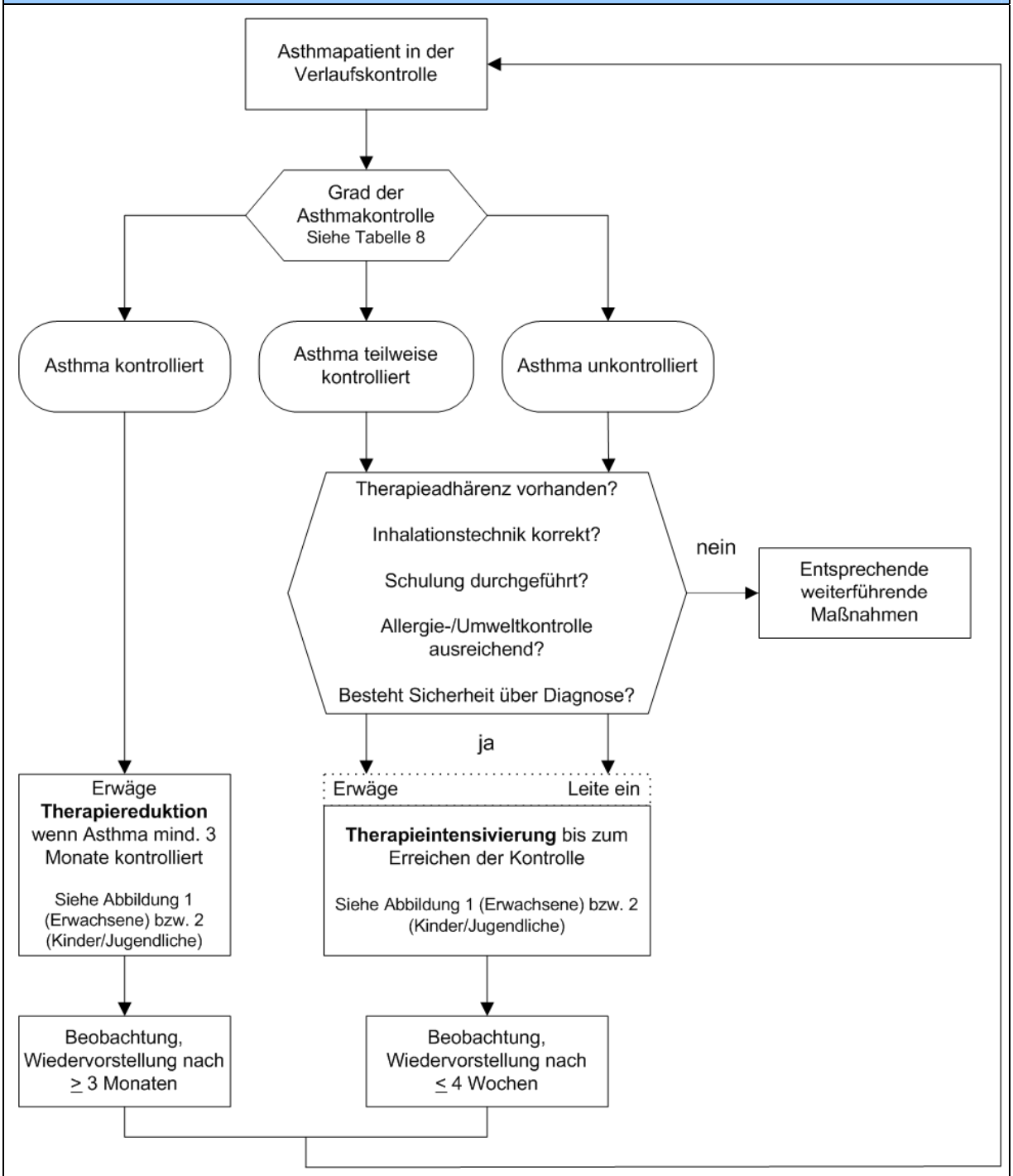
CAVE:

Die Therapiestufen sind nicht dem Asthmaschweregrad des Patienten zuzuordnen. Mit Ausnahme des noch unbehandelten Patienten, dessen Schweregrad eine Rolle spielt bei der Entscheidung, auf welcher Therapiestufe eine Langzeittherapie begonnen werden sollte (siehe Empfehlung 3-4), erfolgt die weitere Therapieeinstellung – d. h. die Zuordnung zu einer Therapiestufe – immer entsprechend dem jeweils aktuellen Grad der Asthmakontrolle.

So kann ein Patient mit mittelgradigem, jedoch nur teilweise kontrolliertem oder unkontrolliertem Asthma, durchaus auf Therapiestufe 4 mit Montelukast als add-on Medikation behandelt werden. Sollte der Patient allerdings eine schwergradig persistierende Verlaufsform aufweisen, die nur teilweise kontrolliert oder unkontrolliert ist, und sollte für diesen Patienten ebenfalls eine Therapie auf Therapiestufe 4 indiziert sein, kann Montelukast aufgrund der fehlenden Zulassung für diesen Schweregrad nicht verordnet werden.

© äzq 2009

Algorithmus zur an der Asthmakontrolle orientierten Therapieanpassung



Algorithmus 2: Algorithmus zur an der Asthmakontrolle orientierten Therapieanpassung (mod. nach [14])

Gilt nur für Erwachsene	Gilt nur für Kinder/Jugendliche	Allgemeine Empfehlungen

© äzq 2009

Stufenschema: Medikamentöse Langzeittherapie des Asthmas bei Erwachsenen

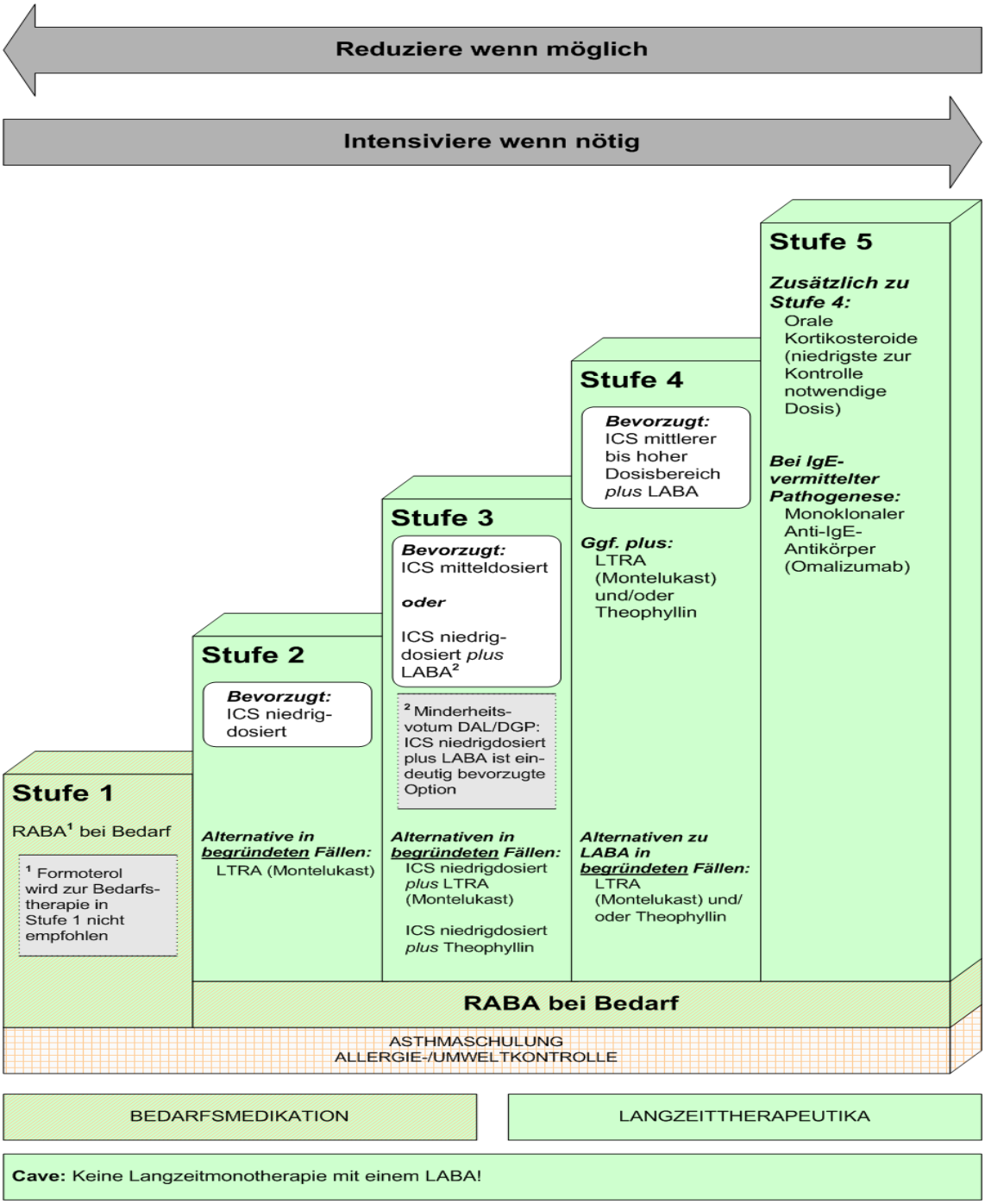


Abbildung 1: Stufenschema Medikamentöse Langzeittherapie des Asthmas bei Erwachsenen (mod. nach [11; 12])

DEGAM-Minderheitsvotum zum Übergangsbereich zwischen Stufenschema „Erwachsene“ und Stufenschema „Kinder und Jugendliche“: Im Alterskorridor zwischen Kindern und Erwachsenen, also im Bereich des Jugendlichen und jungen Erwachsenen, ist in Abhängigkeit vom Therapieerfolg zu entscheiden, ob ein behandelter Patient eher nach Stufenschema „Kinder/Jugendliche“ oder „Erwachsene“ behandelt werden sollte.

Gilt nur für Erwachsene	Gilt nur für Kinder/Jugendliche	Allgemeine Empfehlungen

© äzq 2009

Stufenschema: Medikamentöse Langzeittherapie des Asthmas bei Kindern und Jugendlichen

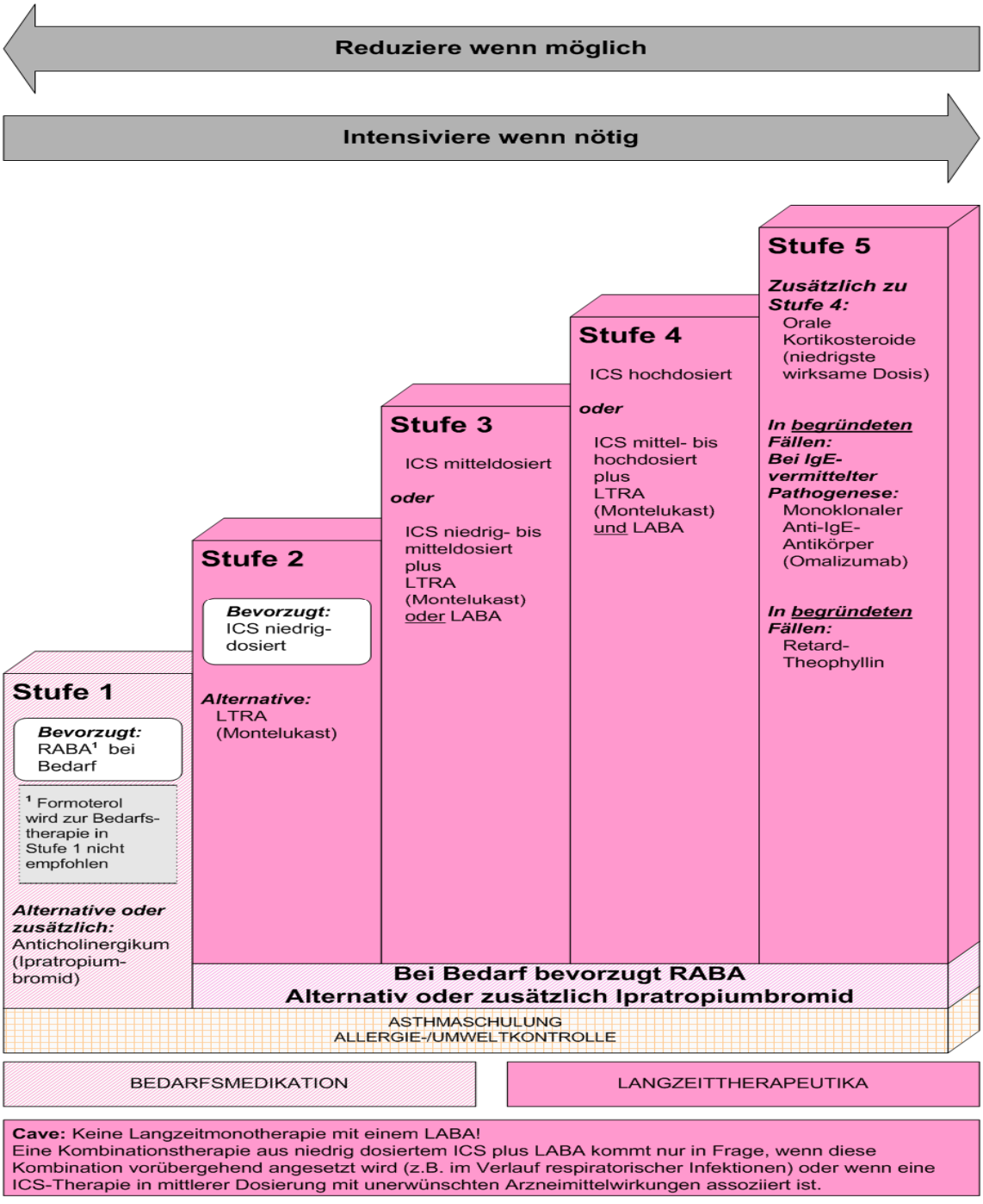


Abbildung 2: Stufenschema: Medikamentöse Langzeittherapie des Asthmas bei Kindern und Jugendlichen (mod. nach [11; 12])

DEGAM-Minderheitsvotum zum Übergangsbereich zwischen Stufenschema „Erwachsene“ und Stufenschema „Kinder und Jugendliche“: Im Alterskorridor zwischen Kindern und Erwachsenen, also im Bereich des Jugendlichen und jungen Erwachsenen, ist in Abhängigkeit vom Therapieerfolg zu entscheiden, ob ein behandelter Patient eher nach Stufenschema „Kinder/Jugendliche“ oder „Erwachsene“ behandelt werden sollte.

Gilt nur für Erwachsene	Gilt nur für Kinder/Jugendliche	Allgemeine Empfehlungen

Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
Empfehlungen und Statements zur Stufentherapie	
3-2 Für jede Therapiestufe ist der Einsatz eines raschwirkenden Beta-2-Sympathomimetikums als Bedarfsmedikament vorgesehen, um akut auftretende Symptome zu behandeln. Die Reduktion des Bedarfs raschwirkender Beta-2-Sympathomimetika ist ein wichtiges Ziel der Asthmakontrolle und gleichzeitig auch ein Kriterium für den Erfolg der Therapie.	**Statement**
3-3 In den **Stufen 2-5** wird der bedarfsorientierte Einsatz eines Bronchodilatators mit einer regelmäßigen Langzeittherapie kombiniert. Die Therapie mit ICS ist in den **Therapiestufen 2-5** die Basis der Langzeittherapie (für Tagesdosen der ICS siehe Tabelle 10).	**Statement**
3-4 Bei bisher unbehandelten Patienten mit Kriterien eines teilweise kontrollierten Asthmas (z. B. intermittierend bis geringgradig) sollte die Langzeittherapie in der Regel auf **Stufe 2** begonnen werden. Bei bisher unbehandelten Patienten mit Kriterien eines unkontrollierten Asthmas (mittel- bis schwergradig) sollte die Langzeittherapie mindestens auf **Stufe 3** begonnen werden.	⇑
3-5 In **Stufe 2** soll bevorzugt ein niedrigdosiertes ICS angewandt werden.	⇑⇑
3-6 Der Einsatz des Leukotrienrezeptorantagonisten Montelukast ist als Monotherapie des Asthmas ab einem Alter von 15 Jahren nicht zugelassen. Entsprechend internationalen Leitlinien ist die Monotherapie mit Montelukast bei Erwachsenen nur indiziert, wenn die Patienten nicht in der Lage sind, Corticosteroide zu inhalieren, oder wenn inakzeptable Nebenwirkungen auftreten.	**Statement**
3-7 Bei Erwachsenen soll in **Stufe 3** entweder ein ICS in mittlerer Dosis oder eine Kombination aus einem niedrigdosierten ICS und einem LABA eingesetzt werden. *Minderheitsvotum DAL/DGP:* Bei Erwachsenen soll in **Stufe 3** bevorzugt die Kombination aus niedrigdosiertem ICS und einem LABA angewandt werden.	⇑⇑
3-8 Bei Kindern und Jugendlichen soll in **Stufe 3** entweder die Monotherapie mit einem ICS im mittleren Dosisbereich oder die Kombinationstherapie aus niedrig- bzw. mitteldosiertem ICS mit LTRA oder LABA angewandt werden. Bei Kleinkindern sollen in **Stufe 3** die LTRA und bei Schulkindern und Jugendlichen die LABA bevorzugt zum Einsatz kommen. Eine Kombinationstherapie aus niedrigdosiertem ICS plus LABA kommt nur in Frage, wenn diese Kombination vorübergehend angesetzt wird (z. B. im Verlauf respiratorischer Infektionen) oder wenn eine ICS-Therapie in mittlerer Dosierung mit unerwünschten Arzneimittelwirkungen assoziiert ist.	⇑⇑

Gilt nur für Erwachsene	Gilt nur für Kinder/Jugendliche	Allgemeine Empfehlungen

© äzq 2009

Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
3-9 Bei Erwachsenen soll in **Stufe 4** bevorzugt die Kombination aus einem ICS im mittleren oder hohen Dosisbereich und einem LABA angewandt werden.	⇑⇑
3-10 Bei Kindern und Jugendlichen soll in **Stufe 4** eine Kombinationstherapie aus sowohl LTRA als auch LABA mit mittel- bis hochdosiertem ICS als Alternative zur Monotherapie mit hochdosierten ICS empfohlen werden.	⇑⇑
3-11 Es liegen keine ausreichenden Belege für einen Zusatznutzen einer fixen Kombination aus ICS/LABA gegenüber der freien inhalativen Kombination der jeweiligen Medikamente oder gegenüber einer anderen Fixkombination ICS/LABA hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele wie Asthmasymptomatik, Exazerbationen, Krankenhausaufnahmen, ambulante Konsultationen, unerwünschte Ereignisse, gesundheitsbezogene Lebensqualität oder Therapiezufriedenheit vor. Individuell ist unter Berücksichtigung von Therapieadhärenz und Patientenpräferenz über den Einsatz von Fixkombinationen zu entscheiden.	**Statement**
3-12 Seit vielen Jahren werden die möglichen Gefahren der Asthmabehandlung mit Beta-2-Sympathomimetika diskutiert. Aktuell wird die Sicherheit der Arzneimitteltherapie mit LABA besonders kritisch reflektiert. Die Anwendung von LABA (*) wird mit einem erhöhten Risiko für schwere Exazerbationen von Asthmasymptomen, welche zu Hospitalisationen bei Kindern und Erwachsenen und zum Tod von einigen Patienten führen, assoziiert. Aus diesem Grunde gibt es besondere Hinweise für die Asthmabehandlung mit LABA, wie z.B. das Vermeiden einer Langzeitmonotherapie mit einem LABA (d.h. ohne gleichzeitige Anwendung eines antientzündlich wirkenden Antiasthmatikums wie einem ICS). (*) Ergänzung durch Deutsche Atemwegsliga und Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin: „und kurzwirksamen Beta-2-Sympathomimetika“	**Statement**
3-13 Es soll keine Langzeitmonotherapie mit einem inhalativen langwirkenden Beta-2-Sympathomimetikum (Formoterol, Salmeterol) durchgeführt werden.	⇑⇑
3-14 Die Langzeittherapie mit systemischen Glucokortikoiden soll wegen der Gefahr schwerer Nebenwirkungen in **Stufe 5** nur dann empfohlen werden, wenn trotz des kombinierten Einsatzes der verschiedenen Therapieoptionen in der vorherigen Stufe die Asthmakontrolle unzureichend ist.	⇑⇑
3-15 Asthmapatienten sollen darauf hingewiesen werden, dass jede Beendigung einer Langzeittherapie mit entweder oralen oder inhalativen Glucokortikoiden eine Gefährdungssituation darstellt. Die Patienten sollen in dieser Phase engmaschig überwacht werden. Es soll auf das Risiko einer eigenmächtigen Beendigung der Therapie hingewiesen werden.	⇑⇑
3-16 Die Anti-IgE-Behandlung ist eine zusätzliche Option bei Erwachsenen und Kindern ab sechs Jahren mit schwerem persistierendem IgE-vermittelten allergischem Asthma,	**Statement**

© äzq 2009

Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
für die folgende Einschränkungen gelten: • positiver Hauttest oder in-vitro Reaktivität gegen ein ganzjährig auftretendes Aeroallergen und • eingeschränkte Lungenfunktion (FEV1 < 80 %)*und • häufige Symptome tagsüber oder nächtliches Erwachen wegen asthmatischer Beschwerden und • mehrfach dokumentierte, schwere Asthmaexazerbationen trotz täglicher Therapie mit hochdosierten ICS und LABA und • IgE-Serumkonzentration unter Berücksichtigung des Körpergewichts im therapierbaren Bereich. * Dieses Kriterium gilt nur bei Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen. Die Behandlung mit Omalizumab sollte von in der Versorgung von Patienten mit schwerem Asthma erfahrenen Fachärzten beziehungsweise in entsprechenden Zentren durchgeführt werden.	
Aufrechterhaltung der Asthmakontrolle – Reduktion oder Intensivierung der medikamentösen Therapie	
3-17 Das Ausmaß der Asthmakontrolle soll in regelmäßigen Abständen überprüft werden, um festzustellen, ob die Therapieziele erreicht werden und eine Anpassung der Therapie indiziert ist. Dabei soll entschieden werden, ob die bisherige Therapie im gleichen Umfang fortgeführt wird oder ob eine Intensivierung oder Reduktion der Therapie angezeigt ist. Das Ziel besteht darin, mit der geringstmöglichen Zahl von Antiasthmatika in der niedrigstmöglichen Dosis die Krankheitskontrolle aufrecht zu halten.	⇑⇑
Reduktion der medikamentösen Therapie bei kontrolliertem Asthma	
3-18 Vor einer möglichen Reduktion der Therapie mit inhalativen Corticosteroiden soll der Asthmaverlauf für mindestens drei Monate stabil sein.	⇑⇑
3-19 Bei mindestens 3-monatiger Asthmakontrolle kann eine Reduktion der Therapieintensität (Therapiedeeskalation) erwogen werden. Bezüglich der Frage zur angemessenen Strategie der stufenweisen Therapiereduktion gibt es nur unzureichende Evidenz. Im Falle einer Kombinationstherapie profitieren nach den vorliegenden Studienergebnissen mehr Patienten im Sinne einer erhaltenen Asthmakontrolle, wenn zunächst die Dosis des ICS reduziert wird, im Vergleich zur Beibehaltung der ICS-Dosis bei Absetzen des LABA. Demgegenüber stehen die Sicherheitsbedenken bei einer LABA-Therapie, welche eine möglichst zeitlich begrenzte Verordnung nahelegen(*). Bis zum Vorliegen stichhaltiger Evidenzen kann der NVL Asthma Expertenkreis zu dieser Frage keine Empfehlung aussprechen. Grundsätzlich gilt, dass bei der Entscheidung über die Auswahl des Medikaments, das als erstes reduziert wird, die unerwünschten Wirkungen der Therapie und die Patientenpräferenzen zu berücksichtigen sind. (*) Von diesem Satz distanzieren sich die Deutsche Atemwegsliga und die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin.	**Statement**

© äzq 2009

Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
Intensivierung der medikamentösen Therapie bei Verschlechterung der Asthmakontrolle	
3-20 Falls keine ausreichende Krankheitskontrolle mit der Therapie (z. B. innerhalb eines Zeitraumes von einem Monat) erzielt wird, sollen zunächst verschiedene Aspekte berücksichtigt werden, bevor die Therapie intensiviert wird: • Kontrolle der Therapieadhärenz; • Überprüfung der Inhalationstechnik (Vorführung durch den Patienten); • Überprüfung der Diagnose Asthma; • persistierende Exposition gegenüber Schadstoffen und Allergenen; • aggravierende Faktoren. (siehe Algorithmus 2).	⇑⇑
3-21 Ist es zu einer Verschlechterung der Asthmakontrolle gekommen oder besteht trotz Therapie keine Kontrolle, soll eine Intensivierung der Therapie den Stufenschemata folgend durchgeführt werden.	⇑⇑
3-22 Um die Symptomatik der Patienten rasch günstig zu beeinflussen, soll bei Erwachsenen eine vorübergehende Vervierfachung der Dosis des inhalativen Glucokortikoids für z. B. sieben bis 14 Tage erwogen werden.	⇑⇑
3-23 Bei Patienten unter einer Langzeittherapie mit der fixen Budesonid-Formoterol-Kombination kann zur Therapieintensivierung auch die zusätzliche bedarfsweise Anwendung dieser Fixkombination eingesetzt werden.	⇔
3-24 Nach einer Intensivierung der Therapie soll die Asthmakontrolle nach weniger als vier Wochen überprüft werden.	⇑⇑
3-25 Üblicherweise ist eine Besserung der Krankheitskontrolle innerhalb weniger Tage nach Therapieintensivierung zu beobachten. Der maximal erreichbare Effekt der Therapie kann aber unter Umständen erst nach drei bis vier Monaten beurteilt werden.	**Statement**
Anstrengungsinduziertes Asthma	
3-26 Bei vielen Asthmapatienten ist anstrengungsinduziertes Asthma Ausdruck einer unzureichenden Asthmakontrolle. Durch Intensivierung der Langzeittherapie dem Stufenschemata folgend können in der Regel die anstrengungsinduzierten Symptome beseitigt werden.	**Statement**
3-27 Zudem können durch entsprechende Aufwärmübungen die Inzidenz und der Schweregrad der anstrengungsbedingten Asthmasymptome vermindert werden.	**Statement**
3-28 Treten vereinzelt anstrengungsinduzierte Symptome bei ansonsten gut kontrolliertem Asthma auf und sind diese so selten, dass die Kriterien eines teilweise kontrollierten	⇑⇑

© äzq 2009

Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
Asthmas nicht erfüllt werden, soll unmittelbar vor der körperlichen Belastung ein RABA inhaliert werden.	
3-29 Montelukast ist in Deutschland bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen als Langzeitprophylaxe bei Anstrengungsasthma zugelassen.	**Statement**
Spezifische Immuntherapie bei allergischem Asthma	
Allergenspezifische subkutane Immuntherapie (SCIT)	
3-30 Der Einsatz der spezifischen subkutanen Immuntherapie (SCIT) bei allergischem Asthma bedarf einer individuellen Indikationsstellung, da ihre Wirksamkeit bei Asthma nach Studienlage unsicher ist. Zudem sind schwere Nebenwirkungen nicht auszuschließen. Die SCIT ist bei unkontrolliertem bzw. schwergradigem Asthma bei FEV1 ≤ 70 % des Sollwertes (bei Erwachsenen) kontraindiziert. Grundsätzlich ist die Immuntherapie kein Ersatz für eine wirksame antiasthmatische Pharmakotherapie.	**Statement**
3-31 **Indikation** Die SCIT kann bei stabilem allergischem Asthma (FEV1 > 70 % bei Erwachsenen) als Therapieoption neben Allergenkarenz und Pharmakotherapie erwogen werden, wenn a. die allergische Ursache der Asthmaerkrankung eindeutig festzustellen ist (Anamnese, Nachweis der IgE-vermittelten Reaktion, deutliche Hinweise auf kausalen Zusammenhang mit Asthmasymptomen) und b. Allergenkarenz nicht zur Asthmakontrolle führt oder nicht möglich ist.	⇔
3-32 Bei Kindern unter fünf Jahren soll eine SCIT nicht durchgeführt werden (ausgenommen Insektengiftallergie).	⇑⇑
3-33 **Durchführung** Die Diagnostik, Indikationsstellung und Auswahl der Antigene soll nur von einem allergologisch weitergebildeten bzw. kompetenten Arzt durchgeführt werden. Der Patient soll über das Risiko einer schweren allergischen Reaktion aufgeklärt werden. Ausrüstung und Arzneimittel zur Therapie anaphylaktischer Reaktionen sollen verfügbar sein und ihr Einsatz soll regelmäßig geübt werden.	⇑⇑
Allergenspezifische sublinguale Immuntherapie (SLIT)	
3-34 Aufgrund der begrenzten und teilweise heterogenen Datenlage soll die SLIT für die Indikation allergisches Asthma weder bei Kindern noch bei Erwachsenen routinemäßig eingesetzt werden.	⇑⇑

© äzq 2009

4. Wirkstoffe

Medikamente zur Langzeit- und Bedarfstherapie mit wichtigen unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) (Auswahl)		
Wirkstoff/-gruppen	**Tagesdosierungen MTDs (Maximale Tagesdosen über einen limitierten Zeitraum)**	**Wichtige UAW (laut Angabe aus Meyler's Side Effects of Drugs [29] bzw. „Rote Liste" [30])**
Beta-2-Sympathomimetika (inhalativ; kurzwirkend) (SABA)		
Fenoterol Terbutalin Salbutamol	Bei Bedarf 1-2 Inh. Bei regelmäßiger Anwendung Intensivierung der antiinflammatorischen Therapie bzw. Überprüfung des Therapieplanes. **MTD:** 10-12 Inh.	**UAW:** feinschlägiger Skelettmuskeltremor, Unruhe, Tachykardie, Herzpalpitationen (v. a. bei Therapieeinleitung); vor allem bei parenteraler Gabe oder bei hoher Dosis: Hypokaliämie, Störungen des Geschmacksempfindens, Muskelkrämpfe, Kopfschmerzen, Schlafstörungen.
	MTD: 6 Inh.	
Beta-2-Sympathomimetika (inhalativ; langwirkend) (LABA)		
Formoterol	1-2 (max. 4) Inh. à 6 µg bzw. 1 (max. 2) Inh. à 12 µg, 1-2 mal tgl. **MTD:** 48 µg	**UAW:** siehe kurzwirkende Beta-2-Sympathomimetika Toleranzentwicklung des bronchoprotektiven Effektes gegenüber konstringierenden Stimuli (bei erhaltenen bronchodilatierenden Eigenschaften), Beta-2-Rezeptorsubsensitivität. Cave: in der Langzeittherapie muss gleichzeitig eine regelmäßige Therapie mit einem (präf. topischen) Corticosteroid erfolgen! Keine Langzeitmonotherapie mit einem LABA!
	2 x 6 (-12) µg **(= MTD)**	
Salmeterol	**DA:** 2 x 2 Inh. à 25 µg (max. 2 x 4 Inh.) **Pulver:** 2 x 1 Inh. à 50 µg (max. 2 x 2 Inh.). **MTD:** 200 µg.	
	2 x 25 (-50) µg **(= MTD)**	
Beta-2-Sympathomimetika (oral; kurz-, langwirkend)		
Bambuterol	**Tablette (10 mg):** 1 x 1-2 Tbl.	**UAW: Verglichen mit der inhalativen Applikation deutlich mehr UAW** (siehe kurzwirkende Beta-2-Sympathomimetika). Indiziert, falls wg. z. B. neurologischer Störungen die Bedienung eines Inhalators nicht möglich ist oder falls eine zusätzliche Bronchodilatation angestrebt wird. **Keine regelmäßige Behandlung mit oralen Beta-2-Sympathomimetika als Monotherapie** (siehe inhalative langwirkende Beta-2-Sympathomimetika). **Wegen UAW bei Kindern nur in Ausnahmefällen indiziert.**
	Tablette (10 mg): 2-5 J.: 1 x 1 Tbl. 6-12 J. + Jugendl.: 1 x 1-2 Tbl.	
	MTD: 2 Tbl.	
Clenbuterol	**Tablette (0,02 mg):** 2 x 1 Tbl.	
	Tablette (0,02 mg) > 12 J.: 2 x 1 Tbl.	
	MTD: 5 Tbl.	
Salbutamol	**Tablette (2 mg):** 3-4 x 1-2 Tbl. **Tablette (4 mg):** 3-4 x ½-1 Tbl. **Retard-Tablette (8 mg):** 2 x 1 Tbl. (**MTD:** 2 Tbl.)	

Gilt nur für Erwachsene	Gilt nur für Kinder/Jugendliche	Allgemeine Empfehlungen

© äzq 2009

Wirkstoff/-gruppen	Tagesdosierungen MTDs (Maximale Tagesdosen über einen limitierten Zeitraum)	Wichtige UAW (laut Angabe aus Meyler's Side Effects of Drugs [29] bzw. „Rote Liste" [30])
	Tablette (2 mg): 3-6 J.: 3-4 x ½-1 Tbl. 7-14 J.: 3-4 x 1 Tbl. > 14 J.: 3-4 x 1-2 Tbl. **Retard-Tablette (4 mg):** 3-12 J.: 2 x 1 Tbl. **Retard-Tablette (8 mg):** > 12 J.: 2 x 1 Tbl. (**MTD:** 2 Tbl.)	
Terbutalin	**Tablette (2,5 mg):** 2-3 x 1-2 Tbl. **Retard-Tablette (7,5 mg):** 2 x 1 Tbl. (**MTD:** 2 Tbl.)	
	Tablette (2,5 mg): 3-6 J.: 2 x ½ Tbl. 7-14 J.: 2 x 1 Tbl. > 14 J.: 2-3 x 1-2 Tbl.	
Anticholinergika (inhalativ)		
Ipratropium	**Pulver:** 3 x 1 Kaps. à 200 µg (**MTD** 8 Kaps.) **DA:** 3-4 x (1-2) Inh. à 20 µg (**MTD** 12 Inh.).	**UAW:** Husten, paradoxer Bronchospasmus, Mundtrockenheit, Anstieg der Herzfrequenz (Herzrhythmusstörungen in sehr hoher Dosierung). Cave: Engwinkelglaukom, Glaukomneigung, Miktionsstörungen.
	DA: 3 x 1-2 Inh. à 20 µg (**MTD** 8 Inh.) **Fertiginhalat:** 3 x 1 Ampulle à 250 µg (**MTD** 8 Inh.) **Inhalationslösung:** 3 x 5-10 Hübe à 25 µg (**MTD** 8 Inh.)	
Inhalative Corticosteroide (ICS)		
Beclometason Budesonid Ciclesonid Fluticason Mometason	siehe Tabelle 10	**UAW:** Husten; paradoxer Bronchospasmus; **UAW lokal:** Heiserkeit, Candidabefall der Mund- und Rachenschleimhaut[×]; **UAW systemisch:** in Abhängigkeit von der Dosis und nach langdauernder Anwendung: Osteoporose, Glaukom, Katarakt, Verzögerung des Wachstums im Kindesalter,Suppression der Nebennierenrindenfunktion.
Corticosteroide (systemisch)		
z. B. Prednisolon	0,5-2 mg/kg KG; bei Verschlechterung bis zu maximal 14 Tagen (siehe auch Abbildung 1 und Abbildung 2).	**UAW:** iatrogenes Cushing-Syndrom, Osteoporose, Myopathie, aseptische Knochennekrose, Glaukom, Katarakt, endokrines Psychosyndrom, Depression, Euphorie, Pankreatitis, Diabetes mellitus, Natriumretention (Ödembildung)/Kaliumverlust, Hypertonie, Nebennierenrindenatrophie, Infektanfälligkeit.

× Vorbeugung: nach der Inhalation Mundspülung bzw. Zahnreinigung oder Inhalation vor dem Essen.

Gilt nur für Erwachsene | Gilt nur für Kinder/Jugendliche | Allgemeine Empfehlungen

Wirkstoff/-gruppen	Tagesdosierungen MTDs (Maximale Tagesdosen über einen limitierten Zeitraum)	Wichtige UAW (laut Angabe aus Meyler's Side Effects of Drugs [29] bzw. „Rote Liste" [30])
Cromon (inhalativ)		
Cromoglicin-säure (DNCG)	**DA:** ≥ 5 J: 4 x 2 Inh. (= 4 x 2 mg) (**MTD:** 16 mg) **Inhalationslösung 1 %:** ≥ 2 J: 4 x 1 Inh. (= 4 x 20 mg) (**MTD:** 160 mg)	**UAW:** selten bronchiale Irritationen wie z. B. Husten, Bronchospasmus. Cave: nicht geeignet zur Therapie akuter Asthmaanfälle.
Theophyllin (systemisch)		
Theophyllin	Erhaltungsdosis 10-12 mg/kg KG, verteilt auf 1-2 Einnahmen; **Bestimmung der Serumkonzentration!** 12-20 mg/kg KG, **Bestimmung der Serumkonzentration!**	**UAW:** (abhängig von der Serumkonzentration, vor allem bei Serumkonzentration > 20 mg/l), z. B. Kopfschmerzen, Erregungszustände, Unruhe, Schlaflosigkeit; gastrointestinale Störungen (Übelkeit, Erbrechen, Durchfall); Verstärkung eines gastroösophagealen Refluxes, Tachykarde Rhythmusstörungen, Hypokaliämie, Palpitationen, Blutdruckabfall, verstärkte Diurese; bei Serumkonzentration > 25 mg/l: Krampfanfälle, gastrointestinale Blutungen, ventrikuläre Arrhythmien, multifokale Vorhoftachykardie, Blutdruckabfall.
Leukotrienrezeptorantagonist (systemisch)		
Montelukast	10 mg Filmtablette, jeweils abends einzunehmen 6 Mo-5 J: 4 mg Granulat 2-5 J.: 4 mg Kautablette 6-14 J: 5 mg Kautablette > 15 J.: 10 mg Filmtablette jeweils abends einzunehmen	**UAW:** abdominelle Beschwerden; Kopfschmerzen; Beziehung zum Churg-Strauss Syndrom nicht eindeutig (cave: Dosisreduktion systemischer Corticosteroide). Cave: zur Behandlung des schwergradigen Asthmas und des Asthmaanfalls nicht zugelassen!
Monoklonaler Antikörper (systemisch)		
Omalizumab	Keine Tagesdosis! **Kinder ≥ 6 J**, Jugendliche + Erw.: Dosierungsschema nach Körpergewicht u. IgE-Konzentration im Serum vor Therapiebeginn (siehe Fachinformation); **ausschließlich subkutane Injektion** alle 2 Wochen oder 1x pro Monat **Maximaldosis:** 600 mg alle 2 Wochen	**UAW:** Kopfschmerzen; Reaktionen an der Injektionsstelle wie Schmerzen, Erythem, Pruritus, Schwellung; Anaphylaktische Reaktion möglich; Im Kindesalter (6 bis 11 Jahre) zusätzlich Fieber und Schmerzen im Oberbauch. Cave: nur für persistierendes schweres Asthma allergischer Genese zugelassen!

Gilt nur für Erwachsene	Gilt nur für Kinder/Jugendliche	Allgemeine Empfehlungen

© äzq 2009

Wirkstoff/-gruppen	Tagesdosierungen MTDs (Maximale Tagesdosen über einen limitierten Zeitraum)	Wichtige UAW (laut Angabe aus Meyler's Side Effects of Drugs [29] bzw. „Rote Liste" [30])
Kombinationspräparate		
ICS/LABA (in alphabetischer Reihenfolge)		
Beclometason/ Formoterol	**DA:** 100 (84,6 µg)*/6 (5 µg)* 2 x 1-2 Inh. *über Mundstück abgegebene Menge	**UAW:** siehe Einzelwirkstoffe.
Budesonid/ Formoterol	**Pulver:** 2 x 1-4 Inh. (80 µg/4,5 µg; 160 µg/4,5 µg); 2 x 1-2 Inh. (320 µg/9 µg), Reduktion auf 1 Inh. / Tag möglich.	**UAW:** siehe Einzelwirkstoffe.
	Pulver: 6 - 11 J.: 2 x 1-2 Inh. (80 µg/4,5 µg); ≥ 12 J: 2 x 1-2 Inh. (80 µg/4,5 µg; 160 µg/4,5 µg); 2 x 1 Inh. (320 µg/9 µg).	
Salmeterol/ Fluticason	**Pulver:** 2 x 1 Inh. (50 µg/100 µg; 50 µg/250 µg; 50 µg/500 µg) **DA:** 2 x 2 Inh. (25 µg/50 µg; 25 µg/125 µg; 25 µg/250 µg)	**UAW:** siehe Einzelwirkstoffe.
	Pulver: 4-11 J.: 2 x 1 Inh. (50 µg/100 µg); ≥12 J.: 2 x 1 Inh. (50 µg/100 µg; 50 µg/250 µg; 50 µg/500 µg) **DA:** 4 -11 J.: 2 x 1-2 Inh. (25 µg/50 µg); ≥12 J.: 2 x 1-2 Inh. (25 µg/50 µg; 25 µg/125 µg; 25 µg/250 µg)	
Anticholinergikum/Beta-2-Sympathomimetikum		
Ipratropium/ Fenoterol	**DA (20 µg/50 µg):** 3-4 x 1-2 Inh. (**MTD:** 12 Inh.) **Inhaletten (40 µg/100 µg):** 3 x 1 Inh. (**MTD:** 8 Inh.) **Lösung (1 Inh. 25 µg/50 µg):** 1-2 x 1-2 Inh. (**MTD:** siehe Einzelwirkstoffe) **Respimat (Softinhaler) (20 µg/50 µg):** 4 x 1 Inh. (**MTD:** 6 Inh.*) * Fachinformation enthält nur Dosisangaben für Erwachsene, Angaben für Kinder beruhen auf Erfahrungswerten	**UAW:** siehe Einzelwirkstoffe Bei Langzeittherapie gleichzeitige antiinflammatorische Behandlung notwendig.

Gilt nur für Erwachsene	Gilt nur für Kinder/Jugendliche	Allgemeine Empfehlungen

© ärzq 2009

Tagesdosen verschiedener ICS

Tabelle 10: Tagesdosen verschiedener ICS (in µg) (mod. nach [11; 13])

Wirkstoff	niedrige Dosis		mittlere Dosis		hohe Dosis	
	Erw.	Kinder/Jug.	Erw.	Kinder/Jug.	Erw.	Kinder/Jug.
Beclometason[1]	200-500	100-200	> 500-1000	> 200-400	> 1000-2000	> 400
Budesonid	200-400	100-200	> 400-800	> 200-400	> 800-1600	> 400
Ciclesonid (ab 12 J)	80	80	160	160	--	--
Fluticason	100-250	< 200	> 250-500	200-250[2]	> 500-1000[2]	> 250[2]
Mometason (ab 12 J)	200	200	> 200-400	> 200-400	> 400-800	> 400-800

[1] Die Angaben beziehen sich auf Arzneimittel, die Beclometasondipropionat (BDP) mit einer normalverteilten Partikelgröße abgeben (z.B. Trockenpulverformulierungen, BDP-haltige DA mit Glyzerol-Zusatz). Bei Umstellung auf ein BDP-haltiges DA (Lösungsaerosol), das eine feinere Partikelgrößenverteilung bei der Arzneistoffabgabe und damit höhere Lungendeposition des Arzneistoffs ermöglicht, ist eine Dosisanpassung vorzunehmen. Relation: BDP feinverteilt : BDP normalverteilt = 1: 2-2.5.

[2] Gemäß Fachinformation (Unternehmen GlaxoSmithKline, Chiesi) sollen Tagesdosen oberhalb von 200 µg (Kinder) bzw. 1000 µg (Jugendliche, Erwachsene) nicht längerfristig angewendet werden (Stand: Juli 2008).

Die klinische Wirkung inhalativer Corticosteroide wird ganz wesentlich von ihrer bronchopulmonalen Deposition bestimmt. Diese ist abhängig u. a. von der Galenik des Präparates und der Inhalationstechnik des Patienten. Daher kann die Deposition des gleichen Wirkstoffes aus verschiedenen Inhalationssystemen erheblich variieren. Bei einem Wechsel des Arzneimittels bzw. des Inhalationssystems kann es notwendig sein, die Dosis individuell neu anzupassen. Dabei sind das Arzneimittel (Arzneistoff, Galenik), das Dosisregime und die Applikationsmethode zu berücksichtigen.

Da die Dosis-Wirkungsbeziehungen individuell sehr unterschiedlich sind, sollte die Dosierung sich an den Erfordernissen des Einzelfalles unter Berücksichtigung des Therapieansprechens orientieren. Es sollte in der Langzeittherapie auf die niedrigste Dosis, mit der eine Asthmakontrolle aufrecht erhalten werden kann, eingestellt werden. Es ist zu berücksichtigen, dass im höheren Dosisbereich die Häufigkeit und der Schwergrad unerwünschter Arzneimittelwirkungen zunehmen können.

Es sind grundsätzlich die Fachinformationen der Hersteller zu beachten. Dies gilt insbesondere für die Tageshöchstdosen der Kombinationspräparate.

© äzq 2009

5. Inhalationssysteme

Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
Inhalationssysteme – Verordnung, Technik, Training	
5-1 Die zahlreichen verfügbaren Inhalationssysteme erlauben meist auch Patienten, die Schwierigkeiten im Umgang mit einem bestimmten Inhalationssystem haben, eine inhalative Therapie.	**Statement**
5-2 Die Wirkstoffdeposition im Bronchialsystem wird durch die korrekte Anwendung der Inhalationssysteme entscheidend beeinflusst. Dabei ist zu berücksichtigen, dass für die verschiedenen Inhalationssysteme unterschiedliche Inhalationstechniken und Atemmanöver als optimal anzusehen sind: • **Dosieraerosol ohne Spacer:** Ein langsamer tiefer Atemzug (dann Atem anhalten). • **Dosieraerosol mit Spacer:** Langsame tiefe Inspiration über mehrere Atemzüge (dann Atem anhalten). • **Pulverinhalator:** Rasche tiefe Inspiration (dann Atem anhalten). • **Vernebler:** Langsame tiefe Inspiration, normale Exspiration.	**Statement**
5-3 Vor Verschreibung eines Inhalationssystems soll sicher gestellt werden, dass der Patient in dessen Gebrauch unterwiesen wurde und die korrekte Handhabung demonstriert hat.	⇑⇑
5-4 Wenn möglich, sollte für die Langzeittherapie nur ein Inhalationssystem (nur ein Typ eines Dosieraerosols oder eines Pulverinhalators) für die inhalative Medikation verordnet werden. Bei Wechsel eines Inhalationssystems soll eine Neueinweisung des Patienten in die Handhabung erfolgen und die Notwendigkeit einer Dosisanpassung geprüft werden.	⇑ ⇑⇑
5-5 Die Auswahl des Inhalationssystems bei Wiederverordnung sollte sich nach dessen Eignung für den individuellen Patienten richten.	⇑
5-6 Die Inhalationstechnik des Patienten soll regelmäßig und insbesondere bei unzureichender Asthmakontrolle überprüft werden.	⇑⇑
Inhalation bei Kindern unter 5 Jahren	
5-7 Für Kinder bis zu fünf Jahren sollten für die Inhalation von Beta-2-Sympathomimetika oder Corticosteroiden Treibgasdosieraerosole mit Spacer bevorzugt werden.	⇑
5-8 Eine Gesichtsmaske (cave Leck) soll nur so lange angewendet werden, bis ein Kind nachweislich durch das Mundstück eines Spacers atmen kann.	⇑⇑

Gilt nur für Erwachsene	Gilt nur für Kinder/Jugendliche	Allgemeine Empfehlungen

© äzq 2009

6. Nichtmedikamentöse Maßnahmen

Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
6-1 Die medikamentöse Therapie des Asthmas ist regelmäßig durch nichtmedikamentöse Therapiemaßnahmen zu ergänzen.	**Statement**
Patientenschulung	
6-2 Eine strukturierte, verhaltensbezogene und bei Kindern und Jugendlichen die Familie einbeziehende Patientenschulung führt zu einer klinisch bedeutsamen Verbesserung der Selbstmanagementfähigkeit mit besserer Symptomkontrolle, Verringerung der Zahl der Asthmaanfälle und Notfallsituationen, Verbesserung der Lebensqualität sowie verschiedener weiterer Verlaufsparameter wie Krankenhaus-, Arbeitsunfähigkeits- bzw. Schulfehltage. Eine günstige Kosten-Nutzen-Relation ist nachgewiesen.	**Statement**
6-3 Von der Patientenschulung zu unterscheiden ist die Instruktion: Sie umfasst die unmittelbare initiale Einweisung in die Inhalationstechnik der jeweils aktuell verordneten Inhalationssysteme sowie den Notfallplan und atemerleichternde Hilfen.	**Statement**
6-4 Jeder Patient mit Asthma und der Indikation zu einer medikamentösen Langzeittherapie soll Zugang zu einem strukturierten, verhaltensbezogenen Schulungsprogramm erhalten.	⇑⇑
6-5 Regelmäßige Nachschulungen sollten angeboten werden.	⇑
6-6 Die Patientenschulung soll eine aktive Teilnahme des Patienten (bei Kindern und Jugendlichen auch deren Familien) an der Bewältigung seiner chronischen Krankheit durch Überwachen der Symptomatik und adäquate Durchführung und Selbstanpassung der Therapie an den jeweiligen Grad der Asthmakontrolle ermöglichen.	⇑⇑
6-7 Ein schriftlicher Therapie- und ein Notfallplan und die erforderliche Notfallmedikation sollten zur Verfügung stehen.	⇑
Körperliches Training	
6-8 Körperliches Training kann zu einer Verringerung der Asthmasymptomatik, zur Besserung der Belastbarkeit und zur Verbesserung der Lebensqualität/Verringerung der Morbidität beitragen.	**Statement**
6-9 Der behandelnde Arzt sollte regelmäßig darauf hinweisen, dass der Patient geeignete Maßnahmen des körperlichen Trainings ergreift (z. B. Schulsport, Teilnahme an Lungensportgruppen).	⇑

Gilt nur für Erwachsene	Gilt nur für Kinder/Jugendliche	Allgemeine Empfehlungen

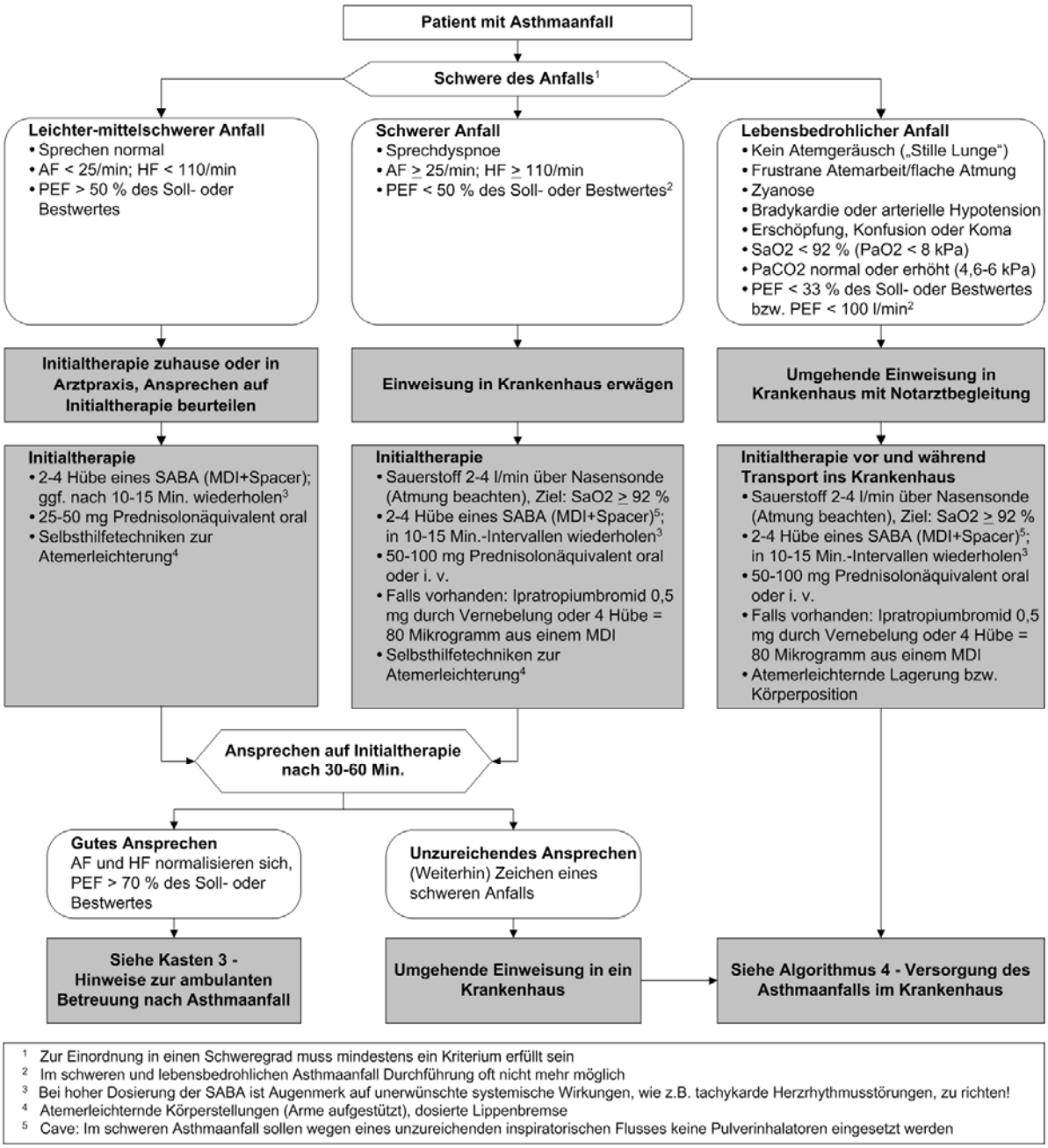
© ärzq 2009

Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
Atemphysiotherapie	
6-10 Techniken der physiotherapeutischen Atemtherapie können als flankierende Maßnahmen mit dem Ziel der Reduktion von Atemnot, Hustenreiz und Angst sowie der Verbesserung des Selbstmanagements und der Lebensqualität sinnvoll sein.	⇔
Tabakentwöhnung	
6-11 Tabakrauchen verschlimmert das Asthma des Rauchers und der passivrauchenden Erwachsenen sowie Kinder und Jugendlichen.	**Statement**
6-12 Ärzte sollen allen rauchenden Patienten bzw. rauchenden Angehörigen (Passivrauchen) zur Tabakabstinenz raten. Änderungsbereite Raucher sollen ärztlicherseits bzgl. der Tabakentwöhnung beraten werden und es sollen nichtmedikamentöse (z. B. Informationsmaterialien bzw. Zugang zu qualifizierten Tabakentwöhnungskursen) und medikamentöse Hilfen zur Raucherentwöhnung angeboten werden.	⇑⇑
Psychosoziale Aspekte	
6-13 Psychosoziale Beeinträchtigungen durch krankheitsbedingte Behinderungen im privaten und beruflichen Bereich sind bei Asthmapatienten häufig.	**Statement**
6-14 Bei Kindern und Jugendlichen betrifft dies insbesondere die Auswirkungen auf die körperliche und seelische Entwicklung und den psychosozialen Rahmen (familiäres und soziales Umfeld). Das familiäre und auch soziale Umfeld kann entscheidend die Akzeptanz der Diagnose und der notwendigen therapeutischen Maßnahmen beeinflussen.	**Statement**
6-15 Besonders bei den multifaktoriellen schweren Verlaufsformen des Asthmas spielt oft eine psychische Komponente eine Rolle.	**Statement**
6-16 Das psychosoziale Umfeld der Patienten – bei Kindern und Jugendlichen insbesondere das familiäre Umfeld – sollte in die Beurteilung einbezogen und die Betreuung entsprechend ergänzt werden.	⇑
Kontrolle des Körpergewichts	
6-17 Bei adipösen Asthmapatienten sollte eine Gewichtsreduktion empfohlen werden.	⇑

© äzq 2009

7. Asthmaanfall beim Erwachsenen

Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
Algorithmus zur präklinischen Versorgung des Asthmaanfalls beim Erwachsenen	
7-1 Die präklinische Behandlung des Asthmaanfalls beim Erwachsenen soll sich an folgendem Algorithmus orientieren:	⇑⇑



Algorithmus 3: Präklinische Versorgung des Asthmaanfalls beim Erwachsenen

Gilt nur für Erwachsene	Gilt nur für Kinder/Jugendliche	Allgemeine Empfehlungen

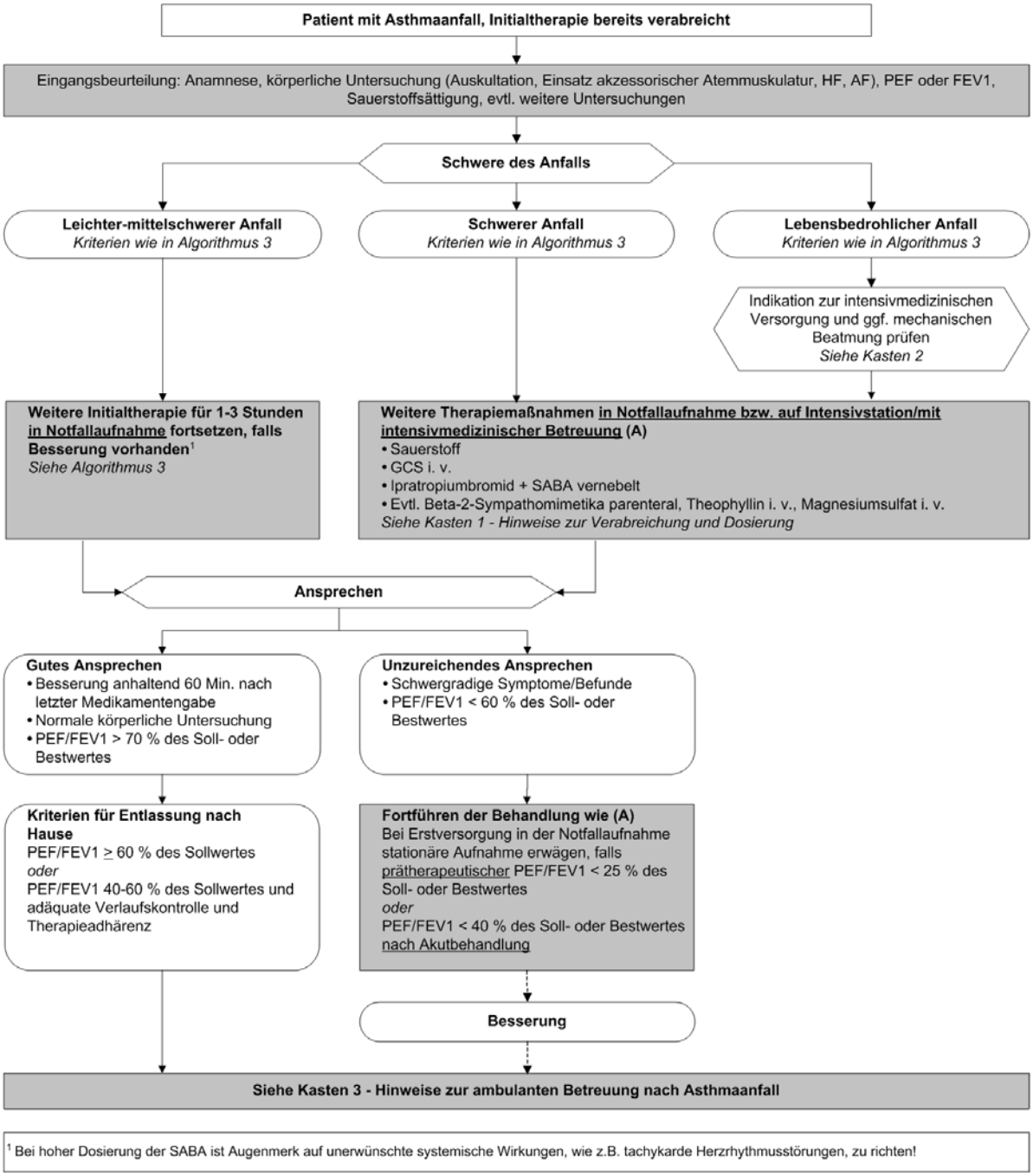
Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad

Algorithmus zur Versorgung des Asthmaanfalls im Krankenhaus beim Erwachsenen

7-2

Die Behandlung des Asthmaanfalls beim Erwachsenen im Krankenhaus soll sich an folgendem Algorithmus orientieren :

⇑⇑



Algorithmus 4: Versorgung des Asthmaanfalls im Krankenhaus beim Erwachsenen

© äzq 2009

Kasten 1:
Weitere Therapiemaßnahmen im Krankenhaus: Hinweise zur Verabreichung und Dosierung

GCS i.v.:
50-100 mg Prednisolonäquivalent i.v. in vier- bis sechsstündigen Abständen

Bronchodilatatoren inhalativ:

- Bevorzugt: Vernebelung von 3 ml einer Lösung mit 0,5 mg Ipratropiumbromid und 0,25 mg Salbutamol, Wiederholung alle 30-60 Min.
- Alternativ: Ipratropiumbromid 0,5 mg durch Vernebelung bzw. 4 Hübe à 20 µg aus einem Dosieraerosol, Wiederholung alle 30-60 Min.

Beta-2-Sympathomimetikum parenteral:

z. B. Terbutalin 0,25-0,5 mg s.c. (ggf. Wiederholung in vier Stunden)

oder Reproterol 0,09 mg (= 1 ml Amp.) langsam i.v. (Wiederholung nach 10 Min. möglich); Perfusor: 5 Amp. Reproterol auf 50 ml (Geschwindigkeit 2-10 ml pro Stunde = 0,018-0,09 mg Reproterol pro Stunde)

Theophyllin i.v.:
Initialdosis: 5 mg/kg KG als i.v. Kurzinfusion; Erhaltungsdosis 0,5-0,7 mg/kg/h; bei vorheriger Theophyllin-Therapie: zuerst Bestimmung der Serumkonzentration, dann Dosisanpassung (cave: Intoxikation)

Magnesiumsulfat i.v.:
Einzelinfusion von 2 g in 20 Min.

Kasten 2:
Indikation zur intensivmedizinischen Versorgung und ggf. mechanischen Beatmung

Jeder schwere bzw. lebensbedrohliche Asthmaanfall, der sich trotz intensiver medikamentöser Therapie klinisch nicht bessert, sollte intensivmedizinisch behandelt werden, insbesondere bei folgenden Gegebenheiten:

- persistierende oder zunehmende Hypoxämie (SaO2 < 92 %);
- Hyperkapnie;
- Azidose (arterieller/kapillärer pH < 7,35);
- falls messbar: Verschlechterung der PEF-Werte (< 40 % des PBW);
- Erschöpfung;
- Bewusstseinsstörung/Konfusion;
- Koma oder Atemstillstand.

Eine Intubation erfolgt nach klinischen Kriterien. Zum Stellenwert der nichtinvasiven mechanischen Beatmung (NIMV) kann zum gegenwärtigen Zeitpunkt keine gesicherte Aussage getroffen werden.

Gilt nur für Erwachsene	Gilt nur für Kinder/Jugendliche	Allgemeine Empfehlungen

© ärzq 2009

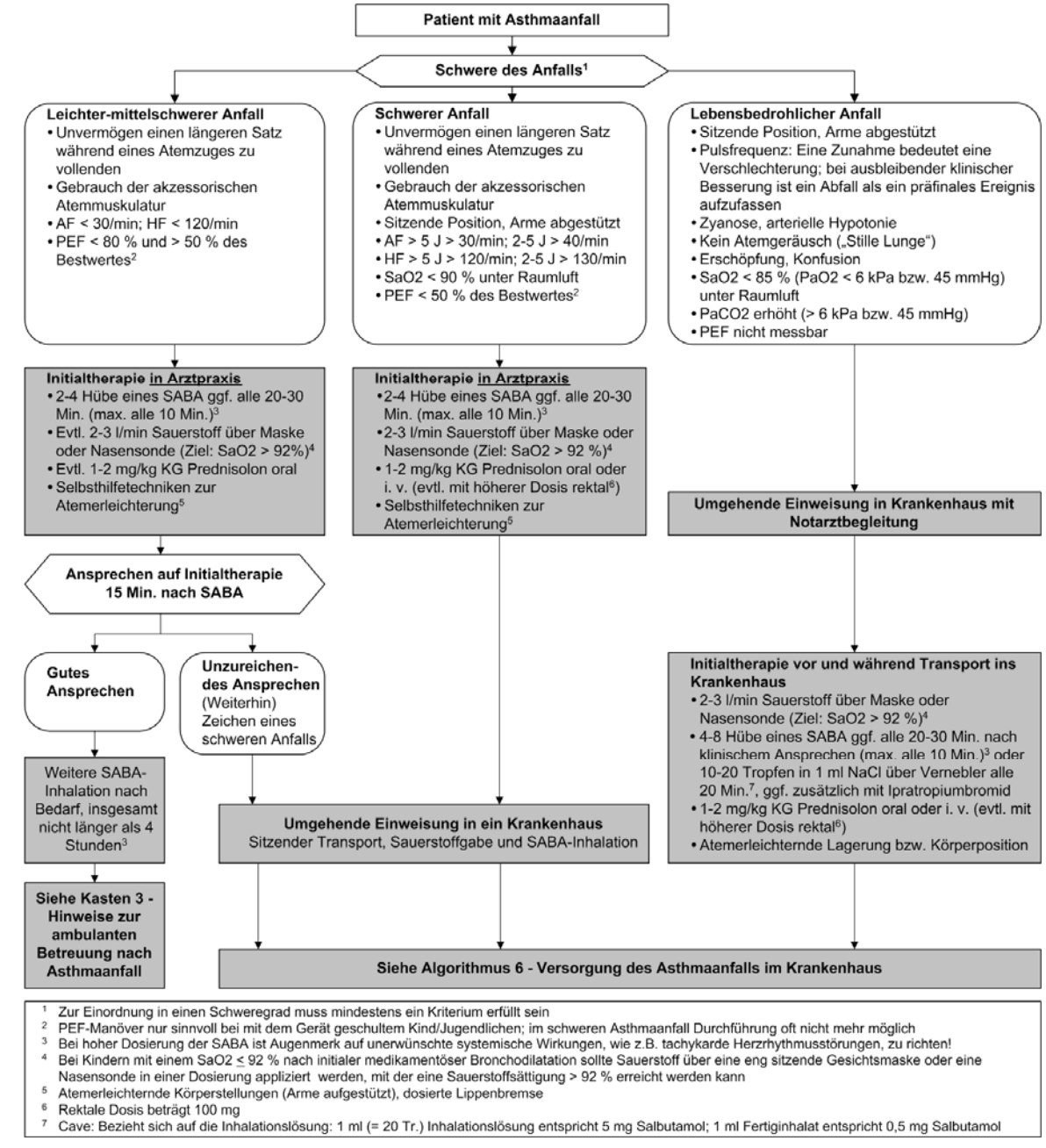
Kasten 3: **Hinweise zur ambulanten Betreuung nach Asthmaanfall**	
• Überprüfen: Inhalationstechnik, Verwendung des Peak-Flow-Meters zur häuslichen Asthmakontrolle, anfallsauslösende Ursachen, Notfallbehandlungsplan. • Schriftliche Fixierung von Behandlungsempfehlungen auch für die Langzeittherapie. • Fortführung der systemischen GCS-Therapie über mind. sieben Tage, parallel zur Fortführung der Therapie mit SABA. • Nur noch bedarfsweise Einnahme des SABA anstreben. • Beginn/Fortführung einer Langzeittherapie mit einem ICS parallel zur GCS-Therapie. • Zeitnahe Beendigung der Therapie mit Ipratropiumbromid nach Überwindung der Akutphase. • Prüfen der Indikation zur Anschlussheilbehandlung bzw. ambulanten rehabilitativen Maßnahmen wie Patientenschulung oder Lungensport (z. B. im Rahmen des DMP) und ggf. organisatorisch vorbereiten.	

Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
Ergänzende Empfehlungen und Informationen	
7-3 Nicht eingesetzt werden sollten im Anfall: • **Sedativa/Anxiolytika** (Atemdepression; vermindertes Dyspnoe-Empfinden ohne objektive Besserung); • **Hydratation mit großen Flüssigkeitsvolumina** (kardiale Belastung; Bilanzierung); • **Antibiotika** (in der Regel sind infektionsbedingte Exazerbationen viralen Ursprungs); bei wahrscheinlich bakteriell bedingten Exazerbationen sollte antibiotisch behandelt werden; • **Expektoranzien** (Mukopharmaka) (Zunahme des Hustens möglich).	⇑
Folgende Aspekte weisen auf ein erhöhtes Mortalitätsrisiko im Asthmaanfall hin: 1. Vorgeschichte eines beinahe fatalen Asthmaanfalls („near-fatal asthma“); 2. notfallmäßige oder stationäre Behandlung des Asthmas im zurückliegenden Jahr; 3. vorherige Intubation und mechanische Beatmung wegen Asthma; 4. laufende systemische CS-Medikation oder kürzliches Absetzen einer systemischen CS-Medikation; 5. übermäßiger Einsatz von Beta-2-Sympathomimetika zur Symptomlinderung; 6. psychosoziale Probleme oder Negation des Asthmas oder seines Schweregrades; 7. mangelnde Adhärenz zum Therapieplan in der Vergangenheit.	

© äzq 2009

8. Asthmaanfall bei Kindern und Jugendlichen

Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
Algorithmus zur präklinischen Versorgung des Asthmaanfalls bei Kindern und Jugendlichen	
8-1 Die präklinische Behandlung des Asthmaanfalls bei Kindern und Jugendlichen soll sich an folgendem Algorithmus orientieren:	⇑⇑



Algorithmus 5: Präklinische Versorgung des Asthmaanfalls bei Kindern und Jugendlichen

Gilt nur für Erwachsene	Gilt nur für Kinder/Jugendliche	Allgemeine Empfehlungen

© äzq 2009

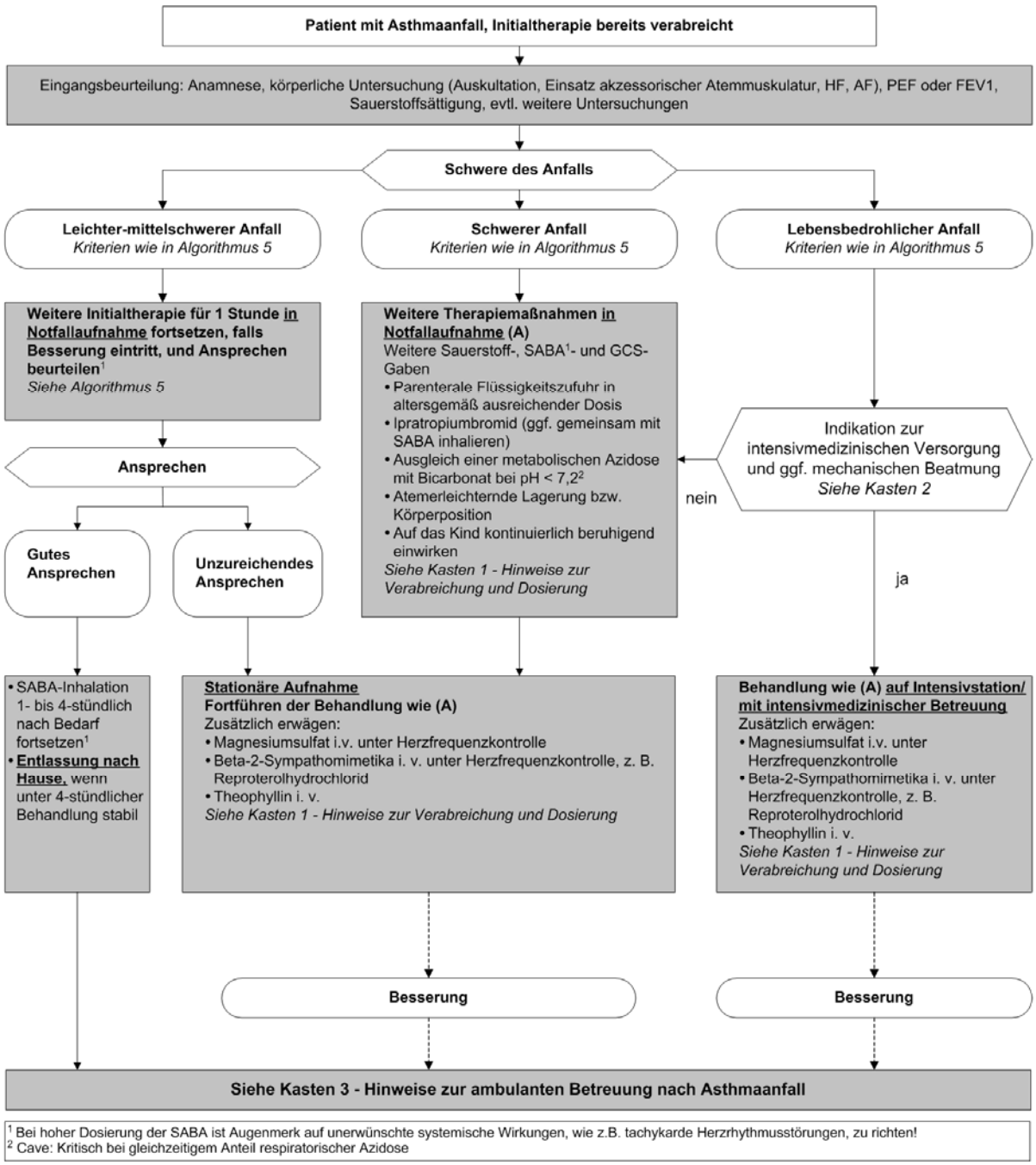
Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad

Algorithmus zur Versorgung des Asthmaanfalls im Krankenhaus bei Kindern und Jugendlichen

8-2

Die Behandlung des Asthmaanfalls bei Kindern und Jugendlichen im Krankenhaus soll sich an folgendem Algorithmus orientieren:

⇑⇑



Algorithmus 6: Versorgung des Asthmaanfalls im Krankenhaus bei Kindern und Jugendlichen

Gilt nur für Erwachsene	Gilt nur für Kinder/Jugendliche	Allgemeine Empfehlungen

© äzq 2009

Kasten 1:
Weitere Therapiemaßnahmen im Krankenhaus: Hinweise zur Verabreichung und Dosierung

Weitere SABA-Gaben

Als Dosieraerosol unter Berücksichtigung des Ansprechens maximal alle 10-20 Min. oder als Dauerinhalation über Vernebler unter Monitor- und Serumkaliumkontrolle.

Weitere GCS-Gaben

1-2 mg/kg KG Prednisolonäquivalent alle sechs Stunden bevorzugt i.v. (Maximaldosis von 60 mg).

Ipratropiumbromid

Soll beim bei mangelndem Ansprechen auf die Beta-2-Sympathomimetika-Therapie beim schweren Asthmaanfall frühzeitig und auch wiederholt zusätzlich zur Inhalation gegeben werden (1-2 Hübe mit je 20 µg als Dosieraerosol oder 10 Hübe Inhalationslösung über Vernebler mit 250 µg als Inhalat – gemischt mit der Beta-2-Sympathomimetika-Inhalationslösung).

Magnesiumsulfat i.v.

Bei mangelndem Ansprechen auf Ipratropiumbromid wird vor der Gabe von SABA i.v. die Verabreichung von Magnesium i.v. empfohlen. 50 (25-75) mg/kg KG Magnesiumsulfat i.v. = 0,1 ml/kg der 50%igen, bzw. 0,5 ml/kg der 10%igen Magnesiumsulfat-Lösung (maximal 2 g) über 20 Min. langsam unter Monitorkontrolle verabreichen (Stopp bei Bradykardie, Herzfrequenz < 100 Schläge/min abfallend).

Beta-2-Sympathomimetika i.v. z. B. Reproterolhydrochlorid (Säuglinge ab drittem Monat)[4]

- Initiale Kurzinfusion: 1 µg/kg KG/min über zehn Minuten.
- Dauerinfusion: 0,2 µg/kg KG/min über 36-48 Stunden (ständige Kontrolle der Herzfrequenz (nicht über 200 Schläge/min)). Die Dosis kann in Abhängigkeit von der Wirkung alle 10-30 Min. um 0,1 µg/kg KG/min erhöht werden. Bei Gefahr einer respiratorischen Insuffizienz kann die Dosis bis zu maximal 2,0 µg/kg KG/min erhöht werden.
- In Ausnahmefällen (schwerste Verläufe) kann eine Bolusinjektion eine wirksame Ergänzung sein: 1,2 µg/kg KG (über ½-1 Min.) i.v. injizieren.

Theophyllin i.v.[4]

Bei Kindern mit schwerem oder lebensbedrohlichem Bronchospasmus trotz maximaler Dosierung von Bronchodilatatoren und Glucokortikosteroiden kann unter stationären Bedingungen unter Monitorkontrolle Theophyllin i.v. eingesetzt werden. Dosierung: Theophyllin-Bolus i.v. 5-6 mg/kg KG über 20 Min. (Cave Vortherapie), dann Dauerinfusion mit 1 (0,7-1,3) mg/kg KG/h unter Spiegelkontrolle.

[4] Beta-2-Sympathomimetika i.v. und Theophyllin i.v. sind auf Intensivstation etwa gleichwertig einzusetzen.

© äzq 2009

Kasten 2:
Indikation zur intensivmedizinischen Versorgung und ggf. mechanischen Beatmung

Jeder schwere bzw. lebensbedrohliche Asthmaanfall, der sich trotz intensiver medikamentöser Therapie klinisch nicht bessert, sollte intensivmedizinisch behandelt werden, insbesondere bei folgenden Gegebenheiten:

- persistierende oder zunehmende Hypoxämie (SaO2 < 92 %);
- Hyperkapnie;
- Azidose (arterieller/kapillärer pH < 7,35);
- falls messbar: Verschlechterung der PEF-Werte (< 40 % des PBW);
- Erschöpfung;
- Bewusstseinsstörung/Konfusion;
- Koma oder Atemstillstand.

Eine Intubation erfolgt nach klinischen Kriterien. Zum Stellenwert der nichtinvasiven mechanischen Beatmung (NIMV) kann zum gegenwärtigen Zeitpunkt keine gesicherte Aussage getroffen werden.

Kasten 3:
Hinweise zur ambulanten Betreuung nach Asthmaanfall

- Überprüfen: Inhalationstechnik, Verwendung des Peak-Flow-Meters zur häuslichen Asthmakontrolle, anfallsauslösende Ursachen, Notfallbehandlungsplan.
- Schriftliche Fixierung von Behandlungsempfehlungen auch für die Langzeittherapie.
- Beginn/Fortführung einer Langzeittherapie mit einem ICS.
- Fortführung der systemischen GCS-Therapie über drei Tage. Die Behandlungsdauer kann in Abhängigkeit vom Eintreten der Remission verlängert werden.
- Nur noch bedarfsweise Einnahme des SABA anstreben.
- Prüfen der Indikation zur Anschlussheilbehandlung bzw. ambulanten rehabilitativen Maßnahmen wie Patientenschulung oder Lungensport (z. B. im Rahmen des DMP) und ggf. organisatorisch vorbereiten.

Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
Ergänzende Empfehlungen	
Beta-2-Sympathomimetika beim Anfall	
8-3 Bei leichtem bis mittelschwerem Asthmaanfall sollen Beta-2-Sympathomimetika bevorzugt als Treibgasdosieraerosole mit Spacer appliziert werden.	⇑⇑
8-4 Bei schwerem Verlauf kann alternativ die Verabreichung über Vernebler – wenn möglich sauerstoffbetrieben – erwogen werden.	⇔

Gilt nur für Erwachsene | Gilt nur für Kinder/Jugendliche | Allgemeine Empfehlungen

© äzq 2009

Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
GCS beim Anfall	
8-5 Nach Erbrechen sollte die orale Applikation von Kortikosteroiden erneut versucht oder eine intravenöse Gabe durchgeführt werden.	⇑
Nicht empfohlene Maßnahmen beim Anfall	
8-6 Nicht eingesetzt werden sollten im Anfall: • **Sedativa/Anxiolytika** (Atemdepression; vermindertes Dyspnoe-Empfinden ohne objektive Besserung); • **Hydratation mit großen Flüssigkeitsvolumina** (kardiale Belastung; Bilanzierung); • **Antibiotika** (in der Regel sind infektionsbedingte Exazerbationen viralen Ursprungs); bei wahrscheinlich bakteriell bedingten Exazerbationen sollte antibiotisch behandelt werden; • **Expektoranzien** (Mukopharmaka) (Zunahme des Hustens möglich).	⇑
8-7 Orale Beta-2-Sympathomimetika sollten – insbesondere in der akuten Situation – nicht eingesetzt werden.	⇑
8-8 Theophyllin i.v. soll nicht bei leichtem bis mittelschwerem Asthmaanfall verabreicht werden.	⇑⇑
Besonderheiten des Asthmaanfalls bei Kindern *unter 2 Jahren*	
8-9 Die Erfassung eines Asthmaanfalls bei Säuglingen und jungen Kleinkindern kann schwierig sein.	**Statement**
8-10 Zu intermittierendem Giemen kommt es häufig im Rahmen von Virusinfektionen.	**Statement**
8-11 Die Differentialdiagnose umfasst u. a. • virusinduzierte obstruktive Bronchitis; • Aspiration (z. B. Fremdkörper); • (Aspirations-) Pneumonie; • Bronchiolitis; • kongenitale Anomalien, z. B. Tracheo-Bronchomalazie; • Mukoviszidose.	**Statement**
8-12 Zur Initialbehandlung einer Atemwegsobstruktion bei Säuglingen und Kleinkindern sollte bei mangelndem Ansprechen auf inhalative Beta-2-Sympathomimetika frühzeitig eine kombinierte Therapie mit Ipratropiumbromid eingesetzt werden.	⇑

© äzq 2009

9. Asthma in der Schwangerschaft

Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
Schwangerschaftsverlauf	
9-1 Die Schwangerschaft kann den Asthmaverlauf sowohl positiv als auch negativ beeinflussen oder ohne Einfluss bleiben.	**Statement**
9-2 Das Asthma selbst kann den Verlauf der Schwangerschaft beeinträchtigen.	**Statement**
9-3 Bei einer guten Kontrolle des Asthmas während des gesamten Schwangerschaftsverlaufs ist die perinatale Prognose der Kinder derer von nicht asthmatischen Müttern vergleichbar.	**Statement**
9-4 Die Indikation zu einer Sectio kann aus der Diagnose Asthma allein nicht abgeleitet werden.	**Statement**
9-5 **Beratung** Frauen mit Asthma soll zu Beginn einer Schwangerschaft ein Beratungsgespräch über die Bedeutung und Sicherheit der während der Schwangerschaft fortzuführenden Asthmatherapie mit dem Ziel einer guten Asthmakontrolle angeboten werden.	⇑⇑
9-6 **Kontrolle** Bei Frauen mit Asthma sollen die Verlaufsuntersuchungen während der Schwangerschaft auch eine Beurteilung der Asthmakontrolle beinhalten.	⇑⇑
9-7 **Rauchen** Frauen mit Asthma die rauchen sollen ausdrücklich über die Gefahren des Tabakrauchens für die eigene Gesundheit und die des ungeborenen Kindes aufgeklärt werden. Ihnen sollen Hilfen zur nichtmedikamentösen Tabakentwöhnung angeboten werden.	⇑⇑
Pharmakotherapie in der Schwangerschaft	
9-8 **Langzeit- und Bedarfstherapie** Die Langzeittherapie und die Bedarfstherapie sollen während der Schwangerschaft in der gewohnten Weise fortgeführt werden.	⇑⇑
9-9 **Leukotrienrezeptorantagonisten** Eine Therapie mit Leukotrienrezeptorantagonisten sollte während der Schwangerschaft nicht begonnen werden. Sie kann bei Frauen mit signifikantem Therapieerfolg vor der Schwangerschaft, der mit einer anderen Medikation nicht zu erreichen war, fortgeführt werden.	⇑ ⇔

Gilt nur für Erwachsene	Gilt nur für Kinder/Jugendliche	Allgemeine Empfehlungen

© äzq 2009

Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
9-10 **Spezifische Immuntherapie** Eine spezifische Immuntherapie soll während der Schwangerschaft nicht begonnen und auch nicht fortgeführt werden.	⇑⇑
Asthmaanfall in der Schwangerschaft (Siehe auch Kapitel 7 „Asthmaanfall beim Erwachsenen“).	
9-11 Ein schwerer Asthmaanfall in der Schwangerschaft soll immer als stationär zu behandelnder Notfall – in der zweiten Schwangerschaftshälfte unter Konsultation eines Gynäkologen – angesehen werden. Eine zusätzliche Sauerstoffbehandlung soll unverzüglich eingeleitet werden mit dem Ziel, eine Sauerstoffsättigung > 95 % aufrechtzuerhalten und einen PaCO2 < 35 mmHg zu erreichen.	⇑⇑
Geburtseinleitung und Behandlung der postpartalen Uterusatonie	
9-12 Bei Frauen mit Asthma soll Oxytocin als Mittel der ersten Wahl für eine eventuelle Geburtseinleitung und Behandlung der postpartalen Uterusatonie verabreicht werden.	⇑⇑
Stillzeit – Beratung, Medikation	
9-13 Auch Frauen mit Asthma sollen zum Stillen angehalten werden. Während der Stillzeit soll die antiasthmatische Behandlung wie üblich fortgeführt werden.	⇑⇑

© äzq 2009

10. Maßnahmen zur Asthmaprävention

Tabelle 11: Übersicht zu präventiven Maßnahmen bei Asthma

	Primärprävention	Sekundärprävention	Tertiärprävention
Tabakabstinenz (Vermeidung der aktiven und passiven Rauchexposition)	**Empfehlung 10-4** ⇑⇑	**Empfehlung 10-12** ⇑⇑	**Empfehlung 10-17** ⇑⇑
Stillen/Hypoallergene Diät der Mutter	**Statement 10-5** – keine ausreichenden Belege für einen Nutzen	--	--
Hypoallergene Säuglingsnahrung/ späte Einführung von Beikost	**Statement 10-6** – keine ausreichenden Belege für einen Nutzen	--	--
Einfluss bestimmter Lebensmittel und Nährstoffe	**Statement 10-7** – keine ausreichenden Belege für einen Nutzen	--	--
Allergenkarenz allgemein	--	**Statement 10-13** – keine ausreichenden Daten zur Effektivät von Allergenkarenz, außer bei Risikoberufen	**Statement 10-18** – Grundlage der Behandlung eines allergischen Asthmas, jedoch hierdurch keine Heilung möglich.
Vermeidung von beruflicher Exposition	--	**Statement 10-15** – Frühzeitige Allergenkarenz nach Sensibilisierung kann Auftreten von Asthma verhindern.	**Empfehlung 10-19** ⇑⇑
Vermeidung von Haustierhaltung/ Tierkontakt	**Empfehlung 10-8** ⇑ *(bei Hochrisikoeltern)*	**Empfehlung 10-14** ⇑	**Empfehlung 10-20** ⇑⇑
Reduktion von Hausstaubmilben	**Statement 10-9** – keine ausreichenden Belege für einen Nutzen	**Statement 10-16** – keine ausreichenden Belege für einen Nutzen von Einzelmaßnahmen	**Statement 10-22** – keine ausreichenden Belege für einen Nutzen
Vermeidung eines feuchten Innenraumklimas	--	--	**Empfehlung 10-21** ⇑⇑
Außenluftallergene, Luftschadstoffe	--	--	**Statement 10-23** – gesundheitliches Risiko für Asthmapatienten
Impfung	**Statement 10-10** – keine Einschränkungen der STIKO-Impfempfehlungen	--	**Statement 10-24** – Asthma ist keine eigenständige Indikation für Influenza-/ Pneumokokken-Schutzimpfung

Gilt nur für Erwachsene | Gilt nur für Kinder/Jugendliche | Allgemeine Empfehlungen

© äzq 2009

Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
Primärprävention	
10-1 Eine multifaktorielle Erkrankung wie das Asthma kann nicht durch einzelne Maßnahmen verhindert werden. Als einzige aussichtsreiche Strategie können allenfalls komplexe Interventionsmaßnahmen angesehen werden.	**Statement**
10-2 Da die spezifischen Ursachen des Asthmas nicht abschließend geklärt sind, lassen sich auch keine definitiven Angaben zu sinnvollen primär präventiven Maßnahmen machen.	**Statement**
10-3 Am besten ist die Datenlage für die Notwendigkeit der Aufgabe des Zigarettenrauchens der Mutter und des Vaters bereits während der Schwangerschaft, um die Inzidenz des Asthmas zu verringern.	**Statement**
10-4 **Vermeidung der passiven Rauchexposition** Eltern und werdende Eltern, die rauchen, sollen über die zahlreichen negativen Effekte des Rauchens auf ihre Kinder unterrichtet werden, eingeschlossen das erhöhte Allergie- und Asthmarisiko. Sie sollen das Angebot für eine angemessene Unterstützung zur Raucherentwöhnung erhalten.	⇑⇑
10-5 **Stillen/Hypoallergene Diät der Mutter** Es gibt derzeit keine ausreichenden Hinweise dafür, dass mehrmonatiges Stillen sowie eine hypoallergene Diät der Mutter während der Schwangerschaft und der Stillperiode Asthma verhindert.	**Statement**
10-6 **Hypoallergene Säuglingsnahrung und späte Einführung von Beikost** Es gibt keine Hinweise darauf, dass die Gabe von hypoallergener Säuglingsnahrung sowie die Einführung von Beikost nach dem sechsten Monat einen Präventionseffekt hinsichtlich der Entstehung eines Asthmas haben.	**Statement**
10-7 **Einfluss bestimmter Lebensmittel und Nährstoffe** Die Studienlage bzgl. der Einnahme bestimmter Lebensmittel und Nährstoffe (z. B. Probiotika, Vitamin E, Omega-3-Fettsäuren) im Hinblick auf die Primärprävention eines Asthmas ist derzeit unzureichend.	**Statement**
10-8 **Vermeidung von Haustierhaltung** Bei Atopie der Eltern sollte zur Asthmaprävention des Kindes die Haltung von Katzen und Nagern vermieden werden. Hunde haben ein geringeres Allergiepotential.	⇑
10-9 **Reduktion von Hausstaubmilben** Es gibt keine ausreichenden Belege dafür, dass Maßnahmen zur Reduktion der häuslichen Milbenbelastung zu einer nachhaltigen Milbenallergenreduktion führen und eine spätere Milbensensibilisierung und Asthma verhindern können.	**Statement**

Gilt nur für Erwachsene	Gilt nur für Kinder/Jugendliche	Allgemeine Empfehlungen

© äzq 2009

Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
10-10 **Impfung** Bei Kindern mit hohem Asthmarisiko gibt es keine Einschränkungen bezüglich der Impfempfehlungen der STIKO.	**Statement**
Sekundärprävention	
10-11 Zu den wichtigsten Maßnahmen der Sekundärprävention bei Asthma gehört die Vermeidung der aktiven und passiven Exposition gegenüber Tabakrauch.	**Statement**
10-12 **Vermeidung der aktiven und passiven Rauchexposition** Siehe Kapitel 6 „Nichtmedikamentöse Maßnahmen“ Abschnitt „Tabakentwöhnung“.	⇑⇑
10-13 **Sekundärprävention und Allergenkarenz** Es liegen keine ausreichenden Daten zur Effektivität von sekundären Präventionsmaßnahmen durch Vermeidung von Allergenexposition bei sensibilisierten, aber (noch) asymptomatischen Personen vor. Ausgenommen sind Risikoberufe.	**Statement**
10-14 **Vermeidung von Haustierhaltung** Sensibilisierte Personen ohne Symptome bzw. Personen mit frühen Krankheitszeichen sollten auf die Anschaffung von fell- oder federtragenden Tieren verzichten, da die Entwicklung einer klinisch relevanten Tierallergie nicht ausgeschlossen werden kann.	⇑
10-15 **Vermeidung von beruflicher Exposition** An gefährdenden Arbeitsplätzen kann durch die frühzeitige Allergenkarenz bei sensibilisierten Personen das Auftreten eines Asthmas verhindert werden.	**Statement**
10-16 **Reduktion von Hausstaubmilben** Es gibt keine ausreichenden Belege dafür, dass bei nachgewiesener Sensibilisierung die Durchführung von Einzelmaßnahmen wie z. B. die alleinige Verwendung milbenallergenundurchlässiger Bezüge von Matratzen, Decken und Kissen (sog. Encasing) zur Asthmaprävention beiträgt.	**Statement**
Tertiärprävention	
10-17 **Vermeidung der aktiven und passiven Rauchexposition** Siehe Kapitel 6 „Nichtmedikamentöse Maßnahmen“ Abschnitt „Tabakentwöhnung“.	⇑⇑
10-18 **Tertiärprävention und Allergenkarenz** Allergenkarenz ist die Grundlage der Behandlung des allergischen Asthmas. Ein bestehendes allergisches Asthma kann dadurch jedoch nicht geheilt werden.	**Statement**

© äzq 2009

Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
10-19 **Vermeidung von beruflicher Exposition** Bei berufsbedingtem Asthma soll die gefährdende Exposition wenn möglich frühzeitig vermieden werden.	⇑⇑
10-20 **Vermeidung von Tierkontakt** Bei nachgewiesener Tierallergie, insbesondere bei Auftreten von Symptomen bei Kontakt, soll eine vollständige Vermeidung des direkten und indirekten Tierkontaktes angestrebt werden.	⇑⇑
10-21 **Regulierung des Innenraumklimas** Zur Asthmaprävention soll ein feuchtes Innenraumklima vermieden bzw. beseitigt werden.	⇑⇑
10-22 **Reduktion von Hausstaubmilben** Eine allgemein gültige Empfehlung zur Hausstaubmilbensanierung mittels unterschiedlicher Interventionen wie z. B. Encasing kann selbst bei gegen Haustaub-milben sensibilisierten Asthmapatienten nicht gegeben werden, da diese Maßnahmen keinen signifikanten Einfluss auf den Asthmaverlauf zeigen.	**Statement**
10-23 **Luftschadstoffe, Außenluftallergene (Pollen, Schimmelpilzsporen)** Bestimmte Allergene (insbesondere hohe Pollen- und Schimmelpilzkonzentrationen) sowie bestimmte Luftschadstoffe (z. B. Dieselabgase, Stickstoffdioxid und Ozon) stellen bei Asthma besondere gesundheitliche Risiken dar.	**Statement**
10-24 **Impfung** Asthma ist keine eigenständige Indikation für die Influenza- und Pneumokokken-Schutzimpfungen.	**Statement**

© äzq 2009

11. Rehabilitation

Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
Indikation zur pneumologischen Rehabilitation	
11-1 Bei Patienten mit Asthma soll eine pneumologische Rehabilitation angeboten werden, wenn trotz adäquater ambulanter ärztlicher Betreuung beeinträchtigende körperliche, soziale oder psychische Krankheitsfolgen bestehen, die die Möglichkeiten von normalen Aktivitäten bzw. der Teilhabe am normalen beruflichen und privaten Leben behindern, insbesondere bei folgenden Konstellationen: • persistierende asthmatische Beschwerden und Einschränkung der Lungenfunktion; • Gefährdung der Berufs- und Erwerbsfähigkeit, eines geeigneten und angemessenen Schulabschlusses bzw. einer Berufsausbildung; • drohende Pflege- und Hilfsbedürftigkeit; • Notwendigkeit von rehaspezifischen nichtmedikamentösen Therapieverfahren, wenn diese ambulant nicht im erforderlichen Ausmaß erfolgen können, z. B. Schulung, Physiotherapie, medizinische Trainingstherapie, Tabakentwöhnung, psychologische Hilfen, Allergen- und Schadstoffkarenz.	⇑⇑
Allgemeine Ziele der pneumologischen Rehabilitation	
Die ambulante und/oder stationäre pneumologische Rehabilitation soll Patienten darin unterstützen, die individuell bestmögliche physische und psychische Gesundheit sowie soziale Integration zu erlangen und aufrecht zu erhalten. Voraussetzung hierfür ist die Arbeit eines multidisziplinären Teams, das grundsätzlich wissenschaftlich untermauerte Verfahren zur Diagnostik und Therapie anwendet. Die Rehabilitation ist Bestandteil einer am langfristigen Erfolg orientierten umfassenden Versorgung von Patienten mit Asthma. Die Zielvereinbarungen zwischen Arzt und Patient sollen Maßnahmen zur Rehabilitation, insbesondere zur Selbstverantwortung des Patienten, berücksichtigen. Zur Verstetigung des Rehabilitationseffektes ist eine Verknüpfung ambulanter und stationärer Rehabilitationsmaßnahmen mit spezifischen Nachsorgeprogrammen notwendig.	

© äzq 2009

12. Komplementäre Therapiemodalitäten

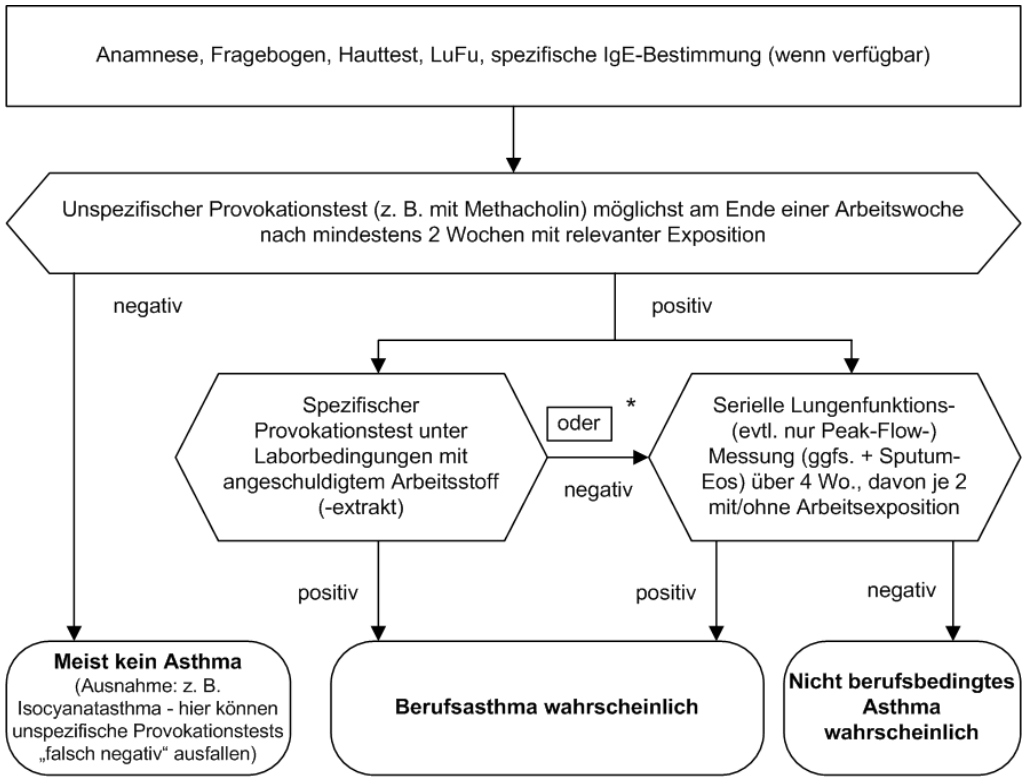
Für die folgenden, in den vorhergehenden Kapiteln noch nicht besprochenen Maßnahmen kann aufgrund einer unzureichenden Datenlage keine gesicherte Aussage oder wegen unzureichender bzw. fehlender Wirksamkeit in qualitativ unterschiedlichen Studien keine positive Aussage hinsichtlich der Asthmakontrolle gemacht werden. Dennoch kann es überhaupt oder in Einzelfällen zu einer positiven Auswirkung auf das Asthma kommen.

- Akupunktur;
- „Alexander-Technik“ (eine Form der physikalischen Therapie);
- Chiropraxis;
- Ernährungsmaßnahmen (Fischöl, Salzrestriktion, Vitamin C-Gabe, Mineralstoffsupplementation bzw. -restriktion);
- Homöopathie;
- Hypnose;
- Ionisierer (Raumluftreiniger);
- Phytotherapeutika;
- Relaxationstherapie (beinhaltet z. B. progressive Relaxation nach Jacobson; Hypnotherapie; Autogenes Training; Biofeedback-Training; Transzendentale Meditation);
- Speleotherapie;
- Traditionelle Chinesische Medizin.

Es ist zu berücksichtigen, dass in Einzelfällen negative Auswirkungen auf die Asthmakontrolle oder therapieassoziierte Nebenwirkungen beobachtet wurden.

© äzq 2009

13. Berufsbedingtes Asthma

Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
Arbeitsplatzanamnese	
13-1 Bei 10-15 % der erwachsenen Asthmapatienten sind berufliche Faktoren ursächlich. Aber auch Patienten mit nichtberufsbedingtem Asthma leiden häufig an arbeitsplatzbezogenen Atembeschwerden.	**Statement**
13-2 Bei Berufstätigen soll bei Verdacht auf Asthma eine eingehende Arbeitsplatzanamnese erhoben werden.	⇑⇑
Diagnostik des Berufsasthmas	
13-3 Die diagnostische Abklärung bei Verdacht auf berufsbedingtes Asthma sollte sich an folgendem Ablaufschema orientieren:  * **Je nach Arbeitsplatzsituation (wenn noch exponiert, serielle Lungenfunktionsdiagnostik vorzuziehen) und Verfügbarkeit des diagnostischen Instrumentariums (spezifische Provokationstestung erfordert spezielle Ausstattung und Erfahrung)** **Algorithmus 7: Algorithmus zur Diagnostik des Berufsasthmas (mod. nach [31] aus [32])**	⇑

Gilt nur für Erwachsene | Gilt nur für Kinder/Jugendliche | Allgemeine Empfehlungen

© äzq 2009

Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
13-4 Bei begründetem Verdacht auf ein berufsbedingtes Asthma soll eine Meldung an die Träger der gesetzlichen Unfallversicherung (z. B. Berufsgenossenschaft) oder an den Gewerbearzt erfolgen, die dann die erforderlichen Schritte zum Nachweis eines ursächlichen Zusammenhangs veranlassen.	⇑⇑
Aufgabe der Berufstätigkeit bzw. Berufswechsel	
13-5 Eine Empfehlung zur Aufgabe der Berufstätigkeit bzw. zum Berufswechsel soll erst nach ausreichender Sicherung der Diagnose durch einen Spezialisten (Pneumologe, Arbeitsmediziner) inklusive Befunddokumentation mit und ohne Arbeitsplatzexposition erfolgen.	⇑⇑

© äzq 2009

14. Versorgungsmanagement und Schnittstellen

Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
14-1 Die Betreuung des Patienten mit Asthma erfordert die Zusammenarbeit aller Sektoren (ambulant und stationär) und Einrichtungen. Eine qualifizierte Behandlung muss über die gesamte Versorgungskette gewährleistet sein.	**Statement**
Ambulante Versorgungskoordination	
14-2 Die Langzeitbetreuung des Patienten und deren Dokumentation im Rahmen eines strukturierten Behandlungsprogramms sollten durch den Hausarzt oder den Kinder- und Jugendarzt erfolgen.	⇑
14-3 Wenn medizinische Gründe es erfordern (s. u.), soll der Patient durch einen pneumologisch besonders qualifizierten Arzt/durch eine qualifizierte Einrichtung auch zur Langzeitbetreuung, Dokumentation und Koordination der weiteren Maßnahmen im Strukturierten Behandlungsprogramm betreut werden. Unter pneumologisch qualifizierten Ärzten sind für den Bereich der Pädiatrie auch Kinder- und Jugendärzte mit Zusatzbezeichnung Allergologie zu verstehen.	⇑⇑
14-4 Bei Patienten, die sich in kontinuierlicher Betreuung des Facharztes/der qualifizierten Einrichtung befinden, sollte dieser/diese bei einer Stabilisierung des Zustandes prüfen, ob eine Rückverweisung an den Hausarzt möglich ist.	⇑
14-5 **Überweisung vom behandelnden Arzt zum qualifizierten Facharzt bzw. zur qualifizierten Einrichtung: Indikationen** Insbesondere bei folgenden Indikationen/Anlässen soll geprüft werden, ob eine Überweisung/Weiterleitung zur Mitbehandlung und zur erweiterten Diagnostik von Patienten zum jeweils dazu qualifizierten Facharzt/zu einer qualifizierten Einrichtung erfolgen soll: • bei unzureichender Asthmakontrolle trotz intensivierter Behandlung; • wenn eine Langzeittherapie mit oralen Corticosteroiden begonnen oder beendet wird; • vorausgegangene Notfallbehandlung; • Begleiterkrankungen (z. B. COPD, chronische Sinusitis, rezidivierender Krupp); • Indikation zur Behandlung mit Omalizumab; • Verdacht auf berufsbedingtes Asthma.	⇑⇑
Bei Kindern soll zusätzlich das Hinzuziehen eines pneumo- und allergologisch erfahrenen Kinder- und Jugendarztes erwogen werden, wenn Zweifel an der Diagnose bestehen, z. B. in den ersten drei bis vier Lebensjahren bei unklärbarem, persistierendem Husten.	⇑⇑
14-6 Schwangere Frauen mit unzureichender Asthmakontrolle sollen vom Pneumologen und Gynäkologen gemeinsam in enger Abstimmung betreut werden.	⇑⇑

Gilt nur für Erwachsene	Gilt nur für Kinder/Jugendliche	Allgemeine Empfehlungen

© äzq 2009

Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
Kooperation Arzt/Apotheker	
14-7 Ärzte und Apotheker können durch eine gemeinsame, unterstützende Betreuung von Patienten auf eine effektive und sichere Anwendung von inhalativen Arzneimitteln hinwirken. Die Auswahl des Inhalationssystems gehört zu den ärztlichen Aufgaben und erfolgt durch den Hausarzt/Facharzt.	**Statement**
14-8 Patienten sollen von ihrem behandelnden Arzt bei Erstverordnung bzw. Wechsel eines inhalativen Arzneimittels eine Einweisung bzw. Schulung in die korrekte Arzneimittelanwendung und Inhalationstechnik erhalten.	⇑⇑
14-9 Die korrekte Arzneimittelanwendung sowie Inhalationstechnik des Patienten sollen regelmäßig durch den Arzt und ggf. zusätzlich durch einen entsprechend qualifizierten Apotheker überprüft werden.	⇑⇑
14-10 Der Arzt entscheidet über das Inhalationssystem. Wünscht er keine Änderung des Inhalationssystems durch den Apotheker, so ist dies durch Ankreuzen von „aut idem“ zu kennzeichnen. Andernfalls soll eine Rücksprache des Apothekers mit dem Arzt erfolgen. Bei Wechsel des Inhalationssystems soll eine korrekte Anwendung erneut geschult werden.	⇑⇑
Einweisung in ein Krankenhaus	
14-11 In folgenden Situationen soll der Patient in ein Krankenhaus eingewiesen werden: • Hinweis auf lebensbedrohlichen Asthmaanfall; • schwerer, trotz initialer Behandlung persistierender Asthmaanfall. (Siehe Kapitel 7 „Asthmaanfall beim Erwachsenen“ und Kapitel 8 „Asthmaanfall bei Kindern und Jugendlichen“.)	⇑⇑
14-12 In folgenden Situationen soll bei Erwachsenen geprüft werden, ob und wann eine Einweisung in ein Krankenhaus notwendig wird, bei Kindern soll diese umgehend erfolgen: • Verdacht auf schwere broncho-pulmonale Infektionen; • bei asthmakranken Schwangeren mit Verdacht auf Gefährdung des ungeborenen Kindes.	⇑⇑
14-13 Die Indikation für eine nachfolgende Anschlussheilbehandlung (AHB) sollte geprüft werden.	⇑

© äzq 2009

Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
Veranlassung einer Rehabilitationsmaßnahme	
14-14 Bei Patienten mit Asthma soll eine pneumologische Rehabilitation angeboten werden, wenn trotz adäquater ambulanter ärztlicher Betreuung beeinträchtigende körperliche, soziale oder psychische Krankheitsfolgen bestehen, die die Möglichkeiten von normalen Aktivitäten bzw. der Teilhabe am normalen beruflichen und privaten Leben behindern, insbesondere bei folgenden Konstellationen: • persistierende asthmatische Beschwerden und Einschränkung der Lungenfunktion; • Gefährdung der Berufs- und Erwerbsfähigkeit, eines geeigneten und angemessenen Schulabschlusses bzw. einer Berufsausbildung; • drohende Pflege- und Hilfsbedürftigkeit; • Notwendigkeit von rehaspezifischen nichtmedikamentösen Therapieverfahren, wenn diese ambulant nicht im erforderlichen Ausmaß erfolgen können, z. B. Schulung, Physiotherapie, medizinische Trainingstherapie, Tabakentwöhnung, psychologische Hilfen, Allergen- und Schadstoffkarenz.	⇑⇑
Patientenselbsthilfe	
14-15 Der Arzt sollte den Patienten auf die Möglichkeit der Unterstützung durch eine Patientenselbsthilfeorganisation hinweisen.	⇑

© äzq 2009

15. Qualitätsmanagement und Qualitätsindikatoren

Ärztinnen und Ärzte sind sowohl durch das Berufsrecht als auch durch das Sozialrecht zur Qualitätssicherung und zur fachlichen Fortbildung verpflichtet. Dabei haben sie die in der Berufsordnung für die deutschen Ärztinnen und Ärzte festgeschriebenen Grundsätze korrekter ärztlicher Berufsausübung zu berücksichtigen.

Leitlinien und Qualitätsmanagement

Werden Leitlinien, bzw. daraus abgeleitete Qualitätsindikatoren, in funktionierende Qualitätsmanagementsysteme integriert, kann dies die Umsetzung von Leitlinieninhalten in die Handlungsroutine von Leistungserbringern im Gesundheitswesen sichern und so zu einer gewünschten Qualitätsverbesserung führen.

Vorschläge für Qualitätsindikatoren zu Asthma

Die Nationalen VersorgungsLeitlinien benennen aus Empfehlungen entwickelte Vorschläge für vorläufig methodisch geprüfte Qualitätsindikatoren zu wesentlichen präventiven, diagnostischen und therapeutischen bzw. Schnittstellen betreffenden Maßnahmen. Ziel ist es, durch diese Kennzahlen überprüfen zu können, ob die krankheitsspezifische Versorgung leitliniengerecht erfolgt, bzw. an welchen Punkten sich im Versorgungsprozess Verbesserungspotentiale zeigen.

Bei den folgenden Indikatoren handelt es sich um vorläufig methodisch bewertete Indikatoren, da die Bewertung ohne Datengrundlage durchgeführt wurde. Im Hinblick auf die praktische Anwendung sind weitere Spezifikationen wie der Erfassungszeitraum oder die Angabe der erforderlichen Erhebungsdaten unter Nennung spezifischer Datenfelder erforderlich (nähere Hinweise hierzu siehe Hintergrundtext H 15.3). Die Indikatoren wurden ohne Benennung eines konkreten Anwendungsbereichs bestimmt. Vor einer breiten Einführung in die Praxis ist eine umfassende Bewertung der Indikatoren nach Durchführung eines Pilottests zur Validierung erforderlich.

Tabelle 12: Vorschläge für Qualitätsindikatoren

Indikator		Abgeleitet von	Spezifikationen in dieser Leitlinie
Diagnostik			
1.	**Lungenfunktionsprüfung** ***Zähler***: Anzahl der Patienten mit Lungenfunktionsprüfung (Spirometrie). ***Nenner***: Alle Patienten mit der erstmals gestellten Diagnose Asthma.	Empfehlung 2-2	Diagnose Asthma: siehe Algorithmus 1[1]. Anforderungen an die Durchführung der Spirometrie: siehe Hintergrundtext H 2.4.1.
2.	**Allergieanamnese** ***Zähler***: Anzahl der Patienten mit Allergieanamnese einschließlich Berufsanamnese. ***Nenner***: Alle Patienten mit der Diagnose Asthma.	Empfehlung 2-7	Definition Allergieanamnese (einschl. Frage nach Zusammenhang mit Beruf): siehe Hintergrundtext H 2.5.1.

Gilt nur für Erwachsene	Gilt nur für Kinder/Jugendliche	Allgemeine Empfehlungen

© äzq 2009

Indikator		Abgeleitet von	Spezifikationen in dieser Leitlinie
Therapie			
3.	**Inhalative Medikamente** ***Zähler***: Anzahl der Patienten mit inhalativer Medikation. ***Nenner***: Alle Patienten mit der Diagnose Asthma und mit medikamentöser Therapie.	Empfehlung 3-1	
4.	**Einnahme von ICS** ***Zähler***: Anzahl der Patienten die eine medikamentöse Langzeittherapie mit ICS erhalten. ***Nenner***: Alle Patienten mit der Diagnose Asthma und einer medikamentösen Langzeittherapie.	Empfehlungen 3-5, 3-7 bis 3-10, 3-14[2]	Definition Medikamentöse Langzeittherapie: siehe Stufenschemata (Abbildungen 1 und 2).
Inhalationssysteme			
5.	**Unterweisung Inhalationstechnik** ***Zähler***: Anzahl der Patienten, für die dokumentiert ist, dass sie in der Handhabung ihres Inhalationssystems unterwiesen wurden. ***Nenner***: Alle Patienten mit der Diagnose Asthma und Verschreibung eines Inhalationssystems.	Empfehlungen 5-3 und 5-4	Abläufe zur Sicherstellung der korrekten Inhalationstechnik: siehe Algorithmus 8.
6.	**Überprüfung Inhalationstechnik** ***Zähler***: Anzahl der Patienten, für die dokumentiert ist, dass sie die Handhabung ihres Inhalationssystems korrekt demonstriert haben. ***Nenner***: Alle Patienten mit der Diagnose Asthma und Verschreibung eines Inhalationssystems.	Empfehlungen 5-3 und 5-6	Abläufe zur Sicherstellung der korrekten Inhalationstechnik: siehe Algorithmus 8.
Nichtmedikamentöse Maßnahmen			
7.	**Schulung** ***Zähler***: Anzahl der Patienten, die ein strukturiertes Schulungsprogramm durchlaufen oder durchlaufen haben. ***Nenner***: Alle Patienten mit der Diagnose Asthma und Indikation zu einer medikamentösen Langzeittherapie.	Empfehlung 6-4	Struktur- und Prozessmerkmale der ambulanten Asthmatikerschulung: siehe Tabellen 21 und 22. Definition Medikamentöse Langzeittherapie: siehe Stufenschemata (Abbildungen 1 und 2).
8.	**Tabakentwöhnung** ***Zähler***: Anzahl der rauchenden Asthmapatienten, denen nichtmedikamentöse und medikamentöse Hilfen zur Raucherentwöhnung angeboten	Empfehlungen 6-12 und 10-17	Nichtmedikamentöse und medikamentöse Interventionen zur Tabakentwöhnung: siehe Hintergrundtext H 6.4.2.

© äzq 2009

Indikator		Abgeleitet von	Spezifikationen in dieser Leitlinie
	werden. ***Nenner***: Alle Patienten mit der Diagnose Asthma die rauchen.		
Berufsbedingtes Asthma			
9.	**Arbeitsplatzanamnese** ***Zähler***: Anzahl der Patienten mit Dokumentation einer eingehenden Arbeitsplatzanamnese. ***Nenner***: Alle Berufstätigen mit der (Verdachts)diagnose Asthma.	Empfehlung 13-2	Definition Arbeitsanamnese: siehe Hintergrundtext H 13.2.1.

[1] Gilt für alle Indikatoren mit der Grundgesamtheit „Patienten mit der Diagnose Asthma“.
[2] Gegenwärtig aus Praktikabilitätsgründen keine Bezugnahme auf die Therapiestufen, sondern allgemein gefasster Indikator in Anlehnung an DMP-Asthma Indikator.

© äzq 2009

H. Hintergrund und Evidenz

© ärzq 2009

H 1. Definition und Epidemiologie

H 1.1 Hintergrund und Definition

Asthma ist eine chronisch entzündliche Erkrankung der Atemwege, charakterisiert durch eine bronchiale Hyperreagibilität und eine variable Atemwegsobstruktion. Bei prädisponierten Personen führt diese Entzündung zu rekurrierenden Episoden von Giemen, Kurzatmigkeit, Brustenge und Husten, vor allem nachts und am frühen Morgen. Diese Episoden gehen in der Regel mit einer ausgedehnten, aber variablen Verengung der Atemwege einher, welche häufig spontan oder nach Behandlung reversibel ist. Die Entzündung der Atemwege ist auch der Grund für den Anstieg der bronchialen Reagibilität gegenüber einer Vielzahl von bronchokonstriktorischen Stimuli (mod. nach [33]; siehe auch [34]).

Bei Asthma wird zwischen allergischen Asthmaformen (insbesondere früher auch extrinsisches Asthma genannt) und nichtallergischen Formen (intrinsisches Asthma) unterschieden [35].

Asthma bronchiale ist eine der häufigsten chronischen Erkrankungen und hat eine hohe medizinische und sozioökonomische Bedeutung [36]. Die Prävalenz des Asthmas hat in den vergangenen Jahrzehnten weltweit, vor allem in den Industrieländern, erheblich zugenommen, wodurch die Bedeutung exogener, neben genetischen, Faktoren nahegelegt wird (siehe unten).

In Deutschland sind ca. 10 % der kindlichen und 5 % der erwachsenen Bevölkerung davon betroffen [36]. Im Kindesalter ist es die häufigste chronische Erkrankung überhaupt [37]. Auch bei älteren Patienten ist Asthma eine häufige und in der Mehrzahl der Fälle gut behandelbare Ursache von Atembeschwerden [38; 39]. Mit zunehmendem Alter nehmen die Asthmaprävalenz und insbesondere die Prävalenz des allergischen Asthmas bei Frauen und Männern ab. Bei Erwachsenen ist die Prävalenz des allergischen Asthmas bei den 18- bis 29-jährigen Frauen mit 9 % am höchsten [40].

In Deutschland zeichnet sich in den neuen Bundesländern eine etwas geringere Asthmaprävalenz ab als in den alten, dies ist bei den Männern deutlicher ausgeprägt als bei den Frauen [40]. Bei den Frauen tritt allergisches Asthma in der Unterschicht am seltensten und in der Oberschicht am häufigsten auf [40]. Unter nichtallergischem Asthma leiden Frauen und Männer der Unterschicht am häufigsten und Personen der Oberschicht am seltensten [40].

Während sich das gesundheitliche Problem Asthma hinreichend genau definieren lässt, ist die Erkenntnislage bezüglich der Ursachen allergischer Erkrankungen und insbesondere ihrer Zunahme noch unbefriedigend. Die „Hygiene-Hypothese“ in ihren verschiedenen Varianten bietet derzeit die beste Erklärung für die Zunahme allergischer Erkrankungen, einschließlich des Asthmas [41-44].

Welche Rolle die Allergenbelastung für die Inzidenz des Asthma bronchiale spielt, ist Gegenstand der wissenschaftlichen Diskussion. Während bei beruflichem Asthma durch einige Auslöser das Sensibilisierungsrisiko mit dem Grad der Allergenexposition eindeutig zusammenhängt [45], gibt es dafür bei ubiquitären Allergenen zwar Hinweise auf ähnliche Zusammenhänge [46-54], jedoch auch gegenteilige Daten [55-58]. Die Ernährung könnte Sensibilisierungen gegen Aeroallergen durch Kreuzallergene begünstigen, wie für den frühen Beginn einer Ernährung mit Cerealien für das Risiko einer Graspollensensibilisierung beschrieben [59]. Umfassendere Informationen zu dieser Thematik fehlen (siehe auch Kapitel H 10 „Maßnahmen zur Asthmaprävention“).

Die Beziehung zwischen Allergie und Infektionen bei der Asthmaentstehung ist nicht abschließend geklärt. Möglicherweise spielen infektiöse Ursachen eine erhebliche Mitursache in der Asthmaentstehung [60; 61], aber auch hierfür ist die Datenlage variabel [62].

© äzq 2009

Psychosoziale Faktoren haben wesentlichen Einfluss auf Anfallshäufigkeit, Therapieerfolg, Compliance, Leistungsinanspruchnahme und Mortalität. Psychosoziale Beeinträchtigungen durch krankheitsbedingte Behinderungen im privaten und beruflichen Bereich und psychische Komorbiditäten, insbesondere Angsterkrankungen und Depressionen, sind bei Asthmapatienten häufig [63-72] und können den Verlauf der Krankheit negativ beeinflussen [73] (siehe auch Kapitel H 6 „Nichtmedikamentöse Maßnahmen“, Abschnitt „H 6.5 Psychosoziale Aspekte“).

H 1.2 Formen des Asthmas

H 1.2.1 Allergisches Asthma

Allergien sind der stärkste prädisponierende Faktor bei der Entwicklung eines Asthmas im Kindes- und Jugendalter. Auch bei Erwachsenen sind Allergien häufig – in bis zu 80 % der Fälle [74] – als primär krankheitsverursachende Faktoren zu eruieren, die auch für den Krankheitsverlauf bestimmend bleiben können. Häufig, jedoch nicht regelhaft, ist eine genetisch bedingte Bereitschaft zur IgE-Antikörperproduktion gegen Umweltallergene, wie Pollen, Hausstaubmilben, Pilze oder Tierproteine (so genannte Atopie) in der Familienanamnese festzustellen.

H 1.2.2 Intrinsisches oder nichtallergisches Asthma

Diese Form des Asthmas wird häufig durch Infektionen der Atemwege getriggert. Hier bestehen oft nebeneinander eine Sinusitis, eine nasale Polyposis und eine Intoleranz gegen Acetylsalicylsäure oder nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR). Allergien bzw. IgE-Antikörper gegen Umweltallergene sind nicht nachweisbar.

Mischformen sind möglich, insbesondere kann auch bei einem initial allergischem Asthma im Verlauf die intrinsische Komponente klinisch in den Vordergrund treten.

Bei Säuglingen und Kleinkindern liegt oft eine infektbedingte, evtl. rezidivierende, obstruktive Ventilationsstörung vor, die im Verlauf der ersten Lebensjahre abklingen kann. Allergisch bedingte Asthmaerkrankungen beginnen erst nach dem ersten Lebensjahr, auch ohne vorbestehende infektbedingte Atemwegsobstruktion.

© äzq 2009

H 2. Diagnostik und Monitoring

[11-14]

H 2.1 Allgemeines

Die Diagnose des Asthmas stützt sich auf charakteristische Beschwerden und Symptome und den Nachweis einer variablen, häufig reversiblen Atemwegsobstruktion und/oder einer bronchialen Hyperreagibilität.

Der Diagnosealgorithmus (siehe Algorithmus 1) stellt den Ablauf der Diagnostik im Kindes-, Jugend- und Erwachsenenalter dar. Die Diagnostik beruht auf:

- eingehender Anamnese einschließlich Familienanamnese;
- charakteristischen körperlichen Befunden;
- Lungenfunktionsprüfung ggf. einschließlich Reversibilitätstest;
- ggf. Hyperreagibilitätstests.

H 2.2 Anamnese, Symptome

Ein Asthma kann unterschiedliche Symptome verursachen, von geringgradigem Beklemmungsgefühl („Brustenge“) oder Husten bis zur schwergradigen Atemnot. Die Beschwerden können intermittierend (z. B. arbeitsplatzbezogen, abhängig vom saisonalen Pollenflug) oder persistierend vorhanden sein.

Die Anamneseerhebung muss Art und Auslösefaktoren der Beschwerden besonders berücksichtigen, aber auch eine positive Familienanamnese (Allergie, Asthma). Für die Anamnese kann neben der direkten Befragung ein Fragebogen mitbenutzt werden.

Hintergrundinformation/Begründung zu Empfehlung 2-1

Zu Risikofaktoren
Im Wesentlichen sind atopische Erkrankungen bei Eltern und Geschwistern zu erfragen, um den Grad der genetischen Disposition für Atopie, Asthma und Hyperreagibilität zu erfassen. Eigene überwundene oder noch bestehende atopische Erkrankungen – wie atopisches Ekzem, Nahrungsmittelallergien, allergische Rhinokonjunktivitis oder Urtikaria – sind weitere Hinweise für eine atopische Disposition.

Weitere anamnestische Angaben
Im Zusammenhang mit den Symptomen erfolgte Vorstellungen in Notfallambulanzen und Krankenhausaufenthalte, bisherige diagnostische Maßnahmen sowie eine ausführliche Medikamentenanamnese sind weitere wesentliche Informationen, um den individuellen Schweregrad der Krankheit beurteilen zu können.

Besonderheiten des Kindesalters
Wenn die Durchführung von Lungenfunktionsuntersuchungen nicht möglich ist, stützt sich die Diagnose Asthma vor allem auf die Anamnese und die körperliche Untersuchung. Die Frage nach Passivrauchbelastung sowie bei Jugendlichen die Frage nach Aktivrauchen und Berufswünschen spielt eine entscheidende Rolle, um entsprechend präventiv tätig werden zu können. Zusätzlich muss nach Erkrankungen gefragt werden, hinter denen sich Asthma verbergen kann, wie spastische oder obstruktive Bronchitis oder Lungenentzündungen.

© äzq 2009

Besonderheiten des Erwachsenenalters
Ein Beschwerdebeginn im Erwachsenenalter spricht keinesfalls gegen ein Asthma. Bei einem neu aufgetretenen Asthma im jüngeren Erwachsenenalter sind allergische Auslöser häufig, in höherem Lebensalter überwiegt das nichtallergische Asthma. Es sollte auch nach den bei nichtallergischem Asthma nicht seltenen Auslösefaktoren, wie Analgetika (Acetylsalicylsäure) und Betablockern (einschließlich Augentropfen) gefragt werden. Die Berufsanamnese ist besonders wichtig, da in bestimmten Berufen (v. a. mehlverarbeitende Berufe) das berufliche Asthma immer noch eine erhebliche Bedeutung hat. Das Rauchverhalten muss erfragt werden, da es für die Prognose mitbestimmend ist.

H 2.3 Körperliche Untersuchung

Die körperliche Untersuchung zielt auf den Nachweis von Zeichen einer Atemwegsobstruktion, die im beschwerdefreien Intervall auch fehlen können, ab. Dies sind:

- trockene Nebengeräusche (Giemen, Pfeifen, Brummen) bei der Auskultation, ggf. durch eine forcierte Exspiration zu provozieren;
- verlängertes Exspirium;
- bei schwerer Atemnot (v. a. im Kindesalter): thorakale Einziehungen (v. a. Jugulum, intercostal, epigastrisch);
- bei schwerer Obstruktion: sehr leises Atemgeräusch.

Besonderheiten des Kindesalters
Kinder und Jugendliche mit nicht ausreichend therapiertem Asthma können aufgrund der vermehrt zu leistenden Atemarbeit minderwüchsig und dystroph sein. Thoraxdeformierungen können infolge hochgradiger Überblähung bei schwerem Asthma auftreten. Neben der Erfassung einer normalen Längen- und Gewichtsentwicklung ist insbesondere im Hinblick auf die geeignete Therapieform auch die psychomentale Entwicklung mitzubeurteilen.

Atemfrequenz und Atemzyklus sind altersabhängig und können auf eine bestehende Obstruktion hinweisen. Der Auskultationsbefund im symptomfreien Intervall ist oft unauffällig; nach Aufforderung zu forcierter Exspiration lassen sich aber häufig trockene exspiratorische Nebengeräusche wahrnehmen. Insbesondere im Kleinkindesalter, wenn Lungenfunktionsuntersuchungen noch nicht durchführbar sind, lässt sich durch Auskultation vor und nach Inhalation eines Beta-2-Sympathomimetikums eine Bronchospasmolyse nachweisen.

H 2.4 Objektive Messungen zur Sicherung der Diagnose

Hintergrundinformation/Begründung zu Empfehlung 2-2

Die Lungenfunktionsdiagnostik dient der Sicherung der Diagnose, der differenzialdiagnostischen Abgrenzung zu anderen obstruktiven Atemwegs- und Lungenkrankheiten sowie zur Verlaufs- und Therapiekontrolle. Die Messung der Lungenfunktion ist unverzichtbar, da erstens durch interindividuell unterschiedliche Wahrnehmung der Atemnot oft keine gute Übereinstimmung zwischen Beschwerdegrad und Atemwegsobstruktion besteht [75] und zweitens die körperliche Untersuchung auch bei symptomatischen Patienten oft keine Obstruktionsmerkmale (z. B. Giemen) nachweisen kann. Dabei umfasst die lungenfunktionsanalytische Basisdiagnostik die Messung der Atemwegsobstruktion, ihrer Reversibilität und Variabilität. Um die Diagnose zu bestätigen, muss eine variable, (partiell) reversible und/oder belastungsinduzierte Atemwegsobstruktion nachgewiesen werden. Für den Nachweis sind verschiedene, unterschiedlich aufwändige Methoden geeignet.

Besonderheiten des Kindesalters
Wenn möglich, sollte der Nachweis mit Hilfe von Lungenfunktionsprüfungen erfolgen. Ist eine angemessene Lungenfunktionsdiagnostik, wegen mangelnder Kooperationsfähigkeit (Säuglinge und

© äzq 2009

Kleinkinder, Behinderte) oder mangelnder Kooperationsbereitschaft (Ängstlichkeit, Verweigerungshaltung) nicht möglich, kann auch die klinische Besserung nach medikamentöser Bronchodilatation als Kriterium für die Diagnosestellung herangezogen werden.

Die einzelnen Methoden haben für die Diagnostik des Asthmas unter Berücksichtigung der Versorgungsebenen (hausärztlich tätiger Kinder- und Jugendarzt/pneumologisch-allergologisch qualifizierter Kinder- und Jugendarzt) einen unterschiedlichen Stellenwert.

H 2.4.1 Spirometrie

Hintergrundinformation/Begründung zu Statement 2-3

Die Spirometrie mit Darstellung der vollständigen Fluss-Volumen-(FV)-Kurve ist die Basis der Funktionsdiagnostik [76-78]. Das Verfahren ist mitarbeitsabhängig. Der höchste Wert aus mindestens drei Bestimmungen wird verwendet.

Für die Diagnostik des Asthmas wird der Quotient aus FEV1/VK bestimmt, um eine Erniedrigung der FEV1 durch eine Verkleinerung des Lungenvolumens auszuschließen [78], d. h. eine Obstruktion nachzuweisen. Normalwerte der FEV1 in % der Vitalkapazität VK schließen ein Asthma jedoch nicht aus.

Die Grenze zum Nachweis einer Obstruktion wird vereinfacht mit einem FEV1/VK-Wert < 70 % angegeben. Der Quotient FEV1/VK ist umgekehrt proportional zum Lebensalter. Die Anwendung des Grenzwertes FEV1/VK < 70 % führt somit zu einer leichten Unterschätzung einer Obstruktion bei Patienten im höheren Lebensalter und zu einer Überschätzung bei jüngeren Erwachsenen. Die Angabe eines fixierten Grenzwertes zur Sicherung der Diagnose Obstruktion ist für die praktische Anwendung so vorteilhaft, dass die geringen und bei Verlaufsuntersuchungen meist erkennbaren Abweichungen im höheren wie im jüngeren Erwachsenenalter in Kauf genommen werden können [79].

Mit der FV-Kurve lässt sich eine überwiegende Obstruktion der kleinen Atemwege (MEF50) auch bei normalem PEF (und normaler FEV1) diagnostizieren. Das Ausmaß einer Überblähung ist damit allerdings nicht zu erfassen. Die Qualität der Mitarbeit lässt sich an der Form der FV-Kurve gut ablesen und muss bei der Beurteilung berücksichtigt werden [77]. Die Diagnose nur aufgrund eines einzelnen Messwertes zu stellen, ist nicht zulässig.

Bei der Durchführung der Spirometrie sollen die Empfehlungen der American Thoracic Society [78] und der Deutschen Atemwegsliga [80] beachtet werden.

Besonderheiten des Kindesalters

Die Spirometrie, insbesondere die exspiratorische FV-Kurve, sollte, wenn die notwendige Kooperationsfähigkeit besteht, der Standard des hausärztlich tätigen Kinder- und Jugendarztes sein, um eine Atemwegsobstruktion zu diagnostizieren. Allerdings ist zu beachten, dass bei einem Teil der Kinder mit persistierendem Asthma auch bei „normalen“ Lungenfunktionswerten mit FEV1 > 80 % und MEF50 > 65 % eine eindeutige und behandlungsbedürftige Obstruktion vorliegen kann. So sollte bereits ein konkaver Verlauf des abfallenden Schenkels der Exspirationskurve des FV-Diagramms zu einem Bronchospasmolysetest Anlass geben, um die Obstruktion indirekt nachzuweisen.

Die forcierte Exspiration ist ein stark mitarbeitsabhängiges (artifizielles) Manöver und bei Kleinkindern nur selten einsetzbar. Zudem ist FEV1 kein sinnvoller Parameter bei Kindern vor dem Schulalter: Da jüngere Kinder relativ große Atemwege im Verhältnis zum Lungenvolumen haben und ihre Lungen deshalb in kürzerer Zeit leeren, liegt die Exspirationszeit hier oft deutlich unter einer Sekunde. Die zusätzliche Berechnung von FEV0,5 und FEV0,75 wird daher empfohlen. Selbst wenn die Ausatemzeit länger als eine Sekunde ist, liegt die FEV1/VK bei gesunden Kindern bis zum sechsten Lebensjahr bei 90 %. Die Werte von FEV1/VK können also bei Kindern vor dem Schulalter nicht wie

© äzq 2009

bei älteren üblich zur Beurteilung einer Atemwegsobstruktion verwendet werden. Ein weiteres Problem ist der Mangel an geeigneten Referenzwerten. Eine Extrapolation von Normalwerten, die bei älteren Kindern erhoben wurden, führt bei den jüngeren Kindern zu einer Überschätzung der Lungenfunktion und damit Unterschätzen einer Obstruktion. Eine visuelle Inspektion der FV-Kurve (z. B. Vorliegen einer konkaven Deformierung des abfallenden Schenkels der Exspirationskurve des FV-Diagramms) ist obligat, nicht nur um die Qualität der Messung zu beurteilen, sondern auch um eine mögliche Obstruktion zu erkennen.

Gerade bei Kindern kann bisweilen erst nach Spasmolysetest und/oder Laufbelastung eine Aussage über das Vorliegen einer obstruktiven Ventilationsstörung getroffen werden.

H 2.4.2 Reversibilitätstest

Hintergrundinformation/Begründung zu Empfehlung 2-4

Die Diagnose Asthma ist durch eine (teil-)reversible Obstruktion charakterisiert. Ein akuter Reversibilitätstest mit kurzwirkenden Beta-2-Sympathomimetika (Messung der Lungenfunktion 15-30 Minuten nach Applikation) und/oder ein vierwöchiger Therapieversuch mit inhalativen Glucokortikosteroiden [81; 82] gehören deshalb zur Diagnosestellung des Asthmas, wenn eine Atemwegsobstruktion vorliegt. Eine Zunahme der FEV1 um 15 % bzw. um ≥ 200 ml macht bei Erwachsenen die Diagnose eines Asthmas wahrscheinlich[5]. Der alleinige Nachweis einer (teil-) reversiblen Obstruktion ist in Einzelfällen zur Diagnose eines Asthmas nicht ausreichend [83]. Deshalb sollte bei Patienten unabhängig vom Ergebnis im Reversibilitätstest die Diagnose innerhalb der ersten vier bis sechs Wochen nach Therapiebeginn re-evaluiert werden.

Eine nach „Sollwerten“ normale Lungenfunktion kann sich durch den Reversibilitätstest als obstruktiv verändert erweisen. Eine fehlende Reversibilität in einem einzigen Reversibilitätstest schließt ein Asthma nicht aus [77].

Der Reversibilitätstest mit inhalativen Glucokortikosteroiden kann in einer stabilen Phase der Erkrankung durch eine zweimal tägliche Inhalation einer hohen ICS-Dosis (siehe Tabelle 10 „Tagesdosen verschiedener ICS“) über vier Wochen geprüft werden. Die Kriterien für ein Ansprechen der FEV1 entsprechen denjenigen bei der Applikation von Bronchodilatatoren. Dieser Test kann sowohl im Rahmen der Primärdiagnostik als auch bei allen Patienten durchgeführt werden, bei denen die Abgrenzung zwischen Asthma und COPD problematisch ist.

Alternativ können 30-50 mg Prednisolon-Äquivalent pro Tag oral, bei Kindern gewichtsangepasste Dosis, über max. zehn Tage gegeben werden, mit dann allerdings höherem Risiko kortikoidinduzierter unerwünschter Effekte.

Bei ausschließlicher spirometrischer Diagnostik sollte auch bei einer erniedrigten Vitalkapazität zunächst der Reversibilitätstest durchgeführt werden. Weitaus häufiger als eine echte restriktive Ventilationsstörung ist die überblähungsbedingte Pseudorestriktion: Die Vitalkapazität normalisiert sich nach Bronchospasmolyse. Aufwändigere Funktionstests können so entfallen.

Besonderheiten des Kindesalters

Bei Säuglingen und Kleinkindern mit auskultierbarer Obstruktion sollte die Reversibilität auskultatorisch nach Gabe eines Beta-2-Sympathomimetikums überprüft werden (bei besonderen Fragestellungen weitere Diagnostik, z. B. „Baby-Bodyplethysmographie“).

[5] In anderen Leitlinien (GINA, NHLBI, SIGN) wird als Cut-Off-Wert für die Diagnosestellung durch den Reversibilitätstest eine Zunahme der FEV1 um mind. 12 % (bzw. ≥ 200 ml) genannt entsprechend den American Thoracic Society Kriterien [28]. Die Festlegung auf diese Grenzziehung erfolgte willkürlich für den international akzeptierten Grenzbereich von 12-15 %. In der NVL Asthma wird, entsprechend der Festlegung im DMP Asthma/COPD und den Empfehlungen zur Lungenfunktionsdiagnostik der Deutschen Atemwegsliga, weiterhin ein Cut-Off-Wert von 15 % empfohlen.

© äzq 2009

H.2.4.3 Nachweis der bronchialen Hyperreagibilität

Hintergrundinformation/Begründung zu Empfehlung 2-5

Sofern die Lungenfunktion nicht eingeschränkt ist, aber durch die Anamnese ein Asthma vermutet wird, kann die Diagnose durch den Nachweis einer bronchialen Hyperreagibilität mittels Provokationstest erfolgen [13; 84; 85]. Die Sensitivität der bronchialen Hyperreagibilität bezüglich der Asthmadiagnose ist hoch, die Spezifität ist allerdings gering [84]. Eine Hyperreagibilität kann auch vorliegen bei einer allergischen Rhinitis [86], einer Mukoviszidose [87], Bronchiektasen und einer COPD [88].

Zur Durchführung des Provokationstests stehen unterschiedliche Methoden und Auswerteverfahren zur Verfügung, deren Aussagekraft nicht völlig übereinstimmt:

- unspezifische inhalative Provokation mit Pharmaka (Histamin, Methacholin);
- standardisierte Belastung – besonders im Kindesalter [89-92] – mittels:
  - Laufband,
  - „free-running-test“,
  - Fahrradergometer (weniger geeignet);
- Kaltluftprovokation.

In Provokationen mit Chemikalien wird je nach Verfahren die Dosis oder die Konzentration der Provokationssubstanz bestimmt [84]. Die Ergebnisse der unspezifischen Provokationstests sind methodenabhängig [93]. Bei Probanden mit geringer Hyperreagibilität kann statt der Bestimmung von Schwellendosis oder Schwellenkonzentration (Populationsstudien) auch die Steigung der Dosis-Wirkungskurve genutzt werden [94].

Als Kriterium für einen positiven Test gilt bei einer standardisierten Belastung ein FEV1-Abfall von ≥ 10 % sowie bei einer Inhalation mit Methacholin ein FEV1-Abfall von ≥ 20 % [85].

Besonderheiten des Kindesalters
Für die Praxis des niedergelassenen Kinder- und Jugendarztes ist die standardisierte Laufbelastung die praktikabelste und physiologischste Methode zum Nachweis einer bronchialen Hyperreagibilität. Kinder mit hinweisenden Symptomen sollten einer Laufbelastung unterzogen werden – auch und gerade bei normaler Basislungenfunktion. Optimal eignet sich hierfür ein Laufband, wobei auch ein „free-running-test“ möglich ist. Weniger geeignet ist das Fahrradergometer. Kaltluftprovokation und unspezifische inhalative Provokation sind weitere Nachweismöglichkeiten überempfindlicher Atemwege. Eine spezifische bronchiale Provokation mit Allergenen wird nur bei speziellen Fragestellungen eingesetzt [92].

H 2.4.4 Peak-Flow-Messung

Hintergrundinformation/Begründung zu Statement 2-6

Peak-Expiratory-Flow-Meter sind handliche, tragbare, relativ preisgünstige Geräte und daher ein wichtiges Hilfsmittel zur Einschätzung des Therapieerfolgs und zur Verlaufskontrolle, gegenüber der Spirometrie jedoch hinsichtlich der Diagnostik weniger sensitiv. Die Stärke des PEF besteht darin, dass die Obstruktion im häuslichen Umfeld des Patienten zu jeder Zeit registriert werden kann. Der Nachteil der Methode liegt in seiner starken Mitarbeitsabhängigkeit und Manipulierbarkeit [95] und der fehlenden Beurteilbarkeit peripherer Obstruktionen [78; 96] sowie der Geräteabhängigkeit der Messwerte. Eine sorgfältige Anleitung (Durchführung und Dokumentation) ist notwendig, um Patienten eine reproduzierbare und verlässliche Peak-Flow-Messung zu ermöglichen.

Bei korrekter Messtechnik – nach der Eingewöhnungsphase – kann eine Peak-Flow-Tagesvariabilität von mehr als 20 % als diagnostisch für ein Asthma angesehen werden [97]. Diese 20 % Grenze bezieht sich auf die Durchführung von mindestens vier Messungen pro Tag [98-100]. Die Variabilität

© äzq 2009

des PEF korreliert mit der Hyperreagibilität [101]. Idealerweise sollte der Peak-Flow-Wert unmittelbar nach dem Erwachen am Morgen, wenn die Werte gewöhnlich am niedrigsten sind, und am Abend vor dem Schlafengehen, wenn die Werte gewöhnlich am höchsten sind, gemessen werden.

Berechnung PEF-Variabilität [%]
Formel: (höchster - niedrigster Wert) / höchster Wert x 100 [%]
(Beispiel: höchster PEF = 400 l/min, niedrigster PEF = 300 l/min, PEF-Variabilität = (400 - 300) / 400 x 100 = 25 %)

Ein anderer Parameter zur Beschreibung der täglichen Variabilität des Peak-Flow ist die PEF-Amplitude, also die Differenz zwischen dem jeweils vor Anwendung eines Bronchodilatators am Morgen und am Abend zuvor gemessenen Wert, ausgedrückt als Prozentwert des mittleren täglichen Peak-Flow-Wertes [99].

Berechnung PEF-Amplitude [l/min]
Formel: höchster - niedrigster Wert [l/min]
(Beispiel: höchster PEF = 400 l/min, niedrigster PEF = 300 l/min, Amplitude = 400 l/min - 300 l/min = 100 l/min)

Ein alternativer Parameter stellt den minimalen morgendlichen, vor Anwendung eines Bronchodilatators gemessenen Peak-Flow-Wert über eine Woche in den Mittelpunkt, ausgedrückt als Prozentwert des zuvor ermittelten Bestwerts. Dieser Parameter erfordert lediglich eine tägliche Peak-Flow-Messung, weist eine Korrelation mit Kenngrößen der Überempfindlichkeit der Atemwege auf und ist einfach zu berechnen [97]. Der persönliche Bestwert ist der höchste über zwei bis drei Wochen während einer stabilen Phase der Erkrankung gemessene Peak-Flow [102].

Die Wertigkeit der PEF-Variabilität darf nicht überschätzt werden, da diese nur in lockerer Beziehung zur Schwere der Erkrankung steht [99; 103]. Die Ergebnisse der Peak-Flow-Messungen mit anderen Parametern der Lungenfunktion bei Asthma sind nur schwach korreliert [104]. Normale PEF-Werte schließen ein Asthma nicht aus. Die PEF-Variabilität kann die Testung der bronchialen Hyperreagibilität nicht ersetzen [105]. Die aktuellen Peak-Flow-Messwerte sollten mit anderen Messwerten des Patienten, insbesondere mit den persönlichen Bestwerten verglichen werden.

Besonderheiten des Kindesalters
Bei sehr jungen Kindern ist diese Methode wegen noch nicht ausreichender Kooperationsfähigkeit häufig nicht aussagekräftig, verlässliche Werte sind erst im Schulalter zu erreichen [95]. Hinzu kommt, daß sich die Obstruktion der kleinen Atemwege mehr noch als beim Erwachsenen nicht adäquat abbildet [78; 96].

Auch bei Patienten mit eingeschränkter Compliance (z. B. pubertierenden Jugendlichen) muss im Einzelfall abgewogen werden, ob diese Maßnahme gleich am Anfang eingeführt wird oder ob aus Gründen der Vereinfachung zunächst das Schwergewicht auf die notwendige Therapie gelegt wird. Das PEF-Protokoll liegt deshalb oft zum Zeitpunkt der Erstvorstellung bzw. Diagnosestellung nicht vor, und es ist oft nicht möglich oder sinnvoll, mit dem Einsatz einer wirkenden Therapie zu warten, bis ein zuverlässiges PEF-Protokoll ausgewertet ist.

Die Spirometrie und/oder die Bodyplethysmographie einschließlich Reversibilitätstest (s. o.) sollten bei Kindern und Jugendlichen, die aufgrund ihres Alters dazu in der Lage sind, als Instrumente der Diagnostik bevorzugt werden.

Das Erlernen einer zuverlässigen, technikunabhängigen Selbsteinschätzung (z. B. durch den „Lungendetektiv“) hat eine übergeordnete Bedeutung.

Gilt nur für Erwachsene	Gilt nur für Kinder/Jugendliche	Allgemeine Empfehlungen

H 2.4.5 Weiterführende Diagnostik

Ganzkörperplethysmographie

Die Ganzkörperplethysmographie ist bei Asthma für Patienten mit fraglicher spirometrischer Obstruktion ein wichtiges zusätzliches Verfahren, um das Vorliegen von Atemwegsobstruktion und Überblähung zu prüfen. Auch bei mangelhafter Mitarbeit bei den spirometrischen Untersuchungen, wie z. B. bei schwerem Asthma, ist die Ganzkörperplethysmographie sinnvoll. Sie ist zudem bei Patienten, die bei forcierter Ausatmung einen Asthmaanfall entwickeln, eine alternative Methode, um eine Atemwegsobstruktion nachzuweisen.

Die Ganzkörperplethysmographie erlaubt eine zuverlässige, weitgehend mitarbeitsunabhängige Bestimmung des Atemwegswiderstandes Raw und der funktionellen Residualkapazität bzw. des intrathorakalen Gasvolumens (FRCbox, ITGV). In Kombination mit der Spirometrie können die Totalkapazität und das Residualvolumen bestimmt werden, wodurch eine umfassende Beschreibung der Funktionsstörungen bei Asthma möglich wird.

Der spezifische Atemwegswiderstand sRaw (Raw x ITGV) bzw. dessen Reziprokwert, die spezifische Atemwegsleitfähigkeit sGaw, erfassen gleichzeitig den Grad der Atemwegobstruktion und der Überblähung, so dass diese Parameter besonders für Verlaufsbeobachtungen, z. B. auch im Rahmen von Provokationen, geeignet sind.

Besonderheiten des Kindesalters
Bei Kindern und Jugendlichen liegt nicht selten eine Lungenüberblähung als einziges Merkmal eines Asthmas vor [106]. Daher sollte bei normaler Spirometrie eine Ganzkörperplethysmographie erfolgen, ebenso auch bei unzureichender Mitarbeit bei der Spirometrie.

Bestimmung des Atemwiderstandes mit Oszillations- oder Okklusionsverfahren

Die gerätetechnischen Anforderungen und damit der Investitionsaufwand sind bei der Oszillations- und der Okklusionsmethode (ROSZ und ROCC) niedriger als bei der Ganzkörperplethysmographie.

Vorteile der mit diesen Verfahren bestimmten Atemwiderstände gegenüber der Spirometrie sind die weitgehende Unabhängigkeit der Ergebnisse von der Mitarbeit sowie die Messung bei Ruheatmung. Die absoluten Werte der Parameter ROSZ und ROCC unterliegen starken Schwankungen, die Normwerte sind nicht sicher validiert, aber die typischen Veränderungen nach Laufbelastung und Spasmolyse werden zuverlässig erkennbar [107]. Damit sind diese Methoden der Bestimmung des Atemwiderstandes eine wertvolle und notwendige Ergänzung, wenn eine Ganzkörperplethysmographie nicht zur Verfügung steht. Die Methode bedarf aber eines geschulten und kritischen Anwenders.

Besonderheiten des Kindesalters
Diese Methoden der Bestimmung des Atemwiderstandes sind insbesondere im Kindesalter eine wertvolle und notwendige Ergänzung [107], da hiermit auch Kinder erfasst werden können, die noch nicht in der Lage sind, eine zuverlässige FV-Kurve zu erzeugen. Von Vorteil bei ängstlichen Kindern ist auch, dass das „Einschließen“ in die Kammer entfällt.

Blutgase

Die Bestimmung von Sauerstoff- und Kohlensäurepartialdruck zur Diagnosestellung eines Asthmas ist nicht hilfreich, jedoch in der Differentialdiagnostik bei akuter und chronischer Dyspnoe sowie zur Überwachung im schweren Asthmaanfall notwendig.

Besonderheiten bei Säuglingen und Kleinkindern
Für die Beurteilung der Auswirkungen einer schweren Obstruktion bei Säuglingen und Kleinkindern hat die Bestimmung der Sauerstoffsättigung eine besondere Bedeutung.

© äzq 2009

Labordiagnostik

Eine invitro Labordiagnostik ist bei Asthma im Regelfall nicht notwendig. Bei schwerem Asthma, fehlendem Ansprechen auf die Therapie, häufigen Bronchialinfekten oder bei Lungeninfiltraten muss jedoch aus differentialdiagnostischen Gründen eine ergänzende Labordiagnostik erfolgen (Bestimmung von C-reaktivem Protein, Eosinophilenzahl im Differentialblutbild, Gesamt-IgE, Sputumbakteriologie).

Bildgebung

Eine Röntgenaufnahme der Thoraxorgane in zwei Ebenen ist bei der Erstdiagnostik eines Asthmas sinnvoll, insbesondere bei der Differenzialdiagnose der Symptome Husten, Auswurf und/oder Atemnot; sie ist für die Diagnosestellung des Asthmas jedoch nicht zwingend erforderlich. Eine bildgebende Diagnostik der Thoraxorgane ist darüber hinaus angezeigt bei atypischen Symptomen und diskrepanten Untersuchungsbefunden.

Tabelle 13: Klinische Befunde, welche die Wahrscheinlichkeit beeinflussen, dass episodische respiratorische Symptome durch Asthma verursacht sind [10]

Befunde, welche die Wahrscheinlichkeit einer Asthmadiagnose erhöhen
Mehr als eins der folgenden Symptome: Atemnot, „Wheeze“, Brustenge, v. a. wenn: • Symptome nachts und am frühen Morgen ausgeprägter sind; • Symptome anstrengungsinduziert sind oder bei Allergenexposition oder thermischen Reizen (z. B. kalter Luft) auftreten; • Symptome nach der Einnahme von ASS oder Betablockern auftreten.
Atopieanamnese
Asthma und/oder andere atopische Erkrankung in der Familienanamnese
Ausgedehntes „Wheeze“ bei der Auskultation
Niedrige FEV1 oder PEF ohne andere erkennbare Ursache (wenn möglich sollten ältere oder wiederholt erhobene Befunde berücksichtigt werden)
Periphere Eosinophilie ohne andere erkennbare Ursache
Befunde, welche die Wahrscheinlichkeit einer Asthmadiagnose erniedrigen
Ausgeprägte Schwindelgefühle, Benommenheit, periphere Parästhesien
Chronischer (produktiver oder unproduktiver) Husten, welcher ohne Atemnot oder „Wheeze“ auftritt
Wiederholte unauffällige körperliche Untersuchung des Brustkorbs während symptomatischen Phasen
Unauffällige PEF oder Spirometrie während symptomatischen Phasen[1]
Störung der Stimme
Symptome treten nur in Verbindung mit Erkältungen auf
Langjährige Raucheranamnese (> 20 Packyears)
Herzerkrankung

[1] Die unauffällige Spirometrie während asymptomatischen Phasen schließt eine Asthmadiagnose nicht aus.

© äzq 2009

H 2.5 Allergiediagnostik

Hintergrundinformation/Begründung zu Empfehlung 2-7

Eine allergische Sensibilisierung stellt die häufigste Ursache des Asthmas im Kindes- und Jugendalter dar und ist auch im Erwachsenenalter häufig [74]. Allergene können akute Exazerbationen eines Asthmas verursachen, insbesondere hohe Pollen- und Schimmelpilzkonzentrationen [108-112], so dass die Allergiediagnostik bei einem Asthma in allen Altersgruppen zumindest orientierend erfolgen muss.

H 2.5.1 Allergieanamnese

Die Asthmaanamnese muss eine Allergieanamnese in allen Altersgruppen einschließen. Hierzu sind geeignete Fragebögen zeitsparende Hilfsmittel. Oft genügen wenige Fragen, um die Möglichkeit einer allergischen Verursachung des Asthmas zu erkennen. Hierzu gehören Fragen nach einem Zusammenhang der Symptome mit:

- Jahreszeit;
- Ort;
- Tag-/Nachtrhythmus;
- Sport;
- Allergenexposition (z. B. Haustiere, Hausstaub);
- Arzneimitteln;
- Beruf.

Folgende Begleiterkrankungen können die Diagnose eines allergischen Asthmas wahrscheinlicher machen:

- Neurodermitis;
- Rhinitis und/oder Conjunctivitis („Heuschnupfen“).

Weiter soll eine Familienanamnese bezüglich Allergie und Asthma bei Verwandten ersten Grades erfolgen.

H 2.5.2. Nachweis spezifischer Sensibilisierungen

Eine Allergietestung ist altersunabhängig dann indiziert, wenn anamnestisch der Verdacht auf eine allergische Ursache der Beschwerden besteht.

In eindeutigen Fällen genügen Anamnese und Prickhauttest zur Sicherung der Diagnose. In Mitteleuropa sind nur wenige Allergene als häufige Asthmaursachen einzustufen. Hierzu gehören Pollen von Birke (und mit der Birke kreuzreagierenden Pflanzen: Hasel, Erle, Buche, Eiche, Hainbuche, so genannte Frühblüher) und Gräsern/Roggen, Hausstaubmilben, Katze und Sporen des Schimmelpilzes Alternaria. Individuell können darüber hinaus zahlreiche weitere Allergene von Bedeutung sein, die sich in der Regel aufgrund der Anamnese ergeben.

Die Sensitivität und Spezifität des Pricktests ist nicht geringer als die Bestimmung des spezifischen IgE im Serum. Ein positiver Test darf nicht gleichgesetzt werden mit einer klinischen Relevanz der Sensibilisierung für das Asthma. Die Relevanz muss durch Überprüfung der Anamnese erfolgen. Im Zweifel und bei evtl. therapeutischen Konsequenzen können Provokationstests erfolgen. Die Bestimmung des Gesamt-IgE ist für die Asthmadiagnose nicht wegweisend, kann aber auf Komplikationen des Asthma hinweisen, insbesondere bei Werten > 1.000 kU/l, wie das Churg-Strauss-Syndrom oder die allergische bronchopulmonale Aspergillose.

Besonderheiten im Kindesalter

Da bei der Mehrzahl der Kinder und Jugendlichen Allergene als Triggerfaktoren des Asthmas eine Rolle spielen, gehört eine altersentsprechende allergologische Diagnostik zum Basisprogramm. Im

© äzq 2009

Vorschulalter ist nur eine begrenzte Anzahl von Allergenen als Triggerfaktor für ein Asthma verantwortlich. Am häufigsten finden sich die Allergene der Hausstaubmilbe, Allergene von Katze und Hund, gefolgt von Gräsern und Frühblühern. Seltener sind Allergene wie Schimmelpilze sowie Nahrungsmittel wie Hühnereiweiß, Milcheiweiß sowie Soja und Weizen verantwortlich.

H 2.5.3. Spezifische Provokationstests

Eine spezifische bronchiale Provokation ist zur Diagnose eines Asthmas im Allgemeinen nicht notwendig. Bei dem Verdacht auf ein berufliches Asthma werden jedoch im Rahmen gutachterlicher Untersuchungen inhalative Provokationstests mit Allergenextrakten oder arbeitsplatzbezogene Provokationstests gefordert [113; 114]. Nasale Provokationen können in Kombination mit Anamnese und Hauttest bronchiale Provokationen bei jeweils positiven Resultaten ersetzen, jedoch lässt sich bei negativen nasalen Provokationstests ein berufliches Asthma nicht ausschließen [115].

Zur Indikationsstellung einer spezifischen Immuntherapie ist bei Sensibilisierung durch Frühblüher oder Gräser meist der Zusammenhang zwischen Pollenflug und Beschwerden ausreichend. Im Zweifel, insbesondere bei Sensibilisierung gegen eine Vielzahl von inhalativen Allergenen, sollten nasale Provokationstests erfolgen.

Bei Patienten mit persistierendem Asthma, die gegen Hausstaubmilbenallergen sensibilisiert sind, muss die Diagnose vor Einleitung einer spezifischen Immuntherapie abgesichert werden. Eine nasale Provokation kann richtungsweisend sein.

Bronchiale Provokationstests setzen allergologische Kenntnisse und wegen – insbesondere bei fehlerhafter Methodik – möglicher lebensbedrohlicher Komplikationen Erfahrungen in der Notfallbehandlung zwingend voraus.

Besonderheiten im Kindesalter
Im Kindesalter werden nasale Provokationen von pneumologisch-allergologisch qualifizierten Kinder- und Jugendärzten mit pneumologischem Schwerpunkt bzw. Zusatzweiterbildung durchgeführt. Nur selten ist im Kindesalter eine spezifische bronchiale Provokation notwendig, die aufgrund einer möglichen Spätreaktion in Kliniken durchgeführt werden muss.

H 2.6 Berücksichtigung von Erkrankungen der oberen Atemwege

Erkrankungen der oberen und unteren Atemwege können sich gegenseitig beeinflussen, was insbesondere für die Interaktion zwischen allergischer Rhinitis und Asthma bronchiale zutrifft [116-119]. Untersuchungen haben weiter gezeigt, dass Asthma-Patienten in bis zu 80 % der Fälle chronische Nasennebenhöhlenentzündungen aufweisen [120; 121].

Eine Polyposis der Nase und der Nasennebenhöhlen ist eine besondere Ausprägungsform der chronischen Rhinosinusitis. Etwa 7 % der Patienten mit Asthma leiden an Nasenpolypen mit einer Prävalenz von 13 % bei „nicht-allergischem“ Asthma [122; 123]. Bei der ASS-Intoleranz ist eine Polyposis der Nase in Verbindung mit Asthma bronchiale in 36 -96 % der Fälle beschrieben [124-130].

Anhand von Daten einer Studie mit 2.500 Patienten wurde nachgewiesen, dass die chronische Rhinosinusitis mit und ohne Polyposis der Nase und Nasennebenhöhlen und die allergische Rhinitis an der Entstehung und Unterhaltung chronischer Erkrankungen wie der COPD und dem Asthma eine wesentliche Rolle spielen [131]. Mehrere Untersuchungen zeigen zudem, dass die operative und konservative Behandlung der chronischen Rhinosinusitis und der allergischen Rhinitis bei Asthmapatienten die Symptome bessert, die Lungenfunktion günstig beeinflusst, den Bedarf an notwendigen Medikamenten reduziert und das Risiko für notfallmäßige Klinikaufnahmen vermindert [132-137].

© äzq 2009

Daher sind die genannten Erkrankungen der oberen Atemwege in der Diagnostik und Therapie, bei Maßnahmen der tertiären Prävention und der Rehabilitation sowie im Rahmen einer koordinierten Versorgung von Menschen mit Asthma zu berücksichtigen.

H 2.7 Asthma bei älteren Patienten

Bei älteren Patienten wird die Diagnose eines Asthmas oft nicht gestellt oder übersehen [138], obwohl prinzipiell Menschen jeden Alters neu an einem Asthma erkranken können [139]. Die in diesem Alter häufigen Komorbiditäten mit ähnlichen Beschwerden wie Linksherzinsuffizienz oder COPD sowie die geringere Symptomwahrnehmung bzw. die Akzeptanz von Dyspnoe als normale Alterserscheinung erschweren zudem oft die Diagnose. Dabei nimmt zwar die Wahrscheinlichkeit der Erstdiagnose Asthma mit zunehmendem Alter ab, und die Wahrscheinlichkeit von Lungenschäden durch Zigarettenrauchen oder Exposition gegenüber anderen inhalierbaren Umweltschadstoffen zu. Dennoch ist ein undiagnostiziertes Asthma eine nicht seltene und vor allem behandelbare Ursache von Atembeschwerden bei älteren Menschen, der noch zu wenig Aufmerksamkeit geschenkt wird [38; 39; 140]. Im Zweifel ist insbesondere zur Klärung der Differenzialdiagnose Asthma ⇔ COPD [141] ein Behandlungsversuch mit inhalativen oder, falls erforderlich, oralen Glucocorticosteroiden sinnvoll. Hier gilt, dass eine Verbesserung der FEV1 bzw. eine Verbesserung der Peak-Flow-Werte von mehr als 15 % zusammen mit einer symptomatischen Verbesserung und einem reduzierten Bedarf an Bronchodilatatoren Asthma als zumindest Mitursache der chronischen Atembeschwerden wahrscheinlich machen.

H 2.8 Klassifikation des Asthma

H 2.8.1 Schweregradeinteilung

Hintergrundinformation/Begründung zu Statement 2-8

Bisher wurde das Asthma anhand von Symptomen, des Ausmaßes der Atemwegsobstruktion sowie der Variabilität der Lungenfunktion in vier Schweregrade eingeteilt (siehe Abbildung 3 und Abbildung 4). Die Schweregradeinteilung ist sinnvoll bei der Erstbeurteilung eines Patienten mit Asthma. Bei medikamentös behandelten Patienten gehen in die Schwere eines Asthmas neben dem Schweregrad der zugrunde liegenden Erkrankung auch das Ansprechen auf die Therapie ein. Die Schweregrade werden außerdem beeinflusst von Faktoren wie Jahreszeit und Lebenssituation des Patienten und können damit im Verlauf der Erkrankung variieren. Deshalb ist die Schweregradeinteilung zur Steuerung der Therapie weniger geeignet als eine kontinuierliche Beurteilung der Kontrolle der Erkrankung anhand des Beschwerdebildes und seiner Ausprägung.

© ärzq 2009

Klassifikation der Asthmaschweregrade (Erwachsene)		
Die Anwesenheit eines der Symptome reicht aus, um einen Patienten in die entsprechende Kategorie einzuordnen.		
Schweregrad	**Kennzeichen vor Behandlung**	
	Symptomatik	**Lungenfunktion**
IV schwergradig persistierend	• anhaltende tägliche Symptome; • häufige Exazerbation; • häufig nächtliche Symptome; • Einschränkung der körperlichen Aktivität.	• FEV1 ≤ 60 % des Sollwertes; • oder PEF ≤ 60 % PBW; • PEF-Tagesvariabilität > 30 %.
III mittelgradig persistierend	• täglich Symptome; • nächtliche Symptome > 1 x/Woche; • Beeinträchtigung von körperlicher Aktivität und Schlaf bei Exazerbationen; • täglicher Bedarf an inhalativen kurzwirkenden Beta-2-Sympathomimetika.	• FEV1 > 60 % - < 80 % des Sollwertes; • PEF 60-80 % PBW; • PEF-Tagesvariabilität > 30 %.
II geringgradig persistierend	• 1 x/Woche < Symptome am Tag < 1x/Tag; • nächtliche Symptomatik > 2x/Monat; • Beeinträchtigung von körperlicher Aktivität und Schlaf bei Exazerbationen.	• FEV1 ≥ 80 % des Sollwertes; • PEF ≥ 80 % PBW; • PEF-Tagesvariabilität 20-30 %.
I intermittierend	• intermittiernde Symptome am Tage (< 1 x/Woche); • kurze Exazerbationen (von einigen Stunden bis zu einigen Tagen); • nächtliche Asthmasymptome ≤ 2 x/Monat.	• FEV1 ≥ 80 % des Sollwertes; • PEF ≥ 80 % PBW; • PEF-Tagesvariabilität < 20 %.

Abbildung 3: Klassifikation der Asthmaschweregrade (Erwachsene) [13]

© ärzq 2009

Klassifikation der Asthmaschweregrade (Kinder und Jugendliche)		
Schweregrad	**Kennzeichen vor Behandlung**	
	Symptomatik	**Lungenfunktion**[d]
IV schwergradig persistierend[b]	• Anhaltende tägliche Symptome, häufig auch nächtlich.	• FEV1 < 60 % des Sollwertes oder • PEF < 60 % PBW; • PEF-Tagesvariabilität > 30 %.
III mittelgradig persistierend[b]	• An mehreren Tagen/Wochen und auch nächtliche Symptome.	• Auch im Intervall obstruktiv; • FEV1 < 80 % des Sollwertes und/oder • MEF25-75 bzw. MEF50 < 65 %; • PEF-Tagesvariabilität > 30 %.
II geringgradig persistierend[b] (episodisch symptomatisches Asthma)	• Intervall zwischen Episoden < 2 Monate.	Nur episodisch obstruktiv, Lungenfunktion dann pathologisch: • FEV1 < 80 % des Sollwertes und/oder • MEF25-75 bzw. MEF50 < 65 %; • PEF-Tagesvariabilität 20-30 %. Lungenfunktion im Intervall meist noch o. path. B.: • FEV1 > 80 % des Sollwertes und/oder • MEF25-75 bzw. MEF50 > 65 %; • PEF-Tagesvariabilität < 20 %.
I intermittierend (intermittierende, rezidivierende, bronchiale Obstruktion)[a]	• Intermittierend Husten; • leichte Atemnot; • symptomfreies Intervall > 2 Monate.	Nur intermittierend obstruktiv Lungenfunktion oft noch normal: • FEV1 > 80 % des Sollwertes; • MEF25-75 bzw. MEF50 > 65 %; • PEF-Tagesvariabilität < 20 %; • im Intervall o. path. B.

a Chronische Entzündung und Vorliegen einer Überempfindlichkeit der Bronchialschleimhaut nicht obligat. Somit definitionsgemäß dann noch kein Asthma. Z. B. Auftreten der obstruktiven Ventilationsstörung bei Säuglingen und Kleinkindern infektgetriggert vor allem in der kalten Jahreszeit und bei Schulkindern nach sporadischem Allergenkontakt (z. B. Tierhaarallergie).
b Von einer bronchialen Überempfindlichkeit auch im symptomfreien Intervall ist bei den Schweregraden II, III u. IV auszugehen.
c z. B. bei alltäglicher körperlicher Belastung.
d Individuelle Maximalwerte sind zu berücksichtigen. Ggf. Überblähung beachten (FRC > 120 % des Sollwertes). Lungenfunktion im Säuglings- und Kleinkindesalter nur in Spezialeinrichtungen messbar.

Abbildung 4: Klassifikation der Asthmaschweregrade (Kinder und Jugendliche) [13]

© äzq 2009

H 2.8.2 Asthmakontrolle

Siehe auch Kapitel H 3 „Therapie“, Abschnitt H 3.2 „Pharmakotherapie“.

Hintergrundinformation/Begründung zu Empfehlung 2-10 und Statement 2-9

Im Vergleich zur bisherigen Einteilung des Asthmas nach Schweregraden ist die Beurteilung der Asthmakontrolle für die langfristige Verlaufskontrolle und als Grundlage der Therapie(-anpassungen) geeigneter. Sie beruht auf klinisch leicht zu erfassenden Parametern (siehe Tabelle 8).

Es werden drei Grade der Asthmakontrolle definiert:

- kontrolliertes Asthma;
- teilweise kontrolliertes Asthma;
- unkontrolliertes Asthma.

Jeder Patient kann zu einem definierten Zeitpunkt nach dem Grad der Asthmakontrolle beurteilt werden. Die Grade sollen als Entscheidungshilfe dienen, ob eine Anpassung der Therapie notwendig ist.

Die Definitionen des Status der Asthmakontrolle (kontrolliert, teilweise kontrolliert, unkontrolliert) beruhen auf einer konsentierten Expertenmeinung [142; 143]. Trotz der eindeutigen Fokussierung aktueller Leitlinien auf das Erreichen und Erhalten einer Kontrolle der Erkrankung liegen bislang noch keine prospektiven kontrollierten Prüfungen zur klinischen Relevanz der Asthmakontrolle oder zur Stabilität einer einmal erzielten Asthmakontrolle vor. In dieser Situation ist eine post hoc Analyse der Gaining Optimal Asthma controL (GOAL)-Studie [144] hilfreich, die die Korrelation zwischen dem Grad und der langfristigen Stabilität der erzielten Asthmakontrolle untersucht. Diese Analyse zeigt eindeutig, dass bei durch die Therapie gut bzw. vollständig kontrollierten Patienten eine zumindest gute Asthmakontrolle im Median für weitere drei bzw. sechs Monate aufrecht erhalten werden konnte. Das Konzept der Asthmakontrolle trägt also über die aktuelle klinische Situation des Patienten hinaus. Ein gut kontrolliertes Asthma erlaubt also nicht nur eine Aussage über den Status des Patienten zum Zeitpunkt der klinischen Untersuchung, sondern auch Aussagen über die künftige klinische Kontrolle bzw. das potentielle Risiko eines Verlustes der Asthmakontrolle [145].

Anmerkung zur Bestimmung des Grades der Asthmakontrolle bei Kindern /Jugendlichen

Die in der NVL Asthma 2. Auflage dargestellte Tabelle zur Einstufung des Grades der Asthmakontrolle bei Kindern und Jugendlichen unterscheidet sich bei zwei Einstufungskriterien von der Originalversion in der GINA-Leitlinie [11]. Im Gegensatz zur GINA-Leitlinie wird *„irgendein“* Vorhandensein von *Symptomen tagsüber* bzw. *„irgendein“ Einsatz einer Bedarfs-/Notfallmedikation* in einer beliebigen Woche bereits als Hinweis für ein teilweise kontrolliertes Asthma gewertet (während in der GINA-Leitlinie die bis zu zweimal in der Woche auftretende Asthmasymptomatik bzw. der bis zu zweimal in der Woche notwendige Einsatz von Bedarfsmedikation noch als kontrolliertes Asthma erfasst wird und damit die gleiche Einstufung wie bei den Erwachsenen erfolgt).

Diese leichte Abwandlung der GINA-Einteilung wird von den NVL-Autoren dadurch begründet, dass die GINA-Leitlinie einen internationalen Geltungsbereich mit teilweise anderen sozio-ökonomischen und Versorgungsstandards als Deutschland aufweist.

© äzq 2009

H 2.9 Monitoring

H 2.9.1 Monitoring der Symptomatik

Die Symptomatik wird zunehmend als Verlaufsparameter genutzt, in Ergänzung oder sogar anstelle der objektiven Parameter, da es sich gezeigt hat, dass zwischen den Messwerten der Lungenfunktion und der klinischen Symptomatik bzw. der Früherkennung von Exazerbationen keine enge Beziehung besteht (s. o). Bei jeder Verlaufskontrolle sollen folgende vier Kriterien der Asthmakontrolle (siehe Tabelle 8) erfragt werden:

- Asthmasymptome tagsüber (Atemnot, Brustenge, Husten mit und ohne Auswurf, pfeifende Atemgeräusche);
- nächtliches Erwachen aufgrund von Symptomen;
- Häufigkeit des Einsatzes einer Bedarfsmedikation;
- Umfang der Einschränkung von Aktivitäten im Alltag (inkl. Sport) aufgrund von Symptomen.

Grundsätzlich sollten sich die Angaben auf eine beliebige Woche innerhalb der letzen vier Wochen beziehen, unter der Annahme, dass mit fortschreitender Zeit die detaillierte Erinnerung des Patienten an seine Symptome abnimmt. Auch die Angaben in den validierten Fragebögen Asthma Control Test [146] und Asthma Therapy Assessment Questionnaire [147] zur Einschätzung der Asthmakontrolle beziehen sich auf den Zeitraum der letzten vier Wochen.

Der Patient soll geschult werden, zu lernen, wie er bei sich selbst Symptomkonstellationen erkennen kann, die auf eine unzureichende Asthmakontrolle und damit eine notwendige Anpassung der Therapie hinweisen. Ein wertvolles Hilfsmittel hierfür stellt ein schriftlicher Therapie- und Notfallplan dar (siehe auch Kapitel H 6.1 „Patientenschulung“), der auf dem Monitoring von Symptomen, Peak-Flow-Werten, und dem Einsatz der Notfallmedikation basiert.

H 2.9.2 Monitoring von Asthma Exazerbationen

Bei jeder Verlaufskontrolle soll die Häufigkeit des Auftretens von Asthmaexazerbationen im Intervall seit der letzten Kontrolle als Bestandteil der Erhebung des Grades der Asthmakontrolle eruiert werden. Eine Exazerbation ist definiert als eine Episode mit markanter Zunahme von Atemnot, Husten, pfeifenden Atemgeräuschen und/oder Brustenge, die mit einem Abfall der Lungenfunktion einhergeht und bei der ohne den Einsatz einer Bedarfsmedikation (SABA oder oralen Corticosteroide) Alltagsaktivitäten nicht durchgeführt werden können [12].

Es sollten Häufigkeit, Geschwindigkeit des Auftretens, Schwere und Auslöser der Exazerbationen erfragt werden. Die Häufigkeit aufgetretener Exazerbationen, insbesondere im vergangenen Jahr, ist der stärkste Prädiktor für zukünftige schwere Asthmaanfälle, die mit dem Aufsuchen der Notfallambulanz sowie stationärer Aufnahme verbunden sind [148-151].

H 2.9.3 Monitoring der Pharmakotherapie: Therapieadhärenz, Inhalationstechnik, Nebenwirkungen

Bei jeder Verlaufskontrolle sollte die Therapieadhärenz orientierend eruiert sowie nach möglichen Nebenwirkungen der medikamentösen Therapie gefragt werden.

Die Inhalationstechnik sollte bei der Ersteinstellung zumindest zweimal in höchstens vierwöchigem Abstand kontrolliert werden, im Verlauf mindestens einmal jährlich. Treten Handhabungsfehler auf, sollte eine engmaschige Kontrolle (innerhalb von vier Wochen) vorgenommen werden. Eine engmaschige Kontrolle soll auch bei jedem Wechsel des Inhalationssystems erfolgen (siehe auch Kapitel 5 „Inhalationssysteme“ und Kapitel 14 „Versorgungsmanagement und Schnittstellen“).

© äzq 2009

Es ist wichtig, dass der behandelnde Arzt insbesondere bei unzureichender Asthmakontrolle die Therapieadhärenz und Inhalationstechnik überprüft.

Beispielfragen zur Therapieadhärenz/Nebenwirkungen [12][6]:

- Wie oft nehmen Sie Ihre Medikamente ein?
- Welche Dosis nehmen Sie jedes Mal ein?
- Ist die Einnahme regelmäßig erfolgt oder gab es Lücken? Wurden Medikamente abgesetzt?
- Haben Sie andere Medikamente eingenommen?
- Haben Sie irgendwelche Probleme aufgrund Ihrer Asthmamedikamente (Zittern, Nervosität, schlechten Geschmack im Mund, Husten, gastrointestinale Beschwerden, Heiserkeit, Hautveränderungen usw.)?

H 2.9.4 Monitoring der Lungenfunktion

Spirometrie
Die Spirometrie ist sowohl zur Diagnostik als auch zur Verlaufsbeurteilung des Asthmas geeignet. Messungen in regelmäßigen Abständen, abhängig vom Grad der Asthmakontrolle und von Änderungen der medikamentösen Therapie, bilden das Ansprechen der Erkrankung auf die Langzeitbehandlung verlässlich ab [13].

PEF
Nach ausführlicher, strukturierter Schulung ist das Peak-Flow-Monitoring zur Verlaufskontrolle des Asthmas geeignet [152], insbesondere auch für das rechtzeitige Erkennen einer drohenden Verschlechterung [153-155]. Der Stellenwert des Peak-Flow-Monitorings im Vergleich zur Erfassung der Symptomatik der Patienten ist bei asthmakranken Erwachsenen und Kindern umstritten [156-158]. Bei Patienten mit herabgesetzter Empfindung von Asthmasymptomen hat die Peak-Flow-Messung dennoch einen hohen Stellenwert.

Die regelmäßige Peak-Flow-Messung ist besonders zu empfehlen für Patienten mit schwerem Asthma, für Patienten mit mangelnder Selbsteinschätzung der Schwere der Erkrankung und für Patienten mit zurückliegender Hospitalisierung wegen Asthma. Auch Patienten, die nicht zu einer langfristigen regelmäßigen Erfassung des Peak-Flows bereit sind, sollte im Rahmen der Diagnostik, zur Identifizierung möglicher Triggerfaktoren, bei Exazerbationen und bei Therapieänderungen zu einer zumindest kurzfristigen Peak-Flow-Überwachung geraten werden. Schließlich sind Peak-Flow-Messungen auch ein wertvolles Hilfsmittel zur Verifizierung eines Berufsasthmas. In diesem Fall sollte der Peak-Flow mehrmals täglich an Werktagen zu Hause und am Arbeitsplatz sowie zu Hause auch an arbeitsfreien Tagen gemessen werden, um die Auswirkungen der beruflichen Tätigkeit und des individuellen Arbeitsplatzes auf die Bronchialobstruktion abzubilden [113].

Das PEF-Protokoll dient zur Verbesserung der Selbsteinschätzung des Patienten. Den PEF als einzigen Lungenfunktionstest einzusetzen ist aber, auch auf der hausärztlichen Ebene, nicht ausreichend.

Tests zur bronchialen Hyperreagibilität
Die Verfahren können auch zur Verlaufsbeobachtung eingesetzt werden; es ist gezeigt worden, dass die therapeutischen Resultate durch den Einsatz von Hyperreagibilitätstests im Vergleich zu Lungenfunktionstests bei Kindern und Erwachsenen wesentlich verbessert werden können [159; 160].

[6] Diese Beispielfragen wurden noch nicht auf Reliabilität und Validität hin überprüft.

© äzq 2009

H 2.9.5 Monitoring der Lebensqualität

Die Verbesserung der asthmabezogenen Lebensqualität ist eines der grundlegenden Ziele der Asthmabehandlung. Um dieses subjektive Gesundheitserleben wissenschaftlich abbilden zu können, wurde das Konzept der gesundheitsbezogenen Lebensqualität entwickelt („health related quality of life“ oder kurz „Quality of life“), welches körperliche, emotionale, mentale, soziale und verhaltensbezogene Komponenten des Befindens und der Funktionsfähigkeit aus Sicht der Patienten umfasst. Psychometrische Instrumente, zumeist in Form von Lebensqualitätsfragebögen, ermöglichen die quantitative Bestimmung der Lebensqualität, auch krankheitsspezifisch für Asthmapatienten. Obwohl ihre Reliabilität (präzise, wiederholbar) und Validität (messen tatsächlich, was sie sollen) wissenschaftlich gut gesichert ist, erlangten QoL-Fragebögen bislang in der klinischen Routine keine breitere Anwendung. Lebensqualitätsfragebögen werden heute routinemäßig vor allem in klinischen Studien sowie als Instrumente der Qualitätssicherung, z. B. innerhalb der Rehabilitation oder im Rahmen der integrierten Versorgung, angewandt.

Hierbei sind generelle („generische“) gesundheitsbezogene Lebensqualitätsinstrumente wie Short Form 36-Item Questionnaire (SF-36) [161; 162], Quality of Well-Being Scale (QWBS) und Sickness Impact Profile (SIP) [163] von asthmaspezifischen („krankheitsspezifischen“) Lebensqualitätsfragebögen zu unterscheiden (siehe Tabelle 14).

Für die Lebensqualitätsforschung bei Asthma und für den Nachweis der Wirksamkeit von asthmabehandelnden Medikamenten hat sich international der Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ) bewährt. Er liegt auch in einer deutschen Version vor. Ein weiterer krankheitsspezifischer Lebensqualitätsfragebogen ist der Saint George´s Respiratory Questionnaire (SGRQ), der in Deutschland u. a. im Rahmen der Qualitätssicherung häufig angewandt wird. Er kann sowohl für Asthmapatienten als auch für COPD-Patienten angewendet werden; da er allerdings primär für COPD-Patienten entwickelt wurde ist er besser für COPD geeignet als für Asthma. Auch er liegt in einer autorisierten und evaluierten deutschen Übersetzung vor [164] und erlaubt eine Graduierung der Effekte [165; 166].

Tabelle 14: Messinstrumente für krankheitsbezogene Lebensqualität beim Asthma (unvollständige Beispielliste; Übersicht bei [167])

Indikation	LQ-Instrument	Literatur
Asthma	• Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ) • Standardised Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ(S)) • Mini Asthma Quality of Life Questionnaire (MiniAQLQ) • Acute Asthma Quality of Life Questionnaire (Acute AQLQ)	[168] [169] [170] [171]
Asthma	• Living with Asthma Questionnaire (LAQ): (deutsche Übersetzung = Fragebogen zur Lebensqualität bei Asthma (FLA))	[172; 173]
Asthma	• Asthma Life Quality (ALQ)	[174; 175]
Asthma bei Kindern	• Paediatric Asthma Quality of Life Questionnaire (PAQLQ)	[176]
Asthma und COPD	• Saint George´s Respiratory Questionnaire (SGRQ)	[177]

© äzq 2009

H 2.9.6 Monitoring der Asthmakontrolle durch die Bestimmung nichtinvasiver Marker der asthmatischen Entzündung

Eine Vielzahl nicht oder nur wenig invasiv zu gewinnender Parameter der Atemwegsentzündung (z. B. Stickoxid (NO) [178] und Kohlenmonoxid [179] als Bestandteile des Atemexhalats, zytologische Analyse des induzierten Sputums, Atemkondensat) wurden bezüglich ihrer Eignung zum Monitoring der asthmatischen Entzündung untersucht.

Es besteht keine klare Korrelation zwischen Symptomkontrolle, Variabilität der Atemwegsobstruktion und dem Ausmaß der eosinophilen Atemwegsentzündung [180; 181]. Zwei klinische Studien haben bisher bestätigt, dass ein auf die Minimierung eosinophiler Granulozyten im induzierten Sputum abzielender Therapiealgorithmus einem klassischen Managementansatz auf der Grundlage von Symptomen und Lungenfunktion überlegen ist [182; 183]. Eine Sputumeosinophilie und eine erhöhte NO-Konzentration im Exhalat sind mit einer kortikosteroidresponsiven asthmatischen Entzündung korreliert [184-187]. Möglicherweise ist das exhalierte Stickoxid sensitiver als die FEV1 bezüglich der Atemwegsinflammation [188]. Ob die zusätzliche Bestimmung des exhalierten NO zur Verlaufsbeurteilung der asthmatischen Entzündung, zur Beurteilung der Asthmakontrolle und zur Steuerung der medikamentösen Therapie einen Stellenwert hat, kann derzeit noch nicht schlüssig beantwortet werden [189-191].

Bei speziellen Fragestellungen und in spezialisierten Einrichtungen durchgeführt, kann diese Diagnostik als Ergänzung der Lungenfunktionsprüfung für die Verlaufskontrolle und zur Beurteilung des Therapieansprechens eingesetzt werden. Das exhalierte Stickoxid kann möglicherweise auch im frühen Kindesalter, in dem zuverlässige Lungenfunktionsmessungen nicht möglich sind, für Differentialdiagnose und Therapieansprechen hilfreich sein [192].

H 2.9.7 Frequenz der Untersuchungen

Auf eine Festlegung genauer Frequenzen für durchzuführende Untersuchungen wird bewusst verzichtet. Sie ergeben sich aus dem Krankheitsverlauf. Hier soll nicht durch starre Schemata in die Verantwortung des Arztes für das Notwendige eingegriffen werden. Nach Therapieanpassungen sollten Asthmakontrolle und mögliche Nebenwirkungen engmaschiger kontrolliert werden (siehe auch Kapitel H 3 „Therapie“).

© äzq 2009

H 3. Therapie

(mod. nach [10-12])

H 3.1 Therapieziele

Folgende Therapieziele sind in Abhängigkeit von Alter und Begleiterkrankungen des Patienten anzustreben:

- Vermeidung von:
  - akuten und chronischen Krankheitserscheinungen (z. B. Symptome, Asthmaanfälle),
  - einer krankheitsbedingten Beeinträchtigung der physischen, psychischen und geistigen Entwicklung,
  - einer krankheitsbedingten Beeinträchtigung der körperlichen und sozialen Aktivitäten im Alltag,
  - Komplikationen und Folgeschäden,
  - unerwünschten Wirkungen der Therapie;
- Normalisierung bzw. Anstreben der bestmöglichen Lungenfunktion und Reduktion der bronchialen Hyperreagibilität;
- Verbesserung der gesundheits- und asthmabezogenen Lebensqualität;
- Reduktion der asthmabedingten Letalität.

Die Asthmabehandlung besteht aus der Pharmakotherapie und den nichtmedikamentösen Maßnahmen. Es ist hervorzuheben, dass die medikamentöse Therapie regelmäßig durch die nichtmedikamentösen Therapiemaßnahmen zu ergänzen ist (siehe Kapitel 6 „Nichtmedikamentöse Maßnahmen“).

Eine leitlinien-gerechte Asthmatherapie stellt durch Prävention von Symptomen und Exazerbationen eine bestmögliche Asthmakontrolle sicher [144] und verhindert Komplikationen und Spätfolgen der Erkrankung (z. B. Wachstumsverzögerungen bei Kindern) [193-196].

Dagegen ist eine medikamentöse Therapie von Risikopopulationen nicht in der Lage, die Entstehung einer Asthmaerkrankung zu verhindern oder den Schweregrad und den natürlichen Verlauf einer Asthmaerkrankung günstig zu beeinflussen [196-201].

H 3.2 Pharmakotherapie

Das Ziel der Pharmakotherapie besteht in der Suppression der asthmatischen Entzündung und in der Verminderung der bronchialen Hyperreagibilität und der Atemwegsobstruktion. Die Medikamente werden in Bedarfstherapeutika zur symptomatischen Therapie und in Langzeittherapeutika (siehe Tabelle 9) unterteilt.

Hintergrundinformation/Begründung zu Empfehlung 3-1

Die inhalative Applikation ist vorteilhaft, da so mit geringen Wirkstoffmengen hohe topische Konzentrationen im Bronchialsystem erzielt werden können, systemische (Neben-) Wirkungen hingegen weitgehend vermieden werden können. Daher ist bei Vorliegen mehrerer Darreichungsformen eines Medikaments in der Regel die inhalative Applikation zu bevorzugen. Orale Medikamente sind nur indiziert bei unzureichender Wirkung inhalativer Präparate bzw. dann, wenn ein Patient ein Inhalationsmanöver nicht durchführen kann, z. B. infolge neurologisch bedingter Koordinationsstörungen.

Gilt nur für Erwachsene	Gilt nur für Kinder/Jugendliche	Allgemeine Empfehlungen

© äzq 2009

H 3.2.1 Orientierung der aktuellen Therapie an der Asthmakontrolle

Siehe auch Kapitel 2 „Diagnostik und Monitoring – Klassifikation des Asthmas“, H 2.8.1 Schweregradeinteilung und H 2.8.2 Asthmakontrolle.

Hintergrundinformation/Begründung zu Empfehlung 3-17

Die Behandlung richtet sich nach der jeweiligen Asthmakontrolle. Es werden drei Grade der Asthmakontrolle definiert:

- kontrolliertes Asthma;
- teilweise kontrolliertes Asthma;
- unkontrolliertes Asthma.

Asthmakontrolle wird als das Ausmaß der Besserung oder Elimination von Asthmamanifestationen durch die Therapie definiert. Im Vergleich zur bisherigen Einteilung des Asthmas nur nach Schweregraden ist die Beurteilung der Asthmakontrolle unabhängig von der aktuellen Langzeittherapie des Patienten. Die Bestimmung der Asthmakontrolle beruht auf klinisch leicht zu erfassenden Parametern und ist als Systematik zudem praxisbezogener als eine Einteilung nach Schweregrad.

Der **Asthmaschweregrad** wiederum wird durch die intrinsische Aktivität der Asthmaerkrankung und den beim individuellen Patienten vorliegenden Asthmaphänotyp, sowie durch den Umfang und die Intensität der zur Asthmakontrolle erforderlichen Therapie definiert. So kann es sich bei einem schweren Asthma sowohl um eine unter intensiver Asthmatherapie kontrollierte Erkrankung als auch um eine trotz hochdosierter Therapie unkontrollierte Erkrankung handeln [142; 143; 202]. Beim therapienaiven Patienten kann man jedoch auch einen Asthmaschweregrad bestimmen. Gerade dort ist er wichtig, um die Initialtherapie festzulegen.

Jeder Patient kann zu einem definierten Zeitpunkt nach dem Grad der Asthmakontrolle beurteilt werden. Die Grade sollen als Entscheidungshilfe dienen, ob eine Anpassung der Therapie indiziert ist (siehe Algorithmus 2). Damit wird dem dynamischen Verlauf und der Variabilität der Erkrankung und deren Beeinflussung durch die Behandlung Rechnung getragen.

Das Ziel der Asthmatherapie besteht darin, den Status eines kontrollierten Asthmas zu erreichen und aufrechtzuerhalten. Durch die Beurteilung nach dem Grad der Kontrolle wird gleichzeitig auch das Therapieziel definiert (siehe Abbildung 1 und Abbildung 2).

Zum Erreichen der Asthmakontrolle werden fünf verschiedene Therapiestufen festgelegt, welche wiederum verschiedene Therapieoptionen beinhalten (siehe Abbildung 1 und Abbildung 2).

Die Orientierung des Asthmamanagements an Parametern der Asthmakontrolle ist ein wichtiger Schritt hin zu einem optimierten Umgang mit dieser Erkrankung [143]. Dies gilt um so mehr, als dieses Konzept offensichtlich auch Bedeutung über die aktuelle Asthmakontrolle hinaus hat, weil Hinweise dafür bestehen, dass die Stabilität der Kontrolle Auskunft zu den möglichen Risiken in der Zukunft gibt [145].

Wichtig für den behandelnden Arzt ist die wiederholte Beurteilung der Asthmakontrolle und die Auswahl der Managementstrategien, die das erzielte gute Therapieergebnis im Verlauf erhalten. Hier bieten sich neben den zur Definition der Asthmakontrolle eingeführten Parametern (Symptome am Tag und in der Nacht, Einschränkungen bei Aktivitäten des täglichen Lebens, Bedarfsmedikation, Exazerbationen) validierte Fragebögen an. Wichtig ist ebenso, den wiederholt dokumentierten klinischen Benefit einer langfristigen Erhaltungstherapie bei Änderungen der Erhaltungstherapie (≥ 3 Monate) zu betonen. Schließlich ist bedeutsam, dass die Kontrolle eines Asthmas eine gute Korrelation mit der Lebensqualität der Patienten aufweist, so dass sich die Kontrolle der Erkrankung auch subjektiv für den Patienten in einer besseren asthmabezogenen Lebensqualität widerspiegelt [203].

Gilt nur für Erwachsene	Gilt nur für Kinder/Jugendliche	Allgemeine Empfehlungen

© äzq 2009

H 3.2.2 Stufentherapie

Hintergrundinformation/Begründung zu Statements 3-2 und 3-3: gesamter Abschnitt

Begründung zum DEGAM-Minderheitsvotum zum Übergangsbereich zwischen dem Stufenschema „Erwachsene“ und dem für „Kinder und Jugendliche“: siehe Anhang 1.

In diesem Abschnitt beziehen sich alle Evidenzgrade auf die SIGN-Klassifizierung.

Stufe 1 bis 5: Bedarfstherapie

Die inhalativen raschwirkenden (= rascher Wirkungseintritt) und kurzwirkenden (= kurze Wirkdauer) Beta-2-Sympathomimetika Fenoterol, Salbutamol und Terbutalin wirken schneller und/oder haben weniger Nebenwirkungen als andere kurzwirkende Bronchodilatatoren [10-12; 204; 205]. **Diese Präparate sind bei allen symptomatischen Patienten mit Asthma Mittel der Wahl für die Bedarfstherapie.** Die bei einer regelmäßigen Inhalation dieser Präparate selten auftretenden unerwünschten Effekte bis hin zu Todesfällen [206] sind für die Applikation nur im Bedarfsfall in den vorgeschlagenen Dosierungen nicht zu erwarten.

Auch das langwirkende Beta-2-Sympathomimetikum Formoterol kann aufgrund seines raschen Wirkeintritts prinzipiell als Bedarfstherapeutikum eingesetzt werden [207]. Formoterol hat einen ähnlich schnellen Wirkungseintritt und eine vergleichbar gute Wirkung wie die kurzwirkenden Beta-2-Sympathomimetika [208-212]. Allerdings ist von einer Monotherapie mit langwirkenden Beta-2-Sympathomimetika prinzipiell dringend abzuraten [213; 214] (zur Erläuterung siehe den Abschnitt „Risiken von LABA“ weiter unten). **Wegen der potentiellen Risiken soll Formoterol daher zur Bedarfstherapie nur bei Patienten mit gleichzeitiger Therapie mit einem inhalativen Glucokortikoid in freier oder fester Kombination - *d.h. nur bei Patienten in den Therapiestufen 2 bis 5* - eingesetzt werden** [215].

Um den raschen Wirkeintritt für verschiedene Beta-2-Sympathomimetika darzustellen, werden die kurz- und raschwirkenden Beta-2-Sympathomimetika Fenoterol, Salbutamol und Terbutalin sowie das lang- aber zugleich auch raschwirkende Formoterol als RABA (rapid-acting beta-2-agonists = raschwirkende Beta-2-Sympathomimetika) bezeichnet. Diese Nomenklatur wird bereits in weiteren nationalen und internationalen Leitlinien verwendet [11; 13; 14].

Bei Kindern und Jugendlichen kann als Bedarfstherapie der zweiten Wahl die Anwendung von inhalativem Ipratropiumbromid empfohlen werden, wenn Beta-2-Sympathomimetika nicht toleriert werden. Gegebenenfalls kann Ipratropiumbromid zusätzlich zu Beta-2-Sympathomimetika als Bedarfstherapie eingesetzt werden, wenn eine schwere Bronchialobstruktion vorliegt oder bei der Behandlung von Säuglingen und Kleinkindern unter zwei Jahren.

Tabelle 15: Evidenz zur Therapie bei intermittierendem Asthma

Wirkstoffe: Bronchodilatatoren	Lit.	EG[1] > 12 J	EG 5-12 J	EG < 5 J
Inhalative kurzwirkende Beta-2-Sympathomimetika	[204]	*1++*	*1+*	*4*
Inhalatives Ipratropiumbromid	[216]	*1+*	*1++*	

[1] EG > n: Evidenzgrad für Studien, die die Altersgruppe > 12 Jahre/5-12 Jahre/< 5 Jahre betreffen.

© äzq 2009

Dosierung:
Es existiert keine konsistente Evidenz bezüglich Nutzen bzw. Schaden einer regelmäßigen Anwendung (4 x/Tag) im Vergleich zur Applikation nach Bedarf [217; 218]. Aus diesem Grund wird für alle Altersgruppen die Bedarfstherapie empfohlen, sofern der individuelle Patient nicht von der regelmäßigen Anwendung profitiert *(SIGN Evidenzgrad 1++)*.

Das Asthma eines Patienten gilt als nur noch teilweise kontrolliert, wenn öfter als zweimal pro Woche ein Bedarfsmedikament inhaliert wird [11; 12]. In diesem Fall sollte erwogen werden, eine Langzeittherapie zu beginnen bzw. diese zu intensivieren.

Stufe 2: Beginn einer Langzeittherapie bei persistierendem Asthma

Die zusätzliche Langzeittherapie bei persistierendem Asthma (**Stufen 2-5**) zielt auf Symptomlinderung, Vermeidung von Asthmaanfällen und Verbesserung der Lungenfunktion bei möglichst geringen Nebenwirkungen der Medikation.

Inhalative Corticosteroide

Hintergrundinformation/Begründung zu Empfehlung 3-4 und Empfehlung 3-5

Inhalative Corticosteroide sind Mittel der ersten Wahl für die Asthmalangzeittherapie (zusätzlich zu der Bedarfstherapie mit inhalativen raschwirkenden Beta-2-Sympathomimetika).

Im vorliegenden Kapitel beziehen sich alle Dosierungsangaben zu inhalativen Corticosteroiden (ICS) auf Beclometason – appliziert mittels Dosieraerosol (pMDI).

Zu den Dosisbereichen anderer Substanzen (z. B. Fluticason und Mometason) und Zubereitungen siehe Tabelle 10 „Tagesdosen verschiedener ICS“.

Tabelle 16: Evidenz zur ICS-Therapie bei persistierendem Asthma

Wirkstoffe	Kommentare	Lit.	EG[1] > 12 J	EG 5-12 J	EG < 5 J
Inhalative Cortico-steroide (ICS)	ICS sind die wirksamsten Substanzen im Rahmen der Langzeittherapie bei Erwachsenen und Kindern. Es gibt zunehmend Daten, die zeigen, dass ICS im empfohlenen Dosisbereich auch für jüngere Kinder und Kleinkinder ein gutes Sicherheits- und Wirksamkeitsprofil aufweisen [219-222].	[219-225]	*1++*	*1++*	*1++*

[1] EG > n: Evidenzgrad für Studien, die die Altersgruppe > 12 Jahre/5-12 Jahre/< 5 Jahre betreffen.

© äzq 2009

Dosierung von ICS:

- Die Indikation und Dosierung der Langzeittherapie mit ICS orientieren sich am klinischen Befund (Kontrollgrad der Erkrankung bzw. Kriterien der Kontrolle).
- Dabei sollte – insbesondere auch wegen des Nebenwirkungsrisikos (siehe Kapitel 4 „Wirkstoffe“) – mit der niedrigsten noch wirksamen Dosierung begonnen werden. Die Ergebnisse einer Metaanalyse zur Frage der optimalen Anfangsdosis von ICS bei erwachsenen Asthmapatienten mit Indikation zur Langzeittherapie legen eine Anfangsdosis von 400 µg täglich – d.h. eine niedrige ICS-Tagesdosis nach der NVL Asthma[7] – nahe [226]. Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied in der Wirksamkeit zwischen dieser Tagesdosis und dem Beginn einer Langzeittherapie mit einer 800 µg – d. h. nach der NVL Asthma mittleren – Dosis mit anschließender Dosisreduktion. Bei der „start high, step down“ Therapiestrategie besteht die Gefahr, dass Patienten durch eine doch längerfristige Einnahme einer hohen ICS-Tagesdosis unnötig hohen ICS-Dosen exponiert werden. Die Schlussfolgerung der Metaanalyse deckt sich mit den Ergebnissen von ICS-Dosis/Wirkungsstudien, die eine relativ flache Beziehung zwischen ICS-Dosis und -Wirkung auf die meisten Parameter der Asthmakontrolle zeigen [227-232]. Mit steigenden ICS-Dosen ist aufgrund der flachen Dosis/Wirkungskurve der Zuwachs an antiasthmatischen Wirkungen relativ gering ausgeprägt, während das Risiko für unerwünschte Arzneimittelwirkungen deutlich steigt [226; 233; 234]. Allerdings scheint es eine erhebliche Variabilität zwischen Asthmapatienten bezüglich ihrer Reaktion auf ICS zu geben, d.h. dass manche Patienten einen größeren klinischen Nutzen mit höheren Dosen erzielen, während andere Patienten bei niedrigeren Dosen bereits die maximale Wirksamkeit erreichen [233]. Es gilt daher, bei jedem Patienten die minimale zur Asthmakontrolle effektive Dosis zu ermitteln.

  Dosis/Wirkungsstudien mit ICS bei Kindern (> 5 J) weisen ebenfalls eine markante und rapide Verbesserung von Symptomen und Lungenfunktion bei niedrigen ICS-Dosen auf [194; 224; 235-239]. Geringgradiges Asthma ist bei der Mehrzahl der Patienten mit einer solchen Dosis gut zu kontrollieren [194]; allerdings benötigen manche Patienten mittlere ICS-Dosen um eine optimale Asthmakontrolle und einen ausreichenden Schutz vor anstrengungsinduziertem Asthma zu erreichen. Hohe ICS-Dosen werden nur von einer kleinen Anzahl von Patienten benötigt [238; 239].

  Bisher unbehandelte Patienten mit den Kriterien eines teilweise kontrollierten Asthmas, die kein mittel- bis schwergradiges Asthma aufweisen, sollten daher vorzugsweise zunächst mit niedrig-dosierten ICS (Therapiestufe 2) behandelt werden.

  Bei bisher unbehandelten Patienten mit den Kriterien eines unkontrollierten und mittel- bis schwergradigen Asthmas sollte die Langzeittherapie entsprechend des höheren Schweregrads mindestens auf Therapiestufe 3 begonnen werden[8]. Diese Empfehlung beruht hautpsächlich auf einen Expertenkonsens, da hierzu keine direkten Belege aus Studien vorhanden sind. Ein zuletzt im Jahr 2004 aktualisierter Cochrane Review verglich die Wirksamkeit der Einleitung einer Langzeitkombinationstherapie von ICS plus LABA mit der Einleitung einer Langzeitmonotherapie mit ICS (identische ICS-Dosis wie bei der Kombinationstherapie) bei erwachsenen steroidnaiven Patienten mit gering- bis mittelgradiger Atemwegsobstruktion [240]. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Rate von Exazerbationen und dem Einsatz von Bedarfsmedikation. Die Lungenfunktion sowie Anzahl der symptomfreien Tage verbesserte sich bei der Kombinationstherapie, und das Sicherheitsprofil schien vergleichbar. Die Autoren

[7] In der genannten Untersuchung [226] wurde zur Einstufung der ICS-Dosen in niedrige, mittlere und hohe Dosen und zur anschließenden Analyse die Klassifikation der BTS/SIGN Leitlinie [10] verwendet, die von der NVL Asthma und der GINA Leitlinie [11] leicht abweicht.

[8] Bei der Entscheidung, auf welcher Therapiestufe die Langzeittherapie initiiert werden soll, müssen auch die individuelle Symptomatik und die Umstände des Patienten berücksichtigt werden. Beispielsweise profitieren Patienten mit mittel- oder schwergradigem Asthma, deren Schlaf oder Alltagsaktivitäten regelmäßig beeinträchtigt sind, oft von einer kurzzeitigen Behandlung mit oralen Corticosteroiden, um schneller die Asthmakontrolle zu erreichen. Das Ansprechen auf die Therapie ist in allen Fällen unbedingt zu überprüfen.

© äzq 2009

schlussfolgern, dass die Evidenz nicht ausreichend sei, um eine Kombinationstherapie als First-Line Therapie im Vergleich zu einer ICS-Monotherapie zu empfehlen.

Bei Kindern und Jugendlichen sind die Aspekte im Abschnitt „Einsetzen der Therapieoptionen in Stufe 3 bei Kindern und Jugendlichen“ sowie im Kasten „Überblick zu Besonderheiten der medikamentösen Langzeittherapie bei Kindern und Jugendlichen im Vergleich zu Erwachsenen“ zu beachten.

- Zu Behandlungsbeginn sollte die Applikation inhalativer Glucokortikoide im Allgemeinen zweimal pro Tag erfolgen, ausgenommen Ciclesonid, welches einmal am Tag verabreicht wird.

Therapiesicherheit von ICS bei Kindern und Jugendlichen:

Die ICS-Applikation in einer Dosierung von 400 µg/Tag Budesonid/Beclometason bzw. 200 µg Fluticason/Beclometason feindispers und mehr kann mit systemischen Nebenwirkungen verbunden sein, wie z. B. Wachstumsstörungen [241] und NNR-Insuffizienz.

Aus diesen Gründen sollten bei Kindern unter ICS-Langzeittherapie folgende Maßnahmen berücksichtigt werden:

- Einstellung auf die niedrigste wirksame ICS-Dosierung;
- regelmäßige Kontrollen der Körpergröße;
- bei Verdacht auf NNR-Insuffizienz Ausschlussdiagnostik bzw. Behandlung.

Leukotrienrezeptorantagonist – (nachrangige) Therapiealternative für die Monotherapie in Stufe 2

Hintergrundinformation/Begründung zu Statement 3-6

Als Mittel der zweiten Wahl kann in **Stufe 2** bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen der Leukotrienrezeptorantagonist Montelukast verabreicht werden. Der Einsatz von Montelukast als Monotherapie des Asthmas ist ab einem Alter von 15 Jahren nicht zugelassen. Entsprechend internationalen Leitlinien kann die Monotherapie mit Montelukast bei Erwachsenen erwogen werden, wenn die Patienten nicht in der Lage sind, Corticosteroide zu inhalieren, oder wenn inakzeptable Nebenwirkungen auftreten.

Gemäß der aktuellen Zulassung ist die Monotherapie mit Montelukast im Alter zwischen zwei und 14 Jahren indiziert, wenn die Kinder nicht in der Lage sind, Corticosteroide zu inhalieren oder Nebenwirkungen auftreten, wie z. B. ein erheblich verzögertes Längenwachstum, die gegen den Einsatz von ICS sprechen. Auch wenn Eltern ICS wegen Bedenken über die Einnahme von Steroiden ablehnen, kann eine Monotherapie mit Montelukast in Betracht gezogen werden.

© äzq 2009

Tabelle 17: Evidenz zu Montelukast als Monotherapie

Wirkstoffe	Kommentare	Lit.	EG[1] > 12 J	EG 5-12 J	EG < 5 J
Leukotrien-rezeptor-antagonisten (Montelukast)	Als Medikation im Rahmen der Langzeittherapie geeignet (mit antiinflammatorischer Wirkung). Klinisch wirksam, aber weniger als die ICS-Monotherapie in niedriger (Erwachsene) bzw. mittlerer (Kinder/ Jugendliche) Dosierung.	[242-263]	*1++*	*1++*	*1++*

[1] EG > n: Evidenzgrad für Studien, die die Altersgruppe > 12 Jahre/5-12 Jahre/< 5 Jahre betreffen.

Stufe 3-4: Erhöhung der ICS-Dosis bzw. zusätzliche Medikamentenoptionen für die Langzeittherapie (zusätzlich zu ICS)

Ein Teil der Asthmapatienten wird möglicherweise auf **Stufe 2** nicht ausreichend kontrolliert sein. Vor dem Übergang zu **Stufe 3** sollen Therapieadhärenz, Inhalationstechnik sowie ggf. Diagnose kontrolliert und überprüft werden, ob eine persistierende Exposition gegenüber Schadstoffen, Allergenen und weiteren aggravierenden Faktoren besteht.

Erhöhung der ICS-Dosis von niedrig- auf mitteldosiert

Erwachsene:

Hintergrundinformation/Begründung zu Empfehlung 3-7

Der Großteil der vorliegenden Untersuchungen zeigt keine wesentlichen Unterschiede zwischen einer Kombinationstherapie von ICS und LABA und einer höherdosierten[9] ICS-Therapie bezüglich des Auftretens schwerer Exazerbationen, während die Kombinationstherapie bei anderen Asthmakontroll-parametern eine Überlegenheit aufweist [264-266]. In der GOAL-Studie mit 3.421 Patienten mit unkontrolliertem Asthma erreichten von denjenigen Patienten, die eine Dosiseskalation mit ICS erhielten, 59 % eine gute und 28 % ein vollständige Asthmakontrolle [144]. Obwohl der Nutzen einer Erhöhung der ICS-Dosis hinsichtlich der Erhaltung der Symptomkontrolle durch die Literatur generell bestätigt wird, weist die Kombinationstherapie von LABA und niedrig-dosierten ICS in Studien diesbezüglich insgesamt konsistentere Ergebnisse auf (siehe Abschnitt *Nutzen der Kombination von ICS und LABA bei Erwachsenen).* Aufgrund der vorhandenen Sicherheitsdaten zur Anwendung von LABA (siehe die Abschnitte *Risiken von LABA ff.*) empfiehlt jedoch die Mehrheit des NVL Asthma-Expertenkreises[10], bei erwachsenen Patienten, bei denen eine Intensivierung der medikamentösen Langzeittherapie von der Stufe 2 auf die Stufe 3 indiziert ist, die Optionen „ICS niedrig-dosiert plus LABA“ und „mitteldosierte ICS-Monotherapie“ als gleichwertig zu betrachten. Im individuellen Patientenfall sollte die Entscheidung für die eine oder andere Therapieoption anhand der Abwägung des gewünschten therapeutischen Outcomes (Symptomkontrolle, Vorbeugung von Exazerbationen) im Vergleich zu den potentiellen unerwünschten Arzneimittelwirkungen (z.B. höheres Risiko von letalen Exazerbationen bei LABA, Risiko von Corticosteroidnebenwirkungen) erfolgen.

[9] Im Vergleich zur Kombinationstherapie.
[10] Mit Ausnahme der Deutschen Atemwegsliga und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin.

© äzq 2009

Kinder und Jugendliche:

Ein systematischer Review aus dem Jahr 2004 untersuchte bei Kindern und Jugendlichen im Alter von vier bis 16 Jahren die Dosis/Wirkungskurve bei Fluticason bezüglich der Verbesserung der Lungenfunktion und der Symptomkontrolle [267]. Demnach scheint die Dosis/Wirkungskurve ihr Plateau bereits bei einer niedrigen Dosis zu erreichen, wobei Patienten mit schwerem Asthma möglicherweise einen zusätzlichen Effekt bis in den hohen Dosisbereich hinein aufweisen. Eine große prospektive Studie zu Budesonid bei Kindern im Alter von vier bis acht Jahren zeigte einen ähnlichen Nutzen bezüglich der Symptomkontrolle beim Vergleich von niedrigen und hohen Dosen [268]. Diese Studien untersuchten jedoch nicht, ob diejenigen Patienten, die bei einer niedrigen ICS-Dosis keine ausreichende Asthmakontrolle hatten, nach einer Dosiserhöhung eine Verbesserung aufwiesen – wie bei erwachsenen Patienten gezeigt wurde. Die Erhöhung einer niedrigen ICS-Dosis könnte v.a. bei Kindern mit schwerem Asthma einen Nutzen in Bezug auf Symptomkontrolle und Auftreten von Exazerbationen haben.

Hinzufügen eines weiteren Medikaments

Bisher konnte kein exakter ICS-Dosisschwellenwert festgelegt werden, ab dem die Gabe zusätzlicher Wirkstoffe notwendig wird. Die Indikation zur Ergänzung der ICS-Langzeittherapie durch weitere Medikation wird deshalb klinisch gestellt. Orientierung bieten Studien, in denen die zusätzliche Therapie bei ICS-Dosen von täglich 200 bis 1000 µg (bei Erwachsenen) bzw. bis zu 400 µg (bei Kindern) begonnen wurde [269-272] *(> 12 J: SIGN Evidenzgrad 1++ | 5-12 J: SIGN Evidenzgrad 1+).*

Zusätzliche Medikamentenoptionen – Empfehlungen und Evidenzlage

Die aus Studien abgeleiteten Ergebnisse zu zusätzlichen Medikamentenoptionen werden in Tabelle 18 dargestellt.

Hintergrundinformation/Begründung zu Empfehlungen 3-7, 3-8, 3-9 und 3-10

Diese zusätzlichen Medikamentenoptionen können bei Erwachsenen (Schulkindern), die mit ICS in einer Dosierung zwischen 200 und 800 µg/Tag (Schulkinder: 400 µg/Tag) unzureichend eingestellt sind, eine hilfreiche Ergänzung der ICS-Therapie sein [10]:

Tabelle 18: Evidenz zu zusätzlichen Medikamentenoptionen (für die Kombination mit ICS) für Stufen 3 und 4

Wirkstoffe	Kommentare	Lit.	EG[1] > 12 J	EG 5-12 J	EG < 5 J
Langwirkende Beta-2-Sympathomimetika	Mittel der ersten Wahl für die add-on Therapie in Stufe 3 und 4 bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab dem Schulalter. Verbesserung der Lungenfunktion und Symptome und Reduzierung von Asthmaanfällen. *(siehe auch die unteren ausführlichen Abschnitte zur Kombinationstherapie mit LABA)*	[144; 264-266; 272-274]	*1++*	*1++*	

Gilt nur für Erwachsene	Gilt nur für Kinder/Jugendliche	Allgemeine Empfehlungen

Wirkstoffe	Kommentare	Lit.	EG[1] > 12 J	EG 5-12 J	EG < 5 J
Leukotrien-rezeptor-antagonisten	Mittel der ersten Wahl für die zusätzliche Therapie in Stufe 3 und 4 bei Kleinkindern und im Säuglingsalter. Bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab Schulalter erst als nachrangige Zusatzoption empfohlen. *(siehe auch den Abschnitt „Nutzen und Risiken von LTRA als add-on Therapie“ und den Kasten „Überblick zu Besonderheiten der medikamentösen Langzeittherapie bei Kindern und Jugendlichen im Vergleich zu Erwachsenen“)*	[263; 275-280]	*1++*	*1+*	*1+*
Theophyllin	Bei Erwachsenen erst als nachrangige Zusatzoption empfohlen. Geringe Verbesserung der Lungenfunktion; der klinische Nutzen ist fraglich. Es treten relativ häufig Nebenwirkungen auf. Plasmakonzentrationbestimmung erforderlich. Bei Schulkindern und Jugendlichen wird Retard-Theophyllin erst in Stufe 5 empfohlen (siehe dort).	[271; 281-283]	*1+*	*1-*	

[1] EG > n: Evidenzgrad für Studien, die die Altersgruppe > 12 Jahre/5-12 Jahre/< 5 Jahre betreffen.

Hinweis: Falls in der Therapiestufe 3 die zusätzliche Behandlung mit einem LABA zur niedrig-dosierten ICS-Therapie gewählt wurde, und nur eine geringe, aber unzureichende Wirkung eintritt, sollte eher die Therapie auf Stufe 4 erhöht werden anstatt das LABA wieder abzusetzen, d.h. das LABA sollte weiter gegeben und zusätzlich die ICS-Dosierung gesteigert werden.

Hintergrundinformation/Begründung zu Empfehlungen 3-7, 3-9, 3-13 und Statement 3-12

Nutzen der Kombination von ICS und LABA bei Erwachsenen

Eine Metaanalyse hat die klinische Wirksamkeit einer Erhaltungstherapie mit einer Kombination langwirkender Beta-2-Sympathomimetika und inhalativer Kortikoide im Vergleich zu verschiedenen Strategien einer Erhaltungstherapie mit inhalativen Kortikoiden untersucht. Im Einzelnen wurden eine Weiterbehandlung mit einer identischen ICS-Dosis, eine Weiterbehandlung mit einer höheren ICS-Dosis und eine erstmalige Behandlung bei kortikoidnaiven Patienten mit einer ICS-Dosis, die der ICS-Dosis in der Interventionsgruppe ICS+LABA glich, untersucht. Dabei zeigte sich, dass die additive Therapie mit einem LABA unter Beibehaltung der ICS-Dosis das Exazerbationsrisiko signifikant

© äzq 2009

reduzierte (number needed to treat = 18). Als einzige signifikante Nebenwirkung der LABA-Therapie fiel ein erhöhtes Tremorrisiko auf (number needed to harm = 21-74) [264].

In dieselbe Richtung weist eine Analyse von 66 klinischen Studien mit insgesamt 20.966 Patienten. Die vom Hersteller des langwirkenden Beta-2-Sympathomimetikums Salmeterol durchgeführten Studien untersuchten die additive Therapie mit Salmeterol im Vergleich zur Monotherapie mit inhalativen Kortikoiden. Obwohl die quantitative Bestimmung der Risiken durch eine nur geringe Zahl von Todesfällen und schweren Asthmaexazerbationen limitiert ist, bestätigt auch diese Analyse, dass die zusätzliche Therapie mit einem langwirkenden Beta-2-Sympathomimetikum bei Patienten unter Therapie mit inhalativen Kortikoiden das Risiko schwerer Exazerbationen senkt und das Risiko einer asthmabedingten Hospitalisierung, einer asthmabedingten Intubation oder einer asthmabedingten Mortalität nicht negativ beeinflusst [273]. Allerdings könnte die ungewöhnlich geringe Anzahl von Todesfällen und schweren Exazerbationen auf besondere Charakteristika des untersuchten Patientenkollektivs hindeuten.

Der größte klinische Vorteil für erwachsene Asthmapatienten zeigt sich in den Studien, wenn bei mangelnder Asthmakontrolle unter inhalativen Kortikoiden ein langwirkendes Beta-2-Sympathomimetikum additiv zu einer gleichbleibenden ICS-Dosis verordnet wird. Diese Strategie ist einer Erhöhung der Dosis des inhalativen Kortikoids überlegen, d. h. viele erwachsene Patienten profitieren eher von einem zusätzlichen Medikament, hier einem langwirkenden Beta-Mimetikum, als von der Erhöhung einer niedrigdosierten ICS-Gabe (d. h. 200-400 µg/Tag).

Risiken von LABA (alle Altersgruppen)

Hintergrundinformation/Begründung zu Statement 3-12 und Empfehlung 3-13 (gilt für die folgenden drei Abschnitte)

Inhalative langwirkende Beta-2-Sympathomimetika sollen nicht ohne ICS angewandt werden [284].

Seit Jahrzehnten werden die Gefahren der Behandlung des Asthma bronchiale mit Beta-2-Sympathomimetika diskutiert. Nachdem in früheren Jahren eine erhöhte Sterblichkeit von Menschen mit Asthma unter der Inhalation von Fenoterol und Salbutamol beobachtet wurde [206], wurden auch für das langwirkende Salmeterol vermehrt Todesfälle beobachtet. In der Salmeterol Nationwide Surveillance Study (SNS) wurden 25.180 Asthmatiker im Alter von ≥12 Jahren über 16 Wochen entweder mit Salmeterol oder mit Salbutamol behandelt. Dabei fand sich eine Zunahme der Anzahl von Respirations- und Asthma-bezogenen Todesfällen in der mit Salmeterol behandelten Gruppe (n=12 von 16.787 Patienten) verglichen mit der Salbutamol-Gruppe (n=2 von 8.393 Patienten), entsprechend einem relativen Risiko von 3, p=0,105 [285].

Aufgrund dieser Ergebnisse wurde in den USA die sog. SMART-Studie (Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial)[11] initiiert [213]. Hierbei handelt es sich um eine 28 Wochen lange multizentrische (6.163 Studienzentren) Sicherheitsstudie, in der randomisiert Salmeterol mit Placebo bei 26.355 Asthmatikern im Alter von >12 Jahren verglichen wurde. Die übrige Therapie wurde beibehalten. Basierend auf einer Interims-Analyse und hier besonders infolge der Ergebnisse in der Subgruppe der Afro-Amerikaner (Anstieg der asthmabedingten Todesfälle um den Faktor 7,26) und infolge der Schwierigkeiten bei der Studienrekrutierung wurde die Studie vorzeitig beendet. Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Salmeterolgruppe vs. der Plazebogruppe im Auftreten des primären Endpunkts „Tod infolge einer respiratorischen Ursache oder lebensbedrohliche Zwischenfälle“ (50 vs. 36; Relatives Risiko 1,40; 95% Vertrauensintervall (0,91; 2,14)). Für die sekundären Endpunkte „Tod infolge einer respiratorischen Ursache“, „Asthmabezogene Todesfälle“ und „Asthmabezogene Todesfälle oder lebensbedrohliche Zwischenfälle“ gab es nur geringe, aber

[11] Das Akronym SMART wird auch für das auf Seite 108 beschriebene SMART-Konzept (= Single inhaler Maintenance and Reliever Therapy-Konzept) verwendet.

© äzq 2009

statistisch signifikante Zunahmen in der Salmeterolgruppe. Für den Endpunkt „Asthmabezogene Todesfälle“ sind die Ergebnisse in der untenstehenden Abbildung differenziert dargestellt.

Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial
SMART Ergebnisse
[Nelson et al., Chest 2006, 129: 15-26]

Patienten	Asthma-bezogene Todesfälle Salmeterol	Asthma-bezogene Todesfälle Plazebo	Relatives Risiko mit 95 % - Vertrauens-intervall	Risikodifferenz pro 1.000 Patienten* mit 95 %-Vertrauensintervall
Alle	13 (0,10 %)	3 (0,02 %)	4,37 (1,25; 15,34)	0,8 (0,3; 1,3)
N=13.176 Salmeterol; n=13.179 Plazebo				
Kaukasier	6 (0,07 %)	1 (0,01 %)	5,82 (0,70; 48,37)	0,6 (0,1; 1,0)
N = 9.281 Salmeterol; n = 9.361 Plazebo				
Afro-Amerikaner	7 (0,31 %)	1 (0,04 %)	7,26 (0,89; 58,94)	2,7 (0,8; 4,6)
N = 2.366 Salmeterol; n = 2.319 Plazebo				

*Zahl der zusätzlichen Asthma-bedingten Todesfälle bei Behandlung mit Salmeterol

Abbildung 5: Ergebnisse der SMART-Studie zu Risiken von LABA [213]

Da in SMART die Studienteilnehmer nur bei Studieneinschluss zu einer bestehenden ICS-Therapie befragt wurden, kann die Studie keine Aussage darüber treffen, ob eine zusätzliche Gabe von inhalativen Corticosteroiden einen protektiven Effekt hinsichtlich der Asthmaletalität aufweist.

Metaanalysen zur Langzeittherapie mit Salmeterol im Vergleich zu Placebo bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ergaben, dass die Letalität durch den Einsatz von Salmeterol in der Langzeittherapie gegenüber derjenigen unter Placebo nicht signifikant gesteigert wird, und gegenüber dem regelmäßigen Einsatz von Salbutamol nicht erhöht ist [286]. Ein weiterer Cochrane Review untersuchte bei Asthmapatienten jeglichen Alters das Risikoprofil des Einsatzes von Salmeterol in Kombination mit inhalativen Corticosteroiden im Vergleich zur Monotherapie mit ICS in gleicher Dosis. Hier ergab die Kombinationstherapie im Vergleich zur ICS-Monotherapie eine geringe, nicht signifikante Zunahme von Asthmatodesfällen [287].

Für das langwirkende Beta-2-Sympathomimetikum Formoterol wurde für den regelmäßigen Einsatz in der Langzeittherapie gegenüber Plazebo eine statistisch nicht signifikante Zunahme der Letalität festgestellt [288], auch bei zusätzlicher Gabe von inhalativen Corticosteroiden [289]. Eine eindeutige Evidenz für schwerwiegende unerwünschte Effekte von Formoterol, angesichts der geringen Zahl eines einzigen Asthmatodesfalls bezogen auf eine Langzeittherapie mit Formoterol über mehr als 3.000 Patientenjahre, fand sich nicht [289]. In einer weiteren Metaanalyse, in der das Auftreten von Asthmatodesfällen im Zusammenhang mit der Applikation von Formoterol (mit oder ohne ICS) bei insgesamt über 68.000 Studienpatienten untersucht wurde, fanden sich in der Formoterolgruppe 0,34 Asthmatodesfälle pro 1.000 Patientenjahre gegenüber 0,22 Asthmatodesfällen pro 1.000 Patientenjahre in der Nichtformoterolgruppe [290]. Dieser Unterschied ist nicht signifikant; allerdings war die statistische Power der Analyse nicht ausreichend, um eine erhöhte Mortalität in Verbindung mit der Anwendung von Formoterol auszuschließen.

© äzq 2009

Bewertung durch die Food and Drug Administration (FDA)

Nach mehrjähriger Diskussion hat die Food and Drug Administration (FDA) der USA eine abschließende Bewertung zur Sicherheit der Arzneimitteltherapie mit LABA publiziert. Diese Bewertung beruht auf den oben aufgeführten Ergebnissen der SNS [285], von SMART [213] und auf einer durch die FDA selbst durchgeführten Meta-Analyse [291]. In der FDA-Meta-Analyse wurden 110 Studien mit 60.954 Patienten berücksichtigt. Bewertet wurden die Daten zu Salmeterol, Formoterol, und den fixen Kombinationen Salmeterol/Fluticason und Formoterol/Budesonid. Für den zusammengesetzten Endpunkt "Asthma-bezogenen Tod, Intubation oder Hospitalisation" sind die Ergebnisse in der nachfolgenden Abbildung dargestellt.

FDA Meta-Analyse

Kramer, N Engl J Med 2009, 360: 1592-95

Analyse für zusammengesetzten Endpunkt bestehend aus Asthma-bezogenem Tod, Intubation oder Hospitalisation

Patienten	Asthma-bezogene Ereignisse LABA	Asthma-bezogene Ereignisse Plazebo	Risikodifferenz pro 1.000 Patienten* mit 95 %-Vertrauensintervall
Jegl. Alter N = 30.148 LABA; n = 30.806 Plazebo	13 (0,10 %)	3 (0,02 %)	2,80 (1,11; 4,49)
Alter 12 -17 J. N = 3.103 LABA; n = 3.289 Plazebo	6 (0,07 %)	1 (0,01 %)	5,57 (0,21;10,92)
Alter 4-11 J. N = 1.626 LABA; n = 1.789 Plazebo	7 (0,31 %)	1 (0,04 %)	14,83 (3,24; 26,43)

*Zahl der zusätzlichen Ereignisse bei Behandlung mit LABA

Abbildung 6: Ergebnisse der FDA Meta-Analyse zu Risiken von LABA [291]

Die FDA-Analyse ergab somit, dass in der mit LABA behandelten Gruppe 2,8 zusätzliche schwerwiegende Asthma-Komplikationen pro 1.000 behandelten Patienten auftraten. Zudem zeigte sich eine ausgeprägte Altersabhängigkeit mit einem besonders hohen Risiko für eine LABA-Therapie in der Altersgruppe der 4- bis 11-Jährigen.

Im Februar 2010 hat die FDA spezifische Änderungen bei der Anwendung von LABA gefordert, sog. specific label changes [292; 293]. Diese FDA-Ausführungen wurden im Juni 2010 in überarbeiteter Form publiziert [294]. Im Rahmen einer als REMS (Risk Evaluation and Mitigation Strategy) bezeichneten Maßnahme wurden die US-Patienten über die bestehenden Sicherheitsbedenken informiert. Die von der FDA formulierten Empfehlungen für den Einsatz von LABA sind wie folgt:

- Die Anwendung eines LABA allein (LABA-Monotherapie) bei Asthmatikern jeglichen Alters ohne gleichzeitige Anwendung eines Asthma-Langzeittherapeutikums (Controller) wie z.B. ICS ist kontraindiziert.

- Kein Einsatz von LABA bei Patienten, deren Asthma mit niedrig- oder mittelhoch dosierten ICS ausreichend kontrolliert wird.

© äzq 2009

- LABA sollen als zusätzliche Therapie nur bei solchen Patienten mit Asthma eingesetzt werden, welche keine adäquate Krankheitskontrolle trotz aktueller Therapie mit einem Asthma-Langzeittherapeutikum wie z.B. einem ICS aufweisen.

- Nach Erreichen der Asthmakontrolle und bei Aufrechterhaltung derselben sollen die Patienten in regelmäßigen Abständen evaluiert werden. Eine Therapiedeeskalation (z.B. Beendigung der LABA-Therapie) sollte begonnen werden, wenn dies ohne Verlust der Asthmakontrolle möglich ist. Die Patienten sollen dann mit einem Asthma-Langzeittherapeutikum wie z.B. ICS weiterbehandelt werden.

- Zur Verbesserung der Therapieadhärenz (Einnahmecompliance) mit beiden Medikamenten Empfehlung für den Einsatz eines fixen Kombinationspräparates aus LABA und ICS bei Kindern und Jugendlichen, welche die zusätzliche Gabe eines LABA zur ICS-Therapie benötigen.

Die FDA kam zu der Schlussfolgerung, dass aufgrund der Anwendung von LABA ein erhöhtes Risiko für schwere Exazerbationen von Asthmasymptomen besteht, welche zu Hospitalisationen bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten und zum Tod von einigen Patienten führen [292; 293]. Weiterhin führt die FDA aus, dass bei Einhalten der obigen Empfehlungen der Nutzen der LABA-Therapie z.B. hinsichtlich Verbesserung der Asthmasymptome mehr Gewicht besitzt als die Risiken der LABA-Therapie.

Angesichts der schwierigen Datenlage fordert die FDA von den Herstellern die Durchführung einer ausreichend großen, prospektiven Studie zur Sicherheit von LABA, mit dem Ziel, statistisch valide Ergebnisse zu erhalten. Aufgrund des geringen Risikos und der dadurch erforderlichen sehr hohen Patientenzahlen wird kritisch hinterfragt, ob eine derartige Studie realistischerweise durchgeführt werden kann [295].

Bewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses bei der Anwendung von LABA in internationalen Leitlinien

In allen nationalen und internationalen Empfehlungen zur Asthmatherapie wird aufgrund der beschriebenen Sicherheitsbedenken gegenüber LABA hervorgehoben, dass eine LABA-Langzeitmonotherapie auf jeden Fall zu vermeiden ist (siehe Statement 3-12 und Empfehlung 3-13), und ein LABA stets mit einem antiinflammatorisch wirkenden Antiasthmatikum, vorzugsweise mit einem ICS, zu kombinieren ist. Nach gegenwärtigem Erkenntnisstand kann es jedoch nicht als gesichert angesehen werden, dass die ICS/LABA-Kombinationstherapie zu einer Verminderung der LABA-erhöhten Asthma-Mortalität führt. In einer aktuellen Meta-Analyse mit 215 Studien (darunter SMART und SNS als die wesentlichen Studien mit Asthmatodesfällen) wurde eine erhöhte Asthma-Mortalität für die Salmeterol-Monotherapie bestätigt. Durch eine gleichzeitige Therapie mit einem ICS wurde das LABA-assoziierte Mortalitätsrisiko vermindert. Für die fixe Kombination Salmeterol/Fluticason wurde -bei allerdings limitierter Datenlage- keine Erhöhung der Asthma-Mortalität gefunden [296]. Demgegenüber wurde in einer anderen aktuellen Meta-Analyse dargestellt, dass das Risiko für Asthma-bezogene Intubationen und Tod durch LABA auch bei gleichzeitiger Gabe von ICS erhöht ist [297].

In den amerikanischen NHLBI/NAEPP-Leitlinien, dem Expert Panel Report 3 (EPR-3, Seite 231), wird ausgeführt, dass die zusätzliche Gabe eines LABA bei denjenigen Patienten, welche mit ICS in niedriger bis mittlerer Dosis nicht ausreichend kontrolliert sind, zu einer Minderung der Symptome, zu einer Reduktion von Exazerbationen und zu einer Reduktion des SABA-Verbrauchs bei der überwiegenden Zahl von Patienten führt [12]. Jedoch wurden eine erhöhte Zahl von Asthma-bezogenen Todesfällen und eine erhöhte Zahl schwerer Exazerbationen unter einer LABA-Therapie festgestellt. Daher wird empfohlen, eine Nutzen-/Risiko-Bewertung hinsichtlich des Nutzens und der Risiken der LABA-Therapie vorzunehmen. Die Tagesdosis sollte im Falle von Salmeterol 100 µg und im Falle von Formoterol 24 µg nicht überschreiten. Bei einer unzureichenden Asthmakontrolle unter alleiniger niedrigdosierten ICS-Therapie sollte im Sinne einer Therapieeskalation bei Kindern ab fünf

© äzq 2009

Jahren, Jugendlichen und Erwachsenen die Option der ICS-Dosiserhöhung den gleichen Stellenwert einnehmen wie die zusätzliche Gabe eines LABA zu einer ICS-Therapie in niedriger Dosis. Bei Kindern zwischen fünf und elf Jahren kann als gleichwertige Option zu dieser Kombinationstherapie oder zu einem mitteldosierten ICS die add-on Therapie mit Leukotrien-Antagonisten (LTRA) oder Theophyllin zum niedrigdosierten ICS gewählt werden. Bei Erwachsenen sind die zusätzliche Einnahme eines LTRA, von Theophyllin, oder des in Deutschland nicht zugelassenen Zileuton zum niedrigdosierten ICS alternative, aber nicht bevorzugte Optionen für die Therapieeskalation. Bei Kindern bis vier Jahren wird aufgrund des Mangels an geeigneten Studien zur Kombinationstherapie als einzige Eskalationsstrategie an dieser Stelle eine ICS-Dosiserhöhung empfohlen [12].

Die Global Initiative for Asthma (GINA) empfiehlt bei Kindern ab fünf Jahren, Jugendlichen und Erwachsenen für mit einer niedrigen Dosis eines ICS nicht zu kontrollierende Asthmapatienten als zu bevorzugende Therapieoption die Kombination einer niedrigen Dosis eines ICS mit einem LABA [11]. Als weitere, nachrangige Optionen werden die Dosiserhöhung des ICS in einen mittleren oder hohen Dosisbereich, eine niedrigdosierte ICS-Therapie in Kombination mit einem Leukotrien-Antagonisten oder eine niedrigdosierte ICS-Therapie in Kombination mit einem Theophyllin-Präparat mit verzögerter Wirkstofffreisetzung genannt. Bei Kindern unter fünf Jahren wird primär empfohlen, die ICS-Dosis zu verdoppeln; als nachrangige Option kann ein niedrigdosiertes ICS mit LTRA kombiniert werden.

Fazit - Schlussfolgerungen für die NVL Asthma Empfehlungen zur Kombinationstherapie - Erwachsene, revidierte Fassung von November 2010

Hintergrundinformation/Begründung zu Empfehlung 3-7 und Statement 3-19

Aufgrund der schon länger bekannten LABA-Sicherheitsdaten enthielt bereits die erste Auflage der NVL Asthma den Hinweis, dass eine längerfristige alleinige Anwendung eines LABA bei Asthmatikern jeglichen Alters ohne gleichzeitige Anwendung eines Asthma-Langzeittherapeutikums (Controller) wie z.B. ICS kontraindiziert sei. In diesem Punkt stimmen die FDA-Ausführungen vom Februar 2010 mit der im Dezember 2009 veröffentlichten zweiten Auflage der NVL Asthma überein.

Ein Unterschied zur zweiten Auflage der NVL Asthma bezüglich der Stufentherapie-Empfehlungen bei Erwachsenen bestand jedoch bei der von der FDA neu gefassten Indikation, LABA seien erst bei solchen Patienten einzusetzen, die mit niedrigen und mittleren Dosen von ICS allein nicht kontrolliert werden können. Bei der Überarbeitung der ersten Auflage der NVL Asthma entschied sich der Expertenkreis für die Übernahme der in der GINA-Leitlinie propagierten Stufentherapie. Das bedeutet, dass bei erwachsenen Asthmapatienten, die mit einer niedrigen Dosis eines ICS nicht zu kontrollierende Symptome haben, zur Therapieeskalation vorzugsweise das niedrigdosierte ICS kombiniert mit einem LABA eingesetzt werden sollte (Therapiestufe 3). Begründet war diese Empfehlung durch den nachgewiesenen überlegenen Nutzen der Kombinationstherapie im Vergleich zur Erhöhung der Dosis des inhalativen Kortikosteroids (siehe Abschnitt „Nutzen der Kombination von ICS und LABA bei Erwachsenen“). Ebenfalls übernahm die NVL-Gruppe auch die GINA-Empfehlung für Erwachsene, bei einer Therapiereduzierung zuerst die Dosis des ICS zu reduzieren, bevor das LABA beendet wird.

Vor dem Hintergrund der von der FDA beschlossenen Beipackzettelmodifikationen zum Einsatz der Kombinationstherapie sah sich der Expertenkreis dazu veranlasst, die in der NVL empfohlenen Therapieoptionen der Therapiestufe 3 (Erwachsene) sowie die empfohlene Deeskalationsstrategie von Stufe 4 auf 3 (Erwachsene) erneut zu diskutieren. Kernfrage der Diskussion, die im Frühjahr und Sommer 2010 geführt wurde, war, ob sich die NVL-Gruppe, in Anlehnung an die FDA, im Werturteil neu positionieren und die vorhandenen Sicherheitsdaten stärker als bislang gewichten sollte. Es wurde berücksichtigt, dass sich die aus der FDA-Neubewertung abgeleiteten Empfehlungen für den zukünftigen Einsatz der LABA auf eine vorsichtigere Einschätzung der Zulassungsexperten stützen, und keine statistisch einwandfreien Nachweise oder Ausschlüsse schwerwiegender Nebenwirkungen

© äzq 2009

in einem mit ICS behandelten Kollektiv vorliegen. Der Nutzen der LABA-Therapie in der Asthmabehandlung bei der weitaus überwiegenden Zahl von Patienten blieb weiterhin unbestritten.

Als Ergebnis der Abstimmung sprach sich die Mehrheit des Expertenkreises, mit Ausnahme der Deutschen Atemwegsliga (DAL) und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP), für eine vorsichtigere Haltung mit einer Anpassung der oben genannten Empfehlungen an die amerikanischen NAEPP-Leitlinie aus. Unter Berücksichtigung des Nutzen-/Risiko-Verhältnisses im individuellen Patientenfall wurden hierbei den Stufe 3 Therapieoptionen *Kombinationstherapie ICS niedrigdosiert plus LABA* sowie *mitteldosierte ICS-Monotherapie* den gleichen Stellenwert eingeräumt. Ebenso wurde die Empfehlung zum Stepping Down abgeschwächt bzw. in ein Statement umgewandelt, da die (spärlich) vorhandenen Daten zur Überlegenheit der Strategie „erst ICS-Dosis reduzieren" hinsichtlich einer besser erhaltenen Asthmakontrolle stärker in Relation zu den Sicherheitsbedenken im Falle einer Fortführung der Kombinationstherapie gesetzt wurden.

Die Vorstände der Deutschen Atemwegsliga und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin entschieden sich im August 2010 für ein Minderheitsvotum zur Frage der bevorzugten Therapieoptionen in Stufe 3, d.h. sie unterstützen weiterhin die bisherige Empfehlung. Aus Sicht dieser Fachgesellschaften spricht an dieser Stelle der Stufentherapie (Step-Up von Stufe 2 auf Stufe 3) die Nutzen/Risiken-Abwägung bei dem sehr geringen Risiko schwerer unerwünschter Effekte gegenüber dem großen Nutzen des Einsatzes langwirkender Beta-2-Sympathomimetika in Kombination mit einem niedrigdosierten ICS für deren Anwendung als bevorzugte Therapieoption in der Stufe 3.

Aufgrund der unsicheren Datenlage ist es wichtig, den behandelnden Arzt und eventuell den Patienten über diese Problematik zu informieren. Die Asthmakontrolle muss regelmäßig überprüft werden. Ein leitliniengerechtes Step-down soll entsprechend den Asthmasymptomen erfolgen, so dass eine Kombinationstherapie aus ICS und LABA nur solange eingesetzt wird, wie es der Krankheitsverlauf erfordert.

Fixkombinationen aus ICS und LABA

Hintergrundinformation/Begründung zu Statement 3-11 und Empfehlung 3-23

Die gute Wirksamkeit einer Kombination aus ICS und LABA führte zur Entwicklung verschiedener Kombinationsinhalatoren, welche entweder Fluticason und Salmeterol, Budesonid und Formoterol oder BDP und Formoterol enthalten, jeweils mit identischem Inhalator wie die Einzelkomponenten.

Als mögliche Vorteile dieser Fixkombinationen werden die Sicherstellung, dass der langwirkende Bronchodilatator immer zusammen mit einem ICS gegeben wird, eine verbesserte Therapieadhärenz insbesondere im Hinblick auf das ICS sowie die höhere Sicherheit für den Patienten, die beiden Wirkstoffe nicht zu verwechseln, angesehen [11; 298]. Die Fixkombinationen sind zugelassen für die regelmäßige Behandlung des Asthmas, bei der die Anwendung von ICS und LABA in Kombination angezeigt ist, d. h. für Patienten, die mit ICS und SABA zur bedarfsweisen Inhalation nicht ausreichend eingestellt sind, oder Patienten, die mit ICS und LABA in Kombination ausreichend eingestellt sind.

Vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) wurde eine systematische Wirksamkeitsanalyse der Fixkombinationen durchgeführt [299]. Die Schlussfolgerung des Vergleichs der Fixkombination Budesonid/Formoterol mit der freien Kombination Budesonid und Formoterol [300-303] und der Fixkombination Fluticason/Salmeterol mit der freien Kombination Fluticason und Salmeterol [304-306] bei Jugendlichen (ab zwölf Jahren) und Erwachsenen war, dass hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte, wie

- Asthmasymptomatik;

© äzq 2009

- Exazerbationen;
- Krankenhausaufnahmen, ambulante Konsultationen;
- unerwünschter Ereignisse;
- gesundheitsbezogener Lebensqualität, Aktivität;
- Therapiezufriedenheit

keine Unterschiede zwischen den jeweiligen fixen und den freien Kombination bestanden [299].

Ebenfalls zeigen die beiden in die Analyse eingeflossenen Studien mit Kindern [307; 308] keinen Unterschied zwischen der jeweiligen fixen und freien Kombination von Budenosid und Formoterol bzw. Fluticason und Salmeterol für die in diesen Studien untersuchten Endpunkte Asthmasymptomatik und unerwünschte Ereignisse.

Hinsichtlich der postulierten Verbesserung der Therapieadhärenz der Fixkombinationen wird ausgeführt, dass eine noch zu beweisende verbesserte Adhärenz nur dann von Nutzen ist, wenn das patientenrelevante Therapieergebnis, wie z. B. Verminderung der Exazerbationshäufigkeit positiv beeinflusst wird [299].

Die Analyse der Vergleichsstudien der verschiedenen Fixkombinationen untereinander (Budesonid/Formoterol versus Fluticason/Salmeterol; BDP/Formoterol versus Budesonid/Formoterol; BDP/Formoterol versus Fluticason/Salmeterol) ergab für einen oder mehrere der patientenrelevanten Endpunkte keinen numerisch auffälligen oder statistisch signifikanten Unterschied [309-312].

Insgesamt zeigt die Analyse des IQWiG, dass keine ausreichenden Belege für einen Zusatznutzen einer fixen Kombination von Budesonid/Formoterol, Fluticason/Salmeterol oder BDP/Formoterol gegenüber der freien inhalativen Kombination der jeweiligen Medikamente oder gegenüber einer anderen Fixkombination ICS/LABA hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele vorliegen [299].

Im Rahmen einer Zulassungserweiterung kann die Fixkombination aus Budesonid und Formoterol nicht nur zur Erhaltungstherapie, sondern auch zur Bedarfstherapie eingesetzt werden (als SMART = Single inhaler Maintenance and Reliever Therapy-Konzept bezeichnet). Dieses Konzept ist insbesondere für Patienten mit unzureichender Asthmakontrolle und einem häufigen Bedarf an Bronchodilatatoren bzw. mit wiederholten Exazerbationen vorgesehen. Dabei kann die maximale Anzahl der Inhalationen pro Tag vorübergehend auf bis zu zwölf gesteigert werden. In einer Studie bei Jugendlichen und Erwachsenen wurde die Fixkombination Budesonid/Formoterol (zur Erhaltungs- und Bedarfstherapie gegeben) mit der Fixkombination Fluticason/Salmeterol (symptomangepasste Dosisadaptation plus Salbutamol als Bedarfstherapie) verglichen [313]. Dabei ergaben sich keine relevanten Unterschiede zwischen den beiden Therapieschemata. In einer anderen Studie bei Jugendlichen und Erwachsenen wurde die Fixkombination Budesonid/Formoterol als Erhaltungs- und Bedarfstherapie verglichen mit dem Einsatz der Fixkombinationen Budesonid/Formoterol und Salmeterol/Fluticason als reine Erhaltungstherapie (jeweils mit Terbutalin als Bedarfstherapie). Hier zeigte die Gruppe, die das SMART-Konzept anwendete, günstigere Effekte in Bezug auf den primären Endpunkt des Auftretens eines schweren Asthmaanfalls, während bezüglich der Anzahl von Asthmakontrolltagen keine relevanten Unterschiede bestanden [314]. Die gleichen günstigen Effekte zeigte eine weitere Studie bei Jugendlichen und Erwachsenen, in der das SMART-Konzept mit dem Einsatz der Fixkombination Budesonid/Formoterol als Erhaltungstherapie plus entweder Formoterol oder Terbutalin als Bedarfstherapie verglichen wurde [215]. Die zuvor genannte IQWIG-Analyse folgert aus der oben beschriebenen Studie von Vogelmeier et al [313], dass es „für Erwachsene einen Hinweis auf einen Zusatznutzen der fixen inhalativen Kombination aus Budesonid und Formoterol in der Erhaltungs- und Bedarfstherapie (SMART mit Turbohaler®) im Vergleich zur symptomangepassten Behandlung mit der fixen inhalativen Kombination aus Salmeterol und Fluticason (als Diskus®) bezüglich schwerer Exazerbationen gibt“ [299].

© äzq 2009

Nutzen und Risiken von Leukotrienrezeptorantagonisten (Montelukast) als add-on Therapie

Erwachsene und Jugendliche:

Eine IQWiG-Analyse (Auftrag A05-14) wies einen Nutzen einer Kombinationstherapie aus Montelukast und ICS im Vergleich zur ICS-Monotherapie (mit gleicher ICS-Dosierung) bei Jugendlichen und Erwachsenen mit leichtem bis mittelschwerem chronischem Asthma hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele auf. In den bewerteten Studien ergab sich ein vergleichbares Risikoprofil der additiven Therapie mit Montelukast und der ICS-Monotherapie [276; 315].

Bei Erwachsenen mit Asthma, die mit niedrigen ICS-Dosen keine ausreichende Asthmakontrolle aufweisen, hat die zusätzliche Therapie mit LABA bezüglich Asthmakontrollparameter einen größeren Nutzen als die zusätzliche Therapie mit LTRA [274]. Allerdings gibt es bei Erwachsenen vereinzelt Hinweise auf ein geringeres Auftreten von Nebenwirkungen bei der Zusatztherapie mit Montelukast im Vergleich zur Zusatztherapie mit Salmeterol [276; 315]. Möglicherweise kann bei Erwachsenen eine zusätzliche LTRA-Gabe zu einer verstärkten klinischen Wirkung von ICS führen und damit eine Absenkung der ICS-Dosis ermöglichen [276; 277; 315].

In einem RCT wurden keine wesentlichen Unterschiede hinsichtlich Wirksamkeit und Risikoprofil zwischen der zusätzlichen Therapie mit Montelukast und der Verdoppelung der ICS-Dosis von einer mittleren auf eine hohe Dosis festgestellt [316].

Kinder:

Bei Kindern über fünf Jahren, deren Asthma mit niedrig- bis mitteldosierten ICS nicht genügend kontrolliert ist, können LTRA eine geringe klinische Verbesserung bewirken [275; 278].

In einer randomisierten Studie mit 194 Kindern im Alter von zwei bis 14 Jahren führte die sechswöchige Gabe von Montelukast zusätzlich zur bisherigen Medikation (davon ca. 90 % ICS, bei ca. 35 % zusammen mit LABA) zu weniger Asthmasymptomen und zu einem geringeren Anspruch medizinischer Leistungen als die zusätzliche Gabe von Placebo [279]. In einer kleineren randomisierten, aber nicht placebokontrollierten Studie bei älteren Kindern mit mittelgradigem Asthma (durchschnittlich sieben bis zwölf Jahre), in der eine Kombinationstherapie aus Montelukast und einer niedrigen ICS-Dosis mit einer alleinigen mittleren ICS-Dosis verglichen wurde, gab es in Bezug auf die erhobenen Lungenfunktionswerte und Asthmasymptome keine wesentlichen Unterschiede, während diejenigen Kinder, welche die Kombinationstherapie erhielten, häufiger Exazerbationen aufwiesen (33,3 % vs. 9.1 %) [280].

Es gibt kaum Studien, die ausschließlich bei Kindern unter fünf Jahren durchgeführt wurden. In einer großen randomisierten Studie mit Kindern im Alter von zwei bis fünf Jahren wurden durch die Behandlung mit Montelukast (allein oder in Kombination mit anderen Medikamenten[12]) verschiedene Asthmakontrollparameter verbessert [263]. Das Medikament wurde gut toleriert.

Angaben zum Einsetzen und zur Wertung der nachrangigen Therapiealternativen in Stufe 3 bei Erwachsenen

Kombination des niedrig-dosierten ICS mit Montelukast oder Theophyllin

Die Therapiealternativen in Stufe 3 unter der Überschrift „Alternativen in begründeten Fällen“ weisen in Studien bei Patienten, die mit einer ICS-Therapie alleine keine ausreichende Asthmakontrolle

[12] Ca. 1/3 der Patienten nahm gleichzeitig ICS; eine differenzierte Auswertung bzgl. der zusätzlich eingenommenen Medikation liegt nicht vor.

© äzq 2009

erlangen, insgesamt eine geringere Wirksamkeit in Bezug auf Asthmakontrollparameter auf als die kombinierte Therapie eines LABA und ICS.

Die zusätzliche Gabe von LTRA oder Theophyllin kommt in Betracht, wenn der Patient auf eine orale Behandlung besteht, in der Vergangenheit bereits besonders gut auf Montelukast oder Theophyllin angesprochen hat, oder im Falle einer Einnahme mit LABA inakzeptable unerwünschte Wirkungen aufgetreten sind. Es wurde nicht gezeigt, dass die zusätzliche Gabe von Theophyllin einen größeren Nutzen hat als die Verdoppelung der ICS-Dosis [317; 318]. Der Nutzen einer zusätzlichen Therapie mit Montelukast im Vergleich zu einer zusätzlichen Therapie mit Theophyllin kann aus Mangel an direkten Vergleichsstudien nicht bewertet werden [319].

Angaben zum Einsetzen und zur Wertung der Therapieoptionen in Stufe 3 bei Kindern und Jugendlichen

Hintergrundinformation/Begründung zu Empfehlung 3-8

Die Therapieoptionen bei Kindern und Jugendlichen in Stufe 3 sind grundsätzlich als gleichwertig zu bewerten, da eine aktuelle Studie gezeigt hat, dass eine eindeutige Überlegenheit einer Therapieoption nicht besteht [320] und es weiterhin an Vergleichsstudien zwischen den unten genannten Therapieoptionen bei Kindern mangelt. Die Positionierung im Stufenschema basiert daher größtenteils auf einer Extrapolation von Studienergebnissen im Erwachsenenalter.

Erste Therapieoption: Erhöhung der ICS-Dosis von niedrig- auf mitteldosiert

Keine Studien haben direkt untersucht, ob diejenigen Patienten, die mit einer niedrigen ICS-Dosis keine ausreichende Asthmakontrolle zeigten, nach einer Dosiserhöhung eine Verbesserung aufwiesen – wie bei erwachsenen Patienten dargelegt wurde. Die Erhöhung einer niedrigen ICS-Dosis könnte vor allem bei Kindern mit schwerem Asthma einen Nutzen in Bezug auf Symptomkontrolle und Auftreten von Exazerbationen haben.

Zweite und dritte Therapieoption: Kombination eines niedrig- bis mitteldosierten ICS mit Montelukast oder LABA

In der dritten Therapiestufe sind die beiden wesentlichen add-on-Optionen LABA und LTRA gleichwertig zu positionieren. Es gibt hier eine Altersdifferenzierung: Im Kleinkindalter sollten aufgrund der vorhandenen Studien die LTRA, und im Schul- bzw. Jugendalter die LABA bevorzugt zum Einsatz kommen [307; 321-327]. Eine eindeutige Vorhersage, welches Kind von welcher Therapieoption profitiert, ist nach aktueller Studienlage nicht möglich [320].

Sofern mit einer der Optionen keine ausreichende Asthmakontrolle erreicht wurde, sollten vor der Intensivierung der Therapie (Übergang zur Therapiestufe 4) die anderen Optionen eingesetzt werden [320]. Obwohl es hierfür, insbesondere bei Kleinkindern, nicht genügend Evidenz gibt, sollte zunächst diese Eskalationsstrategie eingesetzt werden, um die potenziellen Nebenwirkungen einer hochdosierten ICS-Therapie zu vermeiden.

Übergang zu Stufe 4

Hintergrundinformation/Begründung zu Empfehlungen 3-9 und 3-10

Falls die Behandlung der **Therapiestufe 3** nicht ausreicht, kommen untenstehende Strategien für den Übergang zu **Stufe 4** in Frage. Für diese Behandlungssituation (**Stufe 4** der Stufentherapie) ist die Evidenz aus klinischen Studien sehr gering. Die in dieser Leitlinie dargestellten Empfehlungen beruhen deshalb auf Extrapolationen aus Studien zur „Add-on-Therapy“ mit ICS und aus anderen Leitlinien.

Gilt nur für Erwachsene	Gilt nur für Kinder/Jugendliche	Allgemeine Empfehlungen

© äzq 2009

Bei unzureichender Kontrolle des klinischen Zustands trotz Gabe von täglich 800 µg (Erwachsene) bzw. 400 µg (Kinder) ICS plus einem inhalativen langwirkenden Beta-2-Sympathomimetikum wird folgende Therapie empfohlen (mod. nach [10]):

- Steigerung der ICS-Dosierung bis auf 2000 µg/Tag (Erwachsene) oder 800 µg/Tag (Kinder zwischen 5 und 12 Jahren).

Bei Erwachsenen
- Ggf. Hinzufügen eines dritten und/oder vierten Medikaments (Leukotrienrezeptorantagonist und/oder Theophyllin).
- In begründeten Fällen: Absetzen des LABA und Hinzufügen eines dritten oder vierten Medikaments (Leukotrienrezeptorantagonist und/oder Theophyllin).

Bei Kindern und Jugendlichen gilt als gleichwertige Alternative zur Steigerung der ICS-Dosierung der kombinierte Einsatz eines mittel- bis hochdosierten ICS mit einem Leukotrienrezeptorantagonist und einem LABA.

Zusammenfassung: Überblick zu Besonderheiten der medikamentösen Langzeittherapie bei Kindern und Jugendlichen im Vergleich zu Erwachsenen

Der Unterschied in den verschiedenen Therapiestufen zwischen Erwachsenen und Kindern/ Jugendlichen besteht im Wesentlichen darin:

1. Der Stellenwert der LABA im Kindes- und Jugendalter ist anders zu bewerten als im Erwachsenenalter. Durch Studien im Kindesalter konnte belegt werden, dass in Abhängigkeit von der ICS-Dosis/Wirkungskurve bei niedriger ICS-Dosis (im Anstieg der Dosis/Wirkungskurve) die zusätzliche Gabe eines LABA im Vergleich zur Dosisverdopplung des ICS keinen Vorteil bringt [232; 321; 322; 328]. Ist die ICS-Dosis bereits hoch (im Plateau der Dosis/Wirkungskurve), scheint sich der Therapieerfolg durch die zusätzliche Gabe von LABA zu verbessern [232; 329-331]. Deshalb kann diese Medikamentengruppe in **Therapiestufe 3** und **4** nicht bevorzugt als add-on-Medikation zum ICS genannt werden. In einer Nichtunterlegenheitsstudie wurde bei Kindern, die zuvor mit niedrigen ICS-Dosen ein unkontrolliertes Asthma aufwiesen, eine Behandlung mit einer Kombinationstherapie mit mitteldosiertem Fluticason und Salmeterol mit einer Behandlung mit hochdosiertem Fluticason verglichen [332]. In dieser Studie war die Kombinationstherapie mindestens so effektiv bezüglich einzelner klinischer Parameter und der Asthmakontrolle insgesamt, wie die Behandlung mit der doppelten ICS-Dosis.
2. Die Gewichtung der LTRA unterscheidet sich zwischen Kindern/Jugendlichen und Erwachsenen. Aufgrund der pädiatrischen Studien kann diese Medikamentengruppe vor allem im Säuglings- und Kleinkindalter alternativ zum ICS als Monotherapie in der **zweiten Therapiestufe** verordnet werden [247; 250; 259; 263; 333-340].
3. In der **dritten Therapiestufe** sind die beiden wesentlichen add-on-Optionen LABA und LTRA gleichwertig zu positionieren [320]. Es gibt hier aber ebenfalls eine Altersdifferenzierung: Im Kleinkindalter sollten aufgrund der vorhandenen Studien die LTRA und im Schul- bzw. Jugendalter die LABA bevorzugt zum Einsatz kommen [307; 321-327].

Stufe 5: Zusätzliche intermittierende oder dauerhafte orale Corticosteroidtherapie, evtl. Omalizumab, bei Kindern und Jugendlichen evtl. Retardtheophyllin

Gilt nur für Erwachsene	Gilt nur für Kinder/Jugendliche	Allgemeine Empfehlungen

Orale Corticosteroide

Hintergrundinformation/Begründung zu Empfehlungen 3-14 und 3-15

Für die geringe Anzahl von Patienten die trotz des kombinierten Einsatzes der verschiedenen Therapieoptionen in der vorherigen Stufe eine unzureichende Asthmakontrolle aufweisen, kann eine kurzzeitige oder länger dauernde Therapie mit oralen Corticosteroiden notwendig sein.

Die Asthmakontrolle sollte – wenn immer möglich – ohne orale Corticosteroide bzw. sonst mit der niedrigsten gerade noch wirksamen oralen Corticosteroiddosis erfolgen. Dabei ist die ICS-Gabe die wirksamste Maßnahme zur Reduktion des Bedarfs an oralen Corticosteroiden *(> 12 J: SIGN Evidenzgrad 1++ | 5-12 J: SIGN Evidenzgrad 4*) [223; 224].

Prävention und Behandlung von unerwünschten Wirkungen von oralen Corticosteroiden:
Die Behandlung mit oralen Corticosteroiden – entweder als intermittierende Therapie (z. B. drei bis vier mal pro Jahr) oder als Langzeittherapie (z. B. länger als drei Monate) kann zu systemischen Nebenwirkungen führen.

Bei diesen Patienten sollten folgende Aspekte berücksichtigt werden:

- Der Blutdruck sollte regelmäßig kontrolliert werden.
- Es besteht das Risiko, einen Diabetes mellitus zu entwickeln.
- Bei Langzeitbehandlung über drei Monate sollte das Frakturrisiko eingeschätzt und ggf. spezifisch entsprechend der aktuellen Leitlinie des Dachverbands der deutschsprachigen wissenschaftlichen Gesellschaften für Osteologie therapiert werden [341].
- Bei Kindern sollte das Längenwachstum kontrolliert werden.
- Bei Kindern sollte ein Kataraktscreening durchgeführt werden.
- Asthmapatienten sollen darauf hingewiesen werden, dass jede Beendigung einer Langzeittherapie mit entweder oralen oder inhalativen Glucokortikoiden eine Gefährdungssituation darstellt. Die Patienten sollen in dieser Phase engmaschig überwacht werden. Es soll auf das Risiko einer eigenmächtigen Beendigung der Therapie hingewiesen werden.

Omalizumab

Hintergrundinformation/Begründung zu Statement 3-16

Voraussetzung ist, dass die so genannte IgE-Belastung des Patienten im therapeutischen Fenster liegt, d. h. die IgE-Werte im Serum und das Körpergewicht des Patienten überschreiten die durch die Maximaldosis von Omalizumab vorgegebenen Grenzen nicht. Zu beachten ist, dass eine Aussage über das Ansprechen eines individuellen Patienten auf eine Therapie mit Omalizumab erst nach einer viermonatigen Therapiephase möglich ist. Eine Analyse der sieben zur Omalizumabtherapie bei schwerem allergischem Asthma durchgeführten Phase-III-Prüfungen zeigt, dass ca. 61 % der Patienten auf eine Behandlung mit Omalizumab ansprechen [342; 343].

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) kommt in einem aktuellen Therapiehinweis zu einer kritischen Bewertung des Omalizumab [344]. Darin wird ausgeführt, dass der generelle Nutzen zu hinterfragen ist, da die einzige doppelblind randomisierte Studie keine statistisch signifikante Überlegenheit für den primären Endpunkt der Exazerbationsrate ergab. Die Ergebnisse der Studien, die auch Patienten mit mittelschwerem Asthma aufnahmen, sind nach Beurteilung durch den G-BA widersprüchlich in Hinblick auf die Rate der Asthmaexazerbationen.

Unerwünschte Wirkungen von Omalizumab

Zu beachten sind die möglichen unerwünschten Wirkungen:

- am häufigsten: lokale Hautreaktionen;

© ärzq 2009

- in 0,2 % der Fälle: anaphylaktische Reaktion. 61 % der Reaktionen traten innerhalb der ersten zwei Stunden nach einer der ersten drei Injektionen auf; berichtet wurde auch von einem Auftreten nach einem Jahr. Mit Omalizumab behandelte Patienten sollte daher eine Wartezeit von zwei Stunden nach den ersten drei Injektionen und 30 Min. nach allen weiteren Injektionen empfohlen werden. Mit Omalizumab behandelnde Ärzte müssen auf derartige Nebenwirkungen prinzipiell vorbereitet und Patienten über dieses Risiko und mögliche Sofortmaßnahmen informiert sein [345; 346].

Darüber hinaus ist eine Omalizumabtherapie mit einem geringfügig erhöhten Risiko parasitärer Infektionen verbunden. Patienten mit einem solchen Risiko (z. B. Reisen/Aufenthalte in Endemiegebieten) müssen auf dieses Risiko hingewiesen werden [347; 348].

Augrund der Gefahr schwerer Nebenwirkungen (Anaphylaktischer Schock) sollte die Behandlung mit Omalizumab nur von in der Versorgung von Patienten mit schwerem Asthma erfahrenen Fachärzten bzw. in entsprechenden Zentren durchgeführt werden.

In dem Therapiehinweis des Gemeinsamen Bundesausschuss [344] wird ausgeführt, dass behördlicherseits Vigilanzuntersuchungen etabliert wurden, da die Inzidenz von Malignomen in den Omalizumab behandelten Patienten erhöht war.

Retardtheophyllin – Stufe 5 bei Kindern/Jugendlichen

Bei Kindern über fünf Jahren kann die zusätzliche Behandlung mit Theophyllin bei schwerem Asthma die Asthmakontrolle verbessern; möglicherweise kann es auch die notwendige Erhaltungsdosis des inhalativen oder oralen Corticosteroids reduzieren [349; 350].

Aufgrund des hohen Nebenwirkungsprofils und des eng begrenzten therapeutischen Fensters, welche die Therapie erschweren, ist das Theophyllin als Asthmatherapeutikum in den Hintergrund getreten. Die Therapie muss unter regelmäßigen Serumspiegelkontrollen durchgeführt werden.

H 3.2.3 Weitere Langzeittherapeutika (nicht mehr empfohlen)

Tabelle 19: Weitere Medikamente, die nicht im Stufenschema empfohlen werden für die Langzeittherapie, aber der Vollständigkeit halber hier aufgeführt sind

Wirkstoffe	Kommentare	Literatur	EG[1] > 12 J	EG 5-12 J	EG < 5 J
Orale langwirkende Beta-2-Sympatho-mimetika	Können bei Erwachsenen ebenfalls Lungenfunktion und Symptome bessern. Allerdings treten häufiger unerwünschte Arzneimittelwirkungen auf als bei den inhalativen Beta-2-Sympathomimetika.	[272]	*1++*		
Kurzwirkende Anticholi-nergika	Die zusätzliche, regelmäßige Gabe bringt im Allgemeinen keinen zusätzlichen Nutzen.	[270; 351]	*1+*		
Cromone	Gutes Sicherheitsprofil, aber insgesamt geringe Wirksamkeit: Schwache antientzündliche Wirkung bei alleiniger Anwendung im Vergleich zu ICS.	[201; 352; 353]	*1+*	*1+*	

Gilt nur für Erwachsene | Gilt nur für Kinder/Jugendliche | Allgemeine Empfehlungen

	In einem Cochrane Review zur Anwendung von Cromoglicinsäure (DNCG) bei Kindern konnte eine Wirksamkeit ggü. Plazebo nicht mit Sicherheit festgestellt werden. Die zusätzliche Therapie mit DNCG zeigt keinen, die zusätzliche Therapie mit Nedocromil nur einen geringen Nutzen.				

[1] EG > n: Evidenzgrad für Studien, die die Altersgruppe > 12 Jahre/5-12 Jahre/< 5 Jahre betreffen.

H 3.2.4 Aufrechterhaltung der Asthmakontrolle

Reduktion der medikamentösen Therapie (Deeskalation oder „Stepping down“) bei kontrolliertem Asthma

Hintergrundinformation/Begründung zu Empfehlungen 3-17 und 3-18 sowie Statement 3-19

Bei einer über mindestens drei Monate nachweisbaren Asthmakontrolle kann die Therapie stufenweise reduziert werden. Ergebnisse einer post-hoc Analyse der Gaining Optimal Asthma controL (GOAL) – Studie deuten darauf hin, dass bei Patienten, die durch eine medikamentöse Therapie ein kontrolliertes Asthma erreicht haben, die Asthmakontrolle im Median zumindest für weitere drei Monate aufrecht erhalten werden kann [145] (siehe auch Hintergrundtext H 2.8.2). Darüber hinaus ist diese Analyse relevant im Hinblick auf die Entscheidung über eine Verringerung der Therapie-Intensität bei Patienten mit kontrollierter Erkrankung. Es zeigte sich, dass nach einer Periode guter Kontrolle von zumindest drei Monaten ein Versuch der Deeskalation der Therapie gerechtfertigt und angemessen ist. Wichtig ist die wiederholte Dokumentation der klinischen Kontrolle der Erkrankung vor Reduktion der Intensität einer Erhaltungstherapie nach mindestens drei Monaten. Während der Therapiereduktion sollte der Zustand des Patienten in regelmäßigen Abständen überwacht werden.

Es gibt nur wenige Studien zur Frage der angemessenen Strategie zur stufenweisen Therapiereduktion.

Bei der Entscheidung über die Auswahl der Substanz, die als erstes reduziert wird, und über das Ausmaß der Dosisreduktion sind folgende Faktoren zu berücksichtigen:

- der klinische Zustand (Asthmasymptome), ggf. Komorbidität;
- unerwünschte Wirkungen der Therapie;
- Patientenpräferenzen.

Für Erwachsene sind folgende Strategien zur Therapiereduktion in Abhängigkeit von der bestehenden Therapie möglich [11] (siehe Tabelle 20).

Tabelle 20: Empfehlungen zur Therapiereduktion in Abhängigkeit von der bestehenden Therapie für Erwachsene

Ausgangssituation	Strategie zur Reduktion
ICS in mittlerer bis hoher Dosis (als Monotherapie)	50 % Dosisreduktion im dreimonatigen Intervall *(GINA Evidenzgrad B)*.
Kombination ICS mit LABA	• *Strategie 1* = zunächst 50 % Dosisreduktion des ICS *(GINA Evidenzgrad B)*, bis zum Erreichen einer niedrigen ICS-Dosis, dann Absetzen des LABA *(GINA Evidenzgrad C)* [354; 355]

Gilt nur für Erwachsene | Gilt nur für Kinder/Jugendliche | Allgemeine Empfehlungen

Ausgangssituation	Strategie zur Reduktion
	• *Strategie 2* = Beendigung der LABA-Therapie bei gleichbleibender ICS-Dosis. Nach einer Untersuchung von Bateman et al [354] profitieren mehr Patienten im Sinne einer erhaltenen Asthmakontrolle, wenn bei einer Kombination aus Fluticason und Salmeterol zunächst die Dosis des ICS reduziert wird, im Vergleich zur Beibehaltung der ICS-Dosis bei Absetzen des LABA.
Fixe Kombination Budesonid/Formoterol	In einer Studie wurde gezeigt, dass die einmal tägliche Applikation des Kombinationspräparates Budesonid/ Formoterol (160/4,5 µg einmal täglich) im Vergleich zur Vergabe der doppelten Menge (160/4,5 µg zweimal täglich) bei den meisten Patienten mit mittelgradigem Asthma eine ähnlich gute Asthmakontrolle erlaubt [356]. Daher kann bei Patienten mit kontrolliertem Asthma, welche bereits diese Fixkombination anwenden, die zweimal tägliche Applikation auf eine einmal tägliche Applikation reduziert werden *(GINA Evidenzgrad C).*
ICS in Kombination mit anderen Langzeittherapeutika (nicht LABA)	50 % Dosisreduktion der ICS-Dosis, bis Erreichen einer niedrigen ICS-Dosis; anschließend Absetzen des anderen Langzeittherapeutikums (*GINA Evidenzgrad D)*.
Niedrigdosierte Langzeittherapie	Nach einem Jahr Krankheitskontrolle Beendigung der Langzeittherapie *(GINA Evidenzgrad D)*.

Bei Kindern und Jugendlichen gibt es keine Studien, welche geeignete Strategien zur Therapiereduktion verglichen haben. Gemäß den Autoren der NHLBI-Leitlinie [12] kann die ICS-Dosis alle drei Monate um 25-50 % reduziert werden, bis die niedrigste mögliche Dosis erreicht ist, mit der eine Asthmakontrolle aufrecht erhalten werden kann *(NHLBI Evidenzgrad D)*. Es kann unter Umständen erwogen werden, eine tägliche ICS-Therapie nur während den Zeiträumen, in denen das Kind besonderen Risiken ausgesetzt ist, zu verordnen (z. B. Jahreszeiten in denen virale Infekte gehäuft auftreten).

Grundsätzlich gilt, dass in der Phase der Therapiereduktion das Risiko eines Verlustes bzw. einer Verschlechterung der Asthmakontrolle erhöht ist *(GINA Evidenzgrad B).*

Intensivierung der medikamentösen Therapie (Eskalation oder „Stepping up“) bei Verschlechterung der Asthmakontrolle

Hintergrundinformation/Begründung zu Empfehlungen 3-20 bis 3-24

Ein partieller oder vollständiger Verlust der Kontrolle unter Therapie kann auf eine unzureichende Langzeittherapie hindeuten. In diesen Fällen kann eine Therapieintensivierung den Stufenschemata folgend indiziert sein. Vor Intensivierung der Langzeittherapie sollen jedoch zunächst verschiedene Aspekte berücksichtigt werden (siehe Algorithmus 2 und Empfehlung 3-20).

Bei einer Exazerbation bestehen folgende Behandlungsoptionen zur raschen Intervention [11]:

- Raschwirkende/kurzwirkende oder langwirkende Beta-2-Sympathomimetika. Die vermehrte Anwendung über mehr als zwei Tage weist auf die Notwendigkeit hin, die Langzeittherapie zu intensivieren.

© äzq 2009

- Vorübergehende Vervierfachung der ICS für sieben bis 14 Tage (nur Erwachsene) *(GINA Evidenzgrad A)*; es ist bewiesen, dass eine Verdoppelung der ICS-Dosis in der Regel unzureichend ist (*GINA Evidenzgrad A)* [357; 358].
- Fixe Kombination von ICS mit einem raschwirkenden, langwirkenden Beta-2-Sympathomimetikum (Budesonid/Formoterol) nicht nur zur Erhaltungstherapie, sondern zusätzlich auch zur Bedarfstherapie (nur Erwachsene) *(GINA Evidenzgrad A)* [215; 313; 314; 330; 359] (zur Erläuterung der Evidenz siehe Abschnitt „Fixkombinationen von ICS und LABA“).
- Bei akuter Exazerbation: hochdosiertes Beta-2-Sympathomimetikum und systemisches Glucokortikoid entsprechend der Behandlung des akuten Asthmaanfalls (siehe Kapitel 7 „Asthmaanfall beim Erwachsenen“ und Kapitel 8 „Asthmaanfall bei Kindern und Jugendlichen“).

Nachdem die Exazerbation erfolgreich behandelt wurde, sollte die bisherige Langzeittherapie überprüft und deren Intensivierung den Stufenschemata entsprechend erwogen werden.

Hintergrundinformation/Begründung zu Statement 3-25

Üblicherweise ist eine Besserung der Krankheitskontrolle innerhalb weniger Tage nach Therapieintensivierung zu beobachten. Der maximal erreichbare Effekt der Therapie kann u. U. erst nach drei bis vier Monaten beurteilt werden [144; 159; 360]. Nach einer Exazerbation sollte die erste Kontrolle nach wenigen Tagen erfolgen. Grundsätzlich gilt, dass die Asthmakontrolle nach weniger als vier Wochen nach einer Therapieintensivierung überprüft werden soll.

Schwierig zu behandelndes Asthma – Risikofaktoren häufiger Exazerbationen

Hintergrundinformation/Begründung zu Empfehlung 3-20 – aggravierende Faktoren

Patienten mit häufigen Exazerbationen weisen potentiell definierte Risikofaktoren und individuelle Eigenschaften auf, die diagnostische und therapeutische Relevanz erlangen können [361]. Die Diagnostik solcher Patienten sollte daher auf der Grundlage eines systematischen Protokolls erfolgen. Viele dieser Patienten profitieren besonders von der Identifizierung individueller Risikofaktoren und -konstellationen als Voraussetzung einer Elimination und/oder Behandlung dieser Stellgrößen.

Insbesondere psychologische Störungen, schwere Erkrankungen der Nasennebenhöhlen, ein gastroösophagealer Reflux, ein obstruktives Schlafapnoesyndrom sowie endokrinologische Erkrankungen (v. a. Hyperthyreose) müssen bei Patienten mit schwerem Asthma durch eine konsequente Diagnostik ausgeschlossen oder bestätigt und ggf. behandelt werden [361]. Dies gilt unabhängig davon, dass eine andere wesentliche und häufige (Mit-)Ursache ungenügender Asthmakontrolle mangelhafte Therapietreue (v. a. inhalative und orale Kortikoide) ist.

H 3.3 Anstrengungsinduziertes Asthma

Hintergrundinformation/Begründung zu Statement 3-26

Bei den meisten Patienten ist ein anstrengungsinduziertes Asthma Ausdruck einer inadäquaten Asthmakontrolle. Deshalb sollte zunächst die Therapie überprüft werden. Die Therapieentscheidung bei einer Anstrengungskomponente des Asthmas sollte stets berücksichtigen, ob lediglich eine Prophylaxe bei bevorstehender Anstrengung oder auch eine Langzeittherapie wegen eines anstrengungsinduzierten Asthmas infolge Hyperreagibilität bei chronischem Asthma erforderlich ist, sowie ob es sich um ein unbehandeltes intermittierendes Asthma oder ein Anstrengungsasthma als einzige Asthmamanifestation bzw. um ein behandeltes und gut eingestelltes Asthma mit Beschwerden bei körperlicher Belastung handelt. Die anstrengungsbedingte Bronchokonstriktion oder der anstrengungsinduzierte Bronchospasmus beschreiben das Auftreten einer Atemwegsobstruktion bei Belastung unabhängig vom Vorliegen eines Asthmas [362].

© äzq 2009

Hintergrundinformation/Begründung zu Empfehlung 3-28

Wenn anstrengungsinduzierte Symptome so selten bei mit inhalativen Glucocorticosteroiden behandelten Patienten auftreten, dass die Kriterien eines teilweise kontrollierten Asthmas nicht erfüllt werden, soll unmittelbar vor der körperlichen Belastung ein raschwirkendes Beta-2-Sympathomimetikum inhaliert werden (*NHLBI Evidenzgrad A)* [363]. Eine weitere Option sind langwirkende inhalative Beta-2-Sympathomimetika (*NHLBI Evidenzgrad A*), wobei angesichts des unterschiedlich raschen Eintritts der Wirkung von Formoterol und Salmeterol die individuelle Situation des Patienten in Betracht gezogen werden sollte [364]. LABAs können bis zu zwölf Stunden schützend wirken [365-368]. Ein häufiger und länger dauernder Einsatz von LABAs zur Prophylaxe von anstrengungsinduzierten Symptomen soll vermieden werden.

Hintergrundinformation/Begründung zu Statement 3-29

Zur Prophylaxe von durch körperliche Anstrengung induzierten Asthmasymptomen ist neben den bereits genannten Präparaten auch der Leukotrienrezeptorantagonist Montelukast in der Langzeittherapie wirksam (*NHLBI Evidenzgrad B*) und ist in dieser Indikation als Monotherapie zugelassen. Besonders bei Kindern mit anstrengungsinduziertem Asthma ist Montelukast als Monotherapeutikum in der Langzeittherapie (**Stufe 2**) zu erwägen, da Kinder sich oft ungeplant belasten und eine vorherige Inhalation mit Beta-2-Sympathomimetika somit nicht durchführbar ist. Bislang existieren wenige Vergleiche mit anderen schützenden Wirkstoffen [369-371].

Schließlich weisen auch Cromone (Cromoglycin, Nedocromil) eine, allerdings im Verhältnis zu den anderen Substanzklassen geringere, Wirksamkeit bei anstrengungsinduziertem Asthma auf *(NHLBI Evidenzgrad B)* [372].

Hintergrundinformation/Begründung zu Statement 3-27

Zudem können durch entsprechende Aufwärmübungen die Inzidenz und der Schweregrad der anstrengungsbedingten Asthmasymptome vermindert werden *(NHLBI Evidenzgrad C)* [373].

Bei Leistungssportlern ist zu berücksichtigen, dass einige zur Prophylaxe und Therapie des Anstrengungsasthmas empfohlene Medikamente unter einem Doping-Vorbehalt stehen. Zur aktuellen Information wird auf die Webseite der World Anti-Doping Agency verwiesen (http://www.wada-ama.org) [374].

H 3.4 Spezifische Immuntherapie bei allergischem Asthma

Die Resultate neuerer Studien zur Wirksamkeit der allergenspezifischen Immuntherapie (SIT) bei Asthma sind uneinheitlich. Die Bedeutung der SIT als eine zur sekundären (siehe auch Kapitel 10 „Maßnahmen zur Asthmaprävention“) und tertiären Prävention geeigneten Therapieoption sollte weiter evaluiert werden.

Grundsätzlich ist die Immuntherapie kein Ersatz für eine wirksame antiasthmatische Pharmakotherapie.

H 3.4.1 Subkutane allergenspezifische Immuntherapie (SCIT)

Indikation

Hintergrundinformation/Begründung zu Statement 3-30 und Empfehlung 3-31

Gemäß einem zuletzt 2003 aktualisierten Cochrane-Review mit einer Metaanalyse von 75 Studien kann die SCIT Asthmasymptome, den Arzneimittelverbrauch und das Ausmaß der spezifischen und unspezifischen bronchialen Hyperreagibilität im Vergleich zu Placebo reduzieren [375]. Die Lungenfunktionswerte bessern sich in der Regel nicht [375], zumal die SCIT keine symptomatische

© äzq 2009

Therapie darstellt. Andererseits gilt eine relevante Atemwegsobstruktion als Kontraindikation für eine SCIT, so dass überwiegend Patienten mit normaler bis leicht eingeschränkter Lungenfunktion in kontrollierten Studien eingeschlossen wurden, und damit der Spielraum zur Verbesserung limitiert war. Die Autoren der Cochrane-Analyse betonen die teilweise signifikante Heterogenität der Studienergebnisse sowie die insgesamt nur moderate methodische Qualität der eingeschlossenen Studien.

Auch in neueren doppelblinden, placebokontrollierten, randomisierten Studien zeichnet sich ein heterogenes Bild der Effektivität der SCIT bei milben- wie auch pollenallergischem Asthma ab [376-379].

Die verfügbaren Studien sind bezüglich einer generellen Wirksamkeit der SCIT bei einem Asthma durch Milben oder Pollen uneinheitlich. Daraus folgt, dass die Wirksamkeit der SCIT bei allergischem Asthma nicht zweifelsfrei belegt ist.

Die Studienlage ist bezüglich einer Langzeitwirkung bei Asthma nach Abschluss der SCIT nicht ausreichend. Weitere randomisierte kontrollierte Studien an einheitlichen Patientenkollektiven mit Asthma unter Berücksichtigung patientenrelevanter Endpunkte und mit standardisierten Allergenextrakten hoher Qualität werden erforderlich sein, um diese Fragen abschließend zu klären.

Die SCIT ist kein Ersatz für eine medikamentöse Therapie, sondern eine auf Prävention ausgerichtete zusätzliche Therapieoption für Patienten, bei denen IgE-vermittelte Sensibilisierungen eine wesentliche Rolle im Krankheitsgeschehen spielen.

Aufgrund der schwierigen individuellen Entscheidung ist die Indikationsstellung zur SCIT beim allergischen Asthma sorgfältig vorzunehmen. Es muss ein geeigneter Extrakt zur Verfügung stehen und die Wirksamkeit der SCIT für die jeweilige Indikation belegt sein [380]. Positive Effekte auf das allergische Asthma wurden für die Allergene Gräser-, Baum- und Kräuterpollen, Hausstaubmilben, Katzen und Schimmelpilze (Alternaria, Cladosporium) berichtet [380; 381].

Vor allem junge Patienten mit einer allergischen Rhinokonjunktivitis und einer Mono- oder Oligosensibilisierung scheinen von einer SCIT zu profitieren. Ältere Patienten mit langjährigem Asthmaverlauf, allergenunabhängigen Beschwerden und geringer Besserung unter antiasthmatischer Therapie profitieren hingegen kaum [382; 383], sondern stellen Risikopatienten im Hinblick auf unerwünschte Reaktionen dar [384]. Eine Anwendung bei über 60-jährigen Patienten ist – außer bei Insektengiftallergien – selten indiziert [381].

Die SCIT ist nur für Patienten mit leichtem intermittierendem oder leichtem persistierendem Asthma mit einer Lungenfunktion (FEV1) von > 70 % (bei Erwachsenen) geeignet[13]. Die SCIT ist bei schwerem Asthma kontraindiziert.

Hintergrundinformation/Begründung zu Empfehlung 3-32

Aus Sicht der NVL-Autoren wird in Übereinstimmung mit der Stellungnahme der ÄkdÄ die SCIT bei Kindern unter fünf Jahren generell nicht empfohlen [381]. Ausgenommen sind davon, gemäß der S2-Leitlinie zur spezifischen Immuntherapie, Kleinkinder mit einer potentiell lebensbedrohlichen Insektengiftallergie [380].

13 Diese Empfehlung beruht auf einer Studie [385], nach der schwerere Nebenwirkungen nur bei denjenigen Patienten aufgetreten sind, bei denen die FEV1 unterhalb dieses Wertes lag.

© äzq 2009

Durchführung

Hintergrundinformation/Begründung zu Empfehlung 3-33

Patienten müssen vor der Einleitung einer SCIT über die Durchführung, Art und Dauer der Behandlung, mögliche unerwünschte Wirkungen sowie Therapiealternativen aufgeklärt werden. Vor jeder Injektion durch den Arzt wird der Patient nach aktuellen allergischen oder anderen relevanten Symptomen, der Verträglichkeit der letzten Injektion, bestehenden Infekten, Arzneimitteleinnahmen und Impfungen gefragt [380; 381].

Für weitere Hinweise zur Durchführung siehe die Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) und die aktualisierte, deutschsprachige Leitlinie zur allergenspezifischen Immuntherapie [380; 381].

H 3.4.2 Sublinguale allergenspezifische Immuntherapie (SLIT)

Hintergrundinformation/Begründung zu Empfehlung 3-34

Ein 2006 veröffentlichter systematischer Review mit Metaanalyse zur Wirksamkeit der SLIT bei allergischem Asthma analysierte 25 Studien mit insgesamt 1 706 Patienten [386]. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass die SLIT in Bezug auf die Schwere des Asthmas Wirksamkeit zeigen kann, wobei der Gesamteffekt nur gering war. Auch neuere doppelblinde, placebokontrollierte Studien ergeben uneinheitliche Ergebnisse [387-389].

Zur Untersuchung der Langzeitwirkung und des Sicherheitsprofils der SLIT werden weitere randomisierte kontrollierte Studien benötigt; die Routineanwendung kann aufgrund der vorliegenden Daten nicht empfohlen werden [380; 381; 390].

© äzq 2009

H 4. Wirkstoffe

Zu diesem Kapitel wurde kein Hintergrundtext verfasst – siehe die ausführliche Übersicht in Kapitel 4 „Wirkstoffe“ im Teil A *Empfehlungen und Statements* dieser Leitlinie (ab Seite 39).

© äzq 2009

H 5. Inhalationssysteme

H 5.1 Beschreibung der Inhalationssysteme

Die inhalative Applikation von Arzneistoffen besitzt in der Therapie des Asthmas die größte Bedeutung. Gründe dafür sind die hohe lokale Wirkstoffkonzentration bei geringer Gesamtdosis, das damit verbundene günstige Wirkungs-/Nebenwirkungsverhältnis (z. B. Glucocorticoide) sowie der rasche Wirkungseintritt (z. B. Beta-2-Sympathomimetika).

Grundsätzlich werden **drei Typen von Inhalationssystemen** unterschieden:

a. Dosieraerosole;

b. Pulverinhalatoren;

c. elektrische Vernebler.

Die Auswahl des Inhalationssystems sollte sich nach dessen Eignung für den individuellen Patienten richten.

a) Dosieraerosole

Treibgasgetriebene Dosieraerosole werden überwiegend als hand- oder druckausgelöste („press and breath“) Inhalationssysteme eingesetzt. Sie zeichnen sich durch eine hohe Dosiskonstanz aus, die – ebenso wie die Teilchengrößenverteilung (Partikelspektrum) – unabhängig vom inspiratorischen Fluss des Patienten ist. Dosieraerosole können den Arzneistoff in gelöster oder suspendierter Form enthalten. Danach werden Lösungs- und Suspensionsaerosole unterschieden. Beispielsweise liegen alle Steroide mit Ausnahme des Fluticasonpropionats gelöst vor, Salbutamolsulfat und Salmeterolxinafat sind suspendiert [391]. Die Entwicklung von Lösungsdosieraerosolen mit den Treibmitteln Norfluran und Apafluran hat das Teilchengrößenspektrum der Aerosole zu kleinen Tröpfchendurchmessern (2,2-1,1 µm) verschoben. Im Vergleich zu einem FCKW-Suspensionsspray führt dies im Mund- und Rachenraum zu einer etwa um 50 % niedrigeren Wirkstoffabscheidung [392]. Das häufig beobachtete Koordinationsproblem zwischen Auslösung des Sprühstoßes und Beginn der Inspiration kann durch den Einsatz atemzuggetriggerter Dosieraerosole reduziert werden. Diese erleichtern zudem älteren Kindern (bei jungen Kindern keine Anwendung) und alten Menschen mit eingeschränkten manuellen Fähigkeiten die korrekte Anwendung eines Dosieraerosols.

Für Dosieraerosole stehen **Inhalierhilfen** zur Verfügung. Es handelt sich dabei um Hohlraumsysteme aus Kunststoff (Spacer). Sie lassen sich in kleinvolumige Spacer (Mundstückverlängerungen) und großvolumige Spacer (Vorschaltkammern, „holding chambers“) unterteilen. Die kleineren Spacer wurden als Distanzhalter („tube spacer“) eingeführt, um bei Treibgasdosieraerosolen den Aufprall an der Rachenwand zu reduzieren. Hier bleiben gewisse Anforderungen an die Koordinationsfähigkeit des Patienten erhalten. Die großvolumigen Spacer erleichtern den Inhalationsvorgang. Eine direkte Koordination zwischen Auslösung des Sprühstoßes und Inspiration ist bei Verwendung eines solchen Systems nicht mehr erforderlich. Die Verwendung von Spacern führt zu einer Steigerung der bronchialen Arzneistoffdeposition [11]. Hinzu kommt, dass sie die oropharyngeale Wirkstoffdeposition um das 7- bis 20fache reduzieren. Dies ist bei der Inhalation topischer Corticosteroide besonders bedeutsam, damit das Risiko von oropharyngealen Nebenwirkungen (z. B. Candidamykose, Dysphonie) reduziert wird [393]. Bei der Inhalation eines Corticosteroids aus einem Dosieraerosol sollte ein solches System verwendet werden, es sei denn, es wird ein Lösungsaerosol mit kleinerem Partikeldurchmesser inhaliert [394].

Hintergrundinformation/Begründung zu Empfehlungen 5-7 und 5-8

Im Allgemeinen sind bei Kindern aufgrund der besseren Handhabbarkeit, der effektiveren Lungendeposition und dem niedrigeren Risiko für Nebenwirkungen sowie dem besseren Preis-Leistungsverhältnis Dosieraerosole mit Spacer, im Vergleich zu Verneblern, zu bevorzugen [11]. Es

© äzq 2009

sollte auch bei Dosieraerosolen mit kleinem Partikeldurchmesser wegen der leichteren Handhabung ein Spacer benutzt werden.

Dosieraerosole mit Spacer sind in ihrem Einsatz auch bei Säuglingen und Kindern erfolgreich, wenn die Patienten die Atmung über das Mundstück oder die weiche Gesichtsmaske des Spacers tolerieren. Die Umstellung von Gesichtsmaske auf Mundstück sollte so früh wie möglich (drittes Lebensjahr) erfolgen. Dieses gilt sowohl für Bronchodilatatoren als auch für Entzündungshemmer. Bei Benutzung einer Maske ist von einem Depositionsverlust von ca. 50 % auszugehen [395].

Bei jungen Kindern sind bis zu zehn Atemzüge aus dem Spacer notwendig, um eine optimale Medikamentenapplikationsrate zu erhalten.

b) Pulverinhalatoren

Pulverinhalatoren sind konstruktiv sehr unterschiedliche Systeme mit teilweise stark differierender Handhabung. Bei allen Pulverinhalatoren muss das zu inhalierende Pulver durch den Inspirationsluftstrom des Patienten in ein Aerosol überführt werden. Die Koordination zwischen Auslösen und Einatmen entfällt. Für die Therapie mit einem Pulverinhalator ist ein inspiratorischer Fluss von mindestens 30 L/min erforderlich, um das Pulver optimal zu dispergieren. Während erwachsene Personen diesen Wert auch noch bei mittelschweren Asthmaanfällen erreichen, bekommen junge Kinder sowie Patienten mit stark eingeschränktem inspiratorischem Fluss dabei Probleme. Kinder sind üblicherweise frühestens ab dem sechsten Lebensjahr in der Lage, eine ausreichende Atemstromstärke aufzubauen. Für die Notfallbehandlung des schweren und lebensbedrohlichen Asthmaanfalls sind Pulverinhalatoren nicht geeignet.

c) Elektrische Vernebler

Elektrische Vernebler sind teuer und in der Anwendung zeitraubend. Bei der Verwendung von Ultraschallverneblern und konventionellen Düsenverneblern entspricht die erreichte Teilchengröße insbesondere bei der Budesonid-Suspension nicht der erforderlichen lungengängigen Größe [396-398]. Zudem sind sie in der Handhabung, Desinfektion und Wartung aufwändig. Moderne Vernebler mit kleiner Partikelgröße kommen zu deutlich besseren Lungendepositionen auch bei Suspensionen [399]. Die Düsenvernebler kommen bei schwerem akutem Asthma (hochgradige Atemnot) oder bei jungen Säuglingen zum Einsatz, da in diesen Situationen ein ordnungsgemäßer Gebrauch von Dosieraerosolen mit Spacer oft nicht möglich ist, wobei auch hier die Effektivität der Dosieraerosolanwendung mit Spacer gezeigt wurde [400]. Die hygienischen Richtlinien müssen bei der Handhabung von Verneblern und den entsprechenden Arzneimitteln streng beachtet werden, um mikrobielle Kontaminationen und daraus potenziell resultierende bronchopulmonale Infektionen zu vermeiden.

Weitergehende Hinweise zu den Grundlagen der Aerosolmedizin und zu den verschiedenen Inhalationssystemen sowie eine Entscheidungshilfe zur Auswahl eines Inhalationssystems zur Behandlung von Atemwegserkrankungen bei Erwachsenen können den „Empfehlungen für die Auswahl von Inhalationssystemen zur Medikamentenverabreichung“ der Arbeitsgruppe Aerosolmedizin der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin [394] entnommen werden.

H 5.2 Lungendeposition

Bei Anwendung der Inhalationssysteme wird die Wirkstoffdeposition im Bronchialsystem durch eine Vielzahl von Faktoren beeinflusst. Dazu zählen die chemischen und physikalischen Eigenschaften des Wirkstoffaerosols, die Inhalationstechnik, die individuelle Anatomie des Bronchialsystems sowie die Körperhaltung während der Inhalation [391]. Die bronchiale Arzneistoffdeposition kann aus diesen Gründen erheblichen Schwankungen unterliegen. So variieren die Depositionsraten bei Benutzung von Applikationssystemen für ICS beispielsweise von 5-50 % [401].

Gilt nur für Erwachsene	Gilt nur für Kinder/Jugendliche	Allgemeine Empfehlungen

Hintergrundinformation/Begründung zu Statement 5-2

Bei den verschiedenen Inhalationssystemen ist zu berücksichtigen, dass unterschiedliche Inhalationstechniken und Atemmanöver als optimal anzusehen sind [391; 394; 402]. Um ein optimales Wirkungs-/ Nebenwirkungsverhältnis zu erzielen, sollte die Anwendung eines Dosieraerosols (plus Spacer) sowie die Inhalation mit Hilfe eines Verneblers durch ein langsames und tiefes Einatmen erfolgen (Ausnahme: bei atemzuggetriggerten Dosieraerosolen kräftiges und tiefes Einatmen). Das langsame Einatmen reduziert ein Abscheiden des Arzneistoffs im Mund- und Rachenraum. Die tiefe Inhalation erhöht die Arzneistoffdeposition in tieferen Abschnitten der Lunge. Bei der Anwendung von Pulverinhalatoren ist dagegen ein rasches und tiefes Einatmen erforderlich. Das rasche Einatmen ist für die optimale Dispergierung des Pulvers und damit die Erzeugung eines lungengängigen Pulveraerosols wichtig. Bei allen Inhalationssystemen sollte nach dem Einatmen eine Atempause zwischen drei und zehn Sekunden eingelegt werden. Die Atempause fördert die bronchiale Wirkstoffdeposition. Von Bedeutung ist sie vor allem bei lipophilen Wirkstoffpartikeln (z. B. Glucocorticoiden), die sich in der hohen Luftfeuchte des Bronchialsystems langsamer abscheiden als hydrophile Aerosolpartikel (z. B. Beta-2-Sympathomimetika oder Anticholinergika). Hinsichtlich der Ausatemgeschwindigkeit wird mehrheitlich eine verringerte Geschwindigkeit mit „Lippenbremse“ empfohlen.

Nähere Angaben und Hinweise zur sachgerechten und korrekten Anwendung der unterschiedlichen Inhalationssysteme und zur richtigen Anwendung von Darreichungsformen sind den Leitlinien der Bundesapothekerkammer [403] sowie den Fach- bzw. Gebrauchsinformationen [402] zu entnehmen.

H 5.3 Technik und Training

Hintergrundinformation/Begründung zu Empfehlungen 5-3, 5-4, 5-5 und 5-6

Eine korrekte Inhalationstechnik ist Voraussetzung für eine effektive Pharmakotherapie des Asthmas [404-406]. Verschiedene Studien haben eine hohe Fehleranfälligkeit bei der Anwendung von Dosieraerosolen bzw. Pulverinhalatoren belegt. Sie beziffern den Anteil fehlerhafter Anwendungen auf 50-80 % [406-411]. Die in deutschen Apotheken durchgeführte VITA-Studie zeigte eine fehlerhafte Anwendung von Inhalationssystemen bei 80 % der Patienten [412][14].

Patienten ist eine ungenügende Beherrschung der Inhalationstechnik oft nicht bewusst und die eigenen Fertigkeiten werden überschätzt [413]. Eine ineffektive Pharmakotherapie kann eine Verschlechterung der Therapieadhärenz zur Folge haben [414]. Diese Effekte können durch wiederholte Überprüfung und gegebenenfalls Nachschulung der korrekten Inhalationstechnik vermieden werden. Auch Apotheker sollten die in ärztlichen Schulungen erworbenen Kenntnisse und Fertigkeiten vertiefen sowie ggf. wiederholt, durch eine individuelle Beratung und Instruktion auffrischen [415-422].

Die Inhalationstechnik sollte bei der Ersteinstellung zumindest zweimal in höchstens vierwöchigem Abstand kontrolliert werden. Im weiteren Verlauf soll sie in regelmäßigen Abständen (mindestens einmal pro Jahr) sowie bei jeder Veränderung der Arzneimitteltherapie oder auch bei Substitution/ Aut idem überprüft werden. Grundsätzlich hängt die Häufigkeit der Überprüfung der Inhalationstechnik von der Güte der Handhabung des verordneten Inhalationssystems durch den Patienten ab. Treten Handhabungsfehler auf, sollte eine engmaschige Kontrolle (innerhalb von vier Wochen) vorgenommen werden. Eine engmaschige Kontrolle sollte auch bei jedem Wechsel des Inhalationssystems erfolgen. Die Inhalationstechnik sollte des Weiteren insbesondere bei einer unzureichenden Asthmakontrolle überprüft werden.

14 Die VITA-Studie untersuchte bei 757 erwachsenen Patienten den Einfluss einer einmaligen Beratung in der Apotheke auf die Fehlerrate bei der Anwendung eines Inhalationsarzneimittels. Der Anteil der Patienten, die bei der Inhalation Fehler begingen, konnte von 79 % auf 28 % reduziert werden.

© äzq 2009

Bei Handhabungsfehlern, die trotz wiederholter Instruktion fortbestehen und Einfluss auf die Effektivität der Pharmakotherapie haben können, muss über einen Wechsel des Inhalationssystems nachgedacht werden, sofern für den entsprechenden Arzneistoff andere Inhalationssysteme zur Verfügung stehen. Die Eignung für den Patienten ist individuell zu prüfen. Gegebenenfalls ist auch ein Wechsel des Arzneistoffs notwendig.

Bei Kindern sollte bei jeder Konsultation wegen Asthma die Inhalationstechnik überprüft werden.

© äzq 2009

H 6. Nichtmedikamentöse Maßnahmen

H 6.1 Patientenschulung

[10; 423; 424]

H 6.1.1 Allgemeine Aspekte und Evidenz

Hintergrundinformation/Begründung zu Empfehlungen 6-4 und 6-6 und Statement 6-2

Strukturierte, verhaltensbezogene Patientenschulung führt zur Verbesserung der Selbstmanagementfähigkeit mit besserer Symptomkontrolle, Verringerung der Zahl der Asthmaanfälle und Notfallsituationen, Verbesserung der Lebensqualität sowie verschiedener weiterer Verlaufsparameter wie Krankenhaus-, Arbeitsunfähigkeits- bzw. Schulfehltage. Eine günstige Kosten-Nutzen-Relation ist dokumentiert *(SIGN Evidenzgrad 1+)* [425-441].

Daher ist die Patientenschulung essentieller und gesicherter Bestandteil einer rationalen Therapie des Asthmas [434; 437].

Jeder Patient mit Asthma und der Indikation zu einer medikamentösen Langzeittherapie soll zeitnah nach der Diagnose Zugang zu einem strukturierten, evaluierten, zielgruppenspezifischen, zertifizierten und fortlaufend qualitätsgesicherten Schulungsprogramm erhalten. Ist dies ambulant nicht möglich, muss die Durchführung im Rahmen eines stationären Rehabilitationsverfahrens, eventuell auch in einer Akutklinik, geprüft werden. Die Asthmaschulung muss ärztlich geleitet werden, kann aber interdisziplinär durchgeführt werden. Bei Kindern und Jugendlichen ist die Interdisziplinarität wünschenswert [423].

Interaktive computergestützte Schulungsprogramme werden noch zurückhaltend bewertet [442].

Schulungsprogramme sollten folgende Kriterien [443] erfüllen:

- Stärkung der Eigenkompetenz: Der Erkrankte bzw. die Familie soll in die Lage versetzt werden, Symptome zu erkennen, zu werten und zu kontrollieren (Symptom- und Peak-Flow-Protokoll) und einer Verschlechterung der Kontrolle durch eine rechtzeitige Therapieanpassung entgegen zu wirken. Er soll seine Medikamente mit Wirkungen (Langzeit- und Bedarfstherapeutika) und unerwünschten Effekten kennen sowie in der Lage sein, diese korrekt anzuwenden (Training der Inhalationstechnik) und er soll Selbsthilfemaßnahmen bei einem Asthmaanfall beherrschen.
- Erstellung eines individuellen Selbstmanagements;
- Vermittlung und Überprüfung von Fertigkeiten im Individual- oder Kleingruppentraining mit praktischen Übungsanteilen unter Berücksichtigung des individuellen Wissensstandes;
- wissenschaftlicher Nachweis der Wirksamkeit.

Ein wichtiges Ziel ist die Akzeptanz der chronischen Krankheit, welche zusammen mit einem angemessenen, ärztlich begleiteten Selbstmanagement zu einer bestmöglichen Gestaltung von Alltag und Beruf führen soll.

<u>Schulungsinhalte im Kindes- und Jugendalter</u>

Eine altersgerechte, den entwicklungspsychologischen Erkenntnissen Rechnung tragende Vorgehensweise ist erforderlich. Die Schulungsinhalte bedürfen spezieller methodisch-didaktisch aufbereiteter Curricula. Folgende Ziele sollen erreicht werden:

- Befähigung des Patienten, sich realistische Gesundheitsziele zu setzen;
- Aufbau einer angemessenen, altersentsprechenden Körperselbstwahrnehmung (Selbstbeobachtung, Selbstbeurteilung);

Gilt nur für Erwachsene	Gilt nur für Kinder/Jugendliche	Allgemeine Empfehlungen

- Förderung der Selbstwirksamkeit (Prävention von Anfällen, Anfallsmanagement, Förderung einer Selbstkontrollüberzeugung);
- Initiierung von systematischen Problemlösungskonzepten;
- Verbesserte Akzeptanz von Um- und Zuständen, die nicht veränderbar sind;
- Förderung der Eigenverantwortlichkeit von Kind, Jugendlichem und Familie;
- Befähigung im Umgang mit krankheitsbedingtem Stress;
- Umgang und Bewältigung von Ängsten des Patienten und seiner Familie;
- Förderung sozialer Kompetenzen beim Patienten und seiner Familie;
- Ermöglichen eines angemessenen Schulabschlusses/Unterstützung bei einer geeigneten Berufswahl;
- Motivation und Befähigung zu sportlicher Betätigung, somit Förderung einer besseren körperlichen Leistungsfähigkeit;
- insbesondere bei Jugendlichen Förderung des Aufbaus einer angemessenen Arzt-Patienten-Beziehung.

Zusammengefasst umschreibt der Begriff „Empowerment“ diese angestrebte Ressourcenförderung [423].

Hintergrundinformation/Begründung zu Empfehlung 6-5

Regelmäßige Nachschulungen sind empfehlenswert (nach circa zwei Jahren). Bei Kindern und Jugendlichen sollte bereits nach sechs bis zwölf Monaten eine erste Nachschulung erfolgen [423]. Nach zwei bis drei Jahren sollten sie entsprechend der weiteren kognitiven Entwicklung eventuell eine erneute Schulung erhalten.

Hintergrundinformation/Begründung zu Empfehlung 6-7

Ein wichtiger Bestandteil der Patientenschulung ist die Vermittlung des Umgangs mit individuellen schriftlichen Therapie- und Notfallplänen.

Die Datenlage zeigt, dass schriftliche Therapie- und Notfallpläne Patienten bei der Selbstkontrolle ihrer Asthmaerkrankung unterstützen können, v. a. in Bezug auf die Verhinderung von und den Umgang mit Exazerbationen [430; 433; 435; 437; 444-457].

Patienten sollte ein schriftlicher Therapie- und Notfallplan ausgehändigt werden. Insbesondere für Patienten mit mittelschwerem bis schwerem Asthma und/oder mit anamnestisch schweren Asthmaanfällen sollen schriftliche Therapie- und Notfallpläne erstellt werden *(NHLBI Evidenzgrad B)*.

Inhaltlich sollte sich dieser mit den Schulungsinhalten decken und Anweisungen erstens zur täglichen Asthmakontrolle und zweitens zur Erkennung und zum Umgang mit akuten Symptomen, inkl. der adäquaten Selbstanpassung der Medikation beinhalten. Die Inhalte des schriftlichen Therapie- und Notfallplans sollten von Arzt und Patienten gemeinsam abgestimmt und bei den Verlaufskontrollen regelmäßig besprochen und ggf. angepasst werden.

H 6.1.2 Ambulante Patientenschulung

Erwachsene

Trotz positiver Entwicklungen in den letzten Jahren gibt es noch keine flächen- und bedarfsdeckende Versorgung mit ambulanten Schulungsangeboten. Das Problem eines ausreichenden Versorgungsgrades mit Schulungen muss primär über ambulante Strukturen gelöst werden, wobei aber auch andere vorhandene und qualifizierte Angebote (z. B. von pneumologischen Fachabteilungen oder Rehabilitationskliniken) in das ambulante Schulungsangebot einbezogen werden können.

Die wesentlichen Struktur- und Prozessmerkmale einer strukturierten **ambulanten Asthmatikerschulung** für Erwachsene wurden in einer nationalen Konsensuskonferenz unter

© äzq 2009

Federführung der Deutschen Atemwegsliga festgelegt (**Nationales Ambulantes Schulungsprogramm für erwachsene Asthmatiker (NASA**) – siehe Tabelle 21). Seitdem wurde das didaktische Konzept von NASA ständig weiterentwickelt. Es liegt ein Leitfaden zur Methodik und Didaktik zum NASA-Programm vor.

Das NASA-Konzept ist evaluiert [425]. Im Rahmen eines multizentrischen Forschungsprojektes der Universität Bremen wurde zudem der langfristige Effekt einer Patientenschulung nach dem NASA-Modell im Rahmen der Rehabilitation dokumentiert [458].

Tabelle 21: Ambulante Asthmatikerschulung für Erwachsene: Durchführung, Didaktik, Inhalte [459]

Schulungsdauer	sechs Stunden à 60 Minuten.
Gruppengröße	optimale Größe der Schulungsgruppe 4-10 Teilnehmer, maximal 12 Teilnehmer.
Schulungsteam	Ärztin/Arzt, nichtärztliches Personal (z. B. Arzthelfer/-in), evtl. Physiotherapeuten. Entscheidend ist ein fester „Leiter“ der Schulung, der durch das gesamte Programm führt. Ggf. kann das Schulungsteam auch durch andere Berufsgruppen, z. B. Psychologen, erweitert werden.
Konzeption	Das Konzept des **Nationalen Ambulanten Schulungsprogramms für erwachsene Asthmatiker (NASA)** besteht aus **zwei Teilen**: 1. Der **Karteikasten** enthält auf Karteikarten das Schulungsprogramm. 2. Der **Leitfaden zur Methodik und Didaktik vermittelt** den Schulenden wesentliche Grundlagen des Lehrverhaltenstrainings.
Unterrichtsmittel	Von verschiedener Seite sind Schulungsprogramme zusammengestellt worden, die z. B. als Quelle für unterrichtsbegleitende Overheadfolien, Flipcharts oder Schulungsunterlagen dienen können.

Ambulante Asthmatikerschulung: Stundenplan nach dem NASA-Programm

Unterrichts-einheit (UE)	Lerninhalt	Unterrichtende
1. UE	Begrüßung und Vorstellung	Schulungsteam
	Was ist Asthma?	vorwiegend nichtärztliches Personal
	Allergien	vorwiegend nichtärztliches Personal
	Selbstkontrolle der Erkrankung	vorwiegend nichtärztliches Personal
2. UE	richtig inhalieren: Pulverinhalatoren, Dosieraerosole	vorwiegend nichtärztliches Personal
	Der medikamentöse Stufenplan	ärztliches Personal
3. UE	Der medikamentöse Stufenplan	ärztliches Personal
4. UE	Der medikamentöse Stufenplan	ärztliches Personal
5. UE	Dosisanpassung	vorwiegend nicht-ärztliches Personal, evtl. Physiotherapeut
	Körperliche Aktivität und Atemtherapie	
6. UE	Der Bronchialinfekt	ärztliches Personal
	Der Asthma-Anfall	ärztliches Personal
	Verabschiedung	Schulungsteam

Als alternatives ambulantes Schulungsprogramm wurde 2008 das ebenfalls evaluierte Modulare Ambulante Schulungsprogramm für erwachsene Asthmatiker (MASA) [460] vom Bundesversicherungsamt akkreditiert. Es handelt sich ebenfalls um ein sechsstündiges Programm, bestehend aus zwölf Modulen, welches in Kleingruppen mit max. zehn Teilnehmern durchgeführt wird. Die Lehrinhalte sind mit denen des NASA-Programms weitgehend identisch, der Unterschied liegt vor allem in den Schulungslehrmaterialien (Folien bzw. Powerpointpräsentation statt Karteikarten).

Gilt nur für Erwachsene	Gilt nur für Kinder/Jugendliche	Allgemeine Empfehlungen

© äzq 2009

Kinder und Jugendliche

Für den Bereich der Kinder- und Jugendschulung ist ein flächendeckendes, ambulantes Angebot nahezu erreicht. In einzelnen Regionen bedarf es des Einbezugs stationärer Einrichtungen (u. a. über deren ambulante Möglichkeiten und auch gezielt über Rehabilitationsmaßnahmen).

Die wesentlichen Struktur- und Prozessmerkmale einer strukturierten, ambulanten Patientenschulung für Kinder und Jugendliche wurden von der Arbeitsgemeinschaft Asthmaschulung 2007 für die aktualisierte dritte Auflage des Qualitätsmanagement in der Asthmaschulung von Kindern und Jugendlichen konsentiert [423].

Die Schulung umfasst 18 Unterrichtseinheiten à 45 Minuten für Kinder und Jugendliche sowie mindestens zwölf Unterrichtseinheiten für Eltern und Bezugspersonen. Die altersspezifische Herangehensweise bei der Schulung von Kindern, aber auch von Jugendlichen erfordert ein deutlich anderes methodisch-didaktisches Vorgehen und somit einen anderen organisatorischen und zeitlichen Rahmen.

Aufgrund der entwicklungspsychologischen und pädagogischen Gegebenheiten werden die Schulungen bei Kindern und Jugendlichen in folgende Altersgruppen unterteilt: 0-4 Jahre; 5-7 Jahre; 8-13 Jahre; 14-18 Jahre. Für Kinder, Jugendliche und deren Eltern stellt die Diagnose Asthma häufig einen emotional sehr prägenden Einschnitt dar. Da die Eltern die wichtigsten Bezugspersonen für Kinder und laut Jugendgesundheitssurvey auch bei Jugendlichen noch die wichtigsten Berater in Gesundheitsfragen sind, sollten sie (respektive engere Bezugsperson) regelhaft in die Schulung mit einbezogen werden. Die Gruppengröße sollte sechs teilnehmende Familien nicht überschreiten.

Der Tabelle 22 sind weitere Strukturmerkmale zu entnehmen.

Tabelle 22: Ambulante Asthmatikerschulung für Kinder und Jugendliche: Durchführung, Didaktik, Inhalte [423]

Schulungsdauer	Mind. 18 Unterrichtseinheiten für Kinder und Jugendliche sowie parallel zwölf Unterrichtseinheiten für Eltern bzw. Bezugspersonen.
Gruppengröße	Max. 7 Kinder bzw. Jugendliche sowie dazugehörige Eltern.
Schulungsteam	Mind. 3 verschiedene Berufsgruppen zwingend vorgeschrieben: Arzt, Psychologe oder Pädagoge, Physio- oder Sporttherapeut.
Zeitraum	Max. 12 Wochen
Nachschulung	Nach 6-12 Monaten. Wiederholung der Schulungsmaßnahme aufgrund individueller Besonderheiten, Änderung der kognitiven Fähigkeiten der Kinder/Jugendlichen nach 3 Jahren empfohlen.
Konzeption	Qualitätsmanagement in der Asthmaschulung von Kindern und Jugendlichen (3. Auflage, 2007 [423]).
Voraussetzung	Mindestens ein Teammitglied (Schulungsverantwortlicher) muss ein volles Trainerzertifikat besitzen. Teilnahme an qualitätssichernden Maßnahmen sowie Sicherung und Durchführung einer fortlaufenden Prozess- und Ergebnisqualität (nähere Details siehe [423]).
Unterrichtsmittel	Detaillierte Angaben zu empfohlenen Methoden und Materialien jeweils für Kinder und Jugendliche sowie Eltern und Bezugspersonen sind in [423] dargestellt.
Schulungsinhalte	
Einführung – Was ist Asthma?	
Anamnese, Auslöser, Anfallsvermeidung	
Medikamente	
Inhalationen	
Selbstkontrolle, Körperwahrnehmung	
Notfallvermeidung	
Sport, Atemtherapie	
Psychosoziale Aspekte, Verhaltenstraining	
Abschluss (z. B. Spiele zur Wissensüberprüfung)	
Nachschulung	

Gilt nur für Erwachsene	Gilt nur für Kinder/Jugendliche	Allgemeine Empfehlungen

© äzq 2009

H 6.2 Körperliches Training

[461]

H 6.2.1 Allgemeine Aspekte und Evidenz

Hintergrundinformation/Begründung zu Empfehlung 6-9 und Statement 6-8

Die körperliche Belastbarkeit vieler Asthmapatienten ist eingeschränkt, was jedoch häufig durch einen sekundären Trainingsmangel (mit-)bedingt ist. Sporttherapie kann bei Asthmapatienten die kardiopulmonale Belastbarkeit sowie die Ausdauer verbessern [462-464]. Sport bewirkt zudem eine Reduktion der bewegungsbezogenen Ängstlichkeit und verbessert so die soziale Anerkennung und die Lebensqualität [465; 466]. Daher ist Sport ein wesentlicher Teilaspekt des individuellen Langzeitmanagements beim Asthma.

Die Beziehung zwischen **Asthma und Sport** wird dadurch kompliziert, dass körperliche Belastung selbst unmittelbar zur Obstruktion beitragen und damit sportliche Betätigung zur Negativerfahrung des Asthmapatienten (Anstrengungsasthma) werden kann. Aufgrund eines Anstrengungsasthmas vermeiden vor allem Kinder stärkere körperliche Belastungen, wodurch ihre körperliche Leistungsfähigkeit weiter abnimmt, da mangelnde körperliche Betätigung zu reduzierter Leistungsfähigkeit führt.

Körperliches Training führt hingegen bei Menschen mit Asthma und Gesunden zu einer Steigerung der Leistungsfähigkeit, verbunden mit einem Anstieg der Sauerstoffaufnahme, des Sauerstoffpulses und einer Verschiebung der anaeroben Schwelle zu höherer Belastungsintensität [462].

Im Verlauf des Trainingsprogramms nehmen bei einer definierten Belastung die Laktatkonzentration im Blut und die Ventilation ab. Die Kenngrößen der Lungenfunktion unter Ruhebedingungen verändern sich hingegen allenfalls geringfügig. Ein wesentlicher Effekt des Trainings ist die Abnahme der Belastungsdyspnoe, die eine zentrale Bedeutung für die Lebensqualität der Patienten hat. Zudem wurde in kontrollierten Studien bei Kindern mit Asthma gezeigt, dass insbesondere durch hohe Trainingsumfänge und bei Patienten mit höheren Schweregraden mittels körperlichem Training die Symptomatik der belastungsinduzierten Bronchokonstriktion durch eine Steigerung der Auslöseschwelle indirekt verringert werden kann [464; 465]. Die Zusammenhänge zwischen einer Steigerung der körperlichen Leistungsfähigkeit und Verringerung der belastungsinduzierten Bronchokonstriktion konnten bisher nicht vollständig geklärt werden [464].

Wichtige Voraussetzungen für die sportliche Betätigung von Menschen mit Asthma sind neben der korrekten medikamentösen (Langzeit-)Therapie ein spezielles Aufwärmen (Intervallmethode) und ggf. die Anwendung von RABA vor Sport.

Effektive Sport- und Bewegungsprogramme sollten eine ausreichend lange Aufwärmphase vor Belastungsbeginn und eine altersabhängige Auswahl von Sportarten und Hauptbeanspruchungsformen beinhalten.

Für den Aufbau und die Steigerung der körperlichen Leistungsfähigkeit bei Gesunden wird eine Belastung von mindestens 20 Minuten mit einer Pulsfrequenz von anfangs 50 %, nach zwei bis drei Wochen mindestens 75 % des WHO-Sollwertes mindestens dreimal pro Woche empfohlen. Eine solche Trainingsfrequenz und -intensität kann z. B. im Rahmen ***eines mehrwöchigen ambulanten oder stationären Rehabilitationsverfahrens*** dargestellt werden, wo entsprechende Trainingseffekte an Asthmapatienten mehrfach dokumentiert werden konnten. Ob diese Empfehlung auch für ***ambulante Asthmasportgruppen*** Gültigkeit hat, ist bisher nicht geklärt. Es ist allerdings nachgewiesen, dass bei Patienten mit geringer Kondition auch ein einmal pro Woche durchgeführtes Training bei der empfohlenen Herzfrequenz langfristig zu einer Steigerung der Leistungsfähigkeit führen kann. Der langsamere Aufbau der Kondition hat zudem den Vorteil, dass eine höhere

© äzq 2009

Trainingsfestigkeit erreicht wird und damit größere Aussichten auf die Erhaltung der körperlichen Leistungsfähigkeit und die Integration des Sports in das Alltagsleben eines chronisch Kranken bestehen.

Für das körperliche Training im Rahmen der Bewegungstherapie **bei Kindern und Jugendlichen mit Asthma** gelten in Abhängigkeit von den vorliegenden Bedingungen folgende Empfehlungen [464]:

Ein bewegungstherapeutisch ausgerichtetes körperliches Training sollte

- in ein multidisziplinäres Behandlungsprogramm unter Einbezug einer Patientenschulung eingebettet sein (siehe Abschnitt H 6.1 „Patientenschulung“);
- Inhalte der Atemtherapie und der Atemgymnastik einbeziehen (siehe Abschnitt H 6.3 „Atemphysiotherapie“);
- unter Berücksichtigung der individuellen Leistungsfähigkeit und ohne ein erhöhtes Risiko eine belastungsinduzierte Bronchokonstriktion einzugehen, zu Trainingsbeginn möglichst hohe Trainingsintensitäten nahe der ventilatorischen aerob-anaeroben Schwelle aufweisen (ca. 60-75 % der VO2max oder Herzfrequenzen zwischen 160 und 170 Schlägen pro Minute unter Berücksichtigung individueller Schwankungen), was eine Eingangsdiagnostik und eine präzise Trainingssteuerung erfordert;
- zwei bis drei Einheiten pro Woche mit einer Mindestdauer von 30 Minuten beinhalten.

Art und Umfang des körperlichen Trainings sollten einmal jährlich durch den behandelnden Arzt erfragt werden. Der behandelnde Arzt sollte durch Aufklärung über die positiven Effekte von Sport auf die Leistungsfähigkeit und Auslöseschwelle von Asthmasymptomen darauf hinwirken, dass Schulkinder mit Asthma regelmäßig am Schulsport teilnehmen. Dabei sollte die individuelle und aktuelle Leistungsfähigkeit berücksichtigt werden. Trainer, Übungsleiter von ambulanten Sportgruppen und Sportlehrer, die regelmäßig Asthmapatienten betreuen, sollten die Präventions- und Therapiemöglichkeiten und klinischen Formen des Asthmas kennen. Insbesondere sollten sie Kenntnisse über den Umgang mit anstrengungsinduziertem Asthma besitzen.

H 6.2.2 Trainingstherapie in der Rehabilitation und ambulanter Lungensport

Körperliches Training im Rahmen von stationären und ambulanten Rehabilitationsprogrammen führt zu einer Steigerung der körperlichen Belastbarkeit, zu einer besseren Bewältigung der Anforderungen des Alltags und zu einer Zunahme der Lebensqualität. Auch bei Patienten mit schwerer funktioneller Beeinträchtigung erlaubt ein individuell abgestimmtes Trainingsprogramm im Rahmen einer Rehabilitationsmaßnahme eine Steigerung der körperlichen Belastbarkeit. Die Aufrechterhaltung von positiven Trainingseffekten, die während der Rehabilitationsmaßnahmen erreicht wurden, ist jedoch nur dann gewährleistet, wenn auch danach zumindest einmal pro Woche eine sportliche Aktivität stattfindet.

Hierzu eignen sich die ambulanten Sportgruppen für Patienten mit obstruktiven Atemwegserkrankungen. In den Empfehlungen der Deutschen Atemwegsliga (siehe Tabelle 23) sind die essentiellen Gesichtspunkte für die Einrichtung und Organisation ambulanter Sportgruppen sowie für die Auswahl und Betreuung von Patienten in ambulanten Lungensportgruppen dargestellt.

© äzq 2009

Tabelle 23: Ambulante Lungensportindikation, Kontraindikation, Durchführung (mod. nach [461])

- Mindestbelastbarkeit von 50 Watt (> 0,7 Watt/kg KG) über drei Minuten im „steady state“ von Herzfrequenz und Atmung (30 Minuten nach Inhalation von zwei Hüben eines kurzwirkenden Beta-2-Sympathomimetikums);
- FEV1 > 60 Soll % (nach Bronchospasmolyse) [1];
- arterieller pO2 > 55 mmHg unter Belastung (50 Watt);
- systolischer Blutdruck < 220 mmHg, diastolischer Blutdruck < 120 mmHg unter Maximalbelastung;
- keine Ischämiezeichen oder bedrohliche Rhythmusstörungen während der Belastung.

Ausschlusskriterien für die Teilnahme von Patienten am ambulanten Lungensport:

- medikamentös unzureichend eingestelltes Asthma;
- symptomatische KHK;
- dekompensierte Herzinsuffizienz;
- hämodynamisch wirkende Herzrhythmusstörungen;
- hämodynamisch bedeutsame Vitien;
- unzureichend eingestellte arterielle Hypertonie;
- respiratorische Globalinsuffizienz;
- bedeutsame respiratorische Partialinsuffizienz;
- Zustand nach Dekompensation eines Cor pulmonale;
- Rechtsherzbelastung bei pulmonaler Hypertonie in Ruhe (pulmonal-arterieller Mitteldruck > 20 mmHg);
- hochgradige Osteoporose[2];
- höhergradige Lungenfunktionseinschränkung: FEV1 < 50 % des Sollwertes, FEV1 < 60 % des Sollwertes nach Bronchospasmolyse;
- Belastbarkeit auf dem Ergometer < 50 Watt;
- instabiles Asthma, exazerbierte COPD;
- medikamentös nicht einstellbares Anstrengungsasthma;
- starkes Übergewicht (BMI > 35)[2].

Beispiel für den Ablauf einer Übungsstunde (60 Minuten):

Einleitungsphase

- Gruppengespräch (Schulung);
- Peak-Flow-Messung.

Vorbereitungsphase

- 15 Minuten Aufwärmen/funktionale Gymnastik;
- Peak-Flow-Messung (bei Kindern).

Hauptphase

- 20 Minuten Ausdauer oder Koordination;
- 10 Minuten Gymnastik/Atemtherapie.

Nachbereitungsphase

- 15 Minuten Entspannung/Dehnlagen, Ausklang;
- Peak-Flow-Messung.

[1] Bei FEV1-Werten zwischen 40 % und 60 % des Sollwertes ist die Anwesenheit eines Arztes beim Lungensport erforderlich.

[2] Patienten mit diesen Kriterien sollten speziellen Sportprogrammen zugeführt werden.

© ärzq 2009

H 6.3 Atemphysiotherapie

Hintergrundinformation/Begründung zu Empfehlung 6-10

Die Atemphysiotherapie orientiert sich an den Therapiezielen [467]:

- Angstminderung bei asthmatischer Atemnot;
- Hilfen bei erschwerter Aus- und Einatmung;
- Vermeidung ungünstiger Atemmuster wie Hyperventilation;
- Dämpfung von unproduktivem Husten;
- Erhaltung oder Verbesserung der Brustkorbmobilität.

Im Vordergrund stehen Techniken zur Selbsthilfe im Asthmaanfall, die durch weitere aktive Techniken ergänzt werden:

Selbsthilfetechniken bei Atemnot [467]:

- Dosierte Lippenbremse, die durch eine verzögerte, verlangsamte Exspiration gegen Widerstand die erhöhte Atemarbeit senkt.
- Atemerleichternde Körperstellungen (z. B. Kutschersitz), die erhöhte Atemwegswiderstände durch das Anheben der Atemmittellage reduzieren. Der Brustkorb wird durch das Hochstützen der Schultern vom Gewicht des Schultergürtels entlastet, Atemhilfsmuskeln gelangen in eine bessere Funktionsstellung.

Beide Techniken sind in Kombination anzuwenden. Wesentlich ist das Erlernen dieser Selbsthilfetechniken im beschwerdefreien oder -armen Intervall, damit diese bei Dyspnoe automatisiert eingesetzt werden können.

Weitere aktive Techniken:

- Techniken zur Vermeidung und Dämpfung von unproduktivem Husten können anfallsinduzierenden Husten vermindern. Die Verlangsamung des in- und exspiratorischen Flusses mit und ohne Stenose und kleine Atemzugvolumina reduzieren die Rezeptorenreizung.
- Techniken zur Wahrnehmung der sonst unbewussten Atmung schaffen die Voraussetzung für eine frühzeitige Symptomwahrnehmung.
- Techniken zur Vermeidung eines dysfunktionalen Atemmusters bestehen im Wesentlichen aus langsamen kostoabdominalen (diaphragmalen) Atembewegungen, die auch gezielt zur Entspannung eingesetzt werden können.
- Techniken zur Verbesserung der Brustkorbmobilität zielen auf die Mobilisation der kostovertebralen Gelenke.
- Techniken zur Unterstützung der Mukosclearance können bei ausgeprägter Dyskrinie hilfreich sein und mit Hilfe von oszillierenden Atemtherapiegeräten (PEP-Geräten) ergänzt werden.

Für nähere Angaben zu den oben genannten Techniken und den angenommenen Wirkmechanismen siehe die 2008 von der Deutschen Atemwegsliga herausgebrachten Empfehlungen zur physiotherapeutischen Atemtherapie [468].

Das Beherrschen der Techniken der physiotherapeutischen Atemtherapie kann bei Patienten mit Asthma, insbesondere bei Patienten mit dysfunktionaler Atmung, zu einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität [469-472] und verbesserten Einzelparametern der Asthmakontrolle [472] sowie zu einem geringeren Bedarf an Bedarfsmedikation führen [473]. Zudem können alltägliche und sportliche Aktivitäten erleichtert werden [474]. Entsprechend einer Cochrane-Analyse hatten Änderungen der Atemtechniken keinen Einfluss auf die Lungenfunktion [471].

Speziell für die Buteykotechnik wurde in mehreren Studien ein Nutzen in Form der Reduktion von Symptomen und des Bronchodilatatorverbrauchs nachgewiesen [475-478].

Gilt nur für Erwachsene	Gilt nur für Kinder/Jugendliche	Allgemeine Empfehlungen

© äzq 2009

Von physiotherapeutischer Atemtherapie können insbesondere auch Schwerstkranke noch profitieren und zusätzliche Lebensqualität erhalten.

Ergänzende, passive physiotherapeutische Maßnahmen und Techniken (z. B. heiße Rolle, Packegriff) können erfahrungsgemäß bei Patienten mit bestehender Obstruktion atemerleichternd sein.

Insbesondere der angstbestimmte Patient mit Asthma erfährt mit den erlernten Techniken eine Hilfe zur Selbsthilfe, die ihn in seinem Selbstmanagement handlungsfähiger und sicherer macht. Daher sind diese Techniken Teil ambulanter und stationärer pneumologischer Rehabilitationsprogramme und ambulanter Physiotherapie sowie partiell des ambulanten Lungensports.

H 6.4 Tabakentwöhnung

H 6.4.1 Evidenz zur Morbidität bei aktiv- und passivrauchenden Asthmapatienten

Hintergrundinformation/Begründung zu Statement 6-11

Asthma und aktives Rauchen

Menschen mit Asthma rauchen zu einem erstaunlich hohen Prozentsatz [479-482].

Tabakrauchen ist einerseits ein eigenständiger Risikofaktor Asthma zu entwickeln, andererseits verschlechtert es den klinischen Verlauf der Erkrankung: Bei erwachsenen Patienten mit Asthma ist im Vergleich zu nichtrauchenden Asthmatikern der Konsum von Tabakprodukten mit einer schlechteren Asthmakontrolle, schwereren Symptomen und einer niedrigeren Lebensqualität assoziiert [144; 483-487]. Regelmäßig rauchende Asthmatiker erleiden darüber hinaus häufiger Exazerbationen, werden häufiger stationär aufgenommen und sind einem erhöhten Sterberisiko ausgesetzt [483]. Außerdem weisen sie längerfristig eine beschleunigte Verschlechterung der Lungenfunktion auf [483; 488]. Bei Asthmatikern, die rauchen, ist die Empfindlichkeit für inhalative [489-491] und systemische [492] Kortikosteroide herabgesetzt und die Effektivität von rehabilitativen Therapieverfahren negativ beeinflusst [493].

Einige wenige Studien haben den Einfluss von Tabakentwöhnung auf die Asthmakontrolle untersucht. In einer größeren und zwei kleineren prospektiven Kohortenstudien besserte sich die Lungenfunktion ([494] Laufzeit sechs Wochen) sowie die Asthmakontrolle/Asthmasymptome ([495]: Laufzeit vier Monate, [496]), wenn sich Patienten das Rauchen abgewöhnt hatten.

Asthma und Passivrauchexposition

Es ist erwiesen, dass sich auch Passivrauchexposition bei Asthmatikern auf die Lebensqualität, den Asthmaschweregrad und die Lungenfunktion negativ auswirkt [497-500]. Besonders für das Kindesalter gibt es zahlreiche Belege dafür, dass sich die Erkrankung bei asthmatischen Kindern verschlimmert, je mehr zu Hause geraucht wird [501-506].

Bisher haben zwei Studien eine Verbesserung des kindlichen Asthmas gezeigt, wenn die Eltern durch Informationsinterventionen zur Reduzierung ihres Tabakkonsums angehalten wurden und die Kinder dadurch weniger Tabakrauch ausgesetzt waren [507; 508].

Daher sind die regelhafte Erfassung der Passivrauchexposition und eine entsprechende Intervention durch den behandelnden Arzt/das Schulungsteam erforderlich.

© äzq 2009

H 6.4.2 Interventionen zur Tabakentwöhnung

Hintergrundinformation/Begründung zu Empfehlung 6-12

Die Beurteilung der einzelnen Verfahren zur Tabakentwöhnung muss bei der gegenwärtigen Datenlage mit Einschränkung erfolgen. Es gibt keine Studien, die den Erfolg verschiedener Verfahren auf die Entwöhnungsrate speziell bei Asthmapatienten untersuchen. Bei Patienten, die an chronischer obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) leiden, ist eine individuelle Beratung mit strukturierter Nachsorge und Rückfallmanagement kombiniert mit der Nikotinersatztherapie eine sichere und wirksame Form der Tabakentwöhnung [509].

Maßnahmen zur Raucherentwöhnung in der ärztlichen Praxis [510]

Da es keinen unschädlichen Tabakkonsum gibt, sollten zur Verhinderung tabakassoziierter Gesundheitsschäden alle Raucher im Rahmen routinemäßiger Konsultationen zumindest einmal pro Jahr durch eine minimale Kurzintervention zur Tabakentwöhnung angehalten werden – nicht nur Patienten mit tabakassoziierten Gesundheitsschäden. In jedem Fall gehört die Dokumentation der Rauchgewohnheiten bzw. Passivrauchexposition und der dringende personenbezogene Rat zur Abstinenz zu den Elementarpflichten des behandelnden Arztes [511]. Alle Mitarbeiter in Praxis und Klinik haben weitreichende Möglichkeiten, Patienten zu unterstützen. Auch wenn die unmittelbaren, d. h. direkt messbaren Erfolgsquoten dieser kurzen Ansprachen nur bei 1-3 % liegen, so trägt dieses Ergebnis wesentlich dazu bei, die zukünftig drohende Gefahr der Morbidität und Mortalität bei diesen Patienten zu senken [510; 512].

Die individuelle Beratung des Rauchers kann nach den 5 A's vorgenommen werden (siehe Tabelle 24).

Tabelle 24: Die 5 A's zur Kurzberatung von Rauchern (nach: [513])

1. Abfragen des Rauchstatus (*Ask*): **Ziel**: Feststellen der Rauchgewohnheiten bei allen Patienten und Konsultationen Das Interesse an einer Entwöhnung kann durch eine offene Frage festgestellt werden wie „Haben Sie je versucht, aufzuhören?“, eventuell gefolgt von einer weiteren Frage wie „Wären Sie eventuell daran interessiert, jetzt aufzuhören?“. Die Reaktion des Patienten sollte aufgezeichnet und aktualisiert werden.
2. Anraten des Rauchverzichts (Advise): **Ziel**: Empfehlung eines Rauchstopps Alle Raucher sollten über den Vorteil, das Rauchen aufzugeben, und über die gesundheitlichen Risiken des Weiterrauchens beraten werden. Die Ratschläge sollten nachdrücklich und unmissverständlich sein und sich direkt auf die Person beziehen.
3. Ansprechen der Aufhörmotivation (Assess): **Ziel**: Erkennen der Bereitschaft, unmittelbar einen Rauchstopp zu vereinbaren Es sollte geklärt werden, ob der Raucher bei diesem Kontakt bereit ist, einen Termin für einen Rauchstopp zu vereinbaren. Wenn dies der Fall ist, sollten passende Hilfe angeboten werden (siehe assist). Wenn nicht, kommen die Strategien zur motivierenden Intervention zum Einsatz.
4. Assistieren beim Rauchverzicht (Assist): **Ziel**: Aktive Unterstützung bei dem Rauchstoppversuch Wenn der Patient das Rauchen aufgeben will, sollte aktiv Hilfe angeboten werden. Dazu gehört das Festlegen des Ausstiegsdatums, das Erstellen eines Ausstiegsplans, die Einbeziehung des sozialen Umfeldes und zusätzliche Hilfen wie Selbsthilfebroschüren.

© äzq 2009

5. Arrangieren der Nachbetreuung (Arrange):

Ziel: Vereinbarung von Nachfolgeterminen zur Rückfallprophylaxe.

Insbesondere wenn der Raucher nicht bereit ist, einen Rauchstopp zu vereinbaren, soll eine motivierende Intervention – die so genannten 5 R's – zum Einsatz kommen (siehe Tabelle 25).

Tabelle 25: Die 5 R's zur Motivationssteigerung bei nichtentwöhnungswilligen Rauchern (nach: [513])

1. Relevanz aufzeigen: Knüpfen Sie die Motivation des Rauchers an seinen körperlichen Zustand, seine familiäre und soziale Situation, an gesundheitliche Bedenken, Alter, Geschlecht und andere Merkmale wie frühere Ausstiegsversuche.
2. Risiken benennen: Kurzfristig: Kurzatmigkeit, Impotenz und Unfruchtbarkeit, erhöhte CO-Konzentration im Serum, erhöhte Herzfrequenz und erhöhte Blutdruckwerte. Langfristig: erhöhte Infektanfälligkeit, Chronische obstruktive Atemwegserkrankungen (chronische Bronchitis und Emphysem), Herzinfarkt und Schlaganfall, Lungenkrebs und andere Krebsarten usw.
3. Reize und Vorteile des Rauchstopps verdeutlichen: Fragen Sie den Patienten, welche Vorteile das Aufhören hat und betonen Sie diejenigen, welche die höchste emotionale Bedeutsamkeit haben.
4. Riegel (Hindernisse und Schwierigkeiten) vor Rauchstopp ansprechen: Entzugssymptome, Angst zu scheitern, Gewichtszunahme, fehlende Unterstützung, Depression, Freude am Rauchen.
5. Repetition: Raucher, die nicht ausstiegswillig waren, sollten bei jedem Folgekontakt erneut mit diesen motivationsfördernden Strategien angesprochen werden.

Nichtmedikamentöse Interventionen zur Tabakentwöhnung

Nichtmedikamentöse therapeutische Interventionen sind wirksam vermittelbar z. B. mittels

- eigenständiger Selbsthilfematerialen [514];
- Telefonberatungen [515];
- strukturierter Gruppe [516];
- Individualbehandlungen [517].

Inhaltlich haben sich als therapeutisch wirksam erwiesen:

- Verhaltenstherapeutische Techniken und Problemlösungsansätze mit u. a. folgenden Elementen:
  - Klärung und Steigerung der Motivation Nichtraucher zu werden (z. B. durch die Methodik des „motivational interviewing") [518];
  - Einführung von Selbstbeobachtungsverfahren (z. B. durch Führen von Tagebüchern über die Situationen, bei denen Patienten ihre Zigarette anzünden);
  - Weiterleitung von Informationen zur Raucherentwöhnung an andere Betreuer und Bezugspersonen;
  - Vereinbarung eines Entwöhnungsdatums mit Kontrolluntersuchungen und Unterstützungsangeboten im Verlauf;
  - Information des Patienten darüber, dass eine langsame Reduktion der Anzahl der Zigaretten in der Regel erfolglos ist, da dieses häufig durch die tiefere Inhalation mit längeren Atemanhaltephasen kompensiert wird;
  - rasche Ermutigung des Patienten zu erneuten Entwöhnungsversuchen, auch bei Fehlschlägen, da ein langzeitiger Verzicht von Nikotin häufig erst nach drei bis vier Entwöhnungsversuchen erreicht wird.
- Maßnahmen zur sozialen Unterstützung, wobei außertherapeutische Unterstützungen wirksamer sind als die auch wirksame soziale Unterstützung im therapeutischen Rahmen.

© äzq 2009

Bisherige Untersuchungsergebnisse ergeben für Akupunktur und ähnlichen Verfahren ein Fehlen von Wirksamkeit die über den Placeboeffekt hinausgeht [519].

Medikamentöse Entwöhnungshilfen

Ein Entwöhnungskonzept, das sowohl medikamentöse Unterstützung als auch psychosoziale Unterstützung umfasst, hat sich für COPD-Patienten als effektiv erwiesen und sollte auch bei Asthmapatienten angewandt werden. Die Pharmakotherapie sollte daher als Teil eines kombinierten Tabakentwöhnungsprogramms eingesetzt werden, insbesondere wenn die nichtmedikamentösen Maßnahmen allein erfolglos sind. In Deutschland zugelassen sind die Nikotinersatztherapie, Bupropion und seit September 2006 Vareniclin.

Alle Formen der Nikotinersatztherapie (Nikotinkaugummi, Nikotinspray, Nikotinpflaster, sublinguale Tablette) führen zu einem höheren Langzeiterfolg [520; 521]. Die Nikotinersatztherapie ist effektiver, wenn sie mit Beratung und verhaltenstherapeutischen Programmen kombiniert wird [520] und führte bei den untersuchten COPD-Patienten, wenn adäquate Nachsorge und Rückfallinterventionen gewährleistet waren, zu einer signifikant höheren Abstinenzrate auch nach fünf [522] und elf [523] Jahren. Relative Kontraindikationen bezüglich des Einsatzes von Nikotinersatzstoffen umfassen die instabile koronare Herzkrankheit, unbehandelte Magengeschwüre, innerhalb der letzten vier Wochen stattgefundene Herzinfarkte bzw. Schlaganfälle. Die Behandlung mit Nikotinersatzstoffen sollte ausreichend lang sein (circa acht Wochen). Ein über acht Wochen hinausgehender Einsatz der Nikotinersatztherapie kann zur Vorbeugung von Rückfällen sinnvoll sein.

Das Antidepressivum Bupropion steigert in den ersten sechs Monaten ebenfalls die Entwöhnungsrate. Die Effektivität von Bupropion kann ähnlich hoch angenommen werden wie die der Nikotinersatztherapeutika [524; 525]. Die Behandlung mit Bupropion ist mit Nebenwirkungen wie Schlafstörungen, Mundtrockenheit und Übelkeit verbunden. Hinzuweisen ist zudem auf die Gefahr von Krampfanfällen, die mit einer Häufigkeit von 0,1 % auftreten können [524]. Aufgrund der möglichen Nebenwirkungen sollte eine sorgfältige Nutzen-/Risikoabschätzung erfolgen, ggf. ist Bupropion als Medikament zweiter Wahl einzusetzen.

Der Einsatz des seit September 2006 in Deutschland zugelassenen partiellen Nikotinrezeptoragonisten Vareniclin ist im Vergleich zu rein nichtmedikamentösen Entwöhnungsinterventionen und im Vergleich zu Bupropion mit einer höheren Wahrscheinlichkeit einer erfolgreichen Tabakentwöhnung assoziiert [526; 527]. Die häufigste Nebenwirkung unter der Therapie mit Vareniclin ist Übelkeit, die im geringen Ausmaß bei bis zu einem Drittel der Patienten auftreten kann [526]. Des Weiteren sollte der Arzt vor der Verordnung nach neuropsychiatrischen Vorerkrankungen fragen, da Vareniclin möglicherweise Stimmungsschwankungen bis hin zur Suizidalität auslösen kann [528]. Weitere Studien und ein längerer Beobachtungszeitraum der Anwendung von Vareniclin sind notwendig.

Raucherentwöhnungsprogramme

Multimodale Raucherentwöhnungsprogramme mit sozialer Unterstützung und einer Pharmakotherapie zur Behandlung der Nikotinabhängigkeit (Nikotinkaugummi, Nikotinspray, Nikotinpflaster, Bupropion, Vareniclin) können die Erfolgsquoten von Entwöhnungsprogrammen steigern. Solche Programme werden – leider noch nicht flächendeckend – ambulant (Arztpraxen, Krankenhäuser, Krankenkassen) und im Rahmen der pneumologischen Rehabilitation angeboten. Umfassende Angebote zur Raucherberatung finden sich auf der gemeinsam von der Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA) und dem Deutschen Krebsforschungszentrum betriebenen Webseite http://www.anbieter-raucherberatung.de [529].

Da die „Raucherkarrieren“ häufig im Jugendalter beginnen, teilweise schon im Grundschulalter, sind ggf. geeignete Projekte und Initiativen in die Betreuung mit einzubeziehen – selbst wenn es hierfür bisher in Bezug auf den Nutzen keine Studienevidenz gibt [530]. Geeignete Informationsmaterialien sind über die Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA) für jede Alterszielgruppe zu erhalten.

Gilt nur für Erwachsene	Gilt nur für Kinder/Jugendliche	Allgemeine Empfehlungen

Weitere ausführliche Darstellungen zu den nichtmedikamentösen und medikamentösen Maßnahmen zur Tabakentwöhnung finden sich in der Leitlinie zur Tabakentwöhnung bei COPD der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP) [531] sowie in den Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) und in der Leitlinie Tabakentwöhnung der Deutschen Gesellschaft für Suchtforschung und Suchttherapie (DG-Sucht)/Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN) [510; 532]. Praktische Hinweise und Materialien zur Raucherentwöhnung in der Arztpraxis können dem Fortbildungsprogramm „Frei von Tabak“ der Bundesärztekammer (BÄK) [533] und dem „Leitfaden zur Kurzintervention bei Raucherinnen und Rauchern“ herausgegeben von der Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA) und der Bundesärztekammer (BÄK) entnommen werden [534].

H 6.5 Psychosoziale Aspekte

Hintergrundinformation/Begründung zu Empfehlung 6-16: gesamter Abschnitt

Hintergrundinformation/Begründung zu Statement 6-13

Psychosoziale Beeinträchtigungen durch krankheitsbedingte Behinderungen im privaten und beruflichen Bereich und psychische Komorbiditäten, insbesondere Angsterkrankungen und Depressionen, sind bei Asthmapatienten häufig [63-72] und können den Verlauf der Krankheit negativ beeinflussen [73]. So wurde beispielsweise in verschiedenen Studien eine Assoziation mit Asthmaexazerbationen oder stationären Krankenhausbehandlungen [361; 535-537] dokumentiert. Zwar verursachen psychogene Komorbiditäten bzw. psychosoziale Problemkonstellationen kein Asthma, aber sie können die Behandlung [538; 539] und das Selbstmanagement erschweren sowie das Erreichen einer guten Kontrolle verhindern. In diesen Fällen können psychologische/psychotherapeutische Hilfen angezeigt sein [540-542]. Insbesondere bei Patienten mit unzureichender Asthmakontrolle sollte daher gezielt nach psychosozialen Problemkonstellationen/psychischen Komorbiditäten gesucht werden.

Hintergrundinformation/Begründung zu Statement 6-15

In Studien konnte unter pneumologischen Reha-Patienten ein hoher Anteil an Patienten mit Indikation zur psychologischen Beratung/Intervention dokumentiert werden [543; 544]. Daher sind psychosoziale Diagnostik, Therapie und Beratung etablierte Elemente der stationären pneumologischen Rehabilitation [545-548].

Verhaltensmedizinische Ansätze haben sich hier bei der Behandlung von Asthmapatienten bewährt. Hierzu gehören vor allem die kurz- und langfristigen Verbesserungen des Gesundheitsstatus und Verbesserungen der Lebensqualität, die sich durch Patientenverhaltenstraining und – im Falle der stationären Rehabilitation – durch ein multimodales Rehabilitationsprogramm bei Asthmapatienten erreichen lassen.

Die angemessene Bearbeitung psychosozialer Aspekte in der Asthmatherapie sollte einem, nach Bedarf abgestimmten, Prozedere folgen:

- Psychosoziale Themen werden zunächst im ärztlichen Gespräch thematisiert. Sie können in der Patientenschulung vertieft werden, die als Standard psychosoziale Aspekte der Asthmaerkrankung integriert.
- Weitere Hilfen sind Stressmanagement und Entspannungstechniken. Dabei ist eine fallbezogene Analyse von Auslösebedingungen eines Asthmaanfalls, von emotionalen Reaktionen und nachfolgenden Bewältigungsverhaltensweisen einzubeziehen [549].
- Darauf aufbauend kann bei relevanten psychosozialen Komorbiditäten eine fachliche psychotherapeutische Herangehensweise nötig werden.

© äzq 2009

Hintergrundinformation/Begründung zu Statement 6-14

Psychosoziale Beeinträchtigungen durch krankheitsbedingte Behinderungen betreffen bei Kindern und Jugendlichen insbesondere die Auswirkungen auf die körperlich und seelische Entwicklung und den psychosozialen Rahmen (familiäres und soziales Umfeld) [550; 551]. Die Schulleistung kann bei Asthmatikern beeinträchtigt sein, daher sollte der schulischen Entwicklung besonderes Augenmerk geschenkt werden. Lehrer sollten über das Krankheitsbild Asthma informiert werden.

Eine Cochrane-Analyse identifizierte zwei klinische Studien (mit insgesamt 55 Kindern), die den positiven Effekt einer Familientherapie in Ergänzung zur üblichen Pharmakotherapie zeigen konnten [552].

Dieser Abschnitt soll im Laufe der nächsten Aktualisierung der NVL Asthma mit der Unterstützung von Experten aus den Bereichen Psychosomatik sowie Psychotherapie ergänzt werden.

H 6.6 Kontrolle des Körpergewichts

Hintergrundinformation/Begründung zu Empfehlung 6-17

Mehrere Studien belegen eine Assoziation zwischen einem höheren BMI und der Prävalenz bzw. dem Schweregrad von Asthmasymptomen [553-562].

Übergewicht ist insbesondere bei weiblichen Personen mit vermehrten asthmatypischen Beschwerden assoziiert, wobei der Zusammenhang nicht geklärt ist [563-566].

In zwei kleinen, randomisierten Studien und einer nichtrandomisierten kontrollierten Studie kam es bei ursprünglich Adipösen nach Gewichtsreduktion zu verbesserter Asthmakontrolle [567-569] *(SIGN Evidenzgrad 1+)*.

© ärzq 2009

H 7. Asthmaanfall beim Erwachsenen

[10; 11]

Hintergrundinformation/Begründung zu Empfehlungen 7-1 und 7-2: siehe gesamten Hintergrundtext

H 7.1 Diagnostik des Asthmaanfalls beim Erwachsenen

Hinsichtlich der zeitlichen Entwicklung des akuten Asthmaanfalles werden zwei unterschiedliche Typen beschrieben: ein innerhalb von Minuten und wenigen Stunden auftretender Anfall versus ein sich innerhalb von mehreren Stunden bis wenigen Tagen entwickelnder Anfall [570]. Nahezu 90 % der Asthmaanfälle entwickeln sich innerhalb von sechs Stunden oder mehr. Das impliziert, dass im Regelfall ausreichend Zeit zur Verfügung steht, um einerseits eine effiziente ambulante Versorgung des Patienten zu ermöglichen, und um andererseits im schweren Asthmaanfall eine zeitnahe Krankenhausbehandlung zu realisieren [10].

H 7.1.1 Leichter bis mittelschwerer Anfall beim Erwachsenen

Symptome

- Sprechen normal;
- Atemfrequenz < 25/min;
- Herzfrequenz < 110/min;
- PEF > 50 % des Soll- oder Bestwertes.

H 7.1.2 Schwerer Anfall beim Erwachsenen

Symptome

- Sprechdyspnoe (Sprechen von lediglich Satzteilen oder Worten in einem Atemzug);
- Atemfrequenz > 25/min;
- Herzfrequenz > 110/min;
- PEF < 50 % des Soll- oder Bestwertes[15].

H 7.1.3 Lebensbedrohlicher Anfall/Hinweise auf lebensbedrohliche Situation

Symptome

- kein Atemgeräusch („Stille Lunge“);
- frustrane Atemarbeit/flache Atmung;
- Zyanose;
- Bradykardie oder arterielle Hypotension;
- Erschöpfung, Konfusion oder Koma;
- PEF < 33 % des Soll/Bestwertes bzw. PEF < 100 l/min[14];
- SaO2 < 92 % (PaO2 < 8 kPa);
- PaCO2 normal oder erhöht (4,6-6 kPa).

[15] Durchführung im schweren und lebensbedrohlichen Asthmaanfall oft nicht mehr möglich.

© ärzq 2009

H 7.1.4 Erhöhtes Mortalitätsrisiko im Asthmaanfall

Folgende Aspekte weisen auf ein erhöhtes Mortalitätsrisiko im Asthmaanfall hin [10]:

- Vorgeschichte eines beinahe fatalen Asthmaanfalls („near-fatal asthma“);
- notfallmäßige oder stationäre Behandlung des Asthmas im zurückliegenden Jahr;
- vorherige Intubation und mechanische Beatmung wegen Asthma;
- laufende systemische Glucokortikosteroidmedikation oder kürzliches Absetzen einer systemischen Glucokortikosteroidmedikation;
- übermäßiger Einsatz von Beta-2-Sympathomimetika zur Symptomlinderung;
- psychosoziale Probleme oder Negation des Asthmas oder seines Schweregrades;
- mangelnde Adhärenz am Therapieplan in der Vergangenheit.

H 7.1.5 Indikation zur intensivmedizinischen Versorgung und ggf. mechanischen Beatmung

Jeder schwere bzw. lebensbedrohliche Asthmaanfall, der sich trotz intensiver medikamentöser Therapie klinisch nicht bessert, sollte intensivmedizinisch behandelt werden, insbesondere bei folgenden Gegebenheiten:

- persistierende oder zunehmende Hypoxämie (SaO2 < 92%);
- Hyperkapnie;
- Azidose (arterieller/kapillärer pH < 7,35);
- falls messbar: Verschlechterung der PEF-Werte (<40% des PBW);
- Erschöpfung;
- Bewusstseinsstörung/Konfusion;
- Koma oder Atemstillstand.

Eine Intubation erfolgt nach klinischen Kriterien. Zum Stellenwert der nichtinvasiven mechanischen Beatmung (NIMV) kann zum gegenwärtigen Zeitpunkt keine gesicherte Aussage getroffen werden [571].

H 7.2 Grundprinzipien der Therapie des Asthmaanfalls

Die Therapie des Asthmaanfalles besteht im Wesentlichen aus drei Maßnahmen („Grundprinzipien“), welche üblicherweise zeitgleich durchgeführt werden [10; 11; 572]:

- Gabe von Sauerstoff, zur Aufrechterhaltung einer arteriellen Sauerstoffsättigung (SaO2) > 92 %;
- wiederholte Gabe eines kurzwirkenden Beta-2-Sympathomimetikums;
- frühzeitige Gabe eines systemischen Glucokortikoids [573; 574].

H 7.2.1 Sauerstofftherapie

Bei Patienten mit akutem schweren Asthmaanfall besteht eine Hypoxämie [575-578]. Dies sollte dringend korrigiert werden und zwar unter Einsatz hoher Konzentrationen an Sauerstoff in der Einatemluft (gewöhnlich FiO2 40-60 %) und einer Maske für hohen Atemstrom, wie der Hudsonmaske [579]. Anders als bei COPD-Patienten besteht in der Regel nur eine geringe Gefahr, durch hohe Flussraten des Sauerstoffs eine Hyperkapnie auszulösen. Eine Hyperkapnie ist ein Indiz für einen extrem schweren Asthmaanfall (Indikation zur Intervention durch notfallerfahrenen Arzt). Die pulsoximetrisch bestimmte Sauerstoffsättigung soll mindestens 92 % betragen *(SIGN Evidenzgrad 2+).*

Alle Patienten mit schwerem Asthmaanfall sollen Sauerstoff erhalten.

© äzq 2009

Angesichts des theoretischen Risikos einer Sauerstoffuntersättigung bei Verwendung luftbetriebener Kompressoren zur Verneblung von Beta-2-Sympathomimetika als Bronchodilatatoren sind sauerstoffbetriebene Vernebler die bevorzugte Verabreichungsmethode in Kliniken, Krankenwagen und der Primärversorgung [580-582]. Um eine Flussrate von 6 L/min zu erreichen, die für den Betrieb der meisten Vernebler erforderlich ist, muss ein Reduzierventil für hohe Durchflussraten an die Sauerstoffflasche angeschlossen werden. Das Fehlen einer externen Sauerstoffquelle sollte jedoch nicht von der Durchführung der Verneblerbehandlung abhalten [583].
(SIGN Evidenzgrad 1++, 4)

H 7.2.2 Kurzwirkende Beta-2-Sympathomimetika als Bronchodilatatoren

Im akuten Asthmaanfall sollen ausschließlich kurzwirkende Beta-2-Sympathomimetika wie Salbutamol oder Terbutalin eingesetzt werden. Auch aufgrund der Tageshöchstdosis ist von der Anwendung des zudem ungleich teueren Formoterols abzuraten.

In den meisten Asthmaanfällen lindern hoch dosierte kurzwirkende Beta-2-Sympathomimetika – bei geringen Nebenwirkungen – rasch Bronchospasmen [584-586].

Hinsichtlich der Wirksamkeit gibt es keine Belege für einen Unterschied zwischen Salbutamol und Terbutalin, auch wenn Patienten unter Umständen in seltenen Fällen eine Präferenz äußern *(SIGN Evidenzgrad 1+)*.

Beim Asthmaanfall sollten inhalative kurzwirkende Beta-2-Sympathomimetika als Mittel der ersten Wahl eingesetzt und so früh wie möglich verabreicht werden. Intravenös zu verabreichende Beta-2-Sympathomimetika sollten Patienten vorbehalten bleiben, bei denen sich eine Inhalationstherapie nicht zuverlässig anwenden lässt.

Kurzwirkende Beta-2-Sympathomimetika sollen unter Verwendung eines pMDI mit großvolumigen Spacern appliziert werden, z. B. zwei bis vier Hübe eines SABA im 10 Min.-Intervall (entsprechend z. B. einer Salbutamoldosis von 2,4 mg pro Stunde).

Eine Alternative mit vergleichbarer Wirksamkeit ist die Applikation von 2,5 mg Salbutamol mit einem elektrischen Vernebler [587]. In angloamerikanischen Empfehlungen wird Wert darauf gelegt, dass die Verneblung mittels Sauerstoff (anstelle von Druckluft) erfolgt [10; 12].

Zwischen der kontinuierlichen Verneblung und der intermittierenden Inhalation des SABA bestehen keine signifikanten Wirksamkeitsunterschiede [588; 589]. Durch kontinuierliche Verneblung werden z. B. 7,5-10 mg Salbutamol in zwei Stunden appliziert [590]. Aufgrund der Datenlage können keine abschließenden Empfehlungen zur Verwendung von Pulverinhalatoren (DPI), MDI ohne Spacer oder atemzugausgelöste MDI gemacht werden [591]. Aufgrund des unzureichenden inspiratorischen Flusses sollen Pulverinhalatoren nicht im schweren Asthmaanfall verwendet werden [13; 592].

Die s.c. oder i.v. Gabe von Adrenalin (Epinephrin) ist beim anaphylaktischen Schock und beim Angioödem indiziert, in der Regel nicht jedoch beim Asthmaanfall [11].

H 7.2.3 Glucorticosteroide

Orale Corticosteroide senken die Mortalität, die Anzahl der Rezidive, die Häufigkeit einer anschließenden stationären Aufnahme sowie die Notwendigkeit einer Behandlung mit Beta-2-Sympathomimetika. Je früher sie im Asthmaanfall gegeben werden, desto besser das Ergebnis [573; 574] *(SIGN Evidenzgrad 1++).*

In allen Fällen eines Asthmaanfalls sollten systemische Corticosteroide in angemessener Dosierung verabreicht werden.

© äzq 2009

Zwischen oraler und i.v. Gabe der GCS besteht kein Wirksamkeitsunterschied. Aus Gründen der Kosten und der Praktikabilität wird die orale Gabe empfohlen [593; 594]. Nach oraler Gabe von GCS ist eine symptomatische Besserung frühestens nach > 4 Stunden zu erwarten. Einzeldosen von 40 mg Methylprednisolonäquivalent (50 mg Prednisolonäquivalent) oder 200 mg Hydrocortison sind in der Regel ausreichend *(GINA Evidenzgrad B)* [574; 595]. Im Falle einer intravenösen Gabe sollte eine Dosierung von 50-100 mg Prednisolonäquivalent in vier- bis sechsstündigen Abständen verabreicht werden. Maximale Tagesdosen sind z. B. 4 x 40 mg Methylprednisolonäquivalent oder 4 x 100 mg Hydrocortison. Es bestehen keine relevanten Unterschiede zwischen einer siebentägigen Therapiedauer und einer 14-tägigen Therapiedauer [596].

Zunehmend wird über einen Nutzen **inhalativer Corticosteroide** im akuten Asthmaanfall berichtet. Die Kombination von Beta-2-Sympathomimetikum und ICS bewirkt im Asthmaanfall eine größere Bronchodilatation als die alleinige Gabe des Beta-2-Sympathomimetikums *(GINA Evidenzgrad B)* [597]. Im schweren Asthmaanfall war die hochdosierte inhalative Fluticason-Therapie (3 mg/h für 3 Stunden) wirksamer als die i.v.-Therapie mit 500 mg Hydrocortison [598]. In einer anderen Studie war Fluticason (4 mg) genauso antiobstruktiv und antiinflammatorisch wirksam wie Prednison (30 mg) [599]. Zu berücksichtigen ist, dass diese Effekte der ICS nur in einem extrem hohen Dosisbereich beobachtet wurden, und dass Kosten-Wirksamkeitsberechnungen für diese hochdosierte ICS-Therapie im akuten Asthmaanfall noch ausstehen [600].

H 7.3 Ambulante Initialtherapie

H 7.3.1 Leichter bis mittelschwerer Anfall

Symptome siehe 7.1

- 2-4 Hübe eines kurzwirkenden Beta-2-Sympathomimetikums, z. B. Salbutamol (Dosieraerosol + Spacer); ggf. nach 10-15 Min. wiederholen; Fortführung der Behandlung über 1-3 Stunden;
- 25-50 mg Prednisolonäquivalent oral;
- Sicherstellung: SaO2 > 92 %;
- Selbsthilfetechniken: atemerleichternde Körperstellung (Arme aufgestützt) und dosierte Lippenbremse;
- Kriterien für gutes Ansprechen: PEF > 70 % des Soll- oder Bestwertes; Besserung auch 60 min nach der letzten Therapiemaßnahme vorhanden; kein Distress; physikalische Untersuchung unauffällig (Normalisierung von Atemfrequenz und Herzfrequenz);
- im Falle eines unzureichenden Ansprechens: individuelle Entscheidung zur Krankenhauseinweisung; bei Zeichen eines schweren Anfalls: umgehende Einweisung in ein Krankenhaus.

H 7.3.2 Schwerer Anfall

Symptome siehe 7.1

- Sauerstoff 2-4 l/min über Nasensonde (Atmung beachten); Ziel SaO2 > 92 %;
- 2-4 Hübe eines kurzwirkenden Beta-2-Sympathomimetikums, z. B. Salbutamol (Dosieraerosol + Spacer); in 10-15 Min.-Intervallen wiederholen;
- 50-100 mg Prednisolonäquivalent oral oder intravenös;
- falls vorhanden: Ipratropiumbromid 0,5 mg durch Verneblung oder 4 Hübe = 80 µg aus einem MDI (Dosieraerosol);
- Selbsthilfetechniken: atemerleichternde Körperstellung (Arme aufgestützt) und dosierte Lippenbremse;
- im Falle eines unzureichenden Ansprechens: umgehende Einweisung in ein Krankenhaus.

© äzq 2009

H 7.3.3 Lebensbedrohlicher Anfall

Symptome siehe 7.1

- Sauerstoff 2-4 l/min über Nasensonde (Atmung beachten); Ziel SaO2 > 92 %;
- 2-4 Hübe eines kurzwirkenden Beta-2-Sympathomimetikums, z. B. Salbutamol (Dosieraerosol + Spacer); in 10-15 Min.-Intervallen wiederholen;
- 50-100 mg Prednisolonäquivalent oral oder intravenös;
- falls vorhanden: Ipratropiumbromid 0,5 mg durch Verneblung oder 4 Hübe = 80 µg aus einem MDI (Dosieraerosol);
- atemerleichternde Lagerung;
- umgehende Einweisung in ein Krankenhaus mit ärztlicher Begleitung in Intubationsbereitschaft.

H 7.4 Weitere Therapieformen

H 7.4.1 Ipratropiumbromid

Ipratropiumbromid ist als Bronchodilatator weniger wirksam als Beta-2-Sympathomimetika. Bei einem schweren Asthmaanfall ist die Kombination aus einem Anticholinergikum und einem Beta-2-Sympathomimetikum hinsichtlich Ausmaß der Bronchodilatation und Hospitalisierungsrate wirksamer als die alleinige Therapie mit einem Beta-2-Sympathomimetikum [601-604]. Bevorzugt wird die gemeinsame Verabreichung mit Salbutamol als Verneblung: Verneblung von 3 ml einer Lösung mit 0,5 mg Ipratropiumbromid und 0,25 mg Salbutamol (ggf. Wiederholung im 30-60 Min.-Abstand). Dosisempfehlung, falls Ipratropiumbromid ohne Salbutamol verabreicht wird: 0,5 mg durch Verneblung oder 4 Hübe aus einem MDI (= 80 µg) verabreicht werden; ggf. Wiederholung im 30-60 Min.-Abstand) [570].

H 7.4.2 Intravenöse Beta-2-Sympathomimetika

Bei schweren Asthmaanfällen bietet die routinemäßige i.v.-Applikation von Beta-2-Sympathomimetika verglichen mit der inhalativen Applikation keinen Vorteil [605].

In sehr schweren Fällen sollte die parenterale Verabreichung von Beta-2-Sympathomimetika dennoch erwogen werden. Dosisempfehlung: z. B. Terbutalin 0,25-0,5 mg s.c. (ggf. Wiederholung in vier Stunden) oder Reproterol 0,09 mg (= 1 ml Amp.) langsam i.v. (Wiederholung nach 10 Min. möglich); Perfusor: 5 Amp. Reproterol auf 50 ml (Geschwindigkeit 2-10 ml pro Stunde = 0,018-0,09 mg Reproterol pro Stunde).

H 7.4.3 Intravenöses Theophyllin

Bei einer Therapie mit Beta-2-Sympathomimetika bewirkt die zusätzliche intravenöse Gabe von Theophyllin häufig keine weitere Bronchodilatation. Vielmehr können mehr unerwünschte Arzneimittelwirkungen auftreten [606]. Das Xanthin besitzt somit keine nennenswerte Rolle mehr in der Therapie des Asthmas und des Asthmaanfalls [11].

In sehr schweren Fällen sollte die parenterale Verabreichung von intravenösem Theophyllin dennoch erwogen werden. Dosisempfehlung: Initialdosis: 5 mg/kg KG als i.v. Kurzinfusion; Erhaltungsdosis 0,5-0,7 mg/kg/h; bei vorheriger Theophyllintherapie: zuerst Bestimmung der Serumkonzentration, dann Dosisanpassung (cave: Intoxikation).

© ärzq 2009

H 7.4.4 Intravenöses Magnesiumsulfat

Im schweren Asthmaanfall kann die intravenöse Gabe von Magnesiumsulfat (einmalige Dosis von 2 g innerhalb von 20 Min.), zusätzlich zu Beta-2-Sympathomimetika und systemischen Glucokortikoiden gegeben, die Lungenfunktion verbessern *(GINA Evidenzgrad A)* [607-610]. Dies gilt insbesondere für Patienten mit schwerster bronchialer Obstruktion (FEV1 < 20 %) [611].

H 7.4.5 Weitere Therapiemaßnahmen im Krankenhaus: Hinweise zur Verabreichung und Dosierung

Glucocorticosteroide i.v.:
50-100 mg Prednisolonäquivalent i.v. in vier- bis sechsstündigen Abständen.

Bronchodilatatoren inhalativ:
- Bevorzugt: Vernebelung von 3 ml einer Lösung mit 0,5 mg Ipratropiumbromid und 0,25 mg Salbutamol, Wiederholung alle 30-60 Min.
- Alternativ: Ipratropiumbromid 0,5 mg durch Vernebelung bzw. 4 Hübe a 20 µg aus einem Dosieraerosol, Wiederholung alle 30-60 Min.

Beta-2-Sympathomimetikum parenteral:
z. B. Terbutalin 0,25-0,5 mg s.c. (ggf. Wiederholung in 4 Stunden) oder Reproterol 0,09 mg (= 1 ml Amp.) langsam i.v. (Wiederholung nach 10 Min. möglich); Perfusor: 5 Amp. Reproterol auf 50 ml (Geschwindigkeit 2-10 ml pro Stunde = 0,018-0,09 mg Reproterol pro Stunde).

Theophyllin i.v.:
Initialdosis: 5 mg/kg KG als i.v. Kurzinfusion; Erhaltungsdosis 0,5-0,7 mg/kg/h; bei vorheriger Theophyllintherapie: zuerst Bestimmung der Serumkonzentration, dann Dosisanpassung (cave: Intoxikation).

Magnesiumsulfat i.v.:
Einzelinfusion von 2 g in 20 Min.

H 7.5 Nicht empfohlene Therapiemaßnahmen

H 7.5.1 Leukotrienrezeptorantagonisten

Aufgrund der aktuellen Datenlage sollen Leukotrienrezeptorantagonisten nicht im akuten Asthmaanfall eingesetzt werden [570; 612]. Montelukast ist dementsprechend auch nicht für die Behandlung des Asthmaanfalls zugelassen.

H 7.5.2 Weitere nicht empfohlene Therapiemaßnahmen

Hintergrundinformation/Begründung zu Empfehlung 7-3

Zur Behandlung des Anfalls sollten nicht eingesetzt bzw. vermieden werden:

- **Sedativa/Anxiolytika** (Atemdepression; vermindertes Dyspnoe-Empfinden ohne objektive Besserung); Dadurch können Todesfälle im Asthmaanfall vermieden werden [613; 614];
- **Expektoranzien** (Mukopharmaka) (Zunahme des Hustens möglich);
- **Hydratation mit großen Flüssigkeitsvolumina** (kardiale Belastung; Bilanzierung);
- **Antibiotika:** Im Falle einer Infektion als Ursache der Exazerbation ist diese in der Regel viralen Typs. Eine Therapie mit einem Antibiotikum ist z. B. bei einer gleichzeitig bestehenden Pneumonie oder bei einer bakteriellen Infektion der oberen Atemwege indiziert [615] *(SIGN Evidenzgrad 1++).*

Gilt nur für Erwachsene	Gilt nur für Kinder/Jugendliche	Allgemeine Empfehlungen

H 7.6 Entlassung aus der Notfallambulanz vs. stationäre Aufnahme

Folgende Kriterien können für die Entscheidung, einen Patienten aus der Notfallambulanz in die häusliche Behandlung zu entlassen oder für die weitere Behandlung stationär aufzunehmen, von Bedeutung sein (mod. nach [11]):

- Patienten mit einem prätherapeutischen FEV1 oder PEF < 25 % des Sollwertes oder des persönlichen Bestwertes **oder** Patienten mit einem FEV1 oder PEF < 40 % des Sollwertes oder des persönlichen Bestwertes nach Akutbehandlung sollten üblicherweise stationär aufgenommen werden.
- Patienten mit Lungenfunktionswerten von 40-60 % des Sollwertes nach Akutbehandlung können in die häusliche Behandlung entlassen werden, unter der Voraussetzung einer adäquaten Verlaufskontrolle und einer ausreichenden Therapieadhärenz.
- Patienten mit Lungenfunktionswerten ≥ 60 % des Sollwertes nach Akutbehandlung können entlassen werden.

Patienten mit einem FEV1/PEF von > 60 % des Best- oder Sollwertes können eine Stunde nach Initialtherapie aus der Notaufnahme entlassen werden, es sei denn sie erfüllen eines der folgenden Kriterien, bei denen eine Aufnahme angemessen sein kann:

- Fortbestehen signifikanter Symptome;
- Bedenken hinsichtlich der Adhärenz;
- allein lebend/sozial isoliert;
- psychische Probleme;
- Körperbehinderung oder Lernschwierigkeiten;
- früheres beinahe tödliches oder instabiles Asthma;
- Exazerbation trotz adäquater Dosis oralen Corticosteroids vor dem Aufsuchen medizinischer Hilfe;
- Aufsuchen medizinischer Hilfe bei Nacht;
- Schwangerschaft.

H 7.7 Betreuung nach Exazerbation

Hinweise zur ambulanten Betreuung nach Asthmaanfall [599; 616-619]

- Vor Entlassung sollten überprüft werden:
  - die Inhalationstechnik,
  - die Verwendung des Peak-Flow-Meters zur häuslichen Asthmakontrolle,
  - die anfallsauslösenden Ursachen und
  - der Notfallbehandlungsplan;
- Behandlungsempfehlungen sollten, auch für die Langzeittherapie, schriftlich fixiert werden.
- Die nur noch bedarfsweise Einnahme des SABA sollte angestrebt werden.
- Nach Überwindung der Akutphase sollte die Therapie mit dem Anticholinergikum zeitnahe beendet werden.
- Die systemische GCS-Therapie sollte mindestens sieben Tage durchgeführt werden, parallel zur Fortführung der Therapie mit SABA.
- Eine Langzeittherapie mit einem ICS sollte parallel zur GCS-Therapie begonnen oder fortgeführt werden. Corticosteroide sind zur Verhinderung eines Rückfalles des Asthmaanfalls wirksam [620]. ICS sind genauso wirksam wie systemische GCS in der Prävention eines erneuten Asthmaanfalles *(GINA Evidenzgrad B)* [621; 622] – so ist diesbzgl. die hochdosierte ICS-Therapie (2,4 mg Budesonid) genauso wirksam wie 40 mg Prednisolon pro Tag *(GINA Evidenzgrad A)* [623]. Nach Entlassung aus der Notfallbehandlung führt die Therapie mit einem systemischem Steroid plus ICS zu einer niedrigeren Rückfallrate als die alleinige Therapie mit dem systemischem Steroid *(GINA Evidenzgrad B)* [618].

Gilt nur für Erwachsene	Gilt nur für Kinder/Jugendliche	Allgemeine Empfehlungen

© äzq 2009

- Eine einmalige, extrem hochdosierte i.m.-Applikation von Dexamethason kann aufgrund zahlreicher ungelöster Fragen, z. B. hinsichtlich des Nebenwirkungsprofils, nicht empfohlen werden [624; 625].
- Die Indikation zur Anschlussheilbehandlung bzw. ambulanten rehabilitativen Maßnahmen wie Patientenschulung oder Lungensport (z. B. im Rahmen des DMP) sollte geprüft und ggf. organisatorisch vorbereitet werden.

© ärzq 2009

H 8. Asthmaanfall bei Kindern und Jugendlichen

[10]

Hintergrundinformation/Begründung zu Empfehlungen 8-1 und 8-2 (Algorithmen): siehe gesamten Hintergrundtext

H 8.1 Diagnostik des Asthmaanfalls beim Kind

Bevor ein Asthmaanfall bei Kindern angemessen behandelt werden kann, ist es entscheidend, unabhängig von der Behandlungsumgebung den Schweregrad der Symptome genau zu beurteilen. Folgende klinische Zeichen sollten dokumentiert werden:

- Pulsfrequenz *(eine zunehmende Tachykardie zeigt im Allgemeinen ein sich verschlechterndes Asthma an; ein Absinken der Herzfrequenz bei lebensbedrohendem Asthma ist ein präterminales Ereignis)*.
- Atemfrequenz und Grad der Atemnot *(das heißt, das Kind ist zu kurzatmig, um Sätze in einem Atemzug zu Ende zu bringen oder um Nahrung aufzunehmen)*.
- Einsatz der Atemhilfsmuskulatur *(wird am besten durch Inspektion oder Palpieren der Nackenmuskulatur festgestellt)*.
- Ausmaß des Giemens bzw. pfeifender Atemgeräusche *(letztere könnten bei zunehmender Atemwegsobstruktion biphasisch oder weniger deutlich werden)*.
- Grad der Agitiertheit und Bewusstseinsgrad *(beruhigen Sie das Kind stetig)*.

Manche Kinder mit einem Asthmaanfall scheinen nicht zu leiden.

Von entscheidender Bedeutung ist die Bestimmung des SaO2. Sowohl in Einrichtungen der Primär- als auch der Sekundärversorgung sollten geeignete Ausrüstungen zum Gebrauch durch das Gesundheitsfachpersonal zur Verfügung stehen.

Niedrige Werte der Sauerstoffsättigung nach anfänglicher Behandlung mit Bronchodilatatoren bestimmen die Auswahl einer Gruppe stärker betroffener Patienten [626; 627] *(SIGN Evidenzgrad 2++)*.
Eine Messung von weniger als 50 % des PEF- oder FEV1-Sollwertes mit geringer Besserung nach initialer Behandlung mit Bronchodilatatoren spricht für einen längeren Asthmaanfall.

Röntgenaufnahmen des Thorax und Messungen der arteriellen Blutgase liefern nur selten nützliche Zusatzinformationen und sind als Routineuntersuchungen nicht indiziert [628; 629].

H 8.1.1 Leichter bis mittelschwerer Anfall bei Kindern und Jugendlichen

Symptome

- Unvermögen einen längeren Satz während eines Atemzuges zu vollenden;
- Gebrauch der akzessorischen Atemmuskulatur;
- AF < 30/min; HF < 120/min;
- PEF < 80 % und > 50 % des Bestwertes[16].

[16] PEF-Manöver nur sinnvoll bei mit dem Gerät geschultem Kind/Jugendlichen.

© äzq 2009

H 8.1.2 Schwerer Anfall bei Kindern und Jugendlichen

Symptome

- Unvermögen zu sprechen oder Nahrung aufzunehmen;
- Gebrauch der akzessorischen Atemmuskulatur;
- sitzende Haltung, Arme seitlich abgestützt;
- AF > 5 J > 30/min; 2-5 J > 40/min;
- HF > 5 J > 120/min; 2-5 J > 130/min;
- SaO2 < 90 % unter Raumluft;
- PEF < 50 % des Bestwertes[17].

H 8.1.3 Lebensbedrohlicher Anfall/Hinweise auf lebensbedrohliche Situation

Symptome

- Atemerleichternde Stellung;
- Pulsfrequenz: Eine Zunahme bedeutet eine Verschlechterung; bei ausbleibender klinischer Besserung ist ein Abfall als ein präfinales Ereignis aufzufassen;
- Zyanose;
- kein Atemgeräusch („Stille Lunge“);
- arterielle Hypotonie;
- Erschöpfung, Verwirrtheit;
- SaO2 < 85 % (PaO2 < 6 kPa bzw. 45 mmHg) unter Raumluft;
- PaCO2 erhöht (> 6 kPa bzw. 45 mmHg);
- PEF nicht messbar.

H 8.1.4 Indikation zur intensivmedizinischen Versorgung und ggf. mechanischen Beatmung

Jeder schwere bzw. lebensbedrohliche Asthmaanfall, der sich trotz intensiver medikamentöser Therapie klinisch nicht bessert, sollte intensivmedizinisch behandelt werden, insbesondere bei folgenden Gegebenheiten:

- persistierende oder zunehmende Hypoxämie (SaO2 < 92 %);
- Hyperkapnie;
- Azidose (arterieller/kapillärer pH < 7,35);
- falls messbar: Verschlechterung der PEF-Werte (<40 % des PBW);
- Erschöpfung;
- Bewusstseinsstörung/Konfusion;
- Koma oder Atemstillstand.

Eine Intubation erfolgt nach klinischen Kriterien. Zum Stellenwert der nichtinvasiven mechanischen Beatmung (NIMV) kann zum gegenwärtigen Zeitpunkt keine gesicherte Aussage getroffen werden.

[17] PEF-Manöver nur sinnvoll bei mit dem Gerät geschultem Kind/Jugendlichen; im schweren Asthmaanfall Durchführung oft nicht mehr möglich.

© ärzq 2009

H 8.2 Grundprinzipien der medikamentösen Therapie des Asthmaanfalls

H 8.2.1 Kurzwirkende Beta-2-Sympathomimetika als Bronchodilatatoren

Inhalative kurzwirkende Beta-2-Sympathomimetika sind beim Asthmaanfall die Therapie der ersten Wahl [630; 631].

Hintergrundinformation/Begründung zu Empfehlungen 8-3 und 8-4

Ein pMDI mit Spacer zur Inhalation von Bronchodilatatoren ist bei der Behandlung eines leichten bis mäßigen Asthmas eine wirksame Alternative zu Verneblern [580; 632].

Die Wahrscheinlichkeit einer Tachykardie und Hypoxie ist bei Kindern, die Beta-2-Sympathomimetika über ein pMDI mit Spacer erhalten, geringer als bei Verabreichung desselben Medikaments über einen Vernebler [580] *(SIGN Evidenzgrad 1+)*.

Ein pMDI mit Spacer ist bei leichtem bis mäßigem Asthma die bevorzugte Option. Informationen über die Implementierung evidenzbasierter Richtlinien für den Gebrauch solcher Systeme wurden bereits veröffentlicht [633].

Kinder unter drei Jahren benötigen für eine erfolgreiche Darreichung des Medikaments eine Gesichtsmaske, die mit dem Mundstück eines Spacers verbunden wird. Inhalatoren sollten in individuellen Hüben in den Spacer hinein betätigt werden. Häufige Verabreichungen von Beta-2-Sympathomimetika sind bei der Behandlung eines Asthmaanfalls sicher [630; 631; 634], auch wenn Kinder mit schwacher Symptomatik bereits von niedrigeren Dosen profitieren [635] *(SIGN Evidenzgrad 1+)*.

Die Medikamentendosierung muss individuell an den Schweregrad des Asthmas und die Reaktion des Patienten angepasst werden.

Kinder mit schwerem oder lebensbedrohendem Asthmaanfall sind notfallmäßig stationär aufzunehmen (siehe Kapitel H 8.6 „Stationäre Notfallaufnahme beim Anfall“). Sie sind schnellstmöglich durch eine Dauerinhalation bzw. durch das häufige Verabreichen vernebelter Beta-2-Sympathomimetika, oder durch Gaben von Beta-2-Sympathomimetika als Dosieraerosol zu therapieren (2,5-5 mg Salbutamol oder 5-10 mg Terbutalin).

Die initialen Verabreichungen mittels Dosieraerosol sollten unter Berücksichtigung des klinischen Ansprechens ca. alle 20- bis 30 Minuten, maximal alle zehn Minuten wiederholt werden. Dauervernebelte Beta-2-Sympathomimetika bringen gegenüber häufigen, intermittierenden Dosen bei gleicher Gesamtdosis pro Stunde keinen zusätzlichen Nutzen [636; 637]. Bei häufigen Inhalationen oder bei der Dauerinhalation von SABA sollte unbedingt das Serumkalium kontrolliert werden, da Abfälle von 0,5 bis 3 mmol/L beschrieben worden sind [638; 639].

H 8.2.2 Glucokortikosteroide

Der frühzeitige Einsatz von Corticosteroiden beim Asthmaanfall kann die Notwendigkeit einer stationären Einweisung verringern und ein erneutes Auftreten von Symptomen nach deren Erstmanifestation verhindern. Der Nutzen kann innerhalb von drei bis vier Stunden sichtbar werden [573; 620] *(SIGN Evidenzgrad 2+, 1+)*.

Bei der Behandlung akuter Asthmaanfälle soll schon frühzeitig Prednisolon verabreicht werden.

Hintergrundinformation/Begründung zu Empfehlung 8-5

Oral und intravenös verabreichte Corticosteroide sind von ähnlicher Wirksamkeit [595; 640; 641].

Gilt nur für Erwachsene	Gilt nur für Kinder/Jugendliche	Allgemeine Empfehlungen

Bei Kindern, die erbrechen, sollte die Prednisolongabe wiederholt werden.

Intravenös verabreichtes Prednisolon oder Methylprednisolon (1-2 mg/kg KG alle sechs Stunden) sollte schwer betroffenen Kindern vorbehalten bleiben, die eine orale Medikation nicht bei sich behalten können *(SIGN Evidenzgrad 1+)*.

Eine lösliche Zubereitung in einem Löffel Wasser ist bei denjenigen vorzuziehen, die Tabletten nicht schlucken können.

Höhere Dosierungen oraler Glucokortikosteroide scheinen bei den meisten Kindern keinen zusätzlichen Vorteil zu erbringen [642]. Ein ausschleichendes Dosieren der oralen Corticosteroide gegen Ende der Therapie ist nicht nötig *(SIGN Evidenzgrad 2+)*.

Bei Kindern im Alter von 2-5 Jahren sollte eine Dosierung von 20 mg Prednisolon und bei Kindern über fünf Jahren von 30-40 mg Prednisolon verabreicht werden. Diejenigen, die bereits orale Corticosteroide zur Erhaltungstherapie bekommen, sollten 2 mg/kg KG Prednisolon bis zu einer Höchstdosis von 60 mg erhalten.

Eine Behandlungsdauer von bis zu drei Tagen reicht gewöhnlich aus, die Behandlung sollte jedoch so lange wie nötig durchgeführt werden.

Es gibt nur unzureichende Belege, um die Anwendung **inhalativer Corticosteroide** als Alternative oder Zusatz zu oralen Corticosteroiden beim Asthmaanfall zu untermauern [643-646].

Beim kindlichen Asthmaanfall sollte eine Therapie nicht mit inhalativen Corticosteroiden an Stelle von oralen Corticosteroiden begonnen werden.

Kinder mit chronischem Asthma, die keine regelmäßige vorbeugende Behandlung erhalten, profitieren von einem Beginn mit inhalativen Corticosteroiden als Teil ihrer Langzeitbehandlung. Es gibt keine Belege dafür, dass eine Erhöhung der Dosis inhalativer Corticosteroide zur Behandlung akuter Symptome wirksam ist, vielmehr hat es sich bei Kindern, die bereits inhalative Corticosteroide erhalten, bewährt, mit den üblichen Erhaltungsdosen fortzufahren.

H 8.3 Ambulante Initialtherapie

H 8.3.1 Leichter bis mittelschwerer Anfall

Symptome siehe 8.1

- 2-4 Hübe eines SABA ggf. alle 20-30 Min. (max. alle 10 Min.);
- evtl. 2-3 l/min Sauerstoff über Maske oder Nasensonde (Ziel: SaO2 > 92 %). Bei Kindern mit einem SaO2 < 92 % nach initialer medikamentöser Bronchodilatation sollte Sauerstoff über eine eng sitzende Gesichtsmaske oder eine Nasensonde in einer Dosierung appliziert werden, mit der eine Sauerstoffsättigung > 92 % erreicht werden kann;
- evtl. 1-2 mg/kg KG Prednisolon oral;
- Selbsthilfetechniken: atemerleichternde Körperstellung (Arme aufgestützt) und dosierte Lippenbremse;
- bei gutem Ansprechen auf SABA 15 Min. nach erster Gabe weitere SABA-Inhalation nach Bedarf, insgesamt nicht länger als vier Stunden;
- im Falle eines unzureichenden Ansprechens: individuelle Entscheidung zur Krankenhauseinweisung; bei Zeichen eines schweren Anfalls: umgehende Einweisung in ein Krankenhaus.

© äzq 2009

H 8.3.2 Schwerer Anfall

Symptome siehe 8.1

- 2-4 Hübe eines SABA ggf. alle 20-30 Min. (max. alle 10 Min.);
- 2-3 l/min Sauerstoff über Maske oder Nasensonde. Bei Kindern mit einem SaO2 < 92 % nach initialer medikamentöser Bronchodilatation sollte Sauerstoff über eine eng sitzende Gesichtsmaske oder eine Nasensonde in einer Dosierung appliziert werden, mit der eine Sauerstoffsättigung > 92 % erreicht werden kann;
- 1-2 mg/kg KG Prednisolon oral oder i.v. (evtl. mit höherer Dosis rektal[18]);
- Selbsthilfetechniken: atemerleichternde Körperstellung (Arme aufgestützt) und dosierte Lippenbremse;
- umgehende Einweisung in ein Krankenhaus: sitzender Transport, Sauerstoffgabe und weitere SABA-Inhalation.

H 8.3.3 Lebensbedrohlicher Anfall

Symptome siehe 8.1

- 2-3 l/min Sauerstoff über Maske oder Nasensonde (Ziel: SaO2 > 92%);
- 4-8 Hübe eines SABA, Inhalationsfrequenz je nach klinischem Ansprechen (max. alle 10 Min.,) oder 10-20 Tropfen in 1 ml NaCl über Vernebler alle 20 Min., ggf. zusätzlich mit Ipratropiumbromid;
- 1-2 mg/kg KG Prednisolon bevorzugt i.v. (oder ggf. oral, bzw. rektal[17]);
- atemerleichternde Lagerung;
- umgehende Einweisung in ein Krankenhaus mit ärztlicher Begleitung in Intubationsbereitschaft.

H 8.4 Weitere Therapieformen

H 8.4.1 Ipratropiumbromid

Es gibt gute Belege für die Sicherheit und Wirksamkeit häufiger Verabreichungen von Ipratropiumbromid, die in den ersten Stunden eines schweren Asthmaanfalls zusätzlich zu Beta-2-Sympathomimetika gegeben werden. Bei den am schwersten betroffenen Patienten sind die Vorteile am deutlichsten sichtbar [647-649] *(SIGN Evidenzgrad 1+)*.

Verabreichung und Dosierung: Die zusätzliche Gabe von Ipratropiumbromid kann in der ersten Stunde alle 30 Minuten erfolgen: 1-2 Hübe mit je 20 µg als Dosieraerosol oder 10 Hübe Inhalationslösung über Vernebler mit 250 µg als Inhalat – gemischt mit der Beta-2-Sympathomimetika-Inhalationslösung.

[18] Rektale Dosis von Prednisolon beträgt 100 mg.

© äzq 2009

H 8.4.2 Intravenöses Magnesiumsulfat

Im schweren Asthmaanfall kann die intravenöse Gabe von Magnesiumsulfat, zusätzlich zur Initialtherapie gegeben, die Lungenfunktion verbessern [609; 610; 650-652].

Bei mangelndem Ansprechen auf Ipratropiumbromid wird vor der Gabe von SABA i.v. die Verabreichung von Magnesium i.v. empfohlen. Verabreichung und Dosierung: 50 (25-75) mg/kg KG i.v. = 0,1 ml/kg der 50%igen, bzw. 0,5 ml/kg der 10%igen Magnesiumsulfat-Lösung (maximal 2 g) über 20 min langsam unter Monitorkontrolle verabreichen (Stopp bei Bradykardie, Herzfrequenz < 100 abfallend).

H 8.4.3 Intravenöse Beta-2-Sympathomimetika

Die Rolle zusätzlich zur Verneblerbehandlung intravenös verabreichter Beta-2-Sympathomimetika ist weiterhin unklar [605].

Eine Studie zeigte, dass eine intravenöse Bolusinjektion von Salbutamol zusätzlich zu beinahe maximalen Dosen an vernebeltem Salbutamol klinisch signifikante Vorteile bringt [605] (*SIGN Evidenzgrad 1+)*. Salbutamol i.v. ist in Deutschland nicht erhältlich.

Frühzeitiges Hinzufügen einer intravenösen Bolusinjektion von Beta-2-Sympathomimetika (z. B. Reproterol – Dosis s. o.) kann in schweren Fällen eine wirksame Zusatztherapie sein [653; 654].

Eine intravenöse Dauerinfusion sollte erwogen werden, wenn eine zuverlässige Inhalation nicht sicher gewährleistet ist oder ein schweres therapierefraktäres Asthma vorliegt.

SABA i.v. sind selten erforderlich und können etwa gleichwertig mit Theophyllin i.v. eingesetzt werden (s. auch 8.4.4). Dosen oberhalb von 1-2 µg/kg KG/min (200 µg/ml Lösung) sollten bei regelmäßiger Kontrolle der Elektrolyte in einer pädiatrischen Intensivstation verabreicht werden (bis zu 5 µg/kg KG/min).

Verabreichung und Dosierung:

- *Initiale Kurzinfusion:* 1 µg/kg KG/min über zehn Minuten.
- *Dauerinfusion:* 0,2 µg/kg KG/min über 36-48 Stunden (ständige Kontrolle der Herzfrequenz (nicht über 200 Schläge/min)). Die Dosis kann in Abhängigkeit von der Wirkung alle 10-30 Minuten um 0,1 µg/kg KG/min erhöht werden. Bei Gefahr einer respiratorischen Insuffizienz kann die Dosis bis zu maximal 2,0 µg/kg KG/min erhöht werden.
- In Ausnahmefällen (schwerste Verläufe) kann eine Bolusinjektion eine wirksame Ergänzung sein: 1,2 µg/kg KG (über ½-1 Min.) i.v. injizieren.

H 8.4.4 Intravenöses Theophyllin

Hintergrundinformation/Begründung zu Empfehlung 8-8

Es gibt keine Belege dafür, dass Theophyllin bei leichtem bis mäßigem Asthmaanfall von Nutzen ist. Nebenwirkungen sind häufig und störend [606; 655].Eine gut durchgeführte Studie zeigt einen Therapievorteil für Theophyllin beim schweren Asthmaanfall, der auf mehrfache Verabreichung von Beta-2-Sympathomimetika und Corticosteroiden nicht anspricht [656]. *(SIGN Evidenzgrad 1+, 2+).*

Theophyllin kann stationär bei Kindern mit schweren oder lebensbedrohenden Bronchospasmen eingesetzt werden, die auf Maximaldosen von Bronchodilatatoren und Corticosteroiden nicht angesprochen haben.

© äzq 2009

Eine Startdosis von 5 mg/kg KG über 20 Minuten sollte unter kontinuierlicher EKG- bzw. Pulskontrolle gegeben werden (entfällt bei denen, die zur Erhaltungstherapie oral Theophyllin erhalten), gefolgt von einer Dauerinfusion mit 1 mg/kg KG/h. Die Theophyllinserumkonzentration ist bei allen Patienten nach 24 Stunden zu bestimmen, die bereits eine orale Medikation erhalten, sowie bei Patienten unter Langzeittherapie.

H 8.5 Nicht empfohlene Therapiemaßnahmen

H 8.5.1 Leukotrienrezeptorantagonisten

Es gibt keine Belege, die den Einsatz von Leukotrienrezeptorantagonisten zur Behandlung eines Asthmaanfalls bei Kindern untermauern würden.

H 8.5.2 Orale Beta-2-Sympathomimetika

Hintergrundinformation/Begründung zu Empfehlung 8-7

Es konnte nicht gezeigt werden, dass orale Beta-2-Sympathomimetika verglichen mit Placebo bei Asthmaanfall eine Auswirkung auf den Symptomen-Score oder die Verweildauer im Krankenhaus haben [613; 614] *(SIGN Evidenzgrad 1+)*.

Deswegen sollten orale Beta-2-Sympatikomimetika – insbesondere in der akuten Situation – nicht eingesetzt werden. In allen Situationen ist die inhalative Applikation stets zu bevorzugen.

H 8.5.3 Weitere nicht empfohlene Therapiemaßnahmen

Hintergrundinformation/Begründung zu Empfehlung 8-6

Zur Behandlung des Anfalls sollten nicht eingesetzt bzw. vermieden werden:

- **Sedativa/Anxiolytika** (Atemdepression; vermindertes Dyspnoe-Empfinden ohne objektive Besserung); dadurch können Todesfälle im Asthmaanfall vermieden werden [615];
- **Expektoranzien** (Mukopharmaka) (Zunahme des Hustens möglich);
- **Hydratation mit großen Flüssigkeitsvolumina** (kardiale Belastung; Bilanzierung);
- **Antibiotika:** Im Falle einer Infektion als Ursache der Exazerbation ist diese in der Regel viralen Typs. Eine Therapie mit einem Antibiotikum ist z. B. bei einer gleichzeitig bestehenden Pneumonie oder bei einer bakteriellen Infektion der oberen Atemwege indiziert [657] *(SIGN Evidenzgrad 1++).*

H 8.6 Stationäre Notfallaufnahme beim Anfall

Kinder mit schwerem oder lebensbedrohendem Asthmaanfall sind notfallmäßig stationär aufzunehmen. Die Entscheidung über eine stationäre Einweisung sollte nach wiederholter Überprüfung der Reaktion auf eine weitere Behandlung mit Bronchodilatatoren (d. h. wenn sich z. B. der Zustand nach bis zu acht Hüben eines Beta-2-Sympathomimetikums nicht bessert) getroffen werden.

Während des Wartens auf den Transfer sollten bei Bedarf weitere Bronchodilatatordosen und ggf. Sauerstoff gegeben werden.

Kinder, die mit dem Krankenwagen in die Klinik gebracht werden, sind auf dem Transport mit Sauerstoff und vernebelten Beta-2-Sympathomimetika zu behandeln.

© äzq 2009

Bei Kindern mit einer SaO2 von weniger als 92 % unter Raumluft nach initialer Behandlung mit Bronchodilatatoren sollte eine stationäre Intensivtherapie erwogen werden.

H 8.7 Besonderheiten der medikamentösen Therapie des Asthmaanfalls bei Kindern unter 2 Jahren

[10]

H 8.7.1 Initialtherapie – Inhalative Beta-2-Sympathomimetika und Ipratropiumbromid

Hintergrundinformation/Begründung zu Empfehlung 8-12

Ein Therapieversuch mit Bronchodilatatoren sollte erwogen werden, wenn besorgniserregende Symptome vorliegen.

Es gibt gute Belege dafür, dass ein pMDI mit Spacer zur Behandlung bei Kindern unter zwei Jahren ebenso wirksam oder sogar besser ist als ein Vernebler [658-660] *(SIGN Evidenzgrad 1+)*.

Entscheidend für die optimale Darreichung ist eine dicht sitzende Gesichtsmaske. Die aufgenommene Dosis erhöht sich, wenn das Kind regelmäßig atmet und nicht immer wieder tief nach Luft schnappt, weil es leidet oder schreit.

Bei leichtem bis mäßigem Asthmaanfall ist ein pMDI mit Spacer und Maske das optimale System zur Verabreichung von Arzneimitteln.

Zur Initialbehandlung einer akuten Atemwegsobstruktion bei Säuglingen und Kleinkindern sind inhalative Beta-2-Sympathomimetika die Therapie der Wahl. In Studien bei Kindern mit akuter Atemwegsobstruktion im Alter von weniger als zwei Jahren, in denen die Verabreichung von inhalativen Beta-2-Sympathomimetika im Vergleich zu Plazebo (inhalativer Kochsalzlösung) allein sowie in Kombination mit intravenösen und inhalativen Corticosteroiden untersucht wurde, ergaben sich marginale Vorteile für die Behandlung mit Beta-2-Sympathomimetika. Jedoch gibt es nur wenige Belege für eine Auswirkung auf die Notwendigkeit einer stationären Einweisung oder die Verweildauer im Krankenhaus [661-663] *(SIGN Evidenzgrad 1+)*.

Bei mangelndem Ansprechen auf inhalative Beta-2-Sympathomimetika sollte die Gabe von inhalativem Ipratropiumbromid in Kombination mit einem Beta-2-Sympathomimetikum erfolgen, da hierdurch ein synergistischer Effekt (Vagolyse und Beta-2-Rezeptor-Aktivierung) zu erwarten ist.

Ein Cochrane-Review identifizierte sechs Studien mit insgesamt 321 Kindern unter zwei Jahren, in denen der Einsatz von Ipratropiumbromid allein oder in Kombination mit Beta-2-Sympathomimetika im Vergleich zu Placebo oder Beta-2-Sympathomimetika allein untersucht wurde [664] *(SIGN Evidenzgrad 1+)*. Hier führte die Gabe von Ipratropiumbromid zusätzlich zu Beta-2-Sympathomimetika beim schweren Asthmaanfall zu einer weiteren Besserung klinischer Symptome und verringerte die Notwendigkeit einer intensiveren Behandlung. Sie verkürzte nicht die Dauer des Klinikaufenthalts und zwar weder in Kombination mit Beta-2-Sympathomimetika noch verglichen mit Placebo. Die Autoren merken an, dass weitere Studien notwendig sind, um den Stellenwert von Ipratropiumbromid bei der akuten Atemwegsobstruktion von Kleinkindern abschließend zu beurteilen.

© äzq 2009

H 8.7.2 Glucokortikosteroide

Es hat sich gezeigt, dass die orale Glucokortikosteroidtherapie in Verbindung mit Beta-2-Sympathomimetika bei Anwendung in der Notaufnahme die Anzahl der stationären Einweisungen senken kann [665].

Auch hat sich gezeigt, dass die orale Glucokortikosteroidtherapie die Verweildauer in der Klinik verkürzen kann [661; 665; 666] *(SIGN Evidenzgrad 1+)*.

Nach neueren Studien ist die Wirksamkeit von Glucokortikosteroiden bei Kleinkindern nicht so gut nachgewiesen wie beim Schulkind [667; 668].

Obwohl der Einsatz von Glucokortikosteroiden kontrovers beurteilt wird, sollte derzeit zur Behandlung mäßiger bis schwerer Episoden einer Atemwegsobstruktion bei Säuglingen und Kleinkindern im Krankenhaus weiterhin schon frühzeitig eine orale bzw. intravenöse Glucokortikosteroidtherapie erwogen werden.

Eine Studie zeigte beim Vergleich von oral und vernebelt verabreichten Corticosteroiden bei Atemwegsobstruktion ähnliche Vorteile [661].

H 8.8 Betreuung nach Exazerbation

Jeder schwere Asthmaanfall, der stationär oder sogar intensivmedizinisch behandelt werden muss, zeigt ein Versagen bzw. Fehlen einer korrekten Langzeittherapie an. Häufig liegen dem psychosoziale Probleme im Umfeld zugrunde, die entweder eine Nutzung des medizinischen Systems oder eine angemessene Therapieadhärenz verhindern. Kinder werden manchmal nur von einem ärztlichen Notdienst zum nächsten vorgestellt, nie beim Kinderarzt oder in der Ambulanz. Eine Erkennung und Durchbrechung dieses Problems ist außerordentlich wichtig, um ggf. auch fatal verlaufende Asthmaanfälle in der Zukunft zu verhindern (für die vorherige stationäre Aufenthalte wegen Asthmaanfällen ein typischer Risikofaktor sind).

Für weitere Hinweise zur ambulanten Betreuung nach Asthmaanfall siehe Kapitel H7 „Asthmaanfall beim Erwachsenen“, Abschnitt H 7.7 „Betreuung nach Exazerbation“.

© äzq 2009

H 9. Asthma in der Schwangerschaft

An dieser Stelle wird besonders die Bedeutung der Schwangerschaft für das Asthma sowie die Pharmakotherapie während der Schwangerschaft dargestellt. Bezüglich der aktuellen Vorstellungen zur Asthma- und Allergieprävention während der Schwangerschaft wird auf Kapitel 10 „Maßnahmen zur Asthmaprävention“ verwiesen.

H 9.1 Schwangerschaftsverlauf

[10]

Hintergrundinformation/Begründung zu Empfehlungen 9-5 und 9-6 und Statements 9-1, 9-2, 9-3, 9-4

Während der Schwangerschaft treten verschiedene physiologische Veränderungen ein, die ein Asthma bessern oder verschlechtern können. Eine Schwangerschaft kann den Verlauf eines Asthmas beeinflussen und Asthma kann sich auf das Ergebnis einer Schwangerschaft auswirken.

Der Verlauf eines Asthmas während der Schwangerschaft ist variabel. In einer prospektiven Kohortenstudie mit 366 Schwangerschaften von 330 asthmakranken Frauen kam es bei 35 % zu einer Verschlechterung des Asthmas [669].

US-amerikanische Studien sprechen dafür, dass 11-18 % der Schwangeren mit Asthma mindestens einmal wegen akutem Asthma in die Notaufnahme kommen; bei diesen ist in 62 % der Fälle die stationäre Aufnahme erforderlich [670; 671]. Es gibt auch einige Belege dafür, dass ein Asthma bei aufeinander folgenden Schwangerschaften ähnlich verläuft [669].

Als Regel kann gelten: Ein schweres Asthma verschlechtert sich während der Schwangerschaft mit größerer Wahrscheinlichkeit als ein leichtes Asthma [669], aber bei manchen Patientinnen mit sehr schwerem Asthma kann es zu einer Besserung kommen, während sich die Symptome bei manchen Patientinnen mit leichtem Asthma verschlechtern können.
(SIGN Evidenzgrad 2-, 2+)

Die Schlussfolgerungen einer Metaanalyse von 14 Studien stehen in Übereinstimmung mit der oft erwähnten Verallgemeinerung, dass es in der Schwangerschaft bei einem Drittel der Asthmapatientinnen zu einer Besserung ihres Asthmas kommt, während sich die Symptome bei einem Drittel verschlechtern und bei einem weiteren Drittel unverändert bleiben [672] *(SIGN Evidenzgrad 2++)*.

In einer großen Kohortenstudie traten die schwersten Symptome bei Patientinnen zwischen der 24. und der 36. Schwangerschaftswoche auf. Danach nahmen die Symptome in den letzten vier Wochen signifikant ab und 90 % hatten während der Wehen und der Geburt keine Asthmasymptome. Von denen, die doch Symptome hatten, benötigten nur zwei Patientinnen mehr als nur inhalative Bronchodilatatoren [669].

Eine weitere Studie bestätigte die Beobachtung, dass der letzte Monat der Schwangerschaft derjenige mit der geringsten Wahrscheinlichkeit einer Asthmaexazerbation ist [673].
(SIGN Evidenzgrad 2-, 2+)

Eine systematische Übersicht zeigte, dass der Ausgangsschweregrad eines Asthmas über dessen Verlauf in der Schwangerschaft entscheidet, und die Asthmaerkrankung ein Risiko für Komplikationen darstellt [674] *(SIGN Evidenzgrad 2++)*

© äzq 2009

In einer Kohortenstudie, in der 198 Schwangere mit Asthma mit 198 Frauen ohne Asthma verglichen wurden, wurde berichtet, dass nichtatopische Patientinnen mit Asthma zu schwererem Asthma neigen. Auch eine Präeklampsie kam in dieser Gruppe häufiger vor. Bei adäquater Überwachung und Behandlung lassen sich Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen jedoch vermeiden [675] *(SIGN Evidenzgrad 2+)*

Ein unkontrolliertes Asthma ist bei Mutter und Fötus mit vielen Komplikationen verbunden, darunter Hyperemesis, Hypertonie, Präeklampsie, Vaginalblutung, Geburtskomplikationen, intrauterine Wachstumshemmung, Frühgeburt, erhöhte perinatale Mortalität und Hypoxie des Neugeborenen [676-679].

Eine große schwedische bevölkerungsbasierte Studie zeigte bei Frauen mit Asthma ein erhöhtes Risiko für Frühgeburt, niedriges Geburtsgewicht, perinatale Mortalität und Präeklampsie [680].
(SIGN Evidenzgrad 2+)

Die Gefahr einer Frühgeburt und eines niedrigen Geburtsgewichts ist höher bei Frauen mit schwererem Asthma, das eine stationäre Einweisung erfordert [681].

Bei einer guten Kontrolle des Asthmas während des gesamten Schwangerschaftsverlaufs besteht nur ein geringes oder kein erhöhtes Risiko mütterlicher oder fetaler Komplikationen [670; 671], und die perinatale Prognose der Kinder ist derer von nicht asthmatischen Müttern vergleichbar [670].
(SIGN Evidenzgrad 2+)

Im Fall einer Schwangerschaft soll daher die Therapie optimiert werden, u. a. um das Risiko für das Auftreten einer Exazerbation zu verringern.

Hintergrundinformation/Begründung zu Empfehlung 9-7

Frauen, die rauchen, sollen auf das Risiko für sich selbst und das ungeborene Kind hingewiesen werden. Darüber hinaus ist ihnen eine geeignete Unterstützung anzubieten, damit sie mit dem Rauchen aufhören (siehe Kapitel 6 „Nichtmedikamentöse Maßnahmen“, Abschnitt „Tabakentwöhnung“).

H 9.2 Pharmakotherapie in der Schwangerschaft

[10]

Hintergrundinformation/Begründung zu Empfehlung 9-8

Das Asthmamanagement stellt den behandelnden Arzt oft vor Schwierigkeiten, die vor allem auf Befürchtungen über mögliche Nebenwirkungen der Therapie auf Seiten der Schwangeren aber auch der Ärzte beruhen.

Im Allgemeinen sind die zur Behandlung eines Asthmas eingesetzten Medikamente in der Schwangerschaft sicher [682] *(SIGN Evidenzgrad 2+)*. Das Risiko, dem Kind durch ein schweres oder untertherapiertes Asthma zu schaden, überwiegt in der Regel das Risiko durch die zur Asthmakontrolle angewandten Medikamente [683].

H 9.2.1 Beta-2-Sympathomimetika

Ein signifikanter Zusammenhang zwischen kongenitalen Fehlbildungen oder perinatalen Komplikationen und der Exposition gegenüber Beta-2-Sympathomimetika konnte nicht nachgewiesen werden [682; 684].

Eine prospektive Studie an 259 Schwangeren, die Bronchodilatatoren einsetzten, die mit 101 Schwangeren ohne Bronchodilatatoren und 295 Kontrollpersonen verglichen wurden, ergab keine

© äzq 2009

Unterschiede hinsichtlich der perinatalen Mortalität, der angeborenen Fehlbildungen, der Häufigkeit einer Frühgeburt, des durchschnittlichen Geburtsgewichts, der Agparscores oder der Komplikationen in den Wehen bzw. während der Geburt [685].

Mittels Monitoring unerwünschter Arzneimittelreaktionen in einer Studie in Großbritannien kann auch die Gabe von Salmeterol während der Schwangerschaft als sicher eingeschätzt werden [686].
(SIGN Evidenzgrad 2+, 3)

Beta-2-Sympathomimetika sind in der Schwangerschaft wie gewohnt einzusetzen.

H 9.2.2 Inhalative Corticosteroide

Ein signifikanter Zusammenhang zwischen kongenitalen Fehlbildungen oder perinatalen Komplikationen und der Exposition gegenüber inhalativen Corticosteroiden konnte nicht nachgewiesen werden [682; 687-691].

Die antiinflammatorische Inhalationsbehandlung führt erwiesenermaßen zu einer Reduktion des Risikos eines akuten Asthmaanfalls in der Schwangerschaft [673] sowie des Risikos einer erneuten stationären Aufnahme im Anschluss an die Exazerbation eines Asthmas [671].
(SIGN Evidenzgrad 2-, 2+, 2++)

Inhalative Corticosteroide sind in der Schwangerschaft wie gewohnt einzusetzen.

H 9.2.3 Theophyllin

Ein signifikanter Zusammenhang zwischen kongenitalen Fehlbildungen oder perinatalen Komplikationen und der Exposition gegenüber Methylxanthinen konnte nicht nachgewiesen werden [682; 692].

Bei Frauen, die zur Aufrechterhaltung der Asthmakontrolle Theophyllin benötigen, empfiehlt sich die Bestimmung der Theophyllinspiegel. Da die Eiweißbindung in der Schwangerschaft geringer ist und somit mehr freier Wirkstoff vorliegt, kann ein niedrigerer Serumspiegel ausreichen [693].
(SIGN Evidenzgrad 2+, 4)

Orales und parenterales Theophyllin sind in der Schwangerschaft wie gewohnt einzusetzen.

Bei schwerem Asthmaanfall und bei Patientinnen, die dringend therapeutische Wirkspiegel von Theophyllin benötigen, sind die Theophyllinspiegel zu bestimmen.

H 9.2.4 Orale Corticosteroide

Die meisten Studien zeigen, dass orale Corticosteroide nicht teratogen sind [677; 682; 694].

Daten aus vielen Studien haben keinen Zusammenhang zwischen einer Exposition gegenüber oralen Corticosteroiden im ersten Trimenon und Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten gezeigt [694].

Zwar ergab eine Metaanalyse ein erhöhtes Risiko [695], jedoch zeigte eine prospektive Studie derselben Arbeitsgruppe keinen Unterschied hinsichtlich der Häufigkeit schwerwiegenderer Fehlbildungen bei prednisolonexponierten Babys und Kontrollbabys [695].

Eine Fallkontrollstudie, welche die Ergebnisse der Metaanalyse unter Umständen beeinflusst hat, ergab einen signifikanten Zusammenhang zwischen Steroidexposition im ersten Trimenon und dem erhöhten Risiko einer Lippenspalte [696], auch wenn dieser Anstieg nicht mehr signifikant ist, sobald nur gepaarte Kontrollen betrachtet werden.
(SIGN Evidenzgrad 2+, 2-)

© äzq 2009

Selbst wenn dieser Zusammenhang tatsächlich besteht, rechtfertigt der Nutzen von Steroiden für Mutter und Fötus zur Behandlung einer lebensbedrohenden Erkrankung ihren Einsatz in der Schwangerschaft [677].

Schwangere mit akuter Asthmaexazerbation werden seltener mit oralen Corticosteroiden behandelt als Nichtschwangere [697].

Die Nichtverabreichung von oralen Corticosteroiden bei bestehender Indikation erhöht die Gefahr einer fortlaufenden Exazerbation und gefährdet so die Mutter und das ungeborene Kind.

Manche Studien haben einen Zusammenhang zwischen der Einnahme von oralen Corticosteroiden und einer schwangerschaftsinduzierten Hypertonie oder Präeklampsie und vorzeitigen Wehen ergeben [675], wobei jedoch auch die Schwere der Asthmaerkrankung der bestimmende Faktor sein kann.
(SIGN Evidenzgrad 2+)

Orale Corticosteroide sind wie gewohnt einzusetzen, wenn sie in der Schwangerschaft bei schwerem Asthma indiziert sind. Sie sollten, wenn indiziert, Schwangeren nicht vorenthalten werden.

H 9.2.5 Leukotrienrezeptorantagonisten

Hintergrundinformation/Begründung zu Empfehlung 9-9

Es gibt kaum verlässliche Daten zur Sicherheit von Leukotrienrezeptorantagonisten in der Schwangerschaft. Tierstudien sowie die Beobachtungen nach der Vermarktung der Präparate scheinen für Zafirlukast und Montelukast keinen Anlass zur Sorge zu geben. Für Zileuton bestehen anhand von Tierversuchen Bedenken [698] *(SIGN Evidenzgrad 4).*

H 9.2.6 Spezifische Immuntherapie

Hintergrundinformation/Begründung zu Empfehlung 9-10

Zur Immuntherapie während der Schwangerschaft gibt es keine Studiendaten. Aus Sicherheitsgründen soll bei Patientinnen mit Asthma keine Immuntherapie in der Schwangerschaft begonnen und auch nicht fortgeführt werden [380]. Eine Ausnahme bildet die Fortsetzung der SCIT bei lebensbedrohlicher Allergie durch Insektengift (Bienen, Wespen) und guter Verträglichkeit [380].

H 9.3 Asthmaanfall in der Schwangerschaft

[10]

Hintergrundinformation/Begründung zu Empfehlung 9-11

Bei der Behandlung des Asthmaanfalls bestehen häufig Bedenken wegen der möglichen Auswirkungen der applizierten Medikamente auf das ungeborene Kind. In einer prospektiven Studie an 51 schwangeren und 500 nichtschwangeren Frauen, die mit akutem Asthma in eine Notaufnahme in Boston (USA) kamen, erhielten schwangere Patientinnen seltener eine angemessene Behandlung mit Corticosteroiden. Als Folge stieg auch die Wahrscheinlichkeit einer fortgesetzten Exazerbation nach zwei Wochen [697].

Verfügbare Studien geben nur wenig Anlass zur Sorge im Hinblick auf Nebenwirkungen einer Behandlung. Die von einem unkontrollierten Asthma ausgehenden Gefahren für Mutter und Fötus sind größer als die Gefahren einer Anwendung herkömmlicher Asthmamedikamente bei akutem Asthma. In

© äzq 2009

Großbritannien wurden in der vertraulichen Todesfallstatistik in den Jahren 1994 bis 1999 acht Asthmatodesfälle bei schwangeren Frauen vermerkt [699; 700].

Zu Erhaltung einer Sättigung von mehr als 95 % soll Sauerstoff verabreicht werden, um eine Hypoxie von Mutter und Fötus zu verhindern. Auf eine für die fetale O2-Utilisation notwendige Hypokapnie mit PaCO2-Werten von < 35 mmHg soll geachtet werden. Die medikamentöse Therapie sollte durchgeführt werden wie bei einer nichtschwangeren Patientin mit Asthmaanfall, einschließlich wiederholter Gabe inhalativer Beta-2-Sympathomimetika und einer frühzeitigen Verabreichung von Corticosteroiden in Tablettenform [669; 671; 673; 676; 677].

In schweren Fällen können bei entsprechender Indikation inhalativ Ipratropiumbromid, intravenös Theophyllin und Beta-2-Sympathomimetika verabreicht werden.
(SIGN Evidenzgrad 2+)

Ein schwerer Asthmaanfall in der Schwangerschaft ist ein Notfall und soll zügig und nachhaltig in der Klinik behandelt werden.

Bei Frauen mit unzureichend kontrolliertem Asthma in der Schwangerschaft sollten der Facharzt für Lungenkrankheiten und der Facharzt für Geburtshilfe eng zusammenarbeiten.

H 9.4 Management während der Geburt

Asthmaanfälle während der Entbindung sind selten.

Falls die Asthmapatientin präpartal mit mehr als 7,5 mg Prednisolon/Tag über mehr als zwei Wochen behandelt wurde, ist bei der Entbindung die parenterale Applikation von 100 mg Hydrocortison in sechs- bis achtstündigen Abständen zu empfehlen [13].

Falls eine Narkose erforderlich ist, ist eine Regionalanästhesie gegenüber einer Vollnarkose zu bevorzugen. Empfehlenswert zur Analgesie sind Fentanyl, zur Narkose Propofol oder KetaMin.

Zur intrapartalen Wehenhemmung werden, wie bei Schwangeren ohne Asthma, Beta-2-Sympathomimetika eingesetzt. Für die Behandlung von vorzeitiger Wehentätigkeit ist der Oxytocinantagonist Atosiban aufgrund der geringen Nebenwirkungen auch bei Schwangeren mit Asthma einzusetzen [701].

Hintergrundinformation/Begründung zu Empfehlung 9-12

Literatur: [701; 702]

H 9.4.1 Geburtseinleitung bei Asthma

Bei einer Geburtseinleitung mit Prostaglandinen ist die bronchokonstriktive Wirkung von Prostaglandinen zu berücksichtigen. Für die Geburtseinleitung ist daher Oxytocin das Mittel erster Wahl. Ist ein zervikales Priming erforderlich, so können Prostaglandin E2-Derivate in lokaler low-dose Applikation zur Weheninduktion eingesetzt werden. Gemäß der auf einem Expertenkonsens basierenden Leitlinie der zur Anwendung von Prostaglandinen soll die Anwendung von Prostaglandin E2-Derivaten bei Schwangeren mit Asthma oder einer Asthmavorgeschichte „mit Vorsicht“ erfolgen. Für weitere Möglichkeiten der medikamentösen Geburtseinleitung siehe die Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) zur Anwendung von Prostaglandinen [703].

© äzq 2009

H 9.4.2 Medikamentöse Behandlung der postpartalen Uterusatonie

Oxytocin ist das Mittel der ersten Wahl für die medikamentöse Behandlung der postpartalen Uterusatonie. Prostaglandin F2alpha (in Deutschland nicht mehr im Handel) ist bei Asthma aufgrund der bronchokonstriktiven Wirkung kontraindiziert. Die Gabe von Sulproston gilt bei Asthma als kontraindiziert. Eine Anwendung ist nur unter Abwägung von Nutzen und Risiko unter Herz-Kreislaufüberwachung durchführbar. Für weitere Möglichkeiten der medikamentösen Therapie der postpartalen Uterusatonie siehe die Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) zur Anwendung von Prostaglandinen [703].

H 9.5 Stillzeit

[10]

Hintergrundinformation/Begründung zu Empfehlung 9-13

Schon in frühen Studien hat sich gezeigt, dass sich die zur Behandlung von Asthma angewandten Medikamente einschließlich oraler Corticosteroide auch bei stillenden Müttern sicher einsetzen lassen [704]. Mit neueren Wirkstoffen gibt es weniger Erfahrung. Weniger als 1 % der mütterlichen Theophyllindosis geht in die Muttermilch über [704].
(SIGN Evidenzgrad 2+)

Prednisolon geht in die Muttermilch über, die Prednisolonkonzentrationen betragen jedoch nur 5-25 % der Serumkonzentrationen [705].

Der Anteil einer intravenösen oder oralen Prednisolongabe, der in der Muttermilch gefunden wird, beträgt weniger als 0,1 %. Bei mütterlichen Dosen von mindestens 20 mg, ein oder zwei Mal täglich, ist der gestillte Säugling nur minimalen Steroidmengen ausgesetzt, die kein klinisch bedeutsames Risiko bergen [705-707].
(SIGN Evidenzgrad 2+, 3)

© äzq 2009

H 10. Maßnahmen zur Asthmaprävention

H 10.1 Definitionen

([708], S. 189)

Prävention schließt alle Maßnahmen zur Vermeidung der Entstehung einer Krankheit und bei manifester Erkrankung zur Vermeidung oder Abmilderung von Folgeschäden sowie zur Verhinderung sozialer Funktionseinbußen ein. Zusätzlich beinhaltet Prävention die Erkennung von Risiken, die Aufklärung von Risikopersonen und die Früherkennung mit Einleitung einer möglichst frühen Behandlung. Bei der Begriffsdefinition der Prävention unterscheidet man zwischen Primärer, Sekundärer und Tertiärer Prävention. Diese Begriffe beziehen sich auf verschiedene Stadien der Gesundheit bzw. der Krankheit und deren unterschiedlichen Ansatzpunkte für eine Prävention. Die folgenden Präventionsbegriffe beschreiben die Spezifizierung der Definition für Asthmapatienten durch das Aktionsbündnis Allergieprävention (ABAP).

Primärprävention

Die Primärprävention umfasst einerseits die Beseitigung bzw. die Verminderung von (Teil-)Ursachen, die für die Krankheitsentstehung von Bedeutung sind, einschließlich der Veränderungen ursächlicher oder prädisponierender Umwelt- und Arbeitsplatzfaktoren, andererseits die Erhöhung der Toleranz der Individuen. Primärprävention wird insbesondere bei Risikogruppen (genetische Vorbelastung) wirksam, richtet sich aber in eingeschränkter Form auch an die Gesamtbevölkerung und schließt eine allergiespezifische Gesundheitsförderung ein. Sie sollte ein eindeutig positives Nutzen-Risiko- und auch Kosten-Nutzen-Verhältnis aufweisen. Ziel der Primärprävention ist nicht nur eine Absenkung der Inzidenz allergischer Erkrankungen in der Bevölkerung, sondern auch eine Verminderung der Sensibilisierungsraten [709; 710].

Sekundärprävention

Die Zielgruppen der Sekundärprävention sind Personen mit frühen Krankheitszeichen (z. B. bronchiale oder nasale Hyperreagibilität bei nachgewiesener Sensibilisierung) oder sensibilisierte, noch symptomlose, Personen. Ziele der Sekundärprävention sind die Verhinderung einer manifesten Erkrankung sowie eines Symptomwechsels. Zu ihren Maßnahmen zählen die Vermeidung klinisch relevanter Allergene und toxisch-irritativer Substanzen, Beratungen und im Falle von Personen mit frühen Krankheitszeichen gegebenenfalls auch Pharmakoprophylaxe und spezifische Immuntherapie [709; 710].

Tertiärprävention

Bei manifester allergischer Erkrankung soll die Tertiärprävention eine Verbesserung des Krankheitsbildes bewirken und eine Verschlechterung verhindern oder verzögern. Hierzu zählt die Verhütung von Rezidiven, die Vermeidung von Folgekrankheiten und Chronifizierung. Zu den Maßnahmen der Tertiärprävention zählen Allergenkarenz, spezifische Immuntherapie, Pharmakotherapie, Schulungen, Psychotherapie und Rehabilitationsaufenthalte [709; 710]. Bei manifestem Asthma ist somit die Tertiärprävention der wesentliche präventive Ansatz.

Die Primär- und Sekundärprävention allergischer Krankheiten betreffen in erster Linie die Pädiatrie, aber auch Allgemein- und Arbeitsmedizin. Die S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI) bzw. des Aktionsbündnisses Allergieprävention (ABAP) zur Allergieprävention hat die Möglichkeiten der Primär- und Sekundärprävention atopischer Erkrankungen eingehend dargestellt [709]. Da die vorliegenden Daten in dieser Leitlinie bis 2003 aufgearbeitet worden sind, werden an dieser Stelle nur einige der verfügbaren Studien nochmals zitiert, insbesondere Interventionsstudien aus den Jahren nach 2003.

© äzq 2009

H 10.2 Primärprävention

Hintergrundinformation/Begründung zu Statements 10-1 und 10-2

Da die spezifischen Ursachen des Asthmas nicht abschließend geklärt sind, lassen sich auch keine definitiven Angaben zu sinnvollen primär präventiven Maßnahmen machen. Die nachfolgenden Empfehlungen, die auf umfangreichen interventionellen Studien beruhen, sind daher als vorläufig und empirisch zu bewerten.

In der Primärprävention des Asthmas stehen derzeit die älteren Konzepte auf dem Prüfstand [711]. Dabei gilt es, insbesondere folgende Aspekte kritisch zu beurteilen: 1. geeignete Zielgruppen, 2. geeignete Maßnahmen und 3. Langzeiterfolge der Primärprävention [51]. Es hat sich gezeigt, dass mit der Vermeidung einer Allergenexposition in den ersten Lebensmonaten, selbst bei Hochrisikogruppen, d. h. Kinder, deren Verwandte 1. Grades Asthma haben, keine wesentliche Verhinderung allergischer Erkrankungen bzw. des Asthmas zu erreichen ist. Selbst das mehrmonatige Stillen bietet neueren Studien zufolge keinen wirksamen Schutz gegen das Auftreten von Sensibilisierungen und allergischen Erkrankungen; auch für die nutritiven präventiven Maßnahmen können derzeit keine validen Empfehlungen ausgesprochen werden [712]. Ebenfalls lässt sich die Hypothese, dass ein Zusammenhang zwischen Infektionen und der Entwicklung eines Asthmas besteht, anhand variabler Resultate nicht verifizieren [62].

Hinweise auf eine Verhinderung von Allergien und Asthma durch landwirtschaftliche Exposition im frühen Kindesalter lassen sich nicht für die Allgemeinbevölkerung nutzen [42; 43], die grundsätzlichen Erkenntnisse dieser Forschungsrichtung sind jedoch von großer Bedeutung für das Verständnis der Zunahme allergischer Erkrankungen. Die Zusammenhänge müssen noch im Detail geklärt werden [43].

H 10.2.1 Folgende Empfehlungen zur Primärprävention von Asthma können derzeit gegeben werden:

Vermeidung der passiven Rauchexposition

Hintergrundinformation/Begründung zu Empfehlung 10-4 und Statement 10-3

Es besteht ein erhöhtes Risiko für inhalative atopische Erkrankungen und ein Asthma durch mütterliches und väterliches Rauchen in der Schwangerschaft und danach [713]. Dementsprechend ist der Hinweis zum Rauchverzicht in der Schwangerschaft und postnatal indiziert. Das Passivrauchen in der Schwangerschaft und postnatal ist mit dem Risiko einer verschlechterten Lungenfunktion verbunden [714].

Vermeidung von Haustierhaltung

Hintergrundinformation/Begründung zu Empfehlung 10-8

Es gibt widersprüchliche Befunde bezüglich der Auswirkungen einer Haustierexposition im frühen Kindesalter auf die Allergie- und Asthmaentstehung [715-722]. Es lässt sich nicht ausschließen, dass die Tierhaltung eher eine Toleranzentwicklung fördert [717; 722-724]. Das Halten einer Katze ist mit der Sensibilisierung gegen Katzenallergen im ersten Lebensjahr verbunden [720; 725]; möglicherweise ist die allergische Sensibilisierung gegenüber Katzen für die Entwicklung eines Asthmas bzw. von Asthmasymptomen bedeutsamer als die Katzenhaltung selbst [726]. Insgesamt überwiegen bei der Haltung von Katzen, Kleintieren und Nagern die Studien, die in der Haltung einen Risikofaktor sehen. Deshalb sollte in Risikopopulationen (Atopie beider Eltern) die Haltung dieser Tiere vermieden werden [709]. Nach den vorliegenden Daten kann der frühen Hundehaltung bzw. dem Kontakt mit Hunden kein Risiko für die Entwicklung von atopischen Erkrankungen im größeren Maße zugeschrieben werden [709]. Obgleich Hundehaltung mit einem geringeren allergenen Risiko

© äzq 2009

als Katzenhaltung verbunden zu sein scheint, ergibt sich daraus nicht, die Hundehaltung für Risikofamilien zu empfehlen.

H 10.2.2 Zu folgenden Maßnahmen lassen sich (noch) keine unmittelbaren Präventionsempfehlungen ableiten:

Stillen/Hypoallergene Diät der Mutter

Hintergrundinformation/Begründung zu Statement 10-5

Auch wenn das mehrmonatige Stillen die Entstehung von Allergien und Asthma trotz initial positiver Berichte [727; 728] nicht sicher verhindern kann [729-733], wird Stillen wegen der multiplen Vorteile weiterhin empfohlen [734-736].

Eine strikte Allergenvermeidung der Mutter während der Schwangerschaft oder in der Laktationsphase hat keine wesentlichen Effekte auf die Allergieprävention, auch nicht bei Müttern aus Hochrisikofamilien [737]. Zudem besteht dabei die Gefahr einer Mangelernährung für Mutter und Kind.

Hypoallergene Säuglingsnahrung und späte Einführung von Beikost

Hintergrundinformation/Begründung zu Statement 10-6

Literatur: [738-740]

Bei 2 252 Neugeborenen [738] ließ sich zwar nachweisen, dass sich durch die Gabe extensiv hydrolysierter Kasein- und partiell hydrolysierter Molkenformula die Inzidenz der atopischen Dermatitis reduzieren lässt, die Asthmaprävalenz aber durch keines der Kuhmilchhydrolysate reduziert wird. Die Datenlage zur Korrelation zwischen der frühen Gabe von Beikost und der Entstehung von Allergien und atopischem Ekzem ist widersprüchlich. Outcomes spezifisch für Asthma wurden nicht identifiziert [741]. In einer Studie war die späte Einführung von Eiern mit einer nichtsignifikanten Zunahme von „Wheezing“ im Vorschulalter assoziiert [742].

Einfluss bestimmter Lebensmittel und Nährstoffe

Hintergrundinformation/Begründung zu Statement 10-7

Insgesamt 13 Studien zum Einfluss verschiedener Lebensmittel und Nährstoffe auf die Manifestation atopischer Erkrankungen wurden in der S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie (DGAKI) [709] beurteilt. Keine Studie war von hoher methodischer Qualität. Eine eindeutige Befürwortung oder Ablehnung eines bestimmten Lebensmittels kann nicht gemacht werden. Mehrfach wurde die Aufnahme von Vitamin E als protektiv und der Konsum von mehrfach ungesättigten Fettsäuren (Margarine) als Risikofaktor für atopische Erkrankungen beschrieben. Es gibt einzelne positive Studien, die eine erhöhte Ernährung mit Omega-3 Fettsäuren als möglicherweise asthmapräventiv beschreiben [743]. Insgesamt sind die Ergebnisse von Interventionsstudien jedoch negativ [744].

So genannte Probiotika, wie Lactobacillus spp. bzw. Lactobacillus GG, werden als mögliche nutritive Hemmer einer Allergieentstehung und der atopischen Dermatitis angesehen [745]. Die neuere Studienlage zeigt, dass die Gabe anderer Lactobacillusstämme z. B. Lactobacillus acidophilus das Risiko einer atopischen Dermatitis bei Hochrisikokindern nicht reduziert, sondern eher Sensibilisierungen fördert. Somit sind bisher insgesamt keine endgültigen Empfehlungen in Bezug auf die Ernährung mit Probiotika möglich [746; 747].

© äzq 2009

Reduktion von Hausstaubmilben (siehe auch Sekundär- und Tertiärprävention)

Hintergrundinformation/Begründung zu Statement 10-9

Es bestehen begründete Zweifel an der Effektivität einer Milbenprävention für die Verhinderung einer nachhaltigen Milbenallergenreduktion [748] und von Sensibilisierungen [749] sowie Asthma [750]. Die Reduktion der häuslichen Milbenbelastung durch Einhüllen der Matratze und Bettwäsche in milbendichte Bezüge (Encasings) plus eine geeignete Schulung kann evtl. in den ersten Lebensjahren die Inzidenz von Milbensensibilisierungen [52; 751] bzw. die Asthmainzidenz verringern, während die Versorgung mit Encasings allein keine wesentliche Atopieprävention darstellt [54; 752; 753].

Impfung

Hintergrundinformation/Begründung zu Statement 10-10

Die Ergebnisse einer retrospektiven Kohortenstudie zur Frage des Einflusses von Impfungen in der Kindheit auf die Entstehung atopischer Erkrankungen deuten darauf hin, dass Routineimpfungen bei Kindern keinen negativen Effekt und möglicherweise eine protektive Wirkung auf die Entwicklung eines Asthmas haben [754].

H 10.2.3 Weitere potenziell primärpräventive Maßnahmen (keine Statements in Kurzfassung):

Kontrolle des Körpergewichts

Insgesamt legen die verfügbaren Studien einen Zusammenhang zwischen einem erhöhten BMI und dem Auftreten inhalativer atopischer Erkrankungen nahe (siehe auch Kapitel H 6.6 “Kontrolle des Körpergewichts“). Möglicherweise lässt sich anhand weiterer Studien hier eine allergiebezogene Empfehlung formulieren.

Berufliche Exposition

Das Schlüsselprinzip der Primärprävention des berufsbedingten Asthmas ist die Reduktion der Expositionskonzentration von Asthmaauslösern [755]. Die Wirksamkeit eines solchen Vorgehens konnte an einer Vielzahl von Arbeitsplätzen belegt werden (*SIGN Evidenzgrad 2+ nach Nicholson et al. 2005* [756; 757]). Beispiele sind Säureanhydride [758; 759], enzymatische Detergentien [760], Isocyanate [761-763], Labortiere [764-767] und Latex im Gesundheitswesen [755].

Es ist daher vorrangige Aufgabe praxistaugliche Konzepte zur Reduktion der Allergenbelastung an Arbeitsplätzen und zur Reduktion der Allergenverschleppung zu entwickeln und rasch umzusetzen.

Die Verwendung von Atemschutz ist naturgemäß nur dann wirksam, wenn er korrekt getragen, sicher entfernt und angemessen gewartet bzw. ersetzt wird. Korrekt verwendeter Atemschutz kann die Neuentstehung berufsbedingter Atemwegserkrankungen am Arbeitsplatz reduzieren, aber nicht vollständig verhindern *(SIGN Evidenzgrad 3 nach Nicholson et al. 2005 [768-770]: [755])*.

Untersuchungen vor Tätigkeitsaufnahme sind vorrangig sinnvoll, um die gesundheitliche Ausgangssituation vor Exposition zu dokumentieren, nicht so sehr um suszeptible Personen zu erkennen und von der Beschäftigung auszuschließen. Dies gilt, da über Suszeptibilitätsfaktoren zuwenig bekannt ist. Lediglich die Atopie ist ein relevanter Risikofaktor für die Entwicklung einer berufsbedingten allergischen Atemwegserkrankung – angesichts der hohen Häufigkeit dieses Merkmals in der Allgemeinbevölkerung ist der positive prädiktive Wert zu gering, um genügend valide Aussagen treffen zu können (*SIGN Evidenzgrad 3 nach Nicholson et al. 2005 [771-779]: [780]*).

Das Vorhandensein von Atemwegssymptomen führt bei Adoleszenten nicht dazu, dass bestimmte Risikoberufe für die Entstehung einer berufsbedingten Atemwegserkrankung seltener gewählt werden – eine wesentliche „Selbstselektion“ aufgrund beispielsweise ärztlicher Empfehlung erfolgt also nicht

© äzq 2009

[781]. Evidenzbasierte Empfehlungen zur Berufswahl sind von der longitudinalen SOLAR (Study on OccupationaL Asthma Risks)-Studie etwa im Jahre 2010-2011 zu erwarten, die in München und Dresden dem Followup der ISAAC (International Study on Asthma and Allergies in Childhood)-Studie entspricht.

Im vom Landesgesundheitsamt Brandenburg durchgeführten regionalen Modellprojekt „Allergie und Berufswahl“ (2007) wurde bei jedem vierten Abgangsschüler eine Allergie ärztlich festgestellt. Die Ergebnisse zeigen, dass bei atopischen Schülern ein nennenswerter Aufklärungsbedarf besteht. Die Beratung zur Berufswahl könnte beispielsweise zeitgleich mit den gesetzlichen Vorsorgeuntersuchungen J1 (14. Lj.) und/oder J2 (16.-18. Lj.) erfolgen. Wichtig ist aber, dass zunächst die wissenschaftlichen Grundlagen einer evidenzbasierten Beratung gelegt werden (siehe vorangegangener Absatz).

H 10.2.4 Evidenzlage für komplexe primärpräventive Interventionen

Insgesamt elf Studien, die prospektiv den Präventionseffekt eines komplexen Interventionsprogramms untersuchten, wurden in der S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie (DGAKI) beurteilt [709]. Fünf dieser Studien wurden als methodisch hochwertig eingeschätzt [52; 752; 782-784]. Bei den hier untersuchten Interventionen handelte es sich um Maßnahmen wie die Schaffung eines allergenarmen Umfeldes (Encasing, Verzicht auf Rauchen, Teppiche, Haustiere, usw.) und die Ernährung von Mutter und/oder Kind. Auch wenn diese Studien nicht erlauben den Effekt der Einzelmaßnahmen zu beurteilen, macht die Tatsache, dass alle Studien, bis auf eine, eine signifikante Reduktion der Inzidenz atopischer Erkrankungen belegen konnten deutlich, dass Allergieprävention möglich ist [709]. Problematisch ist bei komplexen Interventionen die Zuverlässigkeit der Mitwirkung der Patienten bzw. der Eltern [785; 786].

H 10.3 Sekundärprävention

Hintergrundinformation/Begründung zu Statement 10-13: gesamter Abschnitt

Es liegen keine ausreichenden Daten zur Effektivität von sekundären Präventionsmaßnahmen durch Vermeidung von Allergenexposition bei sensibilisierten, aber (noch) asymptomatischen Personen vor. Ausgenommen sind Risikoberufe.

H 10.3.1 Folgende Empfehlungen zur Sekundärprävention von Asthma können derzeit gegeben werden:

Vermeidung der aktiven und passiven Rauchexposition

Hintergrundinformation/Begründung zu Empfehlung 10-12

Zu den wichtigsten Maßnahmen der Sekundärprävention bei Asthma gehört die Vermeidung der aktiven und passiven Exposition gegenüber Tabakrauch (siehe auch Kapitel H 6.4 „Tabakentwöhnung“).

Vermeidung von Haustierhaltung

Hintergrundinformation/Begründung zu Empfehlung 10-14

Sensibilisierten Personen ohne Symptome bzw. Personen mit frühen Krankheitszeichen sollte von der Anschaffung fell- oder federtragender Tiere abgeraten werden, da die Entwicklung einer klinisch relevanten Tierallergie nicht ausgeschlossen werden kann. Dies wird auch Hundeallergikern empfohlen [709]. Die Empfehlung entspricht einer Expertenmeinung, da hierzu keine eindeutige Evidenzlage existiert.

Gilt nur für Erwachsene	Gilt nur für Kinder/Jugendliche	Allgemeine Empfehlungen

H 10.3.2 Zu folgenden Maßnahmen lassen sich in Bezug auf die Sekundärprävention von Asthma (noch) keine unmittelbaren Präventionsempfehlungen ableiten

Vermeidung von beruflicher Exposition

Hintergrundinformation/Begründung zu Statement 10-15

Sekundärpräventive Maßnahmen beinhalten die Frühdiagnostik von Symptomen arbeitsplatzbezogener Atembeschwerden sowie von Sensibilisierungen.

Dieser Ansatz, vorrangig durch serielle Untersuchungen, wird dennoch in Risikoberufen, beispielsweise nach einer sachgerecht durchgeführten Gefährdungsanalyse mit Indikationsstellung zur arbeitsmedizinischen Vorsorgeuntersuchung G23, nicht mit der wünschenswerten Systematik verfolgt. Bei Isocyanatarbeitern konnte eine systematische Frühdiagnostik mit einer besseren Lungenfunktion und einer besseren Prognose assoziiert werden (*SIGN Evidenzgrad 3 laut Nicholson et al. 2005 [755]: [787]*).

Bei Arbeitern mit beruflicher Exposition gegenüber Platinsalzen konnte gezeigt werden, dass die systematische innerbetriebliche Umsetzung von Beschäftigten, die sich auf Platin sensibilisiert hatten (positiver Pricktest), zur Verhütung neuer Asthmafälle beitrug [788].

Welche Einzelkomponenten eines Screenings bei Exponierten am wirksamsten sind (Fragebögen/ Lungenfunktionsdiagnostik/Prick-Testungen, spezifische IgE-Bestimmungen), kann nicht allgemeingültig gesagt werden. Fragebögen sind offensichtlich sensitiver als spirometrische Untersuchungen [789; 790]. Dennoch können Fragebögen zu einer Unterschätzung der Prävalenz asthmatischer Erkrankungen führen (*SIGN Evidenzgrad 3 nach Nicholson et al. 2005 [755]: [791; 792]*), so dass sich eine Kombination mit spirometrischen Untersuchungen empfiehlt [789; 790]).

Pricktestungen und spezifische IgE-Bestimmungen bieten sich an, wenn eine Exposition gegenüber Typ I-Allergenen gegeben ist.

Eine sinnvolle Strategie einer Sekundärprävention wird stets auch Maßnahmen zur Expositionsminimierung, Beratung zu persönlichem Atemschutz und Schulungskomponenten beinhalten [793].

Reduktion von Hausstaubmilben

Hintergrundinformation/Begründung zu Statement 10-16

Literatur: [53; 751; 794]

Risikofamilien (= ein oder mehrere Familienmitglieder mit nachgewiesener Sensibilisierung gegen das Milbenallergen), welche die häusliche Milbenbelastung reduzieren möchten, können die Durchführung folgender Maßnahmen in Betracht ziehen:

- Verwendung allergendichter Bezüge von Matratzen, gegebenenfalls Decken und Kissen (alternativ bei 60 ºC waschbare Oberbetten, die regelmäßig mind. alle drei Monate bzw. alle vier bis sechs Wochen gewaschen werden)[19];
- Verwendung von Akariziden auf Polstermöbeln[20];
- regelmäßiges Waschen von Bettwäsche bei mindestens 60ºC;
- Vermeidung von Kuscheltieren im Bett oder regelmäßiges Waschen bei 60ºC;

[19] Nicht in allen Studien sind durch allergenundurchlässige Bezüge Reduktionen der Milbenallergenbelastung erreicht worden, die als relevant angesehen werden.

[20] Die Verwendung eines Akarizids allein scheint nicht zu einer klinischen Besserung zu führen.

© äzq 2009

- Vermeidung von langhaarigen Teppichen oder Staubfängern, insbesondere im Schlafzimmer.

Ventilationssysteme und Staubsaugen allein reichen für eine effektive Milbenallergenkontrolle nicht aus [795].

Die Hausstaubmilbenbelastung des Bettes variiert unter anderem in Abhängigkeit von der Feuchtigkeit der Außenluft [796]. Die Reduktion der Innenraumfeuchtigkeit hat variable Effekte auf die Belastung mit Hausstaubmilbenallergen [797; 798]. 2002 wurde in einer Cochrane-Analyse die Notwendigkeit weiterer Untersuchungen herausgestellt [799].

Es bedarf größerer und sorgfältiger kontrollierter Studien, um einen eindeutigen Nutzen der Karenz von Hausstaubmilben als sekundärpräventive Maßnahme bei Asthma aufzuzeigen. Gegenwärtig scheint es sich nicht um eine kosteneffektive Methode zur Erzielung eines Nutzens zu handeln.

Impfung

Siehe Kapitel H 10.2 „Primärprävention“.

H 10.3.3 Evidenzlage für weitere potenziell sekundärpräventive Maßnahmen (keine Statements in Kurzfassung)

Spezifische Immuntherapie

In einer offenen, multizentrischen, internationalen Studie bei Kindern mit saisonaler allergischer Rhinokonjunktivitis wurde untersucht, ob eine dreijährige SCIT die Entwicklung von Asthma verhindern kann. Unter denjenigen Kindern, die zu Studienbeginn keine Asthmasymptome aufwiesen, hatten nach Ablauf der drei Jahre die behandelten Kinder im Vergleich zur unbehandelten Kontrollgruppe signifikant weniger Asthmasymptome [800]. Die Langzeitergebnisse nach zehn Jahren bestätigen die ersten Ergebnisse im Sinne einer Sekundärprävention [801; 802]. Daher wurde den verwendeten Allergenpräparaten (ALK SQ Baum- bzw. Gräserpollen) eine erweiterte Indikation durch die zuständigen Bundesbehörden zugebilligt. Placebokontrollierte Studien zu sekundärpräventiven Effekten der SCIT liegen bisher nicht vor.

Umweltschadstoffe

Es liegen keine konkreten Ergebnisse vor, nach denen die Vermeidung von Umweltschadstoffen im Sinne einer Sekundärprävention die Entstehung eines Asthmas verhindern könnte.

H 10.4 Tertiärprävention

Hintergrundinformation/Begründung zu Statement 10-18

Allergene und Schadstoffe können ein Asthma verschlechtern und Exazerbationen verursachen. Daher scheint eine Tertiärprävention gegen die bekannten Noxen naheliegend. Bei umschriebenen Allergenquellen lässt sich durch konsequente Präventionsmaßnahmen eine Besserung des Krankheitsverlaufs erreichen, in erster Linie bei kurzem Krankheitsverlauf, während nach längerem Bestehen der Erkrankung ein wesentlicher Effekt nicht mehr erreichbar ist. Dies ist besonders deutlich beim beruflichen Asthma gezeigt worden.

Daher wäre auch für das saisonale (intermittierende) Asthma eher eine Wirkung zu erwarten als für das perenniale (persistierende) Asthma und auch eher für das Kindes- und Jugendalter als für Erwachsene mit länger bestehendem Asthma. Die günstigsten Daten zur Milbenprävention in häuslicher Umgebung liegen dementsprechend für das Kindesalter vor [803-805].

Die Tertiärprävention hat insgesamt nur eine begrenzte Effektivität, insbesondere bei einem länger bestehenden Asthma. Hieraus folgt, dass auch bei Durchführung der unten genannten präventiven Maßnahmen im Regelfall die medikamentöse Langzeittherapie kombiniert mit Schulungen die

© äzq 2009

wichtigste präventive Maßnahme gegen eine Zunahme von Symptomen bzw. Exazerbationen der Erkrankung darstellt.

H 10.4.1 Es gelten derzeit folgende Empfehlungen zur Tertiärprävention von Asthma

Vermeidung der aktiven und passiven Rauchexposition

Hintergrundinformation/Begründung zu Empfehlung 10-17

Zu den wichtigsten Maßnahmen der Tertiärprävention bei Asthma gehört die Vermeidung von Aktiv- oder Passivrauchen. Insbesondere Aktivrauchen ist prognosebestimmend, vor allem für die zusätzliche Entwicklung einer COPD. Passivrauchen wird in erster Linie bei Asthma im Kindesalter als nachteilig angesehen und dessen Vermeidung ist daher auch Bestandteil neuerer komplexer Interventionen [806] (siehe auch Kapitel H 6.4 „Tabakentwöhnung“).

Vermeidung von beruflicher Exposition

Hintergrundinformation/Begründung zu Empfehlung 10-19

Nach gesicherter Erkrankung sind berufliche Allergien besonders geeignet für die Durchführung von Karenzmaßnahmen, da in der Regel eine weitgehende Reduktion oder eine vollständige Vermeidung der Exposition durch geeignete Maßnahmen möglich ist [807-809]. Hier gilt ebenfalls, dass die Prognose umso besser ist, je kürzer die Expositionsdauer war [810] (siehe auch Kapitel 13 „Berufsbedingtes Asthma“, Abschnitt H 13.3 „Verlauf, Prognose und Therapie“).

Vermeidung von Tierkontakt

Hintergrundinformation/Begründung zu Empfehlung 10-20

Katzen- und Hundeallergene tragen zur Asthmamorbidität bei sensibilisierten und exponierten Personen bei [811-813]. Daher gilt für die Tertiärprävention bei Tierallergie weiterhin, dass eine vollständige (direkte und indirekte) Vermeidung der Allergenexposition erforderlich ist. Eine überzeugende Reduktion der Allergene ist nur durch Abschaffung des Haustieres möglich [814]. Dies ist jedoch nur ein Teil der Problematik. Viele Familien sind nicht bereit, auf ihr Haustier zu verzichten [814]. Eine Wirkung der Karenz kann erst nach Wochen bis Monaten erwartet werden, da beispielsweise das Katzenallergen lange in der Wohnung verbleibt [815]. Darüber hinaus finden sich Katzenallergene ubiquitär, so in Schulen und öffentlichen Gebäuden [816; 817]. Auch durch die oft unvermeidlichen Kontakte mit Tierhaltern kommt es häufig zur Allergenbelastung.

Häusliche Luftreiniger sind aufgrund einer Cochrane-Analyse nicht überzeugend wirksam [818]. Eine wirksame Allergenkarenz bei Tierallergie, insbesondere bei der Katzenallergie, stellt den Betroffenen vor ähnlichen Problemen wie Sensibilisierte gegen andere ubiquitäre Allergene.

Es gibt nur wenige, kleine Interventionsstudien bei Tierallergie, die keine abschließende Beurteilung erlauben [819-821].

Regulierung des Innenraumklimas

Hintergrundinformation/Begründung zu Empfehlung 10-21

Patienten mit Asthma äußern häufig die Vermutung, es bestehe ein Zusammenhang mit der Luftfeuchtigkeit in der Außen- oder Innenraumluft und dem Grad der Beschwerden. In einer populationsbezogenen Befragung von 8 008 schwedischen Einwohnern bestätigte sich, dass Patienten mit Asthma ihre Beschwerden häufig in Zusammenhang mit Innenraumfeuchtigkeit und Schimmelbefall bringen [822].

© äzq 2009

In einer Metaanalyse der U. S. National Academy of Sciences wurde errechnet, dass Innenraumfeuchtigkeit und Schimmelbefall für 30-50 % der Verschlechterungen asthmabezogener Outcomeparameter verantwortlich sind [822]. In einer randomisierten Untersuchung wurde für das Asthma im Kindesalter gezeigt, dass durch geeignete Baumaßnahmen bei Schimmelpilzbefall und erheblichen Feuchteschäden in Verbindung mit einer Verbesserung der Therapie und Schulungsmaßnahmen die Symptomatik gelindert werden konnte [823]. Eine Besserung der Asthmasymptomatik und eine Reduktion der Medikation wurde in einer weiteren Untersuchung durch Schimmelpilzsanierung und Trocknungsmaßnahmen gezeigt [824].

Sinnvolle Maßnahmen zur Vermeidung und Sanierung sind im „Leitfaden zur Vorbeugung, Untersuchung, Bewertung und Sanierung von Schimmelpilzwachstum in Innenräumen“ [825] des Umweltbundesamtes enthalten.

H 10.4.2 Zu folgenden Maßnahmen lassen sich in Bezug auf die Tertiärprävention von Asthma (noch) keine unmittelbaren Präventionsempfehlungen ableiten

Reduktion von Hausstaubmilben (siehe auch Sekundärprävention für Evidenz zur Wirksamkeit milbenpräventiver Maßnahmen auf die Allergenreduktion)

Hintergrundinformation/Begründung zu Statement 10-22

In einer Cochrane-Analyse [826] von 54 Studien bis 2007 wurden physikalische und chemische Methoden zur Milbenprävention insgesamt als klinisch unwirksam bewertet. Demgegenüber bewerteten Schoenecker et al. die Datenlage als positiv nicht nur im Sinne einer Allergenreduktion, sondern auch bezüglich der Parameter Symptome und Medikamentenverbrauch [827]. Im Unterschied zu Götzsche et al. wurden in dieser Bewertung nur Studien mit Verwendung allergenundurchlässiger Bezüge berücksichtigt. In einer neuen Metaanalyse [828] von 14 Studien ergaben sich keine Hinweise auf die Wirksamkeit häuslicher Maßnahmen zur Reduktion von Symptomen atopischer Erkrankungen einschließlich Asthma.

Die günstigsten Daten zur Milbenprävention in häuslicher Umgebung liegen für das **Kindesalter** vor [803-805]. In einer Studie bei milbenallergischen asthmatischen Kindern über ein Jahr wurde bei Verwendung milbenallergenundurchlässiger Bezüge von Matratzen, Decken und Kissen, nicht aber unter Placebo bzw. bei Verwendung von Acariciden, eine erhebliche Reduktion der Allergenbelastung und damit einhergehend eine Besserung der bronchialen Hyperreagibilität festgestellt [803]. Die Kombination von allergenundurchlässigen Bezügen von Matratzen und Kissen mit wöchentlichem Waschen des Bettzeugs, Hausbesuchen und Instruktionen der Eltern führte bei milbenallergischen Kindern zur Verringerung akuter Arztbesuche wegen Asthma, aber nur bei 55 % der Häuser zur Milbenallergenreduktion [829]. Bei milbenallergischen Kindern mit Asthma wurde in einer zwölfmonatigen placebokontrollierten Untersuchung eine Reduktion der erforderlichen inhalativen Kortikosteroiddosis unter Verwendung allergenundurchlässiger Matratzen- und Kissenbezüge gesehen [804].

Für **Erwachsene** gibt es widersprüchliche Ergebnisse zur Wirksamkeit der Milbenprävention bei Asthmapatienten [830-833]. In der größten Studie zur Milbenprävention durch allergenundurchlässige Bezüge bei 1 122 Erwachsenen mit Asthma über zwölf Monate [834] waren je 65 % der aktiven Gruppe und der Placebogruppe (Bezüge ohne Allergenundurchlässigkeit) milbensensibilisiert. Die Reduktion der Allergenbelastung und die Besserung der klinischen Parameter in beiden Gruppen lassen erkennen, dass das Placebo nicht geeignet war.

© äzq 2009

Luftschadstoffe, Außenluftallergene (Pollen, Schimmelpilzsporen)

Hintergrundinformation/Begründung zu Statement 10-23

Zu den Bestandteilen der Außenluft, die bei Asthma als gesundheitliche Risiken zu bewerten sind, gehören Luftschadstoffe, wie Feinstaub, Dieselabgase, Stickstoffdioxid und Ozon, aber auch Allergene wie Pollen und Schimmelpilzsporen. Auch Temperatur und Feuchtigkeit können von Bedeutung sein [835]. Eine Gesamtbewertung der Außenlufteffekte bei Asthma ist nicht abschließend möglich. Es gibt jedoch zahlreiche Hinweise darauf, dass bei dem Überschreiten bestimmter Schadstoffgrenzwerte die Asthmasymptomatik zunehmen kann [108; 835-837]. Nicht unproblematisch ist die differenzierte Analyse der unterschiedlichen Luftbestandteile, einschließlich Aeroallergenen, wegen des Zusammentreffens der höchsten Belastung von diversen Schadstoffen, wie Ozon und NO2 mit Allergenen in den Sommermonaten.

Allergene können akute Exazerbationen eines Asthmas verursachen, insbesondere hohe Pollen- und Schimmelpilzkonzentrationen [108-112], so dass eine Vermeidung in der Zeit der Spitzenexposition sinnvoll erscheint. Zu den Präventionsmöglichkeiten gehören insbesondere eine geeignete Urlaubswahl neben medikamentöser Prävention und spezifischer Immuntherapie.

Für die Vermeidung von Außenluftallergenen liegen nur wenige Interventionsstudien, insbesondere kleinere Studien über die Wirkung von Hochgebirgsaufenthalten, vor. Diese Studien weisen auf günstige Wirkungen bei Asthma hin, die wahrscheinlich nicht nur durch die im Hochgebirge verminderten Schadstoff- und Allergenkonzentrationen bedingt werden [838].

Impfung

Hintergrundinformation/Begründung zu Statement 10-24

a. Influenza-Immunisierung

Gemäß der derzeitigen Studienlage scheint die Influenzaimmunisierung als Routineintervention bei Menschen mit Asthma nicht vor Exazerbationen während der Influenzasaison zu schützen [839]. Bezüglich des Risikoprofils der Impfung wurde in neueren Studien gezeigt, dass es nach der Impfung mit inaktivierten Influenzavakzinen nicht zu einer erhöhten Exazerbationsrate kommt und demnach die Anwendung dieser Impfstoffe bei Kindern ab drei Jahren und Erwachsenen als sicher einzustufen ist.

b. Pneumokokken-Immunisierung

Ein Cochrane-Review zur Pneumokokkenimmunisierung als Routineintervention bei Menschen mit Asthma kommt zu der Schlussfolgerung, dass diese nicht ausreichend evaluiert ist [840]. Die einzige Studie, die den Einschlusskriterien für den Review genügte, war eine kleine Interventionsstudie bei Kindern im Alter zwischen zwei und sechs Jahren, die häufig unter Mittelohrentzündungen leiden. Die Studie zeigte einen Nutzen bezüglich Exazerbationen (sieben vs. zehn Exazerbationen pro Kind pro Jahr); sie ist allerdings nicht verblindet durchgeführt worden, weshalb das Ergebnis nur eingeschränkt zu verwerten ist [841].

H 10.4.3 Evidenzlage für komplexe tertiärpräventive Interventionen

Nachdem sich herausgestellt hatte, dass sich durch eine Milbenallergenreduktion allein keine wesentlichen klinischen Effekte erzielen lassen, wurden komplexere Allergenreduktionsmaßnahmen bei Kindern geprüft, insbesondere in den stark belasteten innerstädtischen Wohnungen in den USA [805; 806; 829; 842-845]. Angestrebt wurden in unterschiedlichen Ansätzen Verringerungen der Allergenbelastung durch Milben, Schaben, Nage- bzw. Haustiere über einen Zeitraum von zwölf Monaten. Auch hier waren die klinischen Effekte allenfalls gering, selbst bei wiederholten Hausbesuchen bzw. Telefonvisiten und unter Einbeziehung des Rauchverhaltens [806; 844]. In diesem speziellen Milieu kommt wahrscheinlich der Intensität der häuslichen Visiten die größte Bedeutung zu [843].

© äzq 2009

H 11. Rehabilitation

H 11.1 Allgemeine Aspekte

Hintergrundinformation/Begründung zu Empfehlung 11-1

Die pneumologische Rehabilitation soll Patienten darin unterstützen, die individuell bestmögliche physische und psychische Gesundheit sowie soziale Integration zu erlangen und aufrecht zu erhalten [545; 546; 846-849]. Voraussetzung hierfür ist die Arbeit eines multidisziplinären Teams, das wissenschaftlich untermauerte Verfahren zur Diagnostik und Therapie anwendet [850; 851].

Die Rehabilitation ist Bestandteil einer am langfristigen Erfolg orientierten umfassenden Versorgung von Patienten mit Asthma, wenn alltagsrelevante körperliche oder psychosoziale Krankheitsfolgen trotz adäquater Krankenversorgung persistieren. Insbesondere soll die Erwerbsfähigkeit erhalten oder wieder hergestellt werden und es soll den Patienten ermöglicht werden, selbstbestimmt und gleichberechtigt am Leben in der Gesellschaft teilzuhaben, d. h. voraussichtlich nicht nur vorübergehende alltagsrelevante Beeinträchtigungen der Aktivität bzw. drohende oder bestehende Beeinträchtigung der sozialen Teilhabe sollen durch die Rehabilitation abgewendet, beseitigt, gemindert, ausgeglichen bzw. ihre Verschlimmerung verhütet oder ihre Folgen gemildert werden [852]. Rehabilitationsmaßnahmen sollen somit helfen Benachteiligungen durch Asthma und/oder Begleit- und Folgeerkrankungen zu vermeiden oder ihnen entgegenwirken.

Basierend auf dem bio-psycho-sozialen Krankheitsfolgenmodell der WHO [853] sollen durch die medizinische Rehabilitation persistierende krankheitsbedingte *Einschränkungen von normalen Aktivitäten* oder *Beeinträchtigungen der Teilhabe* am beruflichen und gesellschaftlichen Leben abgewendet, beseitigt, gemindert, in ihre Verschlimmerung verhütet oder ihre Folgen gemildert werden. Deshalb zielt die Rehabilitationsmedizin nicht nur auf die Beseitigung bzw. Kompensation der körperlichen Krankheitsaspekte, sondern zusätzlich immer auch auf die resultierenden psychischen und sozialen Krankheitsfolgen und ihre Bewältigung.

Solche Krankheitsfolgen entstehen in Funktion und Struktur von Körper und Körpersystemen (Schaden), im selbständigen Handeln einer Person (Aktivität) und ihrer Teilhabe an Lebensbereichen (Partizipation) und werden durch den Gesamtlebenshintergrund einer Person (Kontextfaktoren) moduliert. Die WHO fasst in der „International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF)“ [853] diese Folgen einer chronischen Krankheit in Klassifikationen der Funktionen und Strukturen, der Aktivitäten, der Partizipation und einer Liste der Kontextfaktoren zusammen. Das systematische Erfassen (Assessment) derartiger bio-psycho-sozialer Krankheitsaspekte lässt auch bei vielen Asthmapatienten Krankheitsfolgen erkennen, die der üblichen vorwiegend medikamentösen Therapie nicht ausreichend zugänglich sind und deshalb ein eigenständiges, multimodales und interdisziplinäres Konzept der Behandlung erfordern, nämlich das der pneumologischen Rehabilitation.

Dabei ist eine wichtige Aufgabe der Rehabilitation die Sicherung bzw. Wiederherstellung der Erwerbsfähigkeit. Relevante Rehabilitationsaufgaben (alltagsrelevante krankheitsbedingte Fähigkeitsstörungen bzw. Einschränkungen in der sozialen Teilhabe) ergeben sich aber regelhaft auch bei nicht erwerbstätigen Patienten, z. B. bei Kindern, Schülern, Auszubildenden, Hausfrauen und Rentnern.

Somit stellt die kompetente Beratung von Menschen mit Asthma bezüglich Indikation und Zugangsweg zur medizinischen Rehabilitation [852; 854] eine wichtige Aufgabe für alle in die Behandlung involvierten Ärzte dar.

© äzq 2009

Wesentliche Komponenten der Rehabilitation beim Asthma sind [547; 847; 849; 855] [856]:

- Diagnosespezifizierung (u. a. Rehabilitationsdiagnostik auf der Ebene von Aktivität und Partizipation, Erfassung somatischer und psychischer Komorbiditäten, Assessment der Lebensqualität);
- Überprüfung und ggf. Optimierung der medikamentösen Therapie;
- Patientenschulung/Patientenverhaltenstraining;
- medizinische Trainingstherapie;
- Krankengymnastik/Atemphysiotherapie;
- Ergotherapie inkl. Hilfsmittelberatung;
- Sozial- und Berufsberatung;
- psychologische und ggf. psychotherapeutische Hilfen;
- Expositionskarenz, inkl. Beratung im Hinblick auf Allergien, Triggerfaktoren und Risikofaktoren bzgl. beruflicher und privater Aspekte;
- Ernährungsberatung;
- strukturierte Tabakentwöhnungsprogramme (siehe Kapitel H 6.4 „Tabakentwöhnung“);
- sozialmedizinische Beurteilung.

Inhalte und Methoden der nichtmedikamentösen Therapieverfahren im Rahmen der Rehabilitation sind ausführlich im Kapitel 6 „Nichtmedikamentöse Maßnahmen“ beschrieben.

Dafür sind ein multidimensionales Therapiekonzept und ein multiprofessionelles Rehabilitationsteam erforderlich, dem neben Ärzten u. a. auch Psychologen, Pflegepersonal, Sozialpädagogen, Sozialarbeiter, Physiotherapeuten, Sporttherapeuten, Ergotherapeuten und Ernährungsberater angehören.

Notwendig ist die Einbindung von Rehabilitationsprogrammen in eine suffiziente Nachsorge (z. B. ambulante Lungensportgruppen, ambulante Schulungen inkl. Nachschulung) unter Berücksichtigung der Eigenverantwortung des Patienten.

H 11.2 Besonderheiten der Rehabilitation im Kindesalter

[424]

Rehabilitationsmaßnahmen erfassen den Menschen in seiner Gesamtheit und erfordern gerade im Kindes- und Jugendalter einen interdisziplinären Ansatz. Ziel ist die Integration in den normalen Alltag. Sie soll dem Patienten und seiner Umgebung (Familie, Schule, Beruf, Freizeit) einen besseren Umgang mit dem Asthma ermöglichen.

Rehabilitation kann ambulant oder stationär durchgeführt werden.

Ambulante Rehabilitation: Eines der Ziele ambulanter Rehabilitation ist, die nichtmedikamentösen Bausteine der Therapie zu etablieren und den Kindern/Jugendlichen kontrolliert den Übergang in eine normale Alltagsbetätigung zu ermöglichen.

Integriert in ambulante Rehabilitation ist auch die Schulung der Kinder und Jugendlichen nach für Kinder und Jugendliche evaluierten Modellen [423].

Ambulante Rehabilitation muss eine stationäre Rehabilitation vorbereiten bzw. diese fortführen können (z. B. Nachschulung einer in der stationären Rehabilitation durchgeführten Asthmaschulung). Sie vervollständigt dann die Rehabilitationskette.

Folgende spezielle Situationen sind Beispiele für eine sinnvolle Rehabilitationskette:

Gilt nur für Erwachsene	Gilt nur für Kinder/Jugendliche	Allgemeine Empfehlungen

- Bei therapieeinschränkenden Begleitfaktoren können psychosoziale Hilfsangebote vermittelt werden. Stationäre Rehabilitation bringt häufig Erkenntnisse zu Gruppen- und Sozialverhalten oder Schulschwierigkeiten. Hier kann die ambulante Rehabilitation den Kindern/Jugendlichen und ihren Familien weiterführende Möglichkeiten vor Ort vermitteln.
- Die verbesserte körperliche Leistungsfähigkeit kann in Sportgruppen, wo die Kinder und Jugendlichen sich ganz normal sportlich betätigen, aufrechterhalten werden. Des Weiteren erfolgt eine kontrollierte Adaptation an den Schulalltag. So wird die Nachhaltigkeit des Rehabilitationserfolgs gesichert.
- Ein weiterer Bereich ist die Berufsberatung in Zusammenarbeit mit dem örtlichen Arbeitsamt. Hier werden Folgekosten der chronischen Erkrankung durch gezielte Prävention verhindert.
- Grundsätzlich können Kinder und Jugendliche jeden Alters einer ambulanten Rehabilitation zugeführt werden. Die Einbeziehung des sozialen Umfelds, v. a. der Eltern, ist für den Erfolg essenziell. Bei dafür geeigneten Patienten gibt es die Möglichkeit einer alleinigen ambulanten Rehabilitation. Die Qualitätsstandards müssen denen einer stationären Rehabilitation entsprechen.

Von vornherein kontraindiziert (weil voraussehbar erfolglos) ist die ambulante Rehabilitation bei einem instabilen Asthma, Drogenabhängigkeit oder Begleiterkrankungen, die eine regelmäßige Fahrt zur ambulanten Rehabilitation nicht zulassen. Die Anfahrtswege sollten in der Regel 45-60 Minuten Fahrzeit nicht überschreiten.

Zu den strukturellen Voraussetzungen pädiatrischer Rehabilitation gehört die Qualifikation des Personals. Dieses muss den Qualifikationen einer stationären Rehabilitation entsprechen [857].

Rehabilitationskette: Vernetzung in der ambulanten Rehabilitation bedeutet die Beteiligung vorhandener Rehabilitationseinrichtungen, Akutkliniken, niedergelassener Ärzte, Asthmasportgruppen, Physiotherapeuten, Behörden, Schulen, Selbsthilfegruppen, Psychologen sowie Sozialarbeiter im wohnortnahen Umfeld. Durch die Zusammenarbeit mit der stationären Rehabilitation wird die Voraussetzung für eine zielgerichtete stationäre Rehabilitation geschaffen.

Stationäre Rehabilitation: Die Indikation zu einer stationären Rehabilitation im Kindes- und Jugendalter liegt vor, wenn nach Ausschöpfung der ambulanten Möglichkeiten ein adäquates Management und eine alterstypische Lebensqualität im häuslichen Umfeld nur mit den Leistungen eben dieser Maßnahme erreicht werden kann. Beispiele hierzu sind [858]:

- Ergänzung und Erweiterung der bisherigen ambulanten Therapie;
- indikationsspezifische Diagnostik der Erkrankung durch einen medizinischen Rehabilitation-spezialisten mit spezieller technischer Unterstützung;
- Erfassung des Schweregrades und der Ausprägung der Erkrankung unter alltagsnahen Bedingungen;
- Vorliegen einer Schädigung einer Körperfunktion und/oder Körperstruktur (z. B. eingeschränkte körperliche Belastbarkeit);
- Vorliegen einer Beeinträchtigung (verminderte Lebensqualität, Störung der sozialen Integration drohende berufliche Beeinträchtigung z. B. wegen bestimmter Allergene);
- Notwendigkeit einer adäquaten medikamentösen Therapieeinstellung unter klinischer Kontrolle bei ganztägiger Beobachtungsmöglichkeit in unterschiedlichsten Situationen;
- therapielimitierende Faktoren im Bereich des psychosozialen Umfeldes (familiäre Probleme, Verhaltens- oder Aufmerksamkeitsstörungen, emotionale Störungen);
- fehlender therapeutischer Konsens zwischen Ärzten, Kindern und deren Familien;
- ungenügende Krankheitseinsicht und Krankheitsakzeptanz;
- fehlende Compliance durch mangelhaftes Krankheitsverständnis, fehlende Schulung;
- unzureichendes Krankheitsmanagement, fehlende qualifizierte Schulung;
- häufige Schulfehlzeiten und daraus resultierende negative Leistungsspirale;
- Notwendigkeit des Erlernens spezieller Therapien oder Techniken;
- Probleme im Bereich des Selbstwertgefühls und der sozialen Kompetenz.

© äzq 2009

Eine stationäre Rehabilitation kann in einem überschaubaren Zeitraum ein chronisch krankes Kind/einen chronisch kranken Jugendlichen und seine Umwelt als Gesamtheit erfassen. Somit kann ein – auf individuelle Bedürfnisse und Möglichkeiten – abgestimmtes multidisziplinäres Therapiekonzept erarbeitet werden [859]. Die Motivation zur Durchführung sollte einer gemeinsamen Entscheidung von Kind/Jugendlichen, seiner Familie und dem behandelnden Arzt entspringen [858].

In der Rehabilitation sollen **ärztlicherseits** der Schweregrad und die individuellen Auslöser unter Einbeziehung der Vorbefunde aktualisiert werden. Ein individueller Diagnostikplan wird umgesetzt.

Die **Psychologie** bietet die Möglichkeit zur Einzel-, Gruppen- und Familientherapie. Bei entsprechenden Indikationen muss eine grundlegende psychologische Testung möglich sein [858].

Aufgabe der **Sozialpädagogik** ist die Schaffung eines therapeutischen Klimas, das die Besonderheiten des Kindes- und Jugendalters hinsichtlich der kognitiven Entwicklung und des sozialen Wohlbefindens berücksichtigt. Sie leistet dabei den Transfer von krankheitsspezifischem und sozialem Verhalten in den Alltag. Die Einbeziehung der Eltern ist unabdingbar.

Die Weiterführung der **schulischen Ausbildung** ist zu sichern. Die Einrichtungen bieten einen am individuellen Wissens- und Lernstand orientierten Stütz- oder besser Regelunterricht an. Inhalte siehe VDR 1998 [860]. Der Unterricht dient auch dazu, Schulleistungsstörungen aufzudecken. Er liefert Hinweise auf weiterführende Maßnahmen. Schule ist Alltag für Kinder und Jugendliche und ist entsprechend einer Arbeitserprobung als „Belastungserprobung“ während der Rehabilitation zu werten [858]. In diesem Zusammenhang gibt sie Anregungen für die Nachbetreuung.

Schulung in der Rehabilitation ist keinesfalls nur „Schulung im Rehabilitationsalltag“ sondern umfasst mindestens eine Gruppenschulung nach den Kriterien der Arbeitsgemeinschaft Asthmaschulung im Kindes- und Jugendalter. Im Rahmen des Rehabilitationsalltags werden die Inhalte weiter eingeübt, vertieft und in den Alltagssituationen erprobt. Eltern werden qualifiziert und standardisiert eingebunden [861].

Vor- und Nachbetreuung: Voraussetzung für eine funktionierende Rehabilitationskette ist eine qualitätsgesicherte Vor- und Nachbetreuung. Die Planung erfolgt durch den betreuenden Kinder- und Jugendarzt in Zusammenarbeit mit den anderen Beteiligten der Rehabilitationskette. Die Ziele der Rehabilitation werden gemeinsam erarbeitet und formuliert. Initial sind die Sicherung der Diagnose Asthma, des Schweregrades und soweit möglich, die Differenzialdiagnostik zu leisten. Die Nachsorge sichert die Nachhaltigkeit der erreichten Ziele und die Umsetzung der empfohlenen weiterführenden Maßnahmen in den häuslichen Rahmenbedingungen.

H 11.3 Evidenzlage zur Wirksamkeit der pneumologischen Rehabilitation bei Asthma

Bei der komplexen Therapiemaßnahme Rehabilitation ist von einer additiven bzw. synergistischen Effektivität der therapeutischen Einzelkomponenten auszugehen. Die Studienlage zur Wirksamkeit der wichtigsten therapeutischen Einzelkomponenten medikamentöse Therapie, Schulung, Atemphysiotherapie, Berücksichtigung psychosozialer Faktoren, Expositionskarenz und Tabakentwöhnung wird in den entsprechenden Kapiteln dieser Leitlinie dargestellt.

Zur Wirksamkeit der **Gesamtmaßnahme pneumologische Rehabilitation bei Asthma** ist die Evidenzlage wenig belastbar, da kaum kontrollierte Studien existieren, welche die Effektivität der Rehabilitation speziell für Asthmapatienten untersuchen, ein methodisch hochwertiges Studiendesign mit wenig Risiko für Verzerrung der Ergebnisse aufweisen (z. B. Randomisierung, genügend große Stichprobe) sowie in einem auf die „deutsche Rehabilitation“ übertragbaren Setting durchgeführt wurden.

Gilt nur für Erwachsene	Gilt nur für Kinder/Jugendliche	Allgemeine Empfehlungen

Eine randomisierte kontrollierte Studie, die in Schweden bei einem Kollektiv von 197 Erwachsenen mit Asthma die Anzahl der Arbeitsunfähigkeitstage untersuchte, fand keine signifikanten Unterschiede zwischen der Gruppe die eine stationäre Rehabilitation erhielt und einer vom Hausarzt weiterbetreuten Vergleichsgruppe [493] *(SIGN Evidenzgrad 1+),* wobei in der Studiengruppe die Behandlungstage in der Reha als „Arbeitsunfähigkeitstage" gerechnet wurden. Ohne Einrechnung dieser Behandlungszeit als AU-Tage fand sich in der Rehabilitationsgruppe ein deutlicher und statistisch signifikanter Effekt ($p = 0.01$). Zudem zeigte sich, selbst unter Einrechnung der Rehabilitationszeit als AU-Tage, eine signifikante Verbesserung bei der Subgruppe der Patienten, die zum Zeitpunkt der Rehabilitationsmaßnahme nicht geraucht haben und bei denen das Asthma bereits vor Studienbeginn ärztlich diagnostiziert war.

Bauer et al. untersuchten im Rahmen einer in Deutschland durchgeführten multizentrischen nichtrandomisierten kontrollierten Studie Lungenfunktionsdaten, Schulfehltage, Fähigkeiten zum Krankheitsmanagement sowie gesundheitsbezogene Lebensqualität bei asthmatischen Kindern und Jugendlichen mit Schweregrad 3 und 4 und der Intervention stationärer Rehabilitation (n=149) und verglichen diese gegenüber einer Kontrollgruppe von Kindern und Jugendlichen die vom Hausarzt weiterbetreut wurden (n=46) [862]. Zwölf Monate nach der Intervention fanden sich bei beiden Gruppen Verbesserungen für die Zielparameter Schulfehltage, Krankheitsmanagement und Lebensqualität, wobei bei der Interventionsgruppe im Vergleich eine stärkere Verbesserung auftrat. Diese Ergebnisse sind aufgrund der Ausgangsunterschiede der Gruppen mit Vorsicht zu interpretieren, zudem ist ihre klinische Relevanz aufgrund der nicht besonders ausgeprägten Effektgrößen fraglich *(SIGN Evidenzgrad 2(+))*. Warschburger et al. 2004 untersuchten im Rahmen derselben Studie die Lebensqualität zusätzlich für die Schweregrade 1 und 2 und fanden ähnliche Ergebnisse [863]. Hier müssen dieselben Einschränkungen wie bei Bauer et al. [862] beachtet werden *(SIGN Evidenzgrad 2(+))*.

Nur sehr eingeschränkt können die Ergebnisse weiterer Studien verwertet werden, welche meistens eine Vielzahl von Zielparametern bzgl. der Effekte der pneumologischen Rehabilitation erforschen [864-875]. Diese Studien sind entweder nur bedingt auf den deutschen Kontext übertragbar, weisen methodische Schwächen und/oder ein nichtkontrolliertes Studiendesign auf, untersuchen Mischkollektive von Patienten mit Asthma, COPD und weiteren chronischen Lungenerkrankungen und stellen die Auswertung der Subgruppe der (meistens kleinen Stichprobe von) Asthmapatienten zum Teil nicht oder nur ungenügend dar. Daher können die in diesen Studien dokumentierten Verbesserungen in Bezug auf die körperliche Leistungsfähigkeit, klinischen Leitsymptome, Lebensqualität und Ressourcenverbrauch aus methodischen Gründen bei der Evidenzbewertung nur in begrenztem Maße berücksichtigt werden. Insbesondere unter Berücksichtigung der Evidenz für die einzelnen nichtmedikamentösen Therapiekomponenten (siehe Kapitel 6 „Nichtmedikamentöse Maßnahmen") der Rehabilitation können sie aber im Sinne einer „best available evidence" als Hinweise auf den Nutzen der Rehabilitation bei Asthma interpretiert werden.

Qualitativ hochwertige Studien zur Frage der Wirksamkeit der pneumologischen Rehabilitation als komplexe Maßnahme – über die Effektivität der therapeutischen Einzelkomponenten hinaus – für patientenrelevante Outcomes, möglichst mit randomisiertem kontrollierten Studiendesign, wären wünschenswert. Allerdings bleibt festzustellen, dass eine Randomisierung aufgrund des Rechtsanspruchs auf ein Rehabilitationsverfahren bei bereits bewilligten Rehabilitationsanträgen in Deutschland schwer umzusetzen ist und daher die geringe Anzahl an entsprechenden Studien nicht als Beleg einer fehlenden Wirksamkeit missinterpretiert werden darf.

© äzq 2009

H 12. Komplementäre Therapiemodalitäten

Für die folgenden, in den vorhergehenden Kapiteln noch nicht besprochenen Maßnahmen kann zum gegenwärtigen Zeitpunkt aufgrund einer unzureichenden Datenlage keine gesicherte Aussage oder wegen unzureichender bzw. fehlender Wirksamkeit in qualitativ unterschiedlichen Studien keine positive Aussage hinsichtlich der Asthmakontrolle gemacht werden. Dennoch kann es überhaupt oder in Einzelfällen zu einer positiven Auswirkung auf das Asthma kommen.

Es ist zu berücksichtigen, dass in Einzelfällen negative Auswirkungen auf die Asthmakontrolle oder therapieassoziierte Nebenwirkungen beobachtet wurden [876].

In der nachfolgenden Tabelle ist der aktuelle Kenntnisstand zu häufig empfohlenen Maßnahmen mit unzureichendem oder fehlendem Wirkungsnachweis zusammengestellt.

Tabelle 26: Aktuelle Literatur zu komplementären Therapiemaßnahmen

Maßnahme	Literatur
Akupunktur	[877-879]
„Alexandertechnik“ (eine Form der physikalischen Therapie)	[880]
Chiropraxis/Manuelle Therapie	[881]
Ernährungsmaßnahmen (z. B. Fischöl/ Fettsäuren, Salzrestriktion, Vitamin C-Gabe, Mineralstoffsupplementation bzw. -restriktion)	Fischöl/ Fettsäuren: [882] Salzrestriktion: [883] Vitamin C-Gabe: [884] Mineralstoffrestriktion: [885] Mineralstoffsupplementation: [886]
Homöopathie	[887]
Hypnose	[888]
Ionisierer (Raumluftreiniger)	[889]
Phytotherapeutika	[890-892]
Relaxationstherapie (beinhaltet: Jacobsons progressive Relaxation; Hypnotherapie; Autogenes Training; Biofeedback Training; Transzendentale Meditation)	[893]
Speleotherapie	[894]
Traditionelle Chinesische Medizin	[895]

© äzq 2009

H 13. Berufsbedingtes Asthma

[13; 755]

Der folgende Abschnitt basiert wesentlich auf den publizierten Evidenzbewertungen von Nicholson et al. [755] und bezieht die Empfehlungen des aktuellen Consensus Statement des American College of Chest Physicians ein [896]. Für praktische und weitergehende gutachterliche Aspekte sei verwiesen auf die aktuellen Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und der Deutschen Atemwegsliga [897].

H 13.1 Asthma und Beruf

Hintergrundinformation/Begründung zu Empfehlung 13-2 und Statement 13-1

Man geht davon aus, dass etwa 9-15 % der Fälle von Asthma bei Erwachsenen berufliche (Teil-) Ursachen haben *(SIGN Evidenzgrad 2++)* [898; 899]; Übersicht bei [900]. Es ist daher stets erforderlich, bei jeder Asthmaerkrankung an berufliche Auslöser zu denken. Berufliche Auslöser können bei primärer Beschwerdefreiheit ein Asthma auslösen oder ein vorbestehendes (berufsunabhängiges) Asthma verschlimmern.

Man teilt die Auslöser des Berufsasthmas in immunologische und nichtimmunologische Auslöser [896; 901] ein:

- Klinisch sind *immunologische Ursachen* dann wahrscheinlich, wenn zwischen Expositionsbeginn und Manifestation der Erkrankung eine Latenzperiode liegt und wenn die Reexposition gegenüber niedrigen Konzentrationen zum Wiederauftreten der Symptomatik führt. Die immunologisch vermittelten Ursachen werden wiederum in IgE-mediierte (hochmolekulare wie z. B. Tierepithelien, Mehle oder niedermolekulare wie Säureanhydride, Metalle) und nicht IgE-abhängige (z. B. durch Kolophonium) eingeteilt. Bei letzteren ist der Pathomechanismus nicht bekannt. Höhere Expositionen sind dabei mit höheren Sensibilisierungs- und Erkrankungsraten assoziiert (*SIGN Evidenzgrad 2+, Literatur bei Nicholson et al. 2005* [755]*)*.
- Das *nichtimmunologisch vermittelte Berufsasthma* wird auf Expositionen gegenüber hohen Konzentrationen von Irritantien zurückgeführt. Ein Sonderfall ist das „Reactive Airways Dysfunction Syndrome“ (Erstbeschreibung von Brooks et al., 1985 [902], aktuelle Übersicht bei Gautrin et al., 2006 [903]), bei dem nach einmaliger intensiver – oftmals unfallartiger – Exposition gegenüber hohen Konzentrationen irritativ wirkender Rauche, Gase oder Dämpfe (z. B. Ammoniak, Chlorgas) erstmals asthmatische Beschwerden auftreten, die oft lange persistieren. Voraussetzung für die Entstehung eines durch chemisch-toxisch oder irritative Stoffe ausgelösten Asthmas sind in der Regel relevante Überschreitungen von Grenzwerten [904].

In Tabelle 27 sind Tätigkeiten mit besonderer Gefährdung für die Entstehung eines berufsinduzierten Asthmas dargestellt (*SIGN Evidenzgrad 2++ nach Nicholson et al. 2005* [755]: [905-913]*)*.

© äzq 2009

Tabelle 27: Tätigkeiten mit besonderer Gefährdung für die Entstehung eines Berufsasthmas (typische Beispiele) [13]

Gefährdung vorrangig durch immunologisch wirkende Arbeitsstoffe	Gefährdung vorrangig durch chemisch-irritativ oder toxisch wirkende Arbeitsstoffe
Bäckerei, Konditorei, Mühle, Landwirtschaft, Gärtnerei, Plantagen-, Dock- und Lagerarbeit, Küchenbetriebe (Fleischmürber), Obstverwertung, pharmazeutische Industrie, industrielle und Forschungslaboratorien (insbesondere auch bei Exposition gegenüber Ratten und Mäusen und anderen felltragenden Versuchstieren), Veterinärwesen (v. a. Rinder, Pferde), Geflügelfarmen, Futter- und Nahrungsmittelindustrie, Imkerei, Polyurethanweichschaum- und -hartschaumherstellung, Herstellung von Polyisocyanaten, Sägerei, Möbelindustrie, Friseurbetriebe	Polyurethanweichschaum- und -hartschaumherstellung, Herstellung von Polyisocyanaten, Sägerei, Möbelindustrie, Kunststoffherstellung und –verarbeitung, Herstellung und Schweißen von PVC-Folien, -Platten und -Röhren, Lötarbeiten, Elektronikindustrie, chemische und pharmazeutische Industrie, Desinfektionsmittel, Galvanisierbetriebe, Metallveredelung, Zementherstellung und -verarbeitung, Schweißen, Färberei, Textil- und chemische Industrie, Friseurbetriebe

Neben den genannten klassischen Berufsasthmaformen ist die arbeitsplatzbezogene Verschlechterung eines vorbestehenden, primär nichtberufsbedingten Asthmas ein häufiges Phänomen. Arbeitsplatzbezogene Asthmatrigger wie Stäube, Dämpfe, Rauche und kalte Luft können bei Patienten mit einem Asthma jedweder Ätiologie vermehrt zu Beschwerden führen [914].

H 13.2 Diagnostik des Berufsasthmas

Hintergrundinformation/Begründung zu Empfehlung 13-3: gesamter Abschnitt

Ein Ablaufdiagramm für eine sinnvolle diagnostische Abklärung bei Verdacht auf Berufsasthma ist in Algorithmus 7 zusammengefasst (mod. nach [31] aus Nowak 2006 [32]).

H 13.2.1 Anamnese

Hintergrundinformation/Begründung zu Empfehlung 13-2

Bei jedem Patienten mit neu aufgetretenem oder verschlechtertem Asthma muss eine Arbeitsanamnese erhoben werden. Auch bei Patienten mit vorbestehendem (nichtberufsbedingtem) Asthma, welches sich bei der Arbeit verschlechtert, muss nach den Ursachen gefahndet werden (Empfehlungen 1-3 des American College of Chest Physicians Consensus Statement, Tarlo et al. 2008 [896]).

Die Anamnese gibt oft Hinweise auf eine berufliche Verursachung oder Triggerung der Asthmaerkrankung. Ein besonders wichtiger Hinweis ist die Besserung der Asthmasymptome während Wochenenden und längerer arbeitsfreier Zeiten. Die positive Beantwortung eben dieser Frage hat eine hohe Sensitivität, aber eine vergleichsweise geringe Spezifität für das Berufsasthma (*SIGN Evidenzgrad 2+ nach Nicholson et al. 2005* [755]: [915-921]). Auch wenn Spezialisten freie Anamnesen erheben, ist die Sensitivität hoch, bei vergleichsweise geringerer Spezifität *(SIGN Evidenzgrad 3 nach Nicholson et al. 2005* [755]: [916; 920; 922-925]). Bei Erkrankungen durch hochmolekulare Auslöser ist die Treffsicherheit von Schlüsselsymptomen dabei deutlich höher als bei Erkrankungen durch niedermolekulare Auslöser [926].

© äzq 2009

Arbeitsanamnese

- jetzige Tätigkeitsbeschreibung;
- frühere Tätigkeitsbeschreibungen ggfs. lückenlos ab Schulabgang (einschließlich Wehrdienst, nichtversicherten Zeiten/Schwarzarbeit, Auslandseinsätzen, etc.);
- für alle Zeiträume: Auflistung der Arbeitsvorgänge und -stoffe (Schemazeichnung/Fotos oft hilfreich, Nachbarschaftsexposition?);
- unfallartige Expositionen in der Vorgeschichte (z. B. bei Betriebstörungen/Revisionen, Dämpfe, Verschütten größerer Chemikalienmengen)?

Symptome

- Art
  - Rhinorrhoe, Konjunktivitis,
  - Husten, Luftnot, Pfeifen, Giemen,
  - systemische Symptome (v. a. Fieber, Arthralgien, Myalgien – aus differentialdiagnostischen Überlegungen – exogenallergische Alveolitis oder Organic Dust Toxic Syndrome?) [32].
- Zeitlicher Verlauf
  - Wie lange nach Beginn einer bestimmten Tätigkeit? Nach Verfahrenswechsel? Nach Wechsel eines Arbeitsstoffs?
  - Beschwerdebeginn unmittelbar bei Exposition nach Arbeitsende?
  - Verzögerter Beschwerdebeginn 4-12 Stunden nach Tätigkeitsaufnahme, teilweise erst nach Arbeitsende?
  - Duale Reaktion?
  - Beschwerdefreiheit an arbeitsfreien Tagen, im Urlaub?

Weitere potentielle Risikofaktoren

- Raucheranamnese
  (Hinweis: Rauchen kann das Risiko eines Berufsasthma durch einige sensibilisierende Auslöser erhöhen; SIGN Evidenzgrad 2+ nach Nicholson et al. 2005 [755]: [769; 775; 927-932].);
- allergische Erkrankungen in der Familienanamnese;
- allergische Rhinitis/Asthma in der Vorgeschichte
  (Hinweis: Eine Atopie erhöht das Risiko für die Entstehung eines Berufsasthma auf hochmolekulare Auslöser, die zur Bildung spezifischer IgE-Antikörper führen, (*SIGN Evidenzgrad 3 nach Nicholson et al. 2005* [755]: [762; 774; 933-949].).

H 13.2.2 Klinische Befunderhebung

Die klinischen Befunde weisen bei arbeitsassoziierten Asthmaformen keine Besonderheiten gegenüber anderen Formen eines Asthmas auf.

H 13.2.3 Funktionelle Diagnostik

Essentiell ist eine frühzeitige Lungenfunktionsdiagnostik, wobei eine normale Spirometrie ein Asthma (und somit auch ein Berufsasthma) keineswegs ausschließt. Vielmehr muss frühzeitig und noch unter Arbeitsplatzbedingungen eine zunächst unspezifische Provokationstestung (meist mit Methacholin) veranlasst werden, beispielsweise beim niedergelassenen Lungenfacharzt oder in einer arbeitsmedizinischen Ambulanz. Eine große Zahl gleichsinniger Studien aus verschiedenen Zentren hat mit unterschiedlichen diagnostischen Verfahren zeigen können, dass eine erhöhte unspezifische Atemwegsempfindlichkeit bei Arbeitern mit Berufsasthma vielfach vorhanden ist. Es gibt aber auch eine ganze Reihe von Studien, die eine regelrechte Methacholin- oder Histaminempfindlichkeit binnen 24 Stunden nach Exposition auch bei solchen Personen zeigen, bei denen ein Berufsasthma belegt ist (*SIGN Evidenzgrad 2++ nach Nicholson et al. 2005* [755]: [916; 917; 920; 921; 924; 925; 950-960]).

© äzq 2009

Entscheidende Informationen liefert oft die longitudinale Dokumentation der Lungenfunktionswerte. Diese erfolgt meist als vom Patienten selbst mehrfach täglich durchzuführende Lungenfunktionsuntersuchung mit Hilfe portabler elektronischer Kleinspirometer, ggfs. orientierend zunächst auch nur als Peak-Flow-Messung. Die Sensitivität und Spezifität solcher serieller Peak-Flow-Messungen für die Diagnose eines Berufsasthmas sind hoch (*SIGN Evidenzgrad 3 nach Nicholson et al. 2005* [755]: [918; 919; 950; 961-965]*)*. Allgemein werden mindestens vier Messungen am Tag über Zeiträume von vier Wochen empfohlen, die zwei Arbeitswochen und zwei arbeitsfreie Wochen umfassen sollen (Empfehlung 5 des American College of Chest Physicians Consensus Statement, Tarlo et al. 2008 [896]). Moore et al. (2008) [966] konnten zeigen, dass bei mehr als sechs Messungen am Tag (im Mittel zweistündliche Messung) bei einer Dokumentation an mindestens vier Arbeitstagen und mindestens vier arbeitsfreien Tagen eine Spezifität für das Berufsasthma von 100 % bei einer Sensitivität von 72 % erreicht werden kann.

Die Befundung serieller Peak-Flow-Werte kann von Experten oder mit einem computergestützten Auswerteprogramm vorgenommen werden. Die interindividuelle Variabilität in der Beurteilung serieller Peak-Flow-Protokolle durch Experten ist vergleichsweise gering (*SIGN Evidenzgrad 3 nach Nicholson et al. 2005* [755]: [950; 963-965; 967-969]*)*. Die computergestützte Auswertung kann sehr hilfreich sein (*SIGN Evidenzgrad 2+ nach Nicholson et al. 2005* [755]: [969; 970]*)*.

Auch die longitudinale Bestimmung der Methacholinempfindlichkeit kann im Einzelfall wichtige diagnostische Hinweise geben, etwa wenn die unspezifische Atemwegsempfindlichkeit nach einer Arbeitswoche mit einem sensibilisierenden Arbeitsstoff höher ist als nach einer längeren expositionsfreien Zeit. Sensitivität und Spezifität sind allerdings limitiert (*SIGN Evidenzgrad 2- nach Nicholson et al. 2005* [755]: [918; 950; 956]*)*. Das American College of Chest Physicians Consensus Statement empfiehlt serielle Methacholintestungen gleichrangig neben seriellen Peak-Flow-Messungen (Empfehlung 4, Tarlo et al. 2008 [896]). Konkret wird vorgeschlagen, bei Patienten mit Verdacht auf Asthma durch sensibilisierende Arbeitsstoffe eine Methacholinprovokation nach zwei Arbeitswochen und nach zwei arbeitsfreien Wochen durchzuführen (Empfehlung 6 des American College of Chest Physicians Consensus Statement, Tarlo et al. 2008 [896]).

Zur Dokumentation des longitudinalen Lungenfunktionsverlaufs ist eine Tabelle (vgl. Tabelle 28:) hilfreich.

Tabelle 28: Darstellung des longitudinalen Lungenfunktionsverlaufs für die Dokumentation bei berufsbedingten obstruktiven Atemwegserkrankungen [13]

Parameter	***Dimension***	***Datum 1***	***Datum 2***	***Datum 3***	***...***
$Vitalkapazität_{max}$	Liter				
Einsekundenkapazität (FEV_1)	Liter				
Atemwegswiderstand	kpa/l/s				
Spez. Atemwegswiderstand	kPa/s				
Intrathorakales Gasvolumen	Liter				
Unspez. Atemwegsempfindlichkeit ($PD_{100}SRaw$, $PD_{20}FEV_1$ [1])	Mg Methacholin				
...					
Exposition (was? wieviel? wobei?)					
Therapie (Name, Dosis, Uhrzeit)					

[1] PD = diejenige Provokationsdosis eines unspezifischen Bronchokonstriktors (z. B. Methacholin), die zu einem 100 %igen Anstieg des spezifischen Atemwegswiderstands SRaw oder zu einem 20 %igen Abfall der Einsekundenkapazität führt. Ein niedriger PD-Wert entspricht somit einer ausgeprägten bronchialen Hyperreagibilität.

Gilt nur für Erwachsene	Gilt nur für Kinder/Jugendliche	Allgemeine Empfehlungen

Isolierte Bestimmungen der Lungenfunktion vor und nach der Schicht können für die Validierung oder den Ausschluss eines Berufsasthmas nicht empfohlen werden (*SIGN Evidenzgrad 3 nach Nicholson et al. 2005* [755]: [971; 972]), da eine zirkadiane Rhythmik der spirometrischen Kenngrößen schon beim Gesunden gegeben und bei der Mehrzahl der Patienten mit Asthma erhöht ist.

Als Goldstandard der Sicherung der Diagnose eines allergischen Asthmas gilt vielfach die bronchiale Provokationstestung mit dem angeschuldigten Arbeitsstoff, die vom Aufwand her dem pneumologischen und arbeitsmedizinischen Spezialisten vorbehalten ist [973]. Sie ist dann vorzunehmen, wenn die berufliche Verursachung anders nicht zu sichern ist (Empfehlung 8 des American College of Chest Physicians Consensus Statement, Tarlo et al. 2008 [896]). Es muss jedoch beachtet werden, dass falsch negative und falsch positive Befunde vorkommen. Diagnostisch falsch negative Befunde treten vielfach nach längerer Expositionskarenz auf oder wenn die Provokation unter Medikation erfolgt. Auf falsch negative spezifische Provokationstestergebnisse bei 29 % der Patienten mit einem durch Peak-Flow-Messungen bestätigten Berufsasthma wies kürzlich eine Arbeit von Rioux et al. (2008) [974] hin. Andererseits können falsch positive Befunde bei Patienten mit extremer unspezifischer Hyperreagibilität zu beobachten sein. Ein solcher Test muss daher stets besonders sorgfältig interpretiert werden.

H 13.2.4 Allergologische Diagnostik

Die allergologische Diagnostik beinhaltet neben der Standardpricktestung auch die Prick- und ggfs. Intrakutantestung auf spezifische Arbeitsstoffe, die meist nur in Spezialambulanzen vorgehalten werden. Die spezifische IgE-Bestimmung zum Suchen nach Sensibilisierungen gegenüber bestimmten Arbeitsstoffen ist hilfreich, aber nicht für alle sensibilisierenden Arbeitsstoffe verfügbar. Somit sind Hauttestungen und spezifische IgE-Bestimmungen hochgradig sensitiv für die Detektierung spezifischer Sensibilisierungen und eines Berufsasthmas auf hochmolekulare Antikörper, aber sie sind natürlich nicht spezifisch für die konkrete Diagnose eines Berufsasthmas (*SIGN Evidenzgrad 2+ nach Nicholson et al. 2005* [755]: [921; 935]), Empfehlung 7 des American College of Chest Physicians Consensus Statement, Tarlo et al. 2008 [896]).

Die Bestimmung des Gesamt-IgE hilft meist nicht wesentlich weiter, denn es kann bei schmalem Sensibilisierungsspektrum normal sein und damit als falsch negativer Befund in die Irre führen.

H 13.2.5 Entzündungsmonitoring

Es bedarf umfangreicher weiterer Studien, um den Stellenwert nichtinvasiver Entzündungsparameter in der Beurteilung des Berufsasthmas zu definieren. In Einzelfällen können bereits jetzt sinnvolle Zusatzaussagen gewonnen werden. Zum Stellenwert der Bestimmung nichtinvasiver Marker der asthmatischen Entzündung für die Verlaufskontrolle bei Asthmapatienten siehe Kapitel H 2 „Diagnostik und Monitoring“, Abschnitt H 2.8.6 „Monitoring der Asthmakontrolle durch die Bestimmung nichtinvasiver Marker der asthmatischen Entzündung“.

© äzq 2009

H 13.3 Verlauf, Prognose und Therapie

Hintergrundinformation/Begründung zu Empfehlung 13-5

Die meisten Patienten, bei denen sich ein Berufsasthma entwickelt, erleben dies in den ersten ein bis zwei Jahren nach Expositionsbeginn. Die Latenzperiode kann jedoch auch Jahre betragen. Bei allergischen Auslösern gehen rhinokonjunktivitische Beschwerden der Asthmamanifestation oft voraus (*SIGN Evidenzgrad 2+ nach Nicholson et al. 2005* [755]: [911; 922; 934; 939; 940; 975; 976]*)*.

Die Prognose des Berufsasthmas ist oftmals ungünstig. Bei etwa 70 % aller Patienten mit Berufsasthma persistiert die Symptomatik trotz Expositionskarenz, vielfach bleibt eine unspezifische Atemwegsüberempfindlichkeit bestehen. In einem systematischen Review von Rachiotis et al. (2008) [810] wurde kürzlich bestätigt, dass die Atemwegsbeschwerden bei Patienten mit einem Berufsasthma nach Expositionskarenz nur bei 32 % verschwinden.

Die Wahrscheinlichkeit einer Besserung oder eines Verschwindens der Symptome ist höher, wenn

a. die Exposition gegenüber den auslösenden Stoffen beendet wird (*SIGN Evidenzgrad 2++ laut Nicholson et al. 2005* [755]: [977-985]*)*;
b. die Zeitdauer der Symptome vor Diagnosestellung vergleichsweise kurz war (*SIGN Evidenzgrad 2+ laut Nicholson et al. 2005* [755]: [979; 983-989]*)*;
c. zum Zeitpunkt der Diagnose eines Berufsasthmas die Lungenfunktion noch weitgehend normal ist (*SIGN Evidenzgrad 2+ laut Nicholson et al. 2005* [755]: [983; 985; 987; 988; 990-992]*)*.

Bei Patienten mit arbeitsbedingt verschlechtertem Asthma (also nicht Berufsasthma im engeren Sinne) empfiehlt das American College of Chest Physicians Consensus Statement eine Optimierung der Asthmatherapie und eine Reduktion der Exposition (Empfehlungen 9-11 des American College of Chest Physicians Consensus Statement, Tarlo et al. 2008 [896]).

Die Lebensqualität von Patienten mit arbeitsplatzbedingten Exazerbationen ihres Asthma ist schlechter als die Lebensqualität bei Patienten, deren Asthma keinen Arbeitsplatzbezug aufwies [993].

Gebläseunterstützter Atemschutz kann bei einigen, jedoch nicht allen weiter exponierten Patienten, Symptome verbessern oder verhindern (*SIGN Evidenzgrad 3 nach Nicholson et al. 2005* [755]: [984; 994-998]*)*.

Die Therapie erfolgt entsprechend dem Stufenschema für nichtberufsbedingte Asthmaformen.

Es ist sehr wichtig, bei Verdacht auf ungünstige berufliche Einflüsse am Arbeitsplatz keine überstürzte Tätigkeitsaufgabe vorzunehmen, bevor nicht die Abklärung sorgfältig und vollständig vorgenommen wurde (Empfehlung 1 des American College of Chest Physicians Consensus Statement, Tarlo et al. 2008 [896]).

Bei Auftreten eines Falles von Berufsasthma ist es sinnvoll, eine Inspektion der Arbeitsplatzsituation zu veranlassen, um nach anderen Erkrankten zu suchen und nach Möglichkeit weitere Erkrankungsfälle zu verhindern (Empfehlung 10 des American College of Chest Physicians Consensus Statement, Tarlo et al. 2008 [896]).

H 13.4 Asthma als Berufskrankheit

Hintergrundinformation/Begründung zu Empfehlung 13-4

Sobald der Arzt den begründeten Verdacht auf eine berufsbedingte obstruktive Atemwegserkrankung hat (nicht nur Asthma, sondern ggfs. auch COPD), ist er verpflichtet, dem Staatlichen Gewerbearzt

© ärzq 2009

oder dem Träger der Gesetzlichen Unfallversicherung eine Ärztliche Anzeige über eine Berufskrankheit zu erstatten (Formulare im Internet unter http://www.dguv.de).

Vorrangig kommen folgende Nummern der Berufskrankheitenliste in Betracht:

BK 4301

„Durch allergisierende Stoffe verursachte obstruktive Atemwegserkrankungen (einschließlich Rhinopathie), die zur Unterlassung aller Tätigkeiten gezwungen haben, die für die Entstehung, die Verschlimmerung oder das Wiederaufleben der Krankheit ursächlich waren oder sein können“

BK 4302

„Durch chemisch-irritativ oder toxisch wirkende Stoffe verursachte obstruktive Atemwegserkrankungen, die zur Unterlassung aller Tätigkeiten gezwungen haben, die für die Entstehung, die Verschlimmerung oder das Wiederaufleben der Krankheit ursächlich waren oder sein können“

BK 1315

„Erkrankungen durch Isocyanate, die zur Unterlassung aller Tätigkeiten gezwungen haben, die für die Entstehung, die Verschlimmerung oder das Wiederaufleben der Krankheit ursächlich waren oder sein können“

Formale Voraussetzung für eine Anerkennung als Berufskrankheit ist die Aufgabe der schädigenden Tätigkeit (nicht des Berufs!). Oftmals gelingt es durch geeignete Präventivmaßnahmen in Abstimmung mit den Unfallversicherungsträgern, bereits Erkrankte an ihrem Arbeitsplatz zu halten, ohne dass die Krankheit sich weiter verschlechtert. Rechtsgrundlage hierfür ist der § 3 BKV: „Besteht für Versicherte die Gefahr, dass eine Berufskrankheit entsteht, wiederauflebt oder sich verschlimmert, haben die Unfallversicherungsträger dieser Gefahr mit allen geeigneten Mitteln entgegenzuwirken...“

H 13.5 Prävention

Das Schlüsselprinzip der Primärprävention des Berufsasthmas ist die Reduktion der Expositionskonzentration von Asthmaauslösern [999]. Sekundärpräventive Maßnahmen beinhalten die Frühdiagnostik von Symptomen arbeitsplatzbezogener Atembeschwerden sowie von Sensibilisierungen. Wenn die Erkrankung gesichert ist, ist eine im Krankheitsverlauf frühzeitige Expositionskarenz der beste Prädiktor für eine gute Prognose [755] (siehe auch Kapitel 10 „Maßnahmen zur Asthmaprävention”).

© ärzq 2009

H 14. Versorgungsmanagement und Schnittstellen

H 14.1 Ambulante Versorgungskoordination

[1000]

Hintergrundinformation/Begründung zu Empfehlungen 14-2, 14-3, 14-4, 14-5 und 14-6 und Statement 14-1

Je nach Lebensalter, Schweregrad und zeitlichem Verlauf der Erkrankung sowie Bedarf an Information und Schulung oder Rehabilitation findet die Betreuung von Asthmapatienten auf unterschiedlichen Versorgungsebenen unter Einbeziehung von Hausärzten (Praktiker, Allgemeinärzte, hausärztliche Internisten), Pädiatern, Pneumologen und anderen Spezialisten des stationären und rehabilitativen Bereiches statt. Hinzu kommen Fachkräfte aus dem Bereich der Patientenschulung und -information sowie der Atemphysiotherapie.

Um Fehl-, Unter- und Überversorgung zu vermeiden, ist eine optimierte Koordination und Kooperation in der Betreuung von Patienten mit Asthma zwingend notwendig.

Bei der Langzeitbetreuung, der Koordination und Dokumentation aller veranlassten und durchgeführten Maßnahmen spielen Pädiater und Hausärzte eine tragende Rolle.

Die vorliegende Nationale VersorgungsLeitlinie benennt konkrete Zuständigkeiten, Verantwortliche und Indikationen zur Überweisung und Rücküberweisung an Schnittstellen zur spezialärztlichen bzw. stationären Versorgung.

Anzustreben ist eine zeitnahe und qualifizierte Befundübermittlung, ggf. standardisiert und unter Zuhilfenahme elektronischer Medien unter Beachtung des Datenschutzes.

Die in verschiedenen Praxisnetzen bereits übliche Benutzung eines Patientenpasses (Papierform oder elektronische Version) sollte Angaben zu Allergien, relevanten Untersuchungsbefunden und der aktuellen Pharmakotherapie enthalten.

H 14.2 Kooperation Arzt/Apotheker

Hintergrundinformation/Begründung zu Empfehlungen 14-8 und 14-9 und Statement 14-7

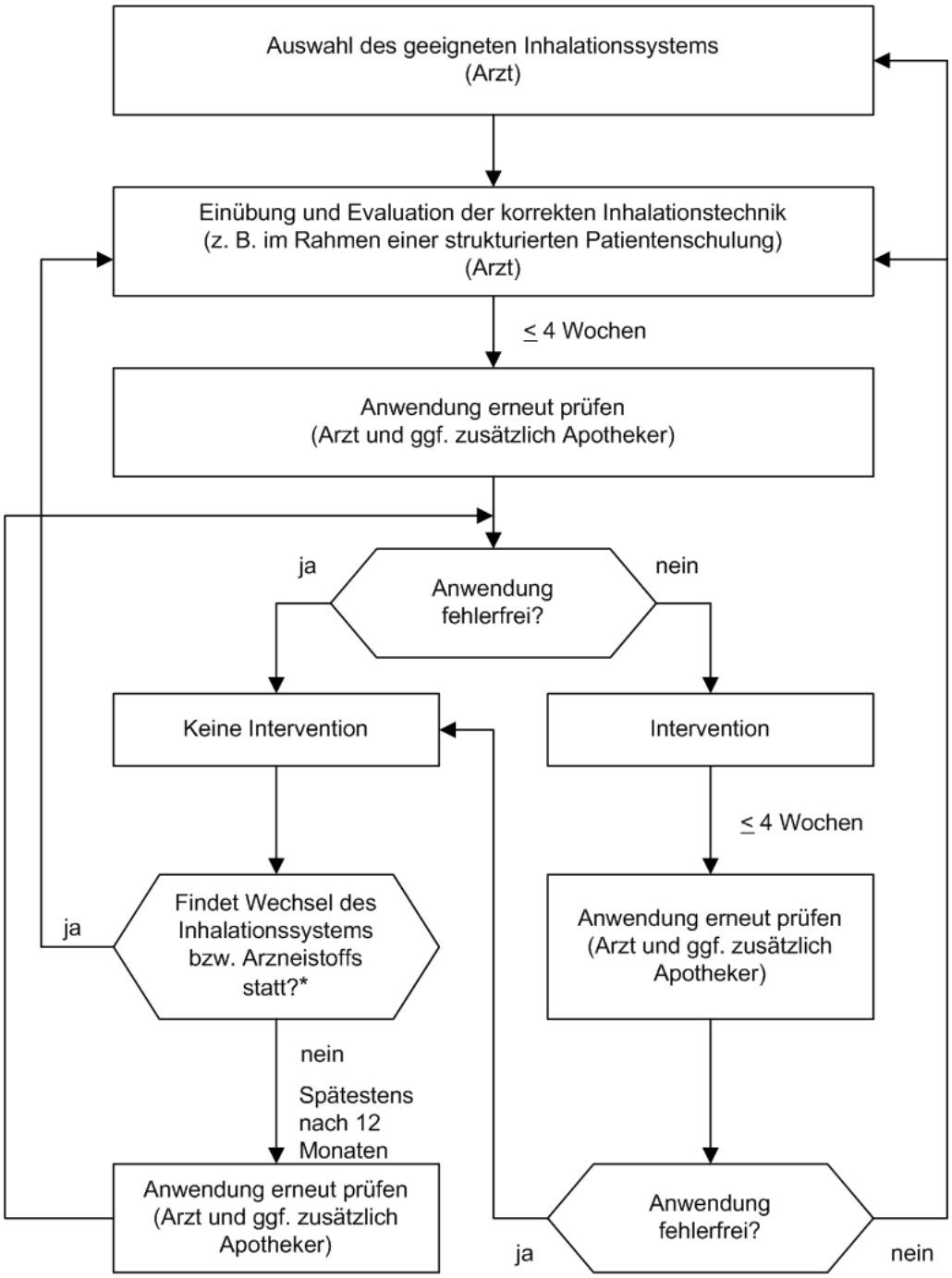
Eine Zusammenarbeit von Ärzten und Apothekern hinsichtlich einer effektiven und sicheren Pharmakotherapie ist sinnvoll. Der Apotheker steht dabei als Arzneimittelfachmann zu Fragen der Arzneimitteltherapie zur Verfügung. Gemeinsam mit dem Arzt und Patienten kann er arzneimittelbezogene Probleme erkennen und lösen, beispielsweise im Zusammenhang mit der korrekten Anwendung von Inhalationssystemen. Apotheker können u.a. durch Überprüfung und Korrektur der Anwendung von Inhalationssystemen zu einer leitliniengerechten Inhalationstechnik und einer Steigerung der Therapietreue (Adhärenz) beitragen [412; 415-422].

Patienten erhalten von ihrem behandelnden Arzt bei Erstverordnung bzw. Wechsel eines inhalativen Arzneimittels eine Einweisung bzw. Schulung in die korrekte Arzneimittelanwendung und Inhalationstechnik. Eine regelmäßige Evaluation der Arzneimittelanwendung mit bedarfsgerechten Instruktionen ist notwendig um die bereits vermittelten Fertigkeiten und Kenntnisse zu festigen, zu ergänzen und damit zu vertiefen. Zusätzlich zu Ärzten kann dies beispielsweise auch durch qualifizierte Apotheker erfolgen.

© äzq 2009

Zeitnah (innerhalb von vier Wochen) zur ärztlichen Instruktion bzw. Schulung des Patienten bei Erstverordnung oder jedem Wechsel eines Inhalationssystems, erfolgt eine Überprüfung der Arzneimittelanwendung und Inhalationstechnik durch den Arzt und ggf. zusätzlich durch einen entsprechend qualifizierten Apotheker. Bei Patienten, die ihr Inhalationssystem fehlerfrei anwenden, sollte die Überprüfung mindestens einmal jährlich vorgenommen werden. Patienten, die Fehler bei der Anwendung machen, sollten durch den Arzt und ggf. zusätzlich durch den Apotheker angeleitet werden. Der Erfolg der Intervention ist von diesem zeitnah (innerhalb von vier Wochen) zu überprüfen. Bei Handhabungsfehlern, die trotz wiederholter Instruktion fortbestehen und Einfluss auf die Effektivität der Pharmakotherapie haben können, sollte ggf. eine Nachschulung des Patienten oder bei Bedarf ein Wechsel des Inhalationssystems vorgenommen werden, sofern für den entsprechenden Arzneistoff andere Inhalationssysteme zur Verfügung stehen. Gegebenenfalls ist auch ein Wechsel des Arzneistoffs notwendig (siehe auch Kapitel 5 „Inhalationssysteme“).

© äzq 2009



* z. B. bei einer von Arzt und Patient vereinbarten Änderung der medikamentösen Therapie

Algorithmus 8: Sicherstellung der korrekten Inhalationstechnik (mod. nach [412])

© äzq 2009

Hintergrundinformation/Begründung zu Empfehlung 14-10

Austausch von Inhalatoren in der Apotheke aufgrund von *aut idem*/Rabattverträgen

Der Arzt entscheidet über das Inhalationssystem. Wünscht er keinen Austausch des verordneten Inhalationssystems, z. B. im Rahmen der Rabattverträge, durch den Apotheker, so ist dies durch Ankreuzen von *aut idem* auf dem Rezept zu kennzeichnen. Fehlt das *aut idem*-Kreuz und ist der Austausch eines rabattbegünstigten Inhalationssystems mit abweichender Inhalationstechnik vom Vorgängerpräparat vorgeschrieben, soll eine Rücksprache des Apothekers mit dem Arzt erfolgen.

Die Spitzenverbände der Krankenkassen haben mit dem Deutschen Apothekerverband einen am 01.04.2008 in Kraft getretenen neuen Rahmenvertrag nach § 129 Absatz 2 SGB V geschlossen. Danach müssen die Apotheken bei der Belieferung eines verordneten Arzneimittels vorrangig Arzneimittel mit Rabattvertrag nach § 130a Absatz 8 SGB V im *aut idem* Bereich abgeben. Die Neufassung des Rahmenvertrages sieht eine Erweiterung der Arzneimittelauswahl auch auf die Bereiche vor, in denen keine Hinweise des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) zur Austauschbarkeit von Darreichungsformen vorliegen. Damit sind seit dem 01.04.2008 auch die in der Asthmatherapie eingesetzten Inhalativa – abhängig vom abgeschlossenen Rabattvertrag zwischen der Krankenkasse und pharmazeutischen Herstellern – von der Regelung betroffen.

Der Austausch mit einem rabattbegünstigten Arzneimittel kann allerdings in manchen Fällen Probleme und Risiken bergen. Inhalativa zählen in dieser Hinsicht zu den kritischen Applikationsformen, da die eingesetzten Inhalationssysteme, wie Dosieraerosole und Pulverinhalatoren, sich zum Teil erheblich in ihrer Anwendung unterscheiden. Der Austausch eines rabattbegünstigten Inhalationssystems mit abweichender Inhalationstechnik vom Vorgängerpräparat kann problematisch sein und sowohl den Therapieerfolg als auch die Arzneimittelsicherheit gefährden und zu einer schlechteren Adhärenz führen.

Für Apotheken besteht seit Neufassung des Rahmenvertrages die Möglichkeit, von der Verpflichtung zur Abgabe rabattbegünstigter Arzneimittel abzusehen, wenn der Abgabe aus Sicht des Apothekers im konkreten Einzelfall pharmazeutische Bedenken entgegenstehen. Pharmazeutische Bedenken bestehen, wenn durch den Präparateaustausch trotz zusätzlicher Beratung des Patienten der Therapieerfolg oder die Arzneimittelsicherheit gefährdet ist.

In dem Bewusstsein der möglichen Probleme beim Austausch von Inhalatoren sollen sowohl Ärzte als auch Apotheker von ihren Möglichkeiten Gebrauch machen (Ausschluss von *Aut idem* durch Ankreuzen des entsprechenden Kästchens auf dem Rezeptblatt durch den verordnenden Arzt bzw. Anmelden pharmazeutischer Bedenken und deren Dokumentation durch den abgebenden Apotheker), um im Sinne der Patienten Therapieerfolg und Arzneimittelsicherheit zu sichern. In der Apotheke soll ein Austausch eines Inhalationssystems mit abweichender Inhalationstechnik nur nach ärztlicher Rücksprache erfolgen. Bei Wechsel des Inhalationssystems soll eine korrekte Anwendung erneut geschult werden, d. h., die korrekte Anwendung des (neuen) Inhalationssystems ist sicher zu stellen.

H 14.3 Einweisung in ein Krankenhaus

Hintergrundinformation/Begründung zu Empfehlung 14-11

Siehe Kapitel H 7 „Asthmaanfall beim Erwachsenen“ und H 8 „Asthmaanfall bei Kindern und Jugendlichen“.

Hintergrundinformation/Begründung zu Empfehlung 14-12

Siehe Kapitel H 9 „Asthma in der Schwangerschaft“.

© ärzq 2009

H 14.4 Rehabilitation

Hintergrundinformation/Begründung zu Empfehlung 14-14

Die Rehabilitation ist Bestandteil einer am langfristigen Erfolg orientierten umfassenden Versorgung und daher auch integraler Bestandteil der Strukturierten Behandlungsprogramme (DMP) für Asthmapatienten.

Dabei unterscheiden sich die primären Aufgaben der verschiedenen Rehabilitationsträger (GRV = Sicherung der Erwerbsfähigkeit; GKV = Verhinderung von Behinderung und Pflegebedürftigkeit, GUV = Berufserkrankungen). Die Beratung von Asthmapatienten über Indikation und Zugangswege zur Rehabilitation bzw. ambulanten rehabilitativen Therapieverfahren ist daher eine wichtige ärztliche Aufgabe.

In der Bundesrepublik Deutschland ist die medizinische Rehabilitation in das gegliederte System der sozialen Sicherung mit seinen unterschiedlichen Zuständigkeiten und Trägerstrukturen eingebunden. Träger und Leistungsrahmen der Rehabilitation sind gesetzlich umfassend geregelt (siehe Tabelle 29). In Übereinstimmung mit §§ 3, 4 und 8 SGB IX formuliert das deutsche Renten-, Kranken- und Unfallversicherungsrecht für den chronisch Atemwegskranken, der Krankheitsfolgen aufweist, ausdrücklich einen Anspruch auf Rehabilitation („Leistungen zur Teilhabe“).

Tabelle 29: Übersicht der Trägerstruktur der medizinischen Rehabilitation

Gesetzliche Rentenversicherung (GRV) z.B. Bundes- oder Regionalträger der Deutschen Rentenversicherung	**Gesetzliche Krankenversicherung (GKV)** z. B. AOK, Ersatzkrankenkassen	**Gesetzliche Unfallversicherung (GUV)** z. B. Berufsgenossenschaften
Leistungen zur medizinischen Rehabilitation können für Versicherte erbracht werden, wenn (**§ 10 SGB VI**) die erhebliche Gefährdung der Erwerbsfähigkeit abgewendet; die bereits geminderte Erwerbsfähigkeit wesentlich gebessert oder wiederhergestellt oder deren wesentliche Verschlechterung abgewendet werden kann.	Leistungen zur medizinischen Rehabilitation werden erbracht, (**§§ 27, 40 SGB V**) um Behinderung, Pflegebedürftigkeit abzuwenden oder sie nach Eintritt zu beseitigen, zu mindern oder auszugleichen, eine Verschlimmerung zu verhüten oder Folgen zu mindern.	Leistungen zur medizinischen Rehabilitation werden erbracht (**§ 27 SGB VII**) aufgrund eines Arbeitsunfalls oder nach Eintritt einer anerkannten Berufskrankheit. Die Leistungen sollen den Gesundheitsschaden (**§ 26 SGB VII**) beseitigen, bessern, eine Verschlimmerung verhüten oder die Folgen mildern.

Leistungserbringer im Bereich der stationären und ambulanten Rehabilitation sind gesetzlich zur Durchführung interner und externer Qualitätssicherungsprogramme verpflichtet [1001]. Die externen und von den Trägern verbindlich vorgegebenen Qualitätssicherungsprogramme spielen eine zunehmende Rolle bei der Belegungssteuerung durch die Kostenträger [1002]. Eine Harmonisierung der externen Qualitätssicherungsprogramme der Rentenversicherungsträger und der GKV (QS-Reha) ist vorgenommen worden [1003].

Für weitere Informationen siehe Kapitel H 11 „Rehabilitation“.

© äzq 2009

H 14.5 Patientenselbsthilfe

Hintergrundinformation/Begründung zu Empfehlung 14-15

In den letzten Jahren hat sich die Patientenselbsthilfe, das sind gesundheitsbezogene Selbsthilfeorganisationen und Selbsthilfegruppen chronisch kranker und behinderter Menschen, immer mehr zu einem wichtigen Partner für den Patienten und den Arzt entwickelt, speziell wenn es für den betroffenen Patienten darum geht, Beratung, Rat und Unterstützung beim Umgang mit seiner Erkrankung zu erhalten. Das ist immer dann von Vorteil, wenn der Patient lernen muss, mit einer chronischen Erkrankung zu leben und auch seine Rechte kennen lernen muss. In der immer größer werdenden Informationsflut kann der Patient hier neutrale Beratung und Tipps für den Alltag erhalten, die sein Leben erleichtern können.

Die Bedeutung der Patientenselbsthilfe findet auch ihren Niederschlag im GKV-Modernisierungsgesetz. Hier ist im SGB V mit dem § 140 SGB V vom Januar 2004 die Beteiligung von Patientenorganisationen in einer Vielzahl von Gremien des Gesundheitswesens geregelt.

In der PatientenLeitlinie Asthma zur Nationalen VersorgungsLeitlinie Asthma finden sich wertvolle Hinweise und Hilfestellungen, verständlich für den Patienten geschrieben. Außerdem finden sich hier Hinweise, welche Organisationen in Deutschland Ansprechpartner sind.

Spezielle Angebote für Asthmapatienten finden Sie unter den folgenden Adressen:

Deutscher Allergie- und Asthmabund e.V.
Fliethstraße 114, 41061 Mönchengladbach
Telefon: 0 21 61 / 81 49 40
Fax: 0 21 61 / 81 49 430
E-Mail: info@daab.de
Internet: http://www.daab.de

Patientenliga Atemwegserkrankungen e.V.
Berliner Straße 84, 55276 Dienheim
Telefon: 0 61 33 / 35 43
Fax: 0 61 33 / 92 45 57
E-Mail: pla@patientenliga-atemwegserkrankungen.de
Internet: http://www.patientenliga-atemwegserkrankungen.de

Deutsche Atemwegsliga e.V.
Im Prinzenpalais: Burgstraße, 33175 Bad Lippspringe
Telefon: 0 52 52 / 93 36 15
Fax: 0 52 52 / 93 36 16
E-Mail: Atemwegsliga.Lippspringe@t-online.de
Internet: http://www.atemwegsliga.de

Deutsche Lungenstiftung e.V.
Herrenhäuser Kirchweg 5, 30167 Hannover
Telefon: 05 11 / 21 55 110
Fax: 05 11 / 21 55 113
E-Mail: deutsche.lungenstiftung@t-online.de
Internet: http://www.lungenstiftung.de

Arbeitsgemeinschaft Lungensport in Deutschland e.V.,
c/o PCM, Wormser Straße 81, 55276 Oppenheim
Telefon: 0 61 33 / 20 21
Fax: 0 61 33 / 20 24
E-Mail: lungensport@onlinehome.de
Internet: http://www.lungensport.org

Gilt nur für Erwachsene	Gilt nur für Kinder/Jugendliche	Allgemeine Empfehlungen

© äzq 2009

Wo sich eine Selbsthilfegruppe in Ihrer Nähe befindet, können Sie auch bei der Nationalen Kontakt- und Informationsstelle zur Anregung und Unterstützung von Selbsthilfegruppen (NAKOS) erfragen:

Nationale Kontakt- und Informationsstelle zur Anregung und Unterstützung von Selbsthilfegruppen (NAKOS)

Wilmersdorfer Straße 39
10627 Berlin
Telefon: 0 30 / 31 01 89 60
Fax: 0 30 / 31 01 89 70
E-Mail: selbsthilfe@nakos.de
Internet: http://www.nakos.de

© äzq 2009

H 15. Qualitätsmanagement und Qualitätsindikatoren

H 15.1 Korrekte ärztliche Berufsausübung und Behandlungsgrundsätze

Ärztinnen und Ärzte sind sowohl durch das Berufsrecht als auch durch das Sozialrecht zur Qualitätssicherung und zur fachlichen Fortbildung verpflichtet. Dabei haben sie die in der Berufsordnung für die deutschen Ärztinnen und Ärzte festgeschriebenen Grundsätze korrekter ärztlicher Berufsausübung zu berücksichtigen (siehe Tabelle 30).

Tabelle 30: Grundsätze korrekter ärztlicher Berufsausübung

Auszug aus der (Muster-)Berufsordnung für die deutschen Ärztinnen und Ärzte i. d. Fassung von 2006 [1004]
Umgang mit Patientinnen und Patienten Eine korrekte ärztliche Berufsausübung verlangt, dass Ärztinnen und Ärzte beim Umgang mit Patientinnen und Patienten: • ihre Würde und ihr Selbstbestimmungsrecht respektieren; • ihre Privatsphäre achten; • über die beabsichtigte Diagnostik und Therapie, ggf. über ihre Alternativen und über ihre Beurteilung des Gesundheitszustandes in für die Patientinnen und Patienten verständlicher und angemessener Weise informieren und insbesondere auch das Recht, empfohlene Untersuchungs- und Behandlungsmaßnahmen abzulehnen, respektieren; • Rücksicht auf die Situation der Patientinnen und Patienten nehmen; • auch bei Meinungsverschiedenheiten sachlich und korrekt bleiben; • den Mitteilungen der Patientinnen und Patienten gebührende Aufmerksamkeit entgegenbringen und einer Patientenkritik sachlich begegnen. **Behandlungsgrundsätze** Übernahme und Durchführung der Behandlung erfordern die gewissenhafte Ausführung der gebotenen medizinischen Maßnahmen nach den Regeln der ärztlichen Kunst. Dazu gehört auch • rechtzeitig andere Ärztinnen und Ärzte hinzuzuziehen, wenn die eigene Kompetenz zur Lösung der diagnostischen und therapeutischen Aufgabe nicht ausreicht; • rechtzeitig die Patientin oder den Patienten an andere Ärztinnen und Ärzte zur Fortsetzung der Behandlung zu überweisen; • dem Wunsch von Patientinnen und Patienten nach Einholung einer Zweitmeinung sich nicht zu widersetzen; • für die mit- oder weiterbehandelnden Ärztinnen und Ärzte die erforderlichen Patientenberichte zeitgerecht zu erstellen.

Der Gesetzgeber misst der Qualitätssicherung im Gesundheitswesen eine hohe Bedeutung bei und hat deshalb umfangreiche Regelungen erlassen, die sowohl die ambulante Versorgung der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) nach dem Sozialgesetzbuch V [1005], als auch die rehabilitativen Maßnahmen nach Sozialgesetzbuch IX [1006] betreffen.

Gilt nur für Erwachsene	Gilt nur für Kinder/Jugendliche	Allgemeine Empfehlungen

© äzq 2009

H 15.2 Interne und externe Qualitätssicherung

Ausführliche Informationen zu entsprechenden Maßnahmen und Ergebnissen der internen und externen Qualitätssicherung werden angeboten von

- Bundesärztekammer [1007];
- Ärztekammern [1008];
- Kassenärztlicher Bundesvereinigung [1009];
- Kassenärztlichen Vereinigungen [1010];
- Deutscher Rentenversicherung [1011];
- Gemeinsamem Bundesausschuss [1012];
- Bundesgeschäftsstelle Qualitätssicherung [1013];
- Ärztlichem Zentrum für Qualität in der Medizin [1014].

H 15.2.1 Spezielle Qualitätssicherungsprogramme für Asthma

Spezielle Qualitätssicherungsprogramme für Asthma existieren derzeit (Oktober 2008) in Form der

- Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme für Patienten mit chronischen obstruktiven Atemwegserkrankungen [1015];
- Maßnahmen der externen vergleichende Qualitätssicherung für alle nach § 108 SGB V zugelassenen Krankenhäuser [1013].

H 15.2.2 Leitlinien und Qualitätsmanagement

Leitlinien und Qualitätsmanagement werden seit einigen Jahren eng miteinander in Beziehung gesetzt. So spielen Leitlinien eine wichtige Rolle als:

- Grundlage für die Arbeit in Qualitätszirkeln
- Referenz für Qualitätsziele und Qualitätsindikatoren
- Grundlage für Prozessbeschreibungen in der medizinischen Versorgung sowie als Behandlungsanleitungen, z.B. in Form von klinischen Behandlungsalgorithmen und regionaler Leitlinien für die ambulante hausärztliche Versorgung.

Werden Leitlinien, bzw. daraus abgeleitete Qualitätsindikatoren, in funktionierende Qualitätsmanagementsysteme integriert, kann dies die Umsetzung von Leitlinieninhalten in die Handlungsroutine von Leistungserbringern im Gesundheitswesen sichern und so zu einer gewünschten Qualitätsverbesserung führen.

H 15.3 Vorschläge für Qualitätsindikatoren

Die Nationalen VersorgungsLeitlinien benennen aus Empfehlungen entwickelte Vorschläge für vorläufig methodisch geprüfte Qualitätsindikatoren zu wesentlichen präventiven, diagnostischen und therapeutischen bzw. Schnittstellen betreffenden Maßnahmen. Ziel ist es, durch diese Kennzahlen überprüfen zu können, ob die krankheitsspezifische Versorgung leitliniengerecht erfolgt, bzw. an welchen Punkten sich im Versorgungsprozess Verbesserungspotentiale zeigen.

Qualitätsindikatoren sind spezifische und messbare Elemente der medizinischen Versorgung, die zur Einschätzung der Qualität für Ist-Analyse, Festlegung von Zielgrößen und Bestimmung des Grades der Zielerreichung genutzt werden können (Qualitätskreislauf oder PlanDoCheckAct-Zyklus). Sie stellen den Versuch dar, das komplexe Handlungsgeschehen der Versorgung in spezifischen Messgrößen darzustellen, die gezielt beeinfluss- oder steuerbar sind. Indikatoren sollten bestimmte Eigenschaften haben, z. B. sollten sie valide, evidenz-gestützt, praktikabel, kosteneffektiv, sensitiv gegenüber Veränderungen und beeinflussbar sein.

Gilt nur für Erwachsene	Gilt nur für Kinder/Jugendliche	Allgemeine Empfehlungen

© äzq 2009

Wichtig für die Interpretation von Indikatoren ist, dass es nicht um abschließende Beurteilungen wie „gute“ oder „schlechte“ Qualität geht. Qualitätsindikatoren geben vielmehr Hinweise zu einer weitergehenden Befassung mit Prozessen, von denen ein hinreichend großer Einfluss auf das Ergebnis erwartet werden kann [1016].

Die Methodik zur Identifizierung, Auswahl und Bewertung der hier empfohlenen Qualitätsindikatoren wird ausführlich im Manual Qualitätsindikatoren [1017] und dem NVL-Methodenreport, 4. Auflage [1] dargelegt. Die im Abschnitt II dargelegten Ziele und die in der NVL ausgesprochenen Empfehlungen mit starken Empfehlungsgraden sind die Basis für die Formulierung der Qualitätsindikatoren. Darüber hinaus wurden international und national etablierte Qualitätsindikatoren berücksichtigt. Die Bewertung der Indikatoren erfolgt anhand von fünf Kriterien und unter zusätzlicher Berücksichtigung der Implementationsbarrieren, der Risikoadjustierung und der Datenverfügbarkeit. Die Auswahl findet im Rahmen eines formalen Konsensusprozesses statt.

Für die NVL Asthma wurde das im Empfehlungsteil genannte Set von Indikatoren erarbeitet. Bei den vorgeschlagenen Indikatoren handelt es sich um vorläufig methodisch bewertete Indikatoren, da die Bewertung ohne Datengrundlage durchgeführt wurde. Im Hinblick auf die praktische Anwendung sind weitere Spezifikationen wie der Erfassungszeitraum oder die Angabe der erforderlichen Erhebungsdaten unter Nennung spezifischer Datenfelder erforderlich. Zu beachten ist die Notwendigkeit der Risikoadjustierung, insbesondere bei Anwendung der Qualitätsindikatoren für bestimmte Zwecke (z. B. öffentliche Berichterstattung, Benchmarking). Mögliche Faktoren für die Risikoadjustierung bei den im Empfehlungsteil genannten Indikatoren sind z. B. das Alter (Kinder), kognitive Einschränkungen (Demenz) oder die Adhärenz der Patienten, sowie etwaige Kontraindikationen bei dem Einsatz bestimmter Medikamente. Ebenso müssen potentielle Implementationsbarrieren, wie z. B. Schulungskapazitäten, berücksichtigt werden. Die Datenverfügbarkeit ist im Rahmen der Spezifizierung der einzelnen Indikatoren zu diskutieren. Dabei ist darauf zu achten, dass möglichst wenig zusätzlicher Dokumentationsaufwand entsteht. Vor einer Einführung in die Praxis ist eine umfassende Bewertung der Indikatoren nach Durchführung eines Pilottests zur Validierung erforderlich.

© ärzq 2009

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Stufenschema Medikamentöse Langzeittherapie des Asthmas bei Erwachsenen (mod. nach [11; 12]) 32

Abbildung 2: Stufenschema: Medikamentöse Langzeittherapie des Asthmas bei Kindern und Jugendlichen (mod. nach [11; 12]) 33

Abbildung 3: Klassifikation der Asthmaschweregrade (Erwachsene) [13] 86

Abbildung 4: Klassifikation der Asthmaschweregrade (Kinder und Jugendliche) [13] 87

Abbildung 5: Ergebnisse der SMART-Studie zu Risiken von LABA [213] 103

Abbildung 6: Ergebnisse der FDA Meta-Analyse zu Risiken von LABA [291] 104

Algorithmusverzeichnis

Algorithmus 1: Algorithmus zur Asthmadiagnostik bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen . 21

Algorithmus 2: Algorithmus zur an der Asthmakontrolle orientierten Therapieanpassung 31

Algorithmus 3: Präklinische Versorgung des Asthmaanfalls beim Erwachsenen 47

Algorithmus 4: Versorgung des Asthmaanfalls im Krankenhaus beim Erwachsenen..... 48

Algorithmus 5: Präklinische Versorgung des Asthmaanfalls bei Kindern und Jugendlichen 51

Algorithmus 6: Versorgung des Asthmaanfalls im Krankenhaus bei Kindern und Jugendlichen..... 52

Algorithmus 7: Algorithmus zur Diagnostik des Berufsasthmas..... 64

Algorithmus 8: Sicherstellung der korrekten Inhalationstechnik..... 187

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Evidenzklassifizierung GINA und NHLBI 13

Tabelle 2: Evidenzklassifizierung SIGN 14

Tabelle 3: Einstufung von Leitlinien-Empfehlungen in Empfehlungsgrade (Grades of Recommendation) 15

Tabelle 4: Themen des strukturierten Konsensverfahrens 15

Tabelle 5: Lungenfunktionsanalytische Kriterien zur Sicherung der Diagnose eines Asthmas 23

Tabelle 6: Differenzialdiagnosen des Asthmas 25

© äzq 2009

Tabelle 7: Abgrenzung Asthma/COPD 26

Tabelle 8: Grade der Asthmakontrolle 27

Tabelle 9: Bedarfsmedikamente und Langzeittherapeutika 29

Tabelle 10: Tagesdosen verschiedener ICS (in µg) 43

Tabelle 11: Übersicht zu präventiven Maßnahmen bei Asthma 58

Tabelle 12: Vorschläge für Qualitätsindikatoren 69

Tabelle 13: Klinische Befunde, welche die Wahrscheinlichkeit beeinflussen, dass episodische respiratorische Symptome durch Asthma verursacht sind 82

Tabelle 14: Messinstrumente für krankheitsbezogene Lebensqualität beim Asthma 91

Tabelle 15: Evidenz zur Therapie bei intermittierendem Asthma 95

Tabelle 16: Evidenz zur ICS-Therapie bei persistierendem Asthma 96

Tabelle 17: Evidenz zu Montelukast als Monotherapie 99

Tabelle 18: Evidenz zu zusätzlichen Medikamentenoptionen (für die Kombination mit ICS) für Stufen 3 und 4 100

Tabelle 19: Weitere Medikamente, die nicht im Stufenschema empfohlen werden für die Langzeittherapie, aber der Vollständigkeit halber hier aufgeführt sind 113

Tabelle 20: Empfehlungen zur Therapiereduktion in Abhängigkeit von der bestehenden Therapie für Erwachsene 114

Tabelle 21: Ambulante Asthmatikerschulung für Erwachsene: Durchführung, Didaktik, Inhalte 127

Tabelle 22: Ambulante Asthmatikerschulung für Kinder und Jugendliche: Durchführung, Didaktik, Inhalte 128

Tabelle 23: Ambulante Lungensportindikation, Kontraindikation, Durchführung 131

Tabelle 24: Die 5 A's zur Kurzberatung von Rauchern 134

Tabelle 25: Die 5 R's zur Motivationssteigerung bei nichtentwöhnungswilligen Rauchern 135

Tabelle 26: Aktuelle Literatur zu komplementären Therapiemaßnahmen 177

Tabelle 27: Tätigkeiten mit besonderer Gefährdung für die Entstehung eines Berufsasthmas (typische Beispiele) 179

Tabelle 28: Darstellung des longitudinalen Lungenfunktionsverlaufs für die Dokumentation bei berufsbedingten obstruktiven Atemwegserkrankungen 181

Tabelle 29: Übersicht der Trägerstruktur der medizinischen Rehabilitation 189

Tabelle 30: Grundsätze korrekter ärztlicher Berufsausübung 192

© ärzq 2009

Anhang

© ärzq 2009

Anhang 1: Begründung zum DEGAM-Minderheitsvotum zum Übergangsbereich zwischen Stufenschema „Erwachsene“ und dem für „Kinder und Jugendliche“

DEGAM-Minderheitsvotum:
Im Alterskorridor zwischen Kindern und Erwachsenen, also im Bereich des Jugendlichen und jungen Erwachsenen, ist in Abhängigkeit vom Therapieerfolg zu entscheiden, ob ein behandelter Patient eher nach Stufenschema „Kinder/Jugendliche“ oder „Erwachsene“ behandelt werden sollte.

Begründung der DEGAM:

1. Es sind durchgehend keine Studien vorhanden, die explizit die Frage bearbeitet haben, bis zu welchem Alter die Behandlungsprinzipien für “Kindern/Jugendliche“ gut, respektive unter Berücksichtigung von Nebenwirkungen und Wirkung optimal sind.
2. Damit ist eine kategoriale, hier auf eine Altersgruppe bezogene Abgrenzung zwischen optimalen Therapiewegen, wie sie im Stufenschema „Erwachsene“ und dem „Kinder/Jugendliche“ beschrieben sind, nicht für die Altersgruppe zwischen 14 und 18 Jahren mit Studien gestützt möglich.
3. Studien aus dem pädiatrischen Bereich haben in der Regel Kollektive von Kindern von vier bis zu max. 18 Jahren (siehe Tabelle A1). Dabei ist nie eine Altersdifferenzierung in Bezug von Behandlung zu Outcome vorgenommen worden. Dies wird auch daran liegen, dass die Kollektive Gruppengrößen zwischen 82 und – als Ausnahme – 630 haben.
4. Der **Durchschnitt des Alters** bei den Studien liegt – je nach Studie – zwischen 8 und 12 Jahren, **meist 8 bis 9 Jahre** (siehe Tabelle A1).
5. In der Natur der Sache liegend (Kollektive aus Kinderarztpraxen, Ambulanzen) ist in den Kollektiven die Anzahl der Patienten, die älter als zwölf Jahre alt sind, wahrscheinlich sehr klein – ausgenommen wahrscheinlich die Studie von Stelmach et al. 2008 [1018]. Hier ist aber das Gesamt-N von 82 Kindern, die zudem noch auf insgesamt fünf Therapiegruppen aufgeteilt sind, eine Limitierung!
6. Auf einer derartigen Datenbasis lässt sich nicht wissenschaftlich belegt etwas bzgl. einer Altersgrenze von Behandlungsprinzipien festmachen. Bestenfalls kann man sagen: Das Durchschnittsalter liegt in den Studien zwischen 8 und 12 Jahren, die Subpopulationen, die älter waren, werden sehr klein gewesen sein, so dass man nicht gesondert auswerten kann. Es muss daher offen bleiben, ob bei über 13 oder 14 Jährigen eher der gleiche oder ein anderer als der Studieneffekt für die Gesamtgruppe vorlag.
7. In einer solchen Situation muss man sich wieder auf Physiologie und Plausibilität verlassen: Offensichtlich ist, dass Kinder anders in ihrer Krankheitsexpression als Erwachsene sind. Das mag sehr viel mit ihrer immunologisch bedingten anderen Abwehrsituation zu tun haben. Es kann aber auch andere und oft ja unbekannte Erklärungen im Hintergrund geben.
8. Da sich aber alle einig sind, dass aus Kindern langsam Erwachsene werden und dies kein stufiger Prozess ist (selbst nicht einmal in Bezug auf die Menarche!), können Behandlungsschemata, die Kinder und Erwachsene scharf trennen, nicht adäquate Grundlage für eine Behandlungsentscheidung sein.
9. Daher kann es nur einen „**Korridor“ Jugendalter** geben, in dem nach *Therapieerfolg* in dem einen oder dem anderen Stufenschema sowie nach persönlichen Präferenzen zu entscheiden ist, ob man in das jeweils andere Schema wechseln sollte.

© äzq 2009

Tabelle A1: Alterszusammensetzung der in Therapiestudien eingeschlossenen Patienten - basierend auf den von Prof. Berdel (GPP/GPA) vorgelegten Studien dazu

Studie	Verglichene Interventionen	Patienten im Alter von	Altersdurchschnitt	Gesamtanzahl der Patienten
Bisgaard 2003 [1019] – Systematischer Review von 8 Studien [328; 1020-1026]	Form allein Form vs. Placebo Salm vs. Placebo Salm vs. Salb Bud + Form vs. Bud Salm + Beclo vs. Beclo vs. Beclo + Placebo	4-17	9,2 bis 11,1	Anzahl der Patienten in einzelnen Studien variiert von N = 24 bis N = 847
Pohunek 2006 [307]	Bud vs. Bud + Form	4-11	8,1	630
Sorkness 2007 [321]	Flu vs. Flu + Salm morgens und Salm abends vs. Montelukast	6-14	8,1	285
Stelmach 2008 [1018]	Bud + Form vs. Bud + Montelukast vs. Montelukast vs. Bud vs. Placebo	6-18	12	82

Abkürzungen: Bud = Budesonid; Beclo = Beclometason; Flu = Fluticason; Form = Formoterol; Salb = Salbutamol; Salm = Salmeterol.

© ärzq 2009

Literatur

© ärzq 2009

L. Literatur

1. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationales Programm für Versorgungs-Leitlinien. Methoden-Report 4. Auflage. 2010 [cited: 2010 Nov 19]. Available from: http://www.versorgungsleitlinien.de/methodik/pdf/nvl_methode_4.aufl.pdf

2. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien. Methoden-Report Patientenbeteiligung. 2nd ed. Neukirchen: Make a Book; 2007. (äzq Schriftenreihe; 29).

3. Europarat, Verbindung der Schweizer Ärztinnen und Ärzte, Ärztliche Zentralstelle Qualitätssicherung, Ludwig Boltzmann Institut für Krankenhausorganisation. Entwicklung einer Methodik für die Ausarbeitung von Leitlinien für optimale medizinische Praxis. Empfehlung Rec (2001)13 des Europarates am 10. Oktober 2001 und Erläuterndes Memorandum. Deutschsprachige Ausgabe. Z Arztl Fortbild Qualitatssich 2002;96(Suppl III):3-60.

4. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Beurteilungskriterien für Leitlinien in der medizinischen Versorgung - Beschlüsse der Vorstände der Bundesärztekammer und Kassenärztlicher Bundesvereinigung, Juni 1997. Dtsch Arztebl 1997;94(33):A-2154-5.

5. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Erarbeitung von Leitlinien für Diagnostik und Therapie. Methodische Empfehlungen ("Leitlinie für Leitlinien", Stand Dezember 2004). 2004 [cited: 2010 Jan 25]. Available from: http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/ll/ll_metho.htm

6. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Das Leitlinien-Clearingverfahren von Bundesärztekammer und Kassenärztlicher Bundesvereinigung in Zusammenarbeit mit der Deutschen Krankenhausgesellschaft und den Spitzenverbänden der Gesetzlichen Krankenversicherungen, Ziele und Arbeitsplan. Dtsch Arztebl 1999;96(33):A-2105-6.

7. Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ), Ärztliche Zentralstelle Qualitätssicherung (ÄZQ). Leitlinien-Clearingberichte, 2000-2004. 2004 [cited: 2010 Jan 25]. Available from: http://www.leitlinien.de/clearingverfahren/clearingberichte/index/view

8. Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Deutsches Instrument zur methodischen Leitlinien-Bewertung (DELBI). Fassung 2005/2006. Z Arztl Fortbild Qualitatssich 2005;99(8):468-519.

9. Ollenschläger G, Marshall C, Qureshi S, Rosenbrand K, Burgers J, Mäkelä M, Slutsky J. Improving the quality of health care: using international collaboration to inform guideline programmes by founding the Guidelines International Network (G-I-N). Qual Saf Health Care 2004;13(6):455-60.

10. British Thoracic Society, Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). British Guideline on the Management of Asthma. SIGN Guideline 101. 2008 [cited: 2010 Mai 12]. Available from: http://www.sign.ac.uk/pdf/sign101.pdf

© äzq 2009

11. Global Initiative for Asthma (GINA). The Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2007 [cited: 2010 Nov 19]. Available from: http://www.ginasthma.com/download.asp?intId=309

12. National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI). Expert Panel Report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. Full Report 2007. 2007 [cited: 2010 Nov 19]. Available from: http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthgdln.pdf

13. Buhl R, Berdel D, Criee CP, Gillissen A, Kardos P, Kroegel C, Leupold W, Lindemann H, Magnussen H, Nowak D, Pfeiffer-Kascha D, Rabe K, Rolke M, Schultze-Werninghaus G, Sitter H, Ukena D, Vogelmeier C, Welte T, Wettengel R, Worth H. Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit Asthma. Pneumologie 2006;60(3):139-83.

14. Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie (GPP), Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin (GPA), Arbeitsgemeinschaft Asthmaschulung im Kindes- und Jugendalter (AGAS), Gesellschaft für Pädiatrische Rehabilitation. Leitlinie zum Asthma bronchiale im Kindes- und Jugendalter. Monatsschr Kinderheilkd 2007;155(10):957-67.

15. New Zealand Guidelines Group (NZGG). Handbook for the preparation of explicit evidence-based clinical practice guidelines. Wellington: NZGG; 2001 [cited: 2010 Jan 25]. Available from: http://www.nzgg.org.nz/download/files/nzgg_guideline_handbook.pdf

16. Leitliniengruppe Hessen. Leitlinienreport-Allgemeiner Leitlinienreport. Version 3.00, Stand Januar 2009. 2009 [cited: 2010 Jan 25]. Available from: http://www.pmvforschungsgruppe.de/pdf/03_publikationen/allgemein_report.pdf

17. Ollenschläger G, Thomeczek C, Thalau F, Heymans L, Thole H, Trapp H, Sänger S, Lelgemann M. Medizinische Leitlinien in Deutschland, 1994 bis 2004. Von der Leitlinienmethodik zur Leitlinienimplementierung. Z Arztl Fortbild Qualitatssich 2005;99(1):7-13.

18. Schneider M, Lelgemann M. Methodenreport zur Entwicklung der Leitlinie "Management der frühen rheumatoiden Arthritis". Anlage 1 zu "Management der frühen rheumatoiden Arthritis. Interdisziplinäre Leitlinie". 2004 [cited: 2010 Jan 25]. Available from: http://www.rheumanet.org/Uploads/content/m1/doc/Methodenreport.pdf

19. Fervers B, Remy-Stockinger M, Graham ID, Burnand B, Harrison M, Browman G, Latreille J. Guideline adaptation: an appealing alternative to de novo guideline development. Ann Intern Med 2008;148(7):563-4.

20. Fervers B, Burgers JS, Haugh MC, Latreille J, Mlika-Cabanne N, Paquet L, Coulombe M, Poirier M, Burnand B. Adaptation of clinical guidelines: literature review and proposition for a framework and procedure. Int J Qual Health Care 2006;18(3):167-76.

21. Harbour R, Miller J. A new system for grading recommendations in evidence based guidelines. BMJ 2001;323(7308):334-6.

22. Jadad AR, Moher M, Browman GP, Booker L, Sigouin C, Fuentes M, Stevens R. Systematic reviews and meta-analyses on treatment of asthma: critical evaluation. BMJ 2000;320(7234):537-40.

23. Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, Guyatt GH, Harbour RT, Haugh MC, Henry D, Hill S, Jaeschke R, Leng G, Liberati A, Magrini N, Mason J, Middleton P, Mrukowicz J, O'Connell D, Oxman AD, Phillips B, Schunemann HJ, Edejer TT, Varonen H, Vist GE, Williams JW, Jr., Zaza S. Grading quality of evidence and strength of recommendations. BMJ 2004;328(7454):1490-7.

© äzq 2009

24. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, onso-Coello P, Schunemann HJ. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ 2008;336(7650):924-6.

25. Dunham RB. Nominal Group Technique: A Users' guide. Madison: Wisconsin School of Business; 1998.

26. Murphy MK, Black NA, Lamping DL, McKee CM, Sanderson CF, Askham J, Marteau T. Consensus development methods, and their use in clinical guideline development. Health Technol Assess 1998;2(3):i-88.

27. Stinner B, Bauhofer A, Sitter H, Celik I, Lorenz W. Nominaler Gruppenprozess als Konsensusinstrument zur Einschränkung der Therapieheterogenität in einer komplexen "outcome"-Studie. Intensivmed Notfallmed 2000;37 Suppl. 2:30.

28. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, Coates A, van der Grinten CP, Gustafsson P, Hankinson J, Jensen R, Johnson DC, MacIntyre N, McKay R, Miller MR, Navajas D, Pedersen OF, Wanger J. Interpretative strategies for lung function tests. Eur Respir J 2005;26(5):948-68.

29. Dukes MNG, Aronson JK. Meyler's Side Effects of Drugs. 14th ed. Elsevier; 2000.

30. Rote Liste Service GmbH. Rote Liste. 2008 [cited: 2008 Okt 30]. Available from: http://www.rote-liste.de/

31. Bernstein DI, Campo P, Baur X. Clinical assessment and management of occupational asthma. In: Bernstein IL, Chan-Yeung M, Malo JL, Bernstein DI, (eds.), editors. Asthma in the workplace. 3rd ed. New York: Taylor and Francis; 2006. p. 161-78

32. Nowak D. Berufsbedingte Erkrankungen der Atemwege. Pneumologe 2006;3(6):425-37.

33. National Institutes of Health (NIH), National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI). International Consensus Report on Diagnosis and Management of Asthma. Publication No. 92-3091, March 1992 (deutsche Übersetzung: H. Magnussen, 1993). Bethesda: 1992.

34. National Institutes of Health (NIH), National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI). Internationaler Konsensus-Bericht zur Diagnose und Behandlung des Asthma bronchiale. Bethesda, Publication No. 92-3091, March 1992 (übersetzt von: H. Magnussen). Pneumologie 1993;47 Suppl 2:245-88.

35. Robert Koch Institut (RKI). Information zum Asthma bronchiale. 2005 [cited: 2008 Dez 02]. Available from: http://www.rki.de/cln_006/nn_254446/DE/Content/GBE/Auswertungsergebnisse/nichtuebertragbareKrankheiten/AsthmaBronchiale/asthma__bronchiale__node.html__nnn=true

36. Konietzko N, Fabel H. Weißbuch Lunge 2000. Stuttgart, New York: Thieme; 2000.

37. Bacharier LB, Boner A, Carlsen KH, Eigenmann PA, Frischer T, Gotz M, Helms PJ, Hunt J, Liu A, Papadopoulos N, Platts-Mills T, Pohunek P, Simons FE, Valovirta E, Wahn U, Wildhaber J. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report. Allergy 2008;63(1):5-34.

38. Morris MJ. Difficulties with diagnosing asthma in the elderly. Chest 1999;116(3):591-3.

© äzq 2009

39. Quadrelli SA, Roncoroni AJ. Is asthma in the elderly really different? Respiration 1998;65(5):347-53.

40. Robert Koch Institut (RKI). Telefonischer Gesundheitssurvey des RKI (2. Welle) – Deskriptiver Ergebnisbericht. 2006 [cited: 2008 Nov 5]. Available from: http://www.rki.de/cln_100/nn_199884/DE/Content/GBE/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/gstel04

41. Yazdanbakhsh M, Kremsner PG, van Ree R. Allergy, parasites, and the hygiene hypothesis. Science 2002;296(5567):490-4.

42. Ege MJ, Bieli C, Frei R, van Strien RT, Riedler J, Üblagger E, Schram-Bijkerk D, Brunekreef B, van HM, Scheynius A, Pershagen G, Benz MR, Lauener R, von ME, Braun-Fahrländer C. Prenatal farm exposure is related to the expression of receptors of the innate immunity and to atopic sensitization in school-age children. J Allergy Clin Immunol 2006;117(4):817-23.

43. Ege MJ, Frei R, Bieli C, Schram-Bijkerk D, Waser M, Benz MR, Weiss G, Nyberg F, van HM, Pershagen G, Brunekreef B, Riedler J, Lauener R, Braun-Fahrlander C, von ME. Not all farming environments protect against the development of asthma and wheeze in children. J Allergy Clin Immunol 2007;119(5):1140-7.

44. Peters M, Kauth M, Schwarze J, Korner-Rettberg C, Riedler J, Nowak D, Braun-Fahrlander C, von ME, Bufe A, Holst O. Inhalation of stable dust extract prevents allergen induced airway inflammation and hyperresponsiveness. Thorax 2006;61(2):134-9.

45. Merget R, Reineke M, Rueckmann A, Bergmann EM, Schultze-Werninghaus G. Nonspecific and specific bronchial responsiveness in occupational asthma caused by platinum salts after allergen avoidance. Am J Respir Crit Care Med 1994;150(4):1146-9.

46. Wahn U, Lau S, Bergmann R, Kulig M, Forster J, Bergmann K, Bauer CP, Guggenmoos-Holzmann I. Indoor allergen exposure is a risk factor for sensitization during the first three years of life. J Allergy Clin Immunol 1997;99(6 Pt 1):763-9.

47. Torrent M, Sunyer J, Munoz L, Cullinan P, Iturriaga MV, Figueroa C, Vall O, Taylor AN, Anto JM. Early-life domestic aeroallergen exposure and IgE sensitization at age 4 years. J Allergy Clin Immunol 2006;118(3):742-8.

48. Sporik R, Squillace SP, Ingram JM, Rakes G, Honsinger RW, Platts-Mills TA. Mite, cat, and cockroach exposure, allergen sensitisation, and asthma in children: a case-control study of three schools. Thorax 1999;54(8):675-80.

49. Salo PM, Arbes SJ, Jr., Crockett PW, Thorne PS, Cohn RD, Zeldin DC. Exposure to multiple indoor allergens in US homes and its relationship to asthma. J Allergy Clin Immunol 2008;121(3):678-84.

50. Ingram JM, Sporik R, Rose G, Honsinger R, Chapman MD, Platts-Mills TA. Quantitative assessment of exposure to dog (Can f 1) and cat (Fel d 1) allergens: relation to sensitization and asthma among children living in Los Alamos, New Mexico. J Allergy Clin Immunol 1995;96(4):449-56.

51. Arshad SH. Primary prevention of asthma and allergy. J Allergy Clin Immunol 2005;116(1):3-14.

52. Arshad SH, Bojarskas J, Tsitoura S, Matthews S, Mealy B, Dean T, Karmaus W, Frischer T, Kuehr J, Forster J. Prevention of sensitization to house dust mite by allergen avoidance in school age children: a randomized controlled study. Clin Exp Allergy 2002;32(6):843-9.

© äzq 2009

53. Arshad SH, Bateman B, Sadeghnejad A, Gant C, Matthews SM. Prevention of allergic disease during childhood by allergen avoidance: the Isle of Wight prevention study. J Allergy Clin Immunol 2007;119(2):307-13.

54. Arshad SH, Bateman B, Matthews SM. Primary prevention of asthma and atopy during childhood by allergen avoidance in infancy: a randomised controlled study. Thorax 2003;58(6):489-93.

55. Pearce N, Pekkanen J, Beasley R. How much asthma is really attributable to atopy? Thorax 1999;54(3):268-72.

56. Pearce N, Douwes J, Beasley R. Is allergen exposure the major primary cause of asthma? Thorax 2000;55(5):424-31.

57. Lau S, Illi S, Sommerfeld C, Niggemann B, Bergmann R, von ME, Wahn U. Early exposure to house-dust mite and cat allergens and development of childhood asthma: a cohort study. Multicentre Allergy Study Group. Lancet 2000;356(9239):1392-7.

58. Dharmage S, Bailey M, Raven J, Mitakakis T, Cheng A, Guest D, Rolland J, Forbes A, Thien F, Abramson M, Walters EH. Current indoor allergen levels of fungi and cats, but not house dust mites, influence allergy and asthma in adults with high dust mite exposure. Am J Respir Crit Care Med 2001;164(1):65-71.

59. Armentia A, Banuelos C, Arranz ML, Del V, V, Martin-Santos JM, Gil FJ, Vega JM, Callejo A, Paredes C. Early introduction of cereals into children's diets as a risk-factor for grass pollen asthma. Clin Exp Allergy 2001;31(8):1250-5.

60. Bisgaard H, Hermansen MN, Buchvald F, Loland L, Halkjaer LB, Bonnelykke K, Brasholt M, Heltberg A, Vissing NH, Thorsen SV, Stage M, Pipper CB. Childhood asthma after bacterial colonization of the airway in neonates. N Engl J Med 2007;357(15):1487-95.

61. Svanes C, Jarvis D, Chinn S, Omenaas E, Gulsvik A, Burney P. Early exposure to children in family and day care as related to adult asthma and hay fever: results from the European Community Respiratory Health Survey. Thorax 2002;57(11):945-50.

62. Dunder T, Tapiainen T, Pokka T, Uhari M. Infections in child day care centers and later development of asthma, allergic rhinitis, and atopic dermatitis: prospective follow-up survey 12 years after controlled randomized hygiene intervention. Arch Pediatr Adolesc Med 2007;161(10):972-7.

63. ten Thoren C, Petermann F. Reviewing asthma and anxiety. Respir Med 2000;94(5):409-15.

64. McQuaid EL, Kopel SJ, Nassau JH. Behavioral adjustment in children with asthma: a meta-analysis. J Dev Behav Pediatr 2001;22(6):430-9.

65. Katon W, Lozano P, Russo J, McCauley E, Richardson L, Bush T. The prevalence of DSM-IV anxiety and depressive disorders in youth with asthma compared with controls. J Adolesc Health 2007;41(5):455-63.

66. Katon WJ, Richardson L, Lozano P, McCauley E. The relationship of asthma and anxiety disorders. Psychosom Med 2004;66(3):349-55.

67. Hasler G, Gergen PJ, Kleinbaum DG, Ajdacic V, Gamma A, Eich D, Rossler W, Angst J. Asthma and panic in young adults: a 20-year prospective community study. Am J Respir Crit Care Med 2005;171(11):1224-30.

© äzq 2009

68. Goodwin RD, Eaton WW. Asthma and the risk of panic attacks among adults in the community. Psychol Med 2003;33(5):879-85.

69. Goodwin RD, Jacobi F, Thefeld W. Mental disorders and asthma in the community. Arch Gen Psychiatry 2003;60(11):1125-30.

70. Goodwin RD, Fergusson DM, Horwood LJ. Asthma and depressive and anxiety disorders among young persons in the community. Psychol Med 2004;34(8):1465-74.

71. Goethe JW, Maljanian R, Wolf S, Hernandez P, Cabrera Y. The impact of depressive symptoms on the functional status of inner-city patients with asthma. Ann Allergy Asthma Immunol 2001;87(3):205-10.

72. Brown ES, Khan DA, Mahadi S. Psychiatric diagnoses in inner city outpatients with moderate to severe asthma. Int J Psychiatry Med 2000;30(4):319-27.

73. Schneider A, Lowe B, Meyer FJ, Biessecker K, Joos S, Szecsenyi J. Depression and panic disorder as predictors of health outcomes for patients with asthma in primary care. Respir Med 2008;102(3):359-66.

74. European Network for Understanding Mechanisms of Severe Asthma (ENFUMOSA). The ENFUMOSA cross-sectional European multicentre study of the clinical phenotype of chronic severe asthma. Eur Respir J 2003;22(3):470-7.

75. Jones PW. Quality of life measurement in asthma. Eur Respir J 1995;8(6):885-7.

76. European Respiratory Society. Standardized lung function testing. Official statement of the European Respiratory Society. Eur Respir J Suppl 1993;16:1-100.

77. Criee CP, Berdel D, Heise D, Kardos P, Kohler D, Leupold W, Magnussen H, Marek W, Merget R, Mitfessel H, Rolke M, Sorichter S, Worth W, Wuthe H. Empfehlungen der Deutschen Atemwegsliga zur Spirometrie. Pneumologie 2006;60(9):576-84.

78. American Thoracic Society. Standardization of Spirometry, 1994 Update. Am J Respir Crit Care Med 1995;152(3):1107-36.

79. Roberts SD, Farber MO, Knox KS, Phillips GS, Bhatt NY, Mastronarde JG, Wood KL. FEV1/FVC ratio of 70% misclassifies patients with obstruction at the extremes of age. Chest 2006;130(1):200-6.

80. Criee CP, Berdel D, Heise D, Kardos P, Kohler D, Leupold W, Magnussen H, Marek W, Merget R, Mitfessel H, Rolke M, Sorichter S, Worth W, Wuthe H. Empfehlungen der Deutschen Atemwegsliga zur Spirometrie. München: Dustri-Verl. Feistle; 2006.

81. American Thoracic Society. Lung function testing: selection of reference values and interpretative strategies. American Thoracic Society. Am Rev Respir Dis 1991;144(5):1202-18.

82. Quanjer PH, Lebowitz MD, Gregg I, Miller MR, Pedersen OF. Peak expiratory flow: conclusions and recommendations of a Working Party of the European Respiratory Society. Eur Respir J Suppl 1997;24:2S-8S.

83. Tashkin DP, Celli B, Decramer M, Liu D, Burkhart D, Cassino C, Kesten S. Bronchodilator responsiveness in patients with COPD. Eur Respir J 2008;31(4):742-50.

© äzq 2009

84. Deutsche Gesellschaft für Pneumologie (DGP). Leitlinien fur die Durchführung bronchialer Provokationstests mit pharmakologischen Substanzen. Arbeitskreis "Bronchiale Provokationstests". Pneumologie 1998;52(4):214-20.

85. Crapo RO, Casaburi R, Coates AL, Enright PL, Hankinson JL, Irvin CG, MacIntyre NR, McKay RT, Wanger JS, Anderson SD, Cockcroft DW, Fish JE, Sterk PJ. Guidelines for methacholine and exercise challenge testing-1999. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. Am J Respir Crit Care Med 2000;161(1):309-29.

86. Ramsdale EH, Morris MM, Roberts RS, Hargreave FE. Asymptomatic bronchial hyperresponsiveness in rhinitis. J Allergy Clin Immunol 1985;75(5):573-7.

87. van Haren EH, Lammers JW, Festen J, Heijerman HG, Groot CA, van Herwaarden CL. The effects of the inhaled corticosteroid budesonide on lung function and bronchial hyperresponsiveness in adult patients with cystic fibrosis. Respir Med 1995;89(3):209-14.

88. Ramsdale EH, Morris MM, Roberts RS, Hargreave FE. Bronchial responsiveness to methacholine in chronic bronchitis: relationship to airflow obstruction and cold air responsiveness. Thorax 1984;39(12):912-8.

89. O'Byrne. Bronchial challenges by pharmacological agents. In: Clark TJ, Godfrey S, Lee TH, Thomson NC, (eds.), editors. Asthma. London: Arnold; 2000. p. 92-103

90. Lindemann H, Leupold W. Lungenfunktionsdiagnostik im frühen Kindesalter. In: Lindemann H, Leupold W, (eds.), editors. Lungenfunktionsdiagnostik bei Kindern. Stuttgart: Kohlhammer; 2003. p. 174-93

91. Lindemann H, Leupold W. Bronchiale Provokation. In: Lindemann H, Leupold W, (eds.), editors. Lungenfunktionsdiagnostik bei Kindern. Stuttgart: Kohlhammer; 2003. p. 174-93

92. Niggemann B, Friedrichs F, Brosi W, Köster H, Steinbrugger B, Seidenberg J. Arbeitsgemeinschaft Lungenfunktion der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie. Monatsschr Kinderheilkd 1999;147:601-9.

93. Dierkes-Globisch A, Globisch A, Schmitz M, Schirpke C, Schlegel J, Koehler D, Strassburger K, Merget R. Validität inhalativer Provokationstests zur Bestimmung der unspezifischen bronchialen Reaktivität - Vergleich verschiedener Methoden. Pneumologie 2002;56(4):230-4.

94. O'Connor G, Sparrow D, Taylor D, Segal M, Weiss S. Analysis of dose-response curves to methacholine. An approach suitable for population studies. Am Rev Respir Dis 1987;136(6):1412-7.

95. Kamps AW, Roorda RJ, Brand PL. Peak flow diaries in childhood asthma are unreliable. Thorax 2001;56(3):180-2.

96. Lebowitz MD. The use of peak expiratory flow rate measurements in respiratory disease. Pediatr Pulmonol 1991;11(2):166-74.

97. Reddel HK, Salome CM, Peat JK, Woolcock AJ. Which index of peak expiratory flow is most useful in the management of stable asthma? Am J Respir Crit Care Med 1995;151(5):1320-5.

© äzq 2009

98. Higgins BG, Britton JR, Chinn S, Jones TD, Jenkinson D, Burney PG, Tattersfield AE. The distribution of peak expiratory flow variability in a population sample. Am Rev Respir Dis 1989;140(5):1368-72.

99. Quackenboss JJ, Lebowitz MD, Krzyzanowski M. The normal range of diurnal changes in peak expiratory flow rates. Relationship to symptoms and respiratory disease. Am Rev Respir Dis 1991;143(2):323-30.

100. Lebowitz MD, Krzyzanowski M, Quackenboss JJ, O'Rourke MK. Diurnal variation of PEF and its use in epidemiological studies. Eur Respir J Suppl 1997;24:49S-56S.

101. Ryan G, Latimer KM, Dolovich J, Hargreave FE. Bronchial responsiveness to histamine: relationship to diurnal variation of peak flow rate, improvement after bronchodilator, and airway calibre. Thorax 1982;37(6):423-9.

102. Reddel HK, Marks GB, Jenkins CR. When can personal best peak flow be determined for asthma action plans? Thorax 2004;59(11):922-4.

103. Künzli N, Stutz EZ, Perruchoud AP, Brändli O, Tschopp JM, Bolognini G, Karrer W, Schindler C, ckermann-Liebrich U, Leuenberger P. Peak flow variability in the SAPALDIA study and its validity in screening for asthma-related conditions. The SPALDIA Team. Am J Respir Crit Care Med 1999;160(2):427-34.

104. Sawyer G, Miles J, Lewis S, Fitzharris P, Pearce N, Beasley R. Classification of asthma severity: should the international guidelines be changed? Clin Exp Allergy 1998;28(12):1565-70.

105. den Otter JJ, Reijnen GM, van den Bosch WJ, van Schayck CP, Molema J, van WC. Testing bronchial hyper-responsiveness: provocation or peak expiratory flow variability? Br J Gen Pract 1997;47(421):487-92.

106. Stocks J, Godfrey S, Beardsmore C, Bar-Yishay E, Castile R. Plethysmographic measurements of lung volume and airway resistance. ERS/ATS Task Force on Standards for Infant Respiratory Function Testing. European Respiratory Society/ American Thoracic Society. Eur Respir J 2001;17(2):302-12.

107. Thamrin C, Gangell CL, Udomittipong K, Kusel MM, Patterson H, Fukushima T, Schultz A, Hall GL, Stick SM, Sly PD. Assessment of bronchodilator responsiveness in preschool children using forced oscillations. Thorax 2007;62(9):814-9.

108. Zhong W, Levin L, Reponen T, Hershey GK, Adhikari A, Shukla R, LeMasters G. Analysis of short-term influences of ambient aeroallergens on pediatric asthma hospital visits. Sci Total Environ 2006;370(2-3):330-6.

109. Nastos PT, Paliatsos AG, Papadopoulos M, Bakoula C, Priftis KN. The effect of weather variability on pediatric asthma admissions in Athens, Greece. J Asthma 2008;45(1):59-65.

110. Murray CS, Poletti G, Kebadze T, Morris J, Woodcock A, Johnston SL, Custovic A. Study of modifiable risk factors for asthma exacerbations: virus infection and allergen exposure increase the risk of asthma hospital admissions in children. Thorax 2006;61(5):376-82.

111. Krüger I, Margraf A, Schultze-Werninghaus G. Bedeutung allergischer Faktoren bei Patienten mit Exazerbationen eines Asthma bronchiale. Allergo J 1992;11-8.

© äzq 2009

112. Heguy L, Garneau M, Goldberg MS, Raphoz M, Guay F, Valois MF. Associations between grass and weed pollen and emergency department visits for asthma among children in Montreal. Environ Res 2008;106(2):203-11.

113. Venables KM, Chan-Yeung M. Occupational asthma. Lancet 1997;349(9063):1465-9.

114. Gonsior E, Henzgen M, Jorres RA, Kroidl RF, Merget R, Riffelmann FW, Wallenstein G. Leitlinie fur die Durchführung bronchialer Provokationstests mit Allergenen - Deutsche Gesellschaft fur Allergologie und klinische Immunologie und Deutsche Gesellschaft fur Pneumologie. Pneumologie 2002;56(3):187-98.

115. Beach J, Russell K, Blitz S, Hooton N, Spooner C, Lemiere C, Tarlo SM, Rowe BH. A systematic review of the diagnosis of occupational asthma. Chest 2007;131(2):569-78.

116. Bousquet J, Gaugris S, Kocevar VS, Zhang Q, Yin DD, Polos PG, Bjermer L. Increased risk of asthma attacks and emergency visits among asthma patients with allergic rhinitis: a subgroup analysis of the investigation of montelukast as a partner agent for complementary therapy [corrected]. Clin Exp Allergy 2005;35(6):723-7.

117. Bousquet J, Van CP, Khaltaev N. Allergic rhinitis and its impact on asthma. J Allergy Clin Immunol 2001;108(5 Suppl):S147-S334.

118. Bachert C, Jorissen M, Bertrand B, Khaltaev N, Bousquet J. Allergic Rhinitis and its impact on asthma update (ARIA 2008). The Belgian perspective. B-ENT 2008;4(4):253-7.

119. Antonicelli L, Micucci C, Voltolini S, Feliziani V, Senna GE, Di Blasi P, Visona G, de Marco R, Bonifazi F. Allergic rhinitis and asthma comorbidity: ARIA classification of rhinitis does not correlate with the prevalence of asthma. Clin Exp Allergy 2007;37(6):954-60.

120. Gliklich RE, Metson R. The health impact of chronic sinusitis in patients seeking otolaryngologic care. Otolaryngol Head Neck Surg 1995;113(1):104-9.

121. Karlsson G, Holmberg K. Does allergic rhinitis predispose to sinusitis? Acta Otolaryngol Suppl 1994;515:26-8.

122. Settipane RJ, Hagy GW, Settipane GA. Long-term risk factors for developing asthma and allergic rhinitis: a 23-year follow-up study of college students. Allergy Proc 1994;15(1):21-5.

123. Settipane GA, Chafee FH. Nasal polyps in asthma and rhinitis. A review of 6,037 patients. J Allergy Clin Immunol 1977;59(1):17-21.

124. Szczeklik A, Stevenson DD. Aspirin-induced asthma: advances in pathogenesis, diagnosis, and management. J Allergy Clin Immunol 2003;111(5):913-21.

125. Settipane GA, Lund VJ, Bernstein JM, Tos M. Nasal polyps: epidemiology, pathogenesis and treatment. Rhode Island: Oceanside Publications; 1997.

126. Settipane GA, Chafee FH, Klein DE. Aspirin intolerance. II. A prospective study in an atopic and normal population. J Allergy Clin Immunol 1974;53(4):200-4.

127. Caplin I, Haynes JT, Spahn J. Are nasal polyps an allergic phenomenon? Ann Allergy 1971;29(12):631-4.

128. Larsen K. The clinical relationship of nasal polyps to asthma. Allergy Asthma Proc 1996;17(5):243-9.

© äzq 2009

129. Ogino S, Harada T, Okawachi I, Irifune M, Matsunaga T, Nagano T. Aspirin-induced asthma and nasal polyps. Acta Otolaryngol Suppl 1986;430:21-7.

130. Stevenson DD. Aspirin sensitivity and desensitization for asthma and sinusitis. Curr Allergy Asthma Rep 2009;9(2):155-63.

131. Dixon AE, Kaminsky DA, Holbrook JT, Wise RA, Shade DM, Irvin CG. Allergic rhinitis and sinusitis in asthma: differential effects on symptoms and pulmonary function. Chest 2006;130(2):429-35.

132. Hosemann W, Michelson A, Weindler J, Mang H, Wigand ME. Einfluss der endonasalen Nasennebenhöhlenchirurgie auf die Lungenfunktion des Patienten mit Asthma bronchiale. Laryngorhinootologie 1990;69(10):521-6.

133. Ehnhage A, Olsson P, Kolbeck KG, Skedinger M, Dahlen B, Alenius M, Stjarne P. Functional endoscopic sinus surgery improved asthma symptoms as well as PEFR and olfaction in patients with nasal polyposis. Allergy 2009;64(5):762-9.

134. Dunlop G, Scadding GK, Lund VJ. The effect of endoscopic sinus surgery on asthma: management of patients with chronic rhinosinusitis, nasal polyposis, and asthma. Am J Rhinol 1999;13(4):261-5.

135. Batra PS, Kern RC, Tripathi A, Conley DB, Ditto AM, Haines GK, III, Yarnold PR, Grammar L. Outcome analysis of endoscopic sinus surgery in patients with nasal polyps and asthma. Laryngoscope 2003;113(10):1703-6.

136. Adams RJ, Fuhlbrigge AL, Finkelstein JA, Weiss ST. Intranasal steroids and the risk of emergency department visits for asthma. J Allergy Clin Immunol 2002;109(4):636-42.

137. Crystal-Peters J, Neslusan C, Crown WH, Torres A. Treating allergic rhinitis in patients with comorbid asthma: the risk of asthma-related hospitalizations and emergency department visits. J Allergy Clin Immunol 2002;109(1):57-62.

138. Dow L. Asthma in older people. Clin Exp Allergy 1998;28 Suppl 5:195-202.

139. Weiner P, Magadle R, Waizman J, Weiner M, Rabner M, Zamir D. Characteristics of asthma in the elderly. Eur Respir J 1998;12(3):564-8.

140. Braman SS, Hanania NA. Asthma in older adults. Clin Chest Med 2007;28(4):685-702, v.

141. Di Lorenzo G., Mansueto P, Ditta V, Esposito-Pellitteri M, Lo BC, Leto-Barone MS, D'Alcamo A, Farina C, Di FG, Gervasi F, Caruso C, Rini G. Similarity and differences in elderly patients with fixed airflow obstruction by asthma and by chronic obstructive pulmonary disease. Respir Med 2008;102(2):232-8.

142. Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ, Bousquet J, Drazen JM, FitzGerald M, Gibson P, Ohta K, O'Byrne P, Pedersen SE, Pizzichini E, Sullivan SD, Wenzel SE, Zar HJ. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. Eur Respir J 2008;31(1):143-78.

143. Taylor DR, Bateman ED, Boulet LP, Boushey HA, Busse WW, Casale TB, Chanez P, Enright PL, Gibson PG, de Jongste JC, Kerstjens HA, Lazarus SC, Levy ML, O'Byrne PM, Partridge MR, Pavord ID, Sears MR, Sterk PJ, Stoloff SW, Szefler SJ, Sullivan SD, Thomas MD, Wenzel SE, Reddel HK. A new perspective on concepts of asthma severity and control. Eur Respir J 2008;32(3):545-54.

© äzq 2009

144. Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, Busse WW, Clark TJ, Pauwels RA, Pedersen SE. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma ControL study. Am J Respir Crit Care Med 2004;170(8):836-44.

145. Bateman ED, Bousquet J, Busse WW, Clark TJ, Gul N, Gibbs M, Pedersen S. Stability of asthma control with regular treatment: an analysis of the Gaining Optimal Asthma controL (GOAL) study. Allergy 2008;63(7):932-8.

146. Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, Schatz M, Li JT, Marcus P, Murray JJ, Pendergraft TB. Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control. J Allergy Clin Immunol 2004;113(1):59-65.

147. Vollmer WM, Markson LE, O'Connor E, Sanocki LL, Fitterman L, Berger M, Buist AS. Association of asthma control with health care utilization and quality of life. Am J Respir Crit Care Med 1999;160(5 Pt 1):1647-52.

148. Lieu TA, Quesenberry CP, Sorel ME, Mendoza GR, Leong AB. Computer-based models to identify high-risk children with asthma. Am J Respir Crit Care Med 1998;157(4 Pt 1):1173-80.

149. Ford JG, Meyer IH, Sternfels P, Findley SE, McLean DE, Fagan JK, Richardson L. Patterns and predictors of asthma-related emergency department use in Harlem. Chest 2001;120(4):1129-35.

150. Eisner MD, Katz PP, Yelin EH, Shiboski SC, Blanc PD. Risk factors for hospitalization among adults with asthma: the influence of sociodemographic factors and asthma severity. Respir Res 2001;2(1):53-60.

151. Adams RJ, Smith BJ, Ruffin RE. Factors associated with hospital admissions and repeat emergency department visits for adults with asthma. Thorax 2000;55(7):566-73.

152. D'Souza WJ, Te KH, Fox C, Harper M, Gemmell T, Ngatuere M, Wickens K, Crane J, Pearce N, Beasley R. Long-term reduction in asthma morbidity following an asthma self-management programme. Eur Respir J 1998;11(3):611-6.

153. Gibson PG, Wong BJ, Hepperle MJ, Kline PA, Girgis-Gabardo A, Guyatt G, Dolovich J, Denburg JA, Ramsdale EH, Hargreave FE. A research method to induce and examine a mild exacerbation of asthma by withdrawal of inhaled corticosteroid. Clin Exp Allergy 1992;22(5):525-32.

154. Kendrick AH, Higgs CM, Whitfield MJ, Laszlo G. Accuracy of perception of severity of asthma: patients treated in general practice. BMJ 1993;307(6901):422-4.

155. Killian KJ, Watson R, Otis J, St Amand TA, O'Byrne PM. Symptom perception during acute bronchoconstriction. Am J Respir Crit Care Med 2000;162(2 Pt 1):490-6.

156. Tattersfield AE, Postma DS, Barnes PJ, Svensson K, Bauer CA, O'Byrne PM, Lofdahl CG, Pauwels RA, Ullman A. Exacerbations of asthma: a descriptive study of 425 severe exacerbations. The FACET International Study Group. Am J Respir Crit Care Med 1999;160(2):594-9.

157. Buist AS, Vollmer WM, Wilson SR, Frazier EA, Hayward AD. A randomized clinical trial of peak flow versus symptom monitoring in older adults with asthma. Am J Respir Crit Care Med 2006;174(10):1077-87.

© äzq 2009

158. McCoy K, Shade DM, Irvin CG, Mastronarde JG, Hanania NA, Castro M, Anthonisen NR. Predicting episodes of poor asthma control in treated patients with asthma. J Allergy Clin Immunol 2006;118(6):1226-33.

159. Sont JK, Willems LN, Bel EH, van Krieken JH, Vandenbroucke JP, Sterk PJ. Clinical control and histopathologic outcome of asthma when using airway hyperresponsiveness as an additional guide to long-term treatment. The AMPUL Study Group. Am J Respir Crit Care Med 1999;159(4 Pt 1):1043-51.

160. Nuijsink M, Hop WC, Sterk PJ, Duiverman EJ, de Jongste JC. Long-term asthma treatment guided by airway hyperresponsiveness in children: a randomised controlled trial. Eur Respir J 2007;30(3):457-66.

161. Ware JE, Jr., Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. Med Care 1992;30(6):473-83.

162. Bullinger M, Kirchberger I, Ware J. Der deutsche SF-36 Health Survey. Übersetzung und psychometrische Testung eines krankheitsübergreifenden Instruments zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Zeitschrift für Gesundheitswissenschaften 1995;3:21-36.

163. Bergner M, Bobbitt RA, Carter WB, Gilson BS. The Sickness Impact Profile: development and final revision of a health status measure. Med Care 1981;19(8):787-805.

164. Karpinski NA, Bauernschmitt K, Schultz K, Petermann F. Der St. Georges´s Respiratory Questionnaire (SGQR) im Rahmen der Qualitätssicherung. Prav Rehab 2005;17:164-76.

165. Karpinski N, Petermann F, Schultz K. Kann man aus dem SGRQ (Saint George's Respiratory Questionnaire) Indikatorwerte zur Patienteneinschätzung des Reha-Erfolgs ableiten? Gesundheitswesen 2007;69(12):686-93.

166. Jones PW. Interpreting thresholds for a clinically significant change in health status in asthma and COPD. Eur Respir J 2002;19(3):398-404.

167. Mühlig S, Petermann F. Asthma bronchiale: Erfassung der Lebensqualität. In: Petermann F, Warschburger P, (eds.), editors. Asthma bronchiale. Göttingen: Hogrefe; 2000.

168. Juniper EF, Guyatt GH, Epstein RS, Ferrie PJ, Jaeschke R, Hiller TK. Evaluation of impairment of health related quality of life in asthma: development of a questionnaire for use in clinical trials. Thorax 1992;47(2):76-83.

169. Juniper EF, Buist AS, Cox FM, Ferrie PJ, King DR. Validation of a standardized version of the Asthma Quality of Life Questionnaire. Chest 1999;115(5):1265-70.

170. Juniper EF, Guyatt GH, Cox FM, Ferrie PJ, King DR. Development and validation of the Mini Asthma Quality of Life Questionnaire. Eur Respir J 1999;14(1):32-8.

171. Juniper EF, Svensson K, Mork AC, Stahl E. Measuring health-related quality of life in adults during an acute asthma exacerbation. Chest 2004;125(1):93-7.

172. Hyland ME. The Living with Asthma Questionnaire. Respir Med 1991;85 Suppl B:13-6.

173. Mühlig S, Bergmann KC, Emmermann E, Petermann F. Der "Fragebogen zur Lebensqualität bei Asthma" (FLA)--Untersuchungen zur Dimensionalität und Hinweise zur Auswertung. Pneumologie 1998;52(1):35-40.

© äzq 2009

174. American College of Allergy, Asthma and Immunology (ACAAI). Lifequalitytest. 2002 [cited: 2008 Okt 29]. Available from: http://www.acaai.org/public/lifeQuality/lq.htm

175. Fonseca JA, Delgado L, Costa-Pereira A, Tavares C, Moreira A, Morete A, de OF, Rodrigues J, Vaz M. Evaluation of the Asthma Life Quality test for the screening and severity assessment of asthma. Allergy 2004;59(11):1198-204.

176. Juniper EF, Guyatt GH, Feeny DH, Ferrie PJ, Griffith LE, Townsend M. Measuring quality of life in children with asthma. Qual Life Res 1996;5(1):35-46.

177. Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM, Littlejohns P. A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation. The St. George's Respiratory Questionnaire. Am Rev Respir Dis 1992;145(6):1321-7.

178. Kharitonov S, Alving K, Barnes PJ. Exhaled and nasal nitric oxide measurements: recommendations. The European Respiratory Society Task Force. Eur Respir J 1997;10(7):1683-93.

179. Horvath I, Barnes PJ. Exhaled monoxides in asymptomatic atopic subjects. Clin Exp Allergy 1999;29(9):1276-80.

180. Crimi E, Spanevello A, Neri M, Ind PW, Rossi GA, Brusasco V. Dissociation between airway inflammation and airway hyperresponsiveness in allergic asthma. Am J Respir Crit Care Med 1998;157(1):4-9.

181. Rosi E, Ronchi MC, Grazzini M, Duranti R, Scano G. Sputum analysis, bronchial hyperresponsiveness, and airway function in asthma: results of a factor analysis. J Allergy Clin Immunol 1999;103(2 Pt 1):232-7.

182. Green RH, Brightling CE, McKenna S, Hargadon B, Parker D, Bradding P, Wardlaw AJ, Pavord ID. Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts: a randomised controlled trial. Lancet 2002;360(9347):1715-21.

183. Jayaram L, Pizzichini MM, Cook RJ, Boulet LP, Lemiere C, Pizzichini E, Cartier A, Hussack P, Goldsmith CH, Laviolette M, Parameswaran K, Hargreave FE. Determining asthma treatment by monitoring sputum cell counts: effect on exacerbations. Eur Respir J 2006;27(3):483-94.

184. Smith AD, Cowan JO, Brassett KP, Filsell S, McLachlan C, Monti-Sheehan G, Peter HG, Robin TD. Exhaled nitric oxide: a predictor of steroid response. Am J Respir Crit Care Med 2005;172(4):453-9.

185. Pavord ID, Brightling CE, Woltmann G, Wardlaw AJ. Non-eosinophilic corticosteroid unresponsive asthma. Lancet 1999;353(9171):2213-4.

186. Chatkin JM, Ansarin K, Silkoff PE, McClean P, Gutierrez C, Zamel N, Chapman KR. Exhaled nitric oxide as a noninvasive assessment of chronic cough. Am J Respir Crit Care Med 1999;159(6):1810-3.

187. Brightling CE, Monteiro W, Ward R, Parker D, Morgan MD, Wardlaw AJ, Pavord ID. Sputum eosinophilia and short-term response to prednisolone in chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. Lancet 2000;356(9240):1480-5.

188. Dressel H, Gross C, de la MD, Sultz J, Jorres RA, Nowak D. Educational intervention decreases exhaled nitric oxide in farmers with occupational asthma. Eur Respir J 2007;30(3):545-8.

© äzq 2009

189. Shaw DE, Berry MA, Thomas M, Green RH, Brightling CE, Wardlaw AJ, Pavord ID. The use of exhaled nitric oxide to guide asthma management: a randomized controlled trial. Am J Respir Crit Care Med 2007;176(3):231-7.

190. Pijnenburg MW, Bakker EM, Hop WC, de Jongste JC. Titrating steroids on exhaled nitric oxide in children with asthma: a randomized controlled trial. Am J Respir Crit Care Med 2005;172(7):831-6.

191. Smith AD, Cowan JO, Brassett KP, Herbison GP, Taylor DR. Use of exhaled nitric oxide measurements to guide treatment in chronic asthma. N Engl J Med 2005;352(21):2163-73.

192. Pijnenburg MW, de Jongste JC. Exhaled nitric oxide in childhood asthma: a review. Clin Exp Allergy 2008;38(2):246-59.

193. Selroos O, Lofroos AB, Pietinalho A, Riska H. Asthma control and steroid doses 5 years after early or delayed introduction of inhaled corticosteroids in asthma: a real-life study. Respir Med 2004;98(3):254-62.

194. Pauwels RA, Pedersen S, Busse WW, Tan WC, Chen YZ, Ohlsson SV, Ullman A, Lamm CJ, O'Byrne PM. Early intervention with budesonide in mild persistent asthma: a randomised, double-blind trial. Lancet 2003;361(9363):1071-6.

195. Agertoft L, Pedersen S. Effect of long-term treatment with inhaled budesonide on adult height in children with asthma. N Engl J Med 2000;343(15):1064-9.

196. Agertoft L, Pedersen S. Effects of long-term treatment with an inhaled corticosteroid on growth and pulmonary function in asthmatic children. Respir Med 1994;88(5):373-81.

197. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. N Engl J Med 1995;332(3):133-8.

198. Lange P, Scharling H, Ulrik CS, Vestbo J. Inhaled corticosteroids and decline of lung function in community residents with asthma. Thorax 2006;61(2):100-4.

199. Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, Mauger DT, Boehmer SJ, Szefler SJ, Bacharier LB, Lemanske RF, Jr., Strunk RC, Allen DB, Bloomberg GR, Heldt G, Krawiec M, Larsen G, Liu AH, Chinchilli VM, Sorkness CA, Taussig LM, Martinez FD. Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma. N Engl J Med 2006;354(19):1985-97.

200. Dijkstra A, Vonk JM, Jongepier H, Koppelman GH, Schouten JP, ten Hacken NH, Timens W, Postma DS. Lung function decline in asthma: association with inhaled corticosteroids, smoking and sex. Thorax 2006;61(2):105-10.

201. Childhood Asthma Management Program Research Group (CAMP). Long-term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. The Childhood Asthma Management Program Research Group. N Engl J Med 2000;343(15):1054-63.

202. Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention (Workshop Report). 2007 [cited: 2008 Dez 04]. Available from: http://www.ginasthma.org/Guidelineitem.asp??l1=2&l2=1&intId=60

203. Bateman ED, Bousquet J, Keech ML, Busse WW, Clark TJ, Pedersen SE. The correlation between asthma control and health status: the GOAL study. Eur Respir J 2007;29(1):56-62.

© äzq 2009

204. North of England Evidence Based Guideline Development Project. The primary care management of asthma in adults. Evidence based clinical practice guideline. Newcastle upon Tyne: Univ. of Newcastle upon Tyne, Centre for Health Services Research; 1999. (Report; 97).

205. Weinberger M, Hendeles L. Theophylline in asthma. N Engl J Med 1996;334(21):1380-8.

206. Sears MR, Taylor DR, Print CG, Lake DC, Li QQ, Flannery EM, Yates DM, Lucas MK, Herbison GP. Regular inhaled beta-agonist treatment in bronchial asthma. Lancet 1990;336(8728):1391-6.

207. Pauwels RA, Sears MR, Campbell M, Villasante C, Huang S, Lindh A, Petermann W, Aubier M, Schwabe G, Bengtsson T. Formoterol as relief medication in asthma: a worldwide safety and effectiveness trial. Eur Respir J 2003;22(5):787-94.

208. Grembiale RD, Pelaia G, Naty S, Vatrella A, Tranfa CM, Marsico SA. Comparison of the bronchodilating effects of inhaled formoterol, salmeterol and salbutamol in asthmatic patients. Pulm Pharmacol Ther 2002;15(5):463-6.

209. Hermansen MN, Nielsen KG, Buchvald F, Jespersen JJ, Bengtsson T, Bisgaard H. Acute relief of exercise-induced bronchoconstriction by inhaled formoterol in children with persistent asthma. Chest 2006;129(5):1203-9.

210. Kips JC, Pauwels RA. Long-acting inhaled beta(2)-agonist therapy in asthma. Am J Respir Crit Care Med 2001;164(6):923-32.

211. Politiek MJ, Boorsma M, Aalbers R. Comparison of formoterol, salbutamol and salmeterol in methacholine-induced severe bronchoconstriction. Eur Respir J 1999;13(5):988-92.

212. Tattersfield AE, Lofdahl CG, Postma DS, Eivindson A, Schreurs AG, Rasidakis A, Ekstrom T. Comparison of formoterol and terbutaline for as-needed treatment of asthma: a randomised trial. Lancet 2001;357(9252):257-61.

213. Nelson HS, Weiss ST, Bleecker ER, Yancey SW, Dorinsky PM. The Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial: a comparison of usual pharmacotherapy for asthma or usual pharmacotherapy plus salmeterol. Chest 2006;129(1):15-26.

214. Gillissen A, Berdel D, Buhl R, Crieé CP, Kardos P, Magnussen H, Rabe KF, Rolke M, Vogelmeier C, Worth H, Virchow JC. beta(2)-Sympathomimetika: Gefahren in der Asthmatherapie? Lehren aus der SMART1-Studie. Eine Stellungnahme der Deutschen Atemswegliga. Dtsch Med Wochenschr 2007;132(1-2):33-9.

215. Rabe KF, Atienza T, Magyar P, Larsson P, Jorup C, Lalloo UG. Effect of budesonide in combination with formoterol for reliever therapy in asthma exacerbations: a randomised controlled, double-blind study. Lancet 2006;368(9537):744-53.

216. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Pharmacological management of asthma. Evidence table 4.2: ipratopium bromide. Edinburgh: 2008 [cited: 2008 Dez 04]. Available from: http://www.sign.ac.uk/guidelines/published/support/guideline101/index.html

217. Walters EH, Walters J. Inhaled short acting beta2-agonist use in asthma: regular versus as needed treatment (Cochrane Review). Cochrane Database Syst Rev 2001;(3).

218. Dennis SM, Sharp SJ, Vickers MR, Frost CD, Crompton GK, Barnes PJ, Lee TH. Regular inhaled salbutamol and asthma control: the TRUST randomised trial. Therapy Working

© äzq 2009

Group of the National Asthma Task Force and the MRC General Practice Research Framework. Lancet 2000;355(9216):1675-9.

219. Carlsen KC, Stick S, Kamin W, Cirule I, Hughes S, Wixon C. The efficacy and safety of fluticasone propionate in very young children with persistent asthma symptoms. Respir Med 2005;99(11):1393-402.

220. Teper AM, Colom AJ, Kofman CD, Maffey AF, Vidaurreta SM, Bergada I. Effects of inhaled fluticasone propionate in children less than 2 years old with recurrent wheezing. Pediatr Pulmonol 2004;37(2):111-5.

221. Teper AM, Kofman CD, Szulman GA, Vidaurreta SM, Maffey AF. Fluticasone improves pulmonary function in children under 2 years old with risk factors for asthma. Am J Respir Crit Care Med 2005;171(6):587-90.

222. Bisgaard H, Allen D, Milanowski J, Kalev I, Willits L, Davies P. Twelve-month safety and efficacy of inhaled fluticasone propionate in children aged 1 to 3 years with recurrent wheezing. Pediatrics 2004;113(2):e87-e94.

223. Adams NP, Bestall JC, Lasserson TJ, Jones P, Cates CJ. Fluticasone versus placebo for chronic asthma in adults and children. Cochrane Database Syst Rev 2008;(4):CD003135.

224. Adams NP, Bestall JB, Jones PW. Inhaled beclomethasone versus placebo for chronic asthma (Cochrane Review). Cochrane Database Syst Rev 2001;(3).

225. Calpin C, Macarthur C, Stephens D, Feldman W, Parkin PC. Effectiveness of prophylactic inhaled steroids in childhood asthma: a systemic review of the literature. J Allergy Clin Immunol 1997;100(4):452-7.

226. Powell H, Gibson PG. Initial starting dose of inhaled corticosteroids in adults with asthma: a systematic review. Thorax 2004;59(12):1041-5.

227. Holt S, Suder A, Weatherall M, Cheng S, Shirtcliffe P, Beasley R. Dose-response relation of inhaled fluticasone propionate in adolescents and adults with asthma: meta-analysis. BMJ 2001;323(7307):253-6.

228. Masoli M, Weatherall M, Holt S, Beasley R. Clinical dose-response relationship of fluticasone propionate in adults with asthma. Thorax 2004;59(1):16-20.

229. Masoli M, Holt S, Weatherall M, Beasley R. Dose-response relationship of inhaled budesonide in adult asthma: a meta-analysis. Eur Respir J 2004;23(4):552-8.

230. Bousquet J, Ben-Joseph R, Messonnier M, Alemao E, Gould AL. A meta-analysis of the dose-response relationship of inhaled corticosteroids in adolescents and adults with mild to moderate persistent asthma. Clin Ther 2002;24(1):1-20.

231. Szefler SJ, Boushey HA, Pearlman DS, Togias A, Liddle R, Furlong A, Shah T, Knobil K. Time to onset of effect of fluticasone propionate in patients with asthma. J Allergy Clin Immunol 1999;103(5 Pt 1):780-8.

232. Busse WW, Brazinsky S, Jacobson K, Stricker W, Schmitt K, Vanden BJ, Donnell D, Hannon S, Colice GL. Efficacy response of inhaled beclomethasone dipropionate in asthma is proportional to dose and is improved by formulation with a new propellant. J Allergy Clin Immunol 1999;104(6):1215-22.

© äzq 2009

233. Szefler SJ, Martin RJ, King TS, Boushey HA, Cherniack RM, Chinchilli VM, Craig TJ, Dolovich M, Drazen JM, Fagan JK, Fahy JV, Fish JE, Ford JG, Israel E, Kiley J, Kraft M, Lazarus SC, Lemanske RF, Jr., Mauger E, Peters SP, Sorkness CA. Significant variability in response to inhaled corticosteroids for persistent asthma. J Allergy Clin Immunol 2002;109(3):410-8.

234. Lipworth BJ. Systemic adverse effects of inhaled corticosteroid therapy: A systematic review and meta-analysis. Arch Intern Med 1999;159(9):941-55.

235. Shapiro G, Bronsky EA, LaForce CF, Mendelson L, Pearlman D, Schwartz RH, Szefler SJ. Dose-related efficacy of budesonide administered via a dry powder inhaler in the treatment of children with moderate to severe persistent asthma. J Pediatr 1998;132(6):976-82.

236. Agertoft L, Pedersen S. A randomized, double-blind dose reduction study to compare the minimal effective dose of budesonide Turbuhaler and fluticasone propionate Diskhaler. J Allergy Clin Immunol 1997;99(6 Pt 1):773-80.

237. Pedersen S, O'Byrne P. A comparison of the efficacy and safety of inhaled corticosteroids in asthma. Allergy 1997;52(39 Suppl):1-34.

238. Adams NP, Bestall JC, Jones PW, Lasserson TJ, Griffiths B, Cates C. Inhaled fluticasone at different doses for chronic asthma in adults and children. Cochrane Database Syst Rev 2005;(3):CD003534.

239. Powell H, Gibson PG. High dose versus low dose inhaled corticosteroid as initial starting dose for asthma in adults and children. Cochrane Database Syst Rev 2004;(2):CD004109.

240. Ni Chroinin MN, Greenstone IR, Ducharme FM. Addition of inhaled long-acting beta2-agonists to inhaled steroids as first line therapy for persistent asthma in steroid-naive adults. Cochrane Database Syst Rev 2005;(2):CD005307.

241. Sharek PJ, Bergman DA. The effect of inhaled steroids on the linear growth of children with asthma: a meta-analysis. Pediatrics 2000;106(1):E8.

242. Zeiger RS, Szefler SJ, Phillips BR, Schatz M, Martinez FD, Chinchilli VM, Lemanske RF, Jr., Strunk RC, Larsen G, Spahn JD, Bacharier LB, Bloomberg GR, Guilbert TW, Heldt G, Morgan WJ, Moss MH, Sorkness CA, Taussig LM. Response profiles to fluticasone and montelukast in mild-to-moderate persistent childhood asthma. J Allergy Clin Immunol 2006;117(1):45-52.

243. Zeiger RS, Bird SR, Kaplan MS, Schatz M, Pearlman DS, Orav EJ, Hustad CM, Edelman JM. Short-term and long-term asthma control in patients with mild persistent asthma receiving montelukast or fluticasone: a randomized controlled trial. Am J Med 2005;118(6):649-57.

244. Szefler SJ, Phillips BR, Martinez FD, Chinchilli VM, Lemanske RF, Strunk RC, Zeiger RS, Larsen G, Spahn JD, Bacharier LB, Bloomberg GR, Guilbert TW, Heldt G, Morgan WJ, Moss MH, Sorkness CA, Taussig LM. Characterization of within-subject responses to fluticasone and montelukast in childhood asthma. J Allergy Clin Immunol 2005;115(2):233-42.

245. Ostrom NK, Decotiis BA, Lincourt WR, Edwards LD, Hanson KM, Carranza R, Jr., Crim C. Comparative efficacy and safety of low-dose fluticasone propionate and montelukast in children with persistent asthma. J Pediatr 2005;147(2):213-20.

© äzq 2009

246. Garcia Garcia ML, Wahn U, Gilles L, Swern A, Tozzi CA, Polos P. Montelukast, compared with fluticasone, for control of asthma among 6- to 14-year-old patients with mild asthma: the MOSAIC study. Pediatrics 2005;116(2):360-9.

247. Straub DA, Moeller A, Minocchieri S, Hamacher J, Sennhauser FH, Hall GL, Wildhaber JH. The effect of montelukast on lung function and exhaled nitric oxide in infants with early childhood asthma. Eur Respir J 2005;25(2):289-94.

248. Jenkins CR, Thien FC, Wheatley JR, Reddel HK. Traditional and patient-centred outcomes with three classes of asthma medication. Eur Respir J 2005;26(1):36-44.

249. Jayaram L, Pizzichini E, Lemiere C, Man SF, Cartier A, Hargreave FE, Pizzichini MM. Steroid naive eosinophilic asthma: anti-inflammatory effects of fluticasone and montelukast. Thorax 2005;60(2):100-5.

250. Bisgaard H. A randomized trial of montelukast in respiratory syncytial virus postbronchiolitis. Am J Respir Crit Care Med 2003;167(3):379-83.

251. Baumgartner RA, Martinez G, Edelman JM, Rodriguez Gomez GG, Bernstein M, Bird S, Angner R, Polis A, Dass SB, Lu S, Reiss TF. Distribution of therapeutic response in asthma control between oral montelukast and inhaled beclomethasone. Eur Respir J 2003;21(1):123-8.

252. Kanniess F, Richter K, Bohme S, Jorres RA, Magnussen H. Montelukast versus fluticasone: effects on lung function, airway responsiveness and inflammation in moderate asthma. Eur Respir J 2002;20(4):853-8.

253. Israel E, Chervinsky PS, Friedman B, Van BJ, Skalky CS, Ghannam AF, Bird SR, Edelman JM. Effects of montelukast and beclomethasone on airway function and asthma control. J Allergy Clin Immunol 2002;110(6):847-54.

254. Brabson JH, Clifford D, Kerwin E, Raphael G, Pepsin PJ, Edwards LD, Srebro S, Rickard K. Efficacy and safety of low-dose fluticasone propionate compared with zafirlukast in patients with persistent asthma. Am J Med 2002;113(1):15-21.

255. Storms W, Michele TM, Knorr B, Noonan G, Shapiro G, Zhang J, Shingo S, Reiss TF. Clinical safety and tolerability of montelukast, a leukotriene receptor antagonist, in controlled clinical trials in patients aged > or = 6 years. Clin Exp Allergy 2001;31(1):77-87.

256. Nathan RA, Bleecker ER, Kalberg C. A comparison of short-term treatment with inhaled fluticasone propionate and zafirlukast for patients with persistent asthma. Am J Med 2001;111(3):195-202.

257. Busse W, Wolfe J, Storms W, Srebro S, Edwards L, Johnson M, Bowers BW, Rogenes PR, Rickard K. Fluticasone propionate compared with zafirlukast in controlling persistent asthma: a randomized double-blind, placebo-controlled trial. J Fam Pract 2001;50(7):595-602.

258. Busse W, Raphael GD, Galant S, Kalberg C, Goode-Sellers S, Srebro S, Edwards L, Rickard K. Low-dose fluticasone propionate compared with montelukast for first-line treatment of persistent asthma: a randomized clinical trial. J Allergy Clin Immunol 2001;107(3):461-8.

259. Bisgaard H, Nielsen KG. Bronchoprotection with a leukotriene receptor antagonist in asthmatic preschool children. Am J Respir Crit Care Med 2000;162(1):187-90.

© äzq 2009

260. Ducharme FM. Inhaled glucocorticoids versus leukotriene receptor antagonists as single agent asthma treatment: systematic review of current evidence. BMJ 2003;326(7390):621.

261. Bleecker ER, Welch MJ, Weinstein SF, Kalberg C, Johnson M, Edwards L, Rickard KA. Low-dose inhaled fluticasone propionate versus oral zafirlukast in the treatment of persistent asthma. J Allergy Clin Immunol 2000;105(6 Pt 1):1123-9.

262. Malmstrom K, Rodriguez-Gomez G, Guerra J, Villaran C, Pineiro A, Wei LX, Seidenberg BC, Reiss TF. Oral montelukast, inhaled beclomethasone, and placebo for chronic asthma. A randomized, controlled trial. Montelukast/Beclomethasone Study Group. Ann Intern Med 1999;130(6):487-95.

263. Knorr B, Franchi LM, Bisgaard H, Vermeulen JH, LeSouef P, Santanello N, Michele TM, Reiss TF, Nguyen HH, Bratton DL. Montelukast, a leukotriene receptor antagonist, for the treatment of persistent asthma in children aged 2 to 5 years. Pediatrics 2001;108(3):E48.

264. Gibson PG, Powell H, Ducharme FM. Differential effects of maintenance long-acting beta-agonist and inhaled corticosteroid on asthma control and asthma exacerbations. J Allergy Clin Immunol 2007;119(2):344-50.

265. Masoli M, Weatherall M, Holt S, Beasley R. Moderate dose inhaled corticosteroids plus salmeterol versus higher doses of inhaled corticosteroids in symptomatic asthma. Thorax 2005;60(9):730-4.

266. Greenstone IR, Ni Chroinin MN, Masse V, Danish A, Magdalinos H, Zhang X, Ducharme FM. Combination of inhaled long-acting beta2-agonists and inhaled steroids versus higher dose of inhaled steroids in children and adults with persistent asthma. Cochrane Database Syst Rev 2005;(4):CD005533.

267. Masoli M, Weatherall M, Holt S, Beasley R. Systematic review of the dose-response relation of inhaled fluticasone propionate. Arch Dis Child 2004;89(10):902-7.

268. Shapiro G, Mendelson L, Kraemer MJ, Cruz-Rivera M, Walton-Bowen K, Smith JA. Efficacy and safety of budesonide inhalation suspension (Pulmicort Respules) in young children with inhaled steroid-dependent, persistent asthma. J Allergy Clin Immunol 1998;102(5):789-96.

269. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Pharmacological management of asthma. Evidence table 4.11a: add-on drugs for inhaled steroids: cromones. Edinburgh: 2008 [cited: 2008 Dez 04]. Available from: http://www.sign.ac.uk/guidelines/published/support/guideline101/index.html

270. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Pharmacological management of asthma. Evidence table 4.11c: add-on drugs for inhaled steroids: anticholinergics. Edinburgh: 2008 [cited: 2008 Dez 04]. Available from: http://www.sign.ac.uk/guidelines/published/support/guideline101/index.html

271. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Pharmacological management of asthma. Evidence table 4.11d: add-on drugs for inhaled steroids: theophylline, beclomethasone, diproponate, budesonide. Edinburgh: 2008 [cited: 2008 Dez 04]. Available from: http://www.sign.ac.uk/guidelines/published/support/guideline101/index.html

272. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Pharmacological management of asthma. Evidence table 4.11b: add-on drugs for inhaled steroids: Long acting or oral B2 agonists. Edinburgh: 2008 [cited: 2008 Dez 04]. Available from: http://www.sign.ac.uk/guidelines/published/support/guideline101/index.html

© äzq 2009

273. Bateman E, Nelson H, Bousquet J, Kral K, Sutton L, Ortega H, Yancey S. Meta-analysis: effects of adding salmeterol to inhaled corticosteroids on serious asthma-related events. Ann Intern Med 2008;149(1):33-42.

274. Ducharme FM, Lasserson TJ, Cates CJ. Long-acting beta2-agonists versus anti-leukotrienes as add-on therapy to inhaled corticosteroids for chronic asthma. Cochrane Database Syst Rev 2006;(4):CD003137.

275. Simons FE, Villa JR, Lee BW, Teper AM, Lyttle B, Aristizabal G, Laessig W, Schuster A, Perez-Frias J, Sekerel BE, Menten J, Leff JA. Montelukast added to budesonide in children with persistent asthma: a randomized, double-blind, crossover study. J Pediatr 2001;138(5):694-8.

276. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Leukotrien-Rezeptor-Antagonisten bei Patienten mit Asthma bronchiale. Abschlussbericht. Auftrag A05-14. Version 1.0. 2006 [cited: 2009 Okt 12]. Available from: http://www.iqwig.de/download/A05-14_Abschlussbericht_Leukotrien-Rezeptor-Antagonisten_bei_Asthma_bronchiale.pdf

277. Ducharme FM. Anti-leukotrienes as add-on therapy to inhaled glucocorticoids in patients with asthma: systematic review of current evidence. BMJ 2002;324(7353):1545.

278. Phipatanakul W, Greene C, Downes SJ, Cronin B, Eller TJ, Schneider LC, Irani AM. Montelukast improves asthma control in asthmatic children maintained on inhaled corticosteroids. Ann Allergy Asthma Immunol 2003;91(1):49-54.

279. Johnston NW, Mandhane PJ, Dai J, Duncan JM, Greene JM, Lambert K, Sears MR. Attenuation of the September epidemic of asthma exacerbations in children: a randomized, controlled trial of montelukast added to usual therapy. Pediatrics 2007;120(3):e702-e712.

280. Jat GC, Mathew JL, Singh M. Treatment with 400 microg of inhaled budesonide vs 200 microg of inhaled budesonide and oral montelukast in children with moderate persistent asthma: randomized controlled trial. Ann Allergy Asthma Immunol 2006;97(3):397-401.

281. American Lung Association Asthma Clinical Research Centers. Clinical trial of low-dose theophylline and montelukast in patients with poorly controlled asthma. Am J Respir Crit Care Med 2007;175(3):235-42.

282. Suessmuth S, Freihorst J, Gappa M. Low-dose theophylline in childhood asthma: a placebo-controlled, double-blind study. Pediatr Allergy Immunol 2003;14(5):394-400.

283. Lim S, Jatakanon A, Gordon D, MacDonald C, Chung KF, Barnes PJ. Comparison of high dose inhaled steroids, low dose inhaled steroids plus low dose theophylline, and low dose inhaled steroids alone in chronic asthma in general practice. Thorax 2000;55(10):837-41.

284. Committee on Safety of Medicines. Salmeterol (Severant) and formoterol (Oxis) in asthma management. Curr Probl Pharmacovigilance 2003;29:5.

285. Castle W, Fuller R, Hall J, Palmer J. Serevent nationwide surveillance study: comparison of salmeterol with salbutamol in asthmatic patients who require regular bronchodilator treatment. BMJ 1993;306(6884):1034-7.

286. Cates CJ, Cates MJ. Regular treatment with salmeterol for chronic asthma: serious adverse events. Cochrane Database Syst Rev 2008;(3):CD006363.

© äzq 2009

287. Cates CJ, Lasserson TJ, Jaeschke R. Regular treatment with salmeterol and inhaled steroids for chronic asthma: serious adverse events. Cochrane Database Syst Rev 2009;(3):CD006922.

288. Cates CJ, Cates MJ, Lasserson TJ. Regular treatment with formoterol for chronic asthma: serious adverse events. Cochrane Database Syst Rev 2008;(4):CD006923.

289. Cates CJ, Lasserson TJ, Jaeschke R. Regular treatment with formoterol and inhaled steroids for chronic asthma: serious adverse events. Cochrane Database Syst Rev 2009;(2):CD006924.

290. Sears MR, Ottosson A, Radner F, Suissa S. Long-acting beta-agonists: a review of formoterol safety data from asthma clinical trials. Eur Respir J 2009;33(1):21-32.

291. Kramer JM. Balancing the benefits and risks of inhaled long-acting beta-agonists--the influence of values. N Engl J Med 2009;360(16):1592-5.

292. Chowdhury BA, Dal PG. The FDA and safe use of long-acting beta-agonists in the treatment of asthma. N Engl J Med 2010;362(13):1169-71.

293. U.S. Food and Drug Administration (FDA). FDA Drug Safety Communication: New safety requirements for long-acting inhaled asthma medications called Long-Acting Beta-Agonists (LABAs). 2010 [cited: 2010 Nov 19]. Available from: http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm200776.htm

294. U.S. Food and Drug Administration (FDA). FDA Drug Safety Communication: Drug labels now contain updated recommendations on the appropriate use of long-acting inhaled asthma medications called Long-Acting Beta-Agonists (LABAs). 2010 [cited: 2010 Nov 19]. Available from: http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm213836.htm

295. Sears MR. Safety of long-acting beta-agonists: are new data really required? Chest 2009;136(2):604-7.

296. Weatherall M, Wijesinghe M, Perrin K, Harwood M, Beasley R. Meta-analysis of the risk of mortality with salmeterol and the effect of concomitant inhaled corticosteroid therapy. Thorax 2010;65(1):39-43.

297. Salpeter SR, Wall AJ, Buckley NS. Long-acting beta-agonists with and without inhaled corticosteroids and catastrophic asthma events. Am J Med 2010;123(4):322-8.

298. Stoloff SW, Stempel DA, Meyer J, Stanford RH, Carranza R, Jr. Improved refill persistence with fluticasone propionate and salmeterol in a single inhaler compared with other controller therapies. J Allergy Clin Immunol 2004;113(2):245-51.

299. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Fixe Kombinationen aus Kortikosteroiden und lang wirksamen Beta-2-Rezeptoragonisten zur inhalativen Anwendung bei Patienten mit Asthma bronchiale - Ergänzungsauftrag, Abschlussbericht. Auftrag A07-01. Version 1.0. 2008 [cited: 2009 Okt 12]. Available from: http://www.iqwig.de/download/A07-01_Abschlussbericht_ICS_LABA_Fixkombinationen_bei_Asthma_bronchiale_Ergaenzungsauftrag.pdf

300. Jenkins C, Kolarikova R, Kuna P, Caillaud D, Sanchis J, Popp W, Pettersson E. Efficacy and safety of high-dose budesonide/formoterol (Symbicort) compared with budesonide

© äzq 2009

administered either concomitantly with formoterol or alone in patients with persistent symptomatic asthma. Respirology 2006;11(3):276-86.

301. Zetterström O, Buhl R, Mellem H, Perpina M, Hedman J, O'Neill S, Ekstrom T. Improved asthma control with budesonide/formoterol in a single inhaler, compared with budesonide alone. Eur Respir J 2001;18(2):262-8.

302. Rosenhall L, Heinig JH, Lindqvist A, Leegaard J, Stahl E, Bergqvist PB. Budesonide/formoterol (Symbicort) is well tolerated and effective in patients with moderate persistent asthma. Int J Clin Pract 2002;56(6):427-33.

303. Rosenhall L, Elvstrand A, Tilling B, Vinge I, Jemsby P, Stahl E, Jerre F, Bergqvist PB. One-year safety and efficacy of budesonide/formoterol in a single inhaler (Symbicort Turbuhaler) for the treatment of asthma. Respir Med 2003;97(6):702-8.

304. Aubier M, Pieters WR, Schlosser NJ, Steinmetz KO. Salmeterol/fluticasone propionate (50/500 microg) in combination in a Diskus inhaler (Seretide) is effective and safe in the treatment of steroid-dependent asthma. Respir Med 1999;93(12):876-84.

305. Bateman ED, Britton M, Carrillo J, Almeida J, Wixon C. Salmeterol/Fluticasone combination inhaler: a new, effective and well tolerated treatment for asthma. Clin Drug Investig 1998;16(3):193-201.

306. Chapman KR, Ringdal N, Backer V, Palmqvist M, Saarelainen S, Briggs M. Salmeterol and fluticasone propionate (50/250 microg) administered via combination Diskus inhaler: as effective as when given via separate Diskus inhalers. Can Respir J 1999;6(1):45-51.

307. Pohunek P, Kuna P, Jorup C, de Boeck K. Budesonide/formoterol improves lung function compared with budesonide alone in children with asthma. Pediatr Allergy Immunol 2006;17(6):458-65.

308. Van den Berg NJ, Ossip MS, Hederos CA, Anttila H, Ribeiro BL, Davies PI. Salmeterol/fluticasone propionate (50/100 microg) in combination in a Diskus inhaler (Seretide) is effective and safe in children with asthma. Pediatr Pulmonol 2000;30(2):97-105.

309. Aalbers R, Backer V, Kava TT, Omenaas ER, Sandstrom T, Jorup C, Welte T. Adjustable maintenance dosing with budesonide/formoterol compared with fixed-dose salmeterol/fluticasone in moderate to severe asthma. Curr Med Res Opin 2004;20(2):225-40.

310. Papi A, Paggiaro PL, Nicolini G, Vignola AM, Fabbri LM. Beclomethasone/formoterol versus budesonide/formoterol combination therapy in asthma. Eur Respir J 2007;29(4):682-9.

311. Papi A, Paggiaro P, Nicolini G, Vignola AM, Fabbri LM. Beclomethasone/formoterol vs fluticasone/salmeterol inhaled combination in moderate to severe asthma. Allergy 2007;62(10):1182-8.

312. Dahl R, Chuchalin A, Gor D, Yoxall S, Sharma R. EXCEL: A randomised trial comparing salmeterol/fluticasone propionate and formoterol/budesonide combinations in adults with persistent asthma. Respir Med 2006;100(7):1152-62.

313. Vogelmeier C, D'Urzo A, Pauwels R, Merino JM, Jaspal M, Boutet S, Naya I, Price D. Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy: an effective asthma treatment option? Eur Respir J 2005;26(5):819-28.

© äzq 2009

314. Kuna P, Peters MJ, Manjra AI, Jorup C, Naya IP, Martinez-Jimenez NE, Buhl R. Effect of budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy on asthma exacerbations. Int J Clin Pract 2007;61(5):725-36.

315. Joos S, Miksch A, Szecsenyi J, Wieseler B, Grouven U, Kaiser T, Schneider A. Montelukast as add-on therapy to inhaled corticosteroids in the treatment of mild to moderate asthma: a systematic review. Thorax 2008;63(5):453-62.

316. Price DB, Hernandez D, Magyar P, Fiterman J, Beeh KM, James IG, Konstantopoulos S, Rojas R, van Noord JA, Pons M, Gilles L, Leff JA. Randomised controlled trial of montelukast plus inhaled budesonide versus double dose inhaled budesonide in adult patients with asthma. Thorax 2003;58(3):211-6.

317. Evans DJ, Taylor DA, Zetterstrom O, Chung KF, O'Connor BJ, Barnes PJ. A comparison of low-dose inhaled budesonide plus theophylline and high-dose inhaled budesonide for moderate asthma. N Engl J Med 1997;337(20):1412-8.

318. Ukena D, Harnest U, Sakalauskas R, Magyar P, Vetter N, Steffen H, Leichtl S, Rathgeb F, Keller A, Steinijans VW. Comparison of addition of theophylline to inhaled steroid with doubling of the dose of inhaled steroid in asthma. Eur Respir J 1997;10(12):2754-60.

319. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Montelukast vom 15. November 2007. Dtsch Arztebl 2008;105(18):A-966-8.

320. Lemanske RF, Jr., Mauger DT, Sorkness CA, Jackson DJ, Boehmer SJ, Martinez FD, Strunk RC, Szefler SJ, Zeiger RS, Bacharier LB, Covar RA, Guilbert TW, Larsen G, Morgan WJ, Moss MH, Spahn JD, Taussig LM. Step-up therapy for children with uncontrolled asthma receiving inhaled corticosteroids. N Engl J Med 2010;362(11):975-85.

321. Sorkness CA, Lemanske RF, Jr., Mauger DT, Boehmer SJ, Chinchilli VM, Martinez FD, Strunk RC, Szefler SJ, Zeiger RS, Bacharier LB, Bloomberg GR, Covar RA, Guilbert TW, Heldt G, Larsen G, Mellon MH, Morgan WJ, Moss MH, Spahn JD, Taussig LM. Long-term comparison of 3 controller regimens for mild-moderate persistent childhood asthma: the Pediatric Asthma Controller Trial. J Allergy Clin Immunol 2007;119(1):64-72.

322. Stelmach I, Grzelewski T, Bobrowska-Korzeniowska M, Stelmach P, Kuna P. A randomized, double-blind trial of the effect of anti-asthma treatment on lung function in children with asthma. Pulm Pharmacol Ther 2007;20(6):691-700.

323. O'Byrne PM, Barnes PJ, Rodriguez-Roisin R, Runnerstrom E, Sandstrom T, Svensson K, Tattersfield A. Low dose inhaled budesonide and formoterol in mild persistent asthma: the OPTIMA randomized trial. Am J Respir Crit Care Med 2001;164(8 Pt 1):1392-7.

324. Miraglia del GM, Piacentini GL, Capasso M, Capristo C, Maiello N, Boner AL, Capristo AF. Formoterol, montelukast, and budesonide in asthmatic children: effect on lung function and exhaled nitric oxide. Respir Med 2007;101(8):1809-13.

325. Peters SP, Anthonisen N, Castro M, Holbrook JT, Irvin CG, Smith LJ, Wise RA. Randomized comparison of strategies for reducing treatment in mild persistent asthma. N Engl J Med 2007;356(20):2027-39.

326. Stempel DA, Riedel AA, Carranza R, Jr. Resource utilization with fluticasone propionate and salmeterol in a single inhaler compared with other controller therapies in children with asthma. Curr Med Res Opin 2006;22(3):463-70.

© äzq 2009

327. O'Byrne PM, Bisgaard H, Godard PP, Pistolesi M, Palmqvist M, Zhu Y, Ekstrom T, Bateman ED. Budesonide/formoterol combination therapy as both maintenance and reliever medication in asthma. Am J Respir Crit Care Med 2005;171(2):129-36.

328. Verberne AA, Frost C, Duiverman EJ, Grol MH, Kerrebijn KF. Addition of salmeterol versus doubling the dose of beclomethasone in children with asthma. The Dutch Asthma Study Group. Am J Respir Crit Care Med 1998;158(1):213-9.

329. Gappa M, Zachgo W, von BA, Kamin W, Stern-Strater C, Steinkamp G. Add-on salmeterol compared to double dose fluticasone in pediatric asthma: a double-blind, randomized trial (VIAPAED). Pediatr Pulmonol 2009;44(11):1132-42.

330. Bisgaard H, Le RP, Bjamer D, Dymek A, Vermeulen JH, Hultquist C. Budesonide/formoterol maintenance plus reliever therapy: a new strategy in pediatric asthma. Chest 2006;130(6):1733-43.

331. Russell G, Williams DA, Weller P, Price JF. Salmeterol xinafoate in children on high dose inhaled steroids. Ann Allergy Asthma Immunol 1995;75(5):423-8.

332. de Blic J, Ogorodova L, Klink R, Sidorenko I, Valiulis A, Hofman J, Bennedbaek O, Anderton S, Attali V, Desfougeres JL, Poterre M. Salmeterol/fluticasone propionate vs. double dose fluticasone propionate on lung function and asthma control in children. Pediatr Allergy Immunol 2009;20(8):763-71.

333. van Adelsberg J, Moy J, Wei LX, Tozzi CA, Knorr B, Reiss TF. Safety, tolerability, and exploratory efficacy of montelukast in 6- to 24-month-old patients with asthma. Curr Med Res Opin 2005;21(6):971-9.

334. Knorr B, Maganti L, Ramakrishnan R, Tozzi CA, Migoya E, Kearns G. Pharmacokinetics and safety of montelukast in children aged 3 to 6 months. J Clin Pharmacol 2006;46(6):620-7.

335. Bisgaard H, Zielen S, Garcia-Garcia ML, Johnston SL, Gilles L, Menten J, Tozzi CA, Polos P. Montelukast reduces asthma exacerbations in 2- to 5-year-old children with intermittent asthma. Am J Respir Crit Care Med 2005;171(4):315-22.

336. Robertson CF, Price D, Henry R, Mellis C, Glasgow N, Fitzgerald D, Lee AJ, Turner J, Sant M. Short-course montelukast for intermittent asthma in children: a randomized controlled trial. Am J Respir Crit Care Med 2007;175(4):323-9.

337. Straub DA, Minocchieri S, Moeller A, Hamacher J, Wildhaber JH. The effect of montelukast on exhaled nitric oxide and lung function in asthmatic children 2 to 5 years old. Chest 2005;127(2):509-14.

338. Hakim F, Vilozni D, Adler A, Livnat G, Tal A, Bentur L. The effect of montelukast on bronchial hyperreactivity in preschool children. Chest 2007;131(1):180-6.

339. Lex C, Zacharasiewicz A, Payne DN, Wilson NM, Nicholson AG, Kharitonov SA, Barnes PJ, Bush A. Exhaled breath condensate cysteinyl leukotrienes and airway remodeling in childhood asthma: a pilot study. Respir Res 2006;7:63.

340. Amirav I. Real-life effectiveness of Singulair (montelukast) in 506 children with mild to moderate asthma. Isr Med Assoc J 2008;10(4):287-91.

© äzq 2009

341. Dachverband der dt.spr. osteologischen Fachgesellschaften (DVO). DVO-Leitlinie 2009 zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose. 2009 [cited: 2009 Okt 13]. Available from: http://www.dv-osteologie.org/dvo_leitlinien/dvo-leitlinie-2009

342. Bousquet J, Cabrera P, Berkman N, Buhl R, Holgate S, Wenzel S, Fox H, Hedgecock S, Blogg M, Cioppa GD. The effect of treatment with omalizumab, an anti-IgE antibody, on asthma exacerbations and emergency medical visits in patients with severe persistent asthma. Allergy 2005;60(3):302-8.

343. Bousquet J, Rabe K, Humbert M, Chung KF, Berger W, Fox H, Ayre G, Chen H, Thomas K, Blogg M, Holgate S. Predicting and evaluating response to omalizumab in patients with severe allergic asthma. Respir Med 2007;101(7):1483-92.

344. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Omalizumab vom 20. Dezember 2007. Dtsch Arztebl 2008;105(20):A-1084-6.

345. Cox L, Platts-Mills TA, Finegold I, Schwartz LB, Simons FE, Wallace DV. American Academy of Allergy, Asthma & Immunology/American College of Allergy, Asthma and Immunology Joint Task Force Report on omalizumab-associated anaphylaxis. J Allergy Clin Immunol 2007;120(6):1373-7.

346. Limb SL, Starke PR, Lee CE, Chowdhury BA. Delayed onset and protracted progression of anaphylaxis after omalizumab administration in patients with asthma. J Allergy Clin Immunol 2007;120(6):1378-81.

347. Cooper PJ, Ayre G, Martin C, Rizzo JA, Ponte EV, Cruz AA. Geohelminth infections: a review of the role of IgE and assessment of potential risks of anti-IgE treatment. Allergy 2008;63(4):409-17.

348. Cruz AA, Lima F, Sarinho E, Ayre G, Martin C, Fox H, Cooper PJ. Safety of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in allergic patients at risk of geohelminth infection. Clin Exp Allergy 2007;37(2):197-207.

349. Brenner M, Berkowitz R, Marshall N, Strunk RC. Need for theophylline in severe steroid-requiring asthmatics. Clin Allergy 1988;18(2):143-50.

350. Nassif EG, Weinberger M, Thompson R, Huntley W. The value of maintenance theophylline in steroid-dependent asthma. N Engl J Med 1981;304(2):71-5.

351. Westby M, Benson M, Gibson P. Anticholinergic agents for chronic asthma in adults. Cochrane Database Syst Rev 2004;(3):CD003269.

352. Szefler SJ, Nelson HS. Alternative agents for anti-inflammatory treatment of asthma. J Allergy Clin Immunol 1998;102(4 Pt 2):S23-S35.

353. van der Wouden JC, Uijen JH, Bernsen RM, Tasche MJ, de Jongste JC, Ducharme F. Inhaled sodium cromoglycate for asthma in children. Cochrane Database Syst Rev 2008;(4):CD002173.

354. Bateman ED, Jacques L, Goldfrad C, Atienza T, Mihaescu T, Duggan M. Asthma control can be maintained when fluticasone propionate/salmeterol in a single inhaler is stepped down. J Allergy Clin Immunol 2006;117(3):563-70.

© äzq 2009

355. Lemanske RF, Jr., Sorkness CA, Mauger EA, Lazarus SC, Boushey HA, Fahy JV, Drazen JM, Chinchilli VM, Craig T, Fish JE, Ford JG, Israel E, Kraft M, Martin RJ, Nachman SA, Peters SP, Spahn JD, Szefler SJ. Inhaled corticosteroid reduction and elimination in patients with persistent asthma receiving salmeterol: a randomized controlled trial. JAMA 2001;285(20):2594-603.

356. Buhl R, Creemers JP, Vondra V, Martelli NA, Naya IP, Ekstrom T. Once-daily budesonide/formoterol in a single inhaler in adults with moderate persistent asthma. Respir Med 2003;97(4):323-30.

357. Fitzgerald JM, Boulet LP, Follows RM. The CONCEPT trial: a 1-year, multicenter, randomized,double-blind, double-dummy comparison of a stable dosing regimen of salmeterol/fluticasone propionate with an adjustable maintenance dosing regimen of formoterol/budesonide in adults with persistent asthma. Clin Ther 2005;27(4):393-406.

358. Harrison TW, Oborne J, Newton S, Tattersfield AE. Doubling the dose of inhaled corticosteroid to prevent asthma exacerbations: randomised controlled trial. Lancet 2004;363(9405):271-5.

359. Humbert M, Andersson TL, Buhl R. Budesonide/formoterol for maintenance and reliever therapy in the management of moderate to severe asthma. Allergy 2008;63(12):1567-80.

360. Reddel HK, Jenkins CR, Marks GB, Ware SI, Xuan W, Salome CM, Badcock CA, Woolcock AJ. Optimal asthma control, starting with high doses of inhaled budesonide. Eur Respir J 2000;16(2):226-35.

361. ten Brinke A, Sterk PJ, Masclee AA, Spinhoven P, Schmidt JT, Zwinderman AH, Rabe KF, Bel EH. Risk factors of frequent exacerbations in difficult-to-treat asthma. Eur Respir J 2005;26(5):812-8.

362. Weiler JM, Bonini S, Coifman R, Craig T, Delgado L, Capao-Filipe M, Passali D, Randolph C, Storms W. American Academy of Allergy, Asthma & Immunology Work Group report: exercise-induced asthma. J Allergy Clin Immunol 2007;119(6):1349-58.

363. Godfrey S, Bar-Yishay E. Exercised-induced asthma revisited. Respir Med 1993;87(5):331-44.

364. Palmqvist M, Persson G, Lazer L, Rosenborg J, Larsson P, Lotvall J. Inhaled dry-powder formoterol and salmeterol in asthmatic patients: onset of action, duration of effect and potency. Eur Respir J 1997;10(11):2484-9.

365. Ferrari M, Segattini C, Zanon R, Bertaiola M, Balestreri F, Brotto E, Lo C, V. Comparison of the protective effect of formoterol and of salmeterol against exercise-induced bronchospasm when given immediately before a cycloergometric test. Respiration 2002;69(6):509-12.

366. Newnham DM, Ingram CG, Earnshaw J, Palmer JB, Dhillon DP. Salmeterol provides prolonged protection against exercise-induced bronchoconstriction in a majority of subjects with mild, stable asthma. Respir Med 1993;87(6):439-44.

367. Richter K, Janicki S, Jorres RA, Magnussen H. Acute protection against exercise-induced bronchoconstriction by formoterol, salmeterol and terbutaline. Eur Respir J 2002;19(5):865-71.

368. Shapiro GS, Yegen U, Xiang J, Kottakis J, Della CG. A randomized, double-blind, single-dose, crossover clinical trial of the onset and duration of protection from exercise-induced bronchoconstriction by formoterol and albuterol. Clin Ther 2002;24(12):2077-87.

© äzq 2009

369. Mastalerz L, Gawlewicz-Mroczka A, Nizankowska E, Cmiel A, Szczeklik A. Protection against exercise-induced bronchoconstriction by montelukast in aspirin-sensitive and aspirin-tolerant patients with asthma. Clin Exp Allergy 2002;32(9):1360-5.

370. Moraes TJ, Selvadurai H. Management of exercise-induced bronchospasm in children: the role of leukotriene antagonists. Treat Respir Med 2004;3(1):9-15.

371. Steinshamn S, Sandsund M, Sue-Chu M, Bjermer L. Effects of montelukast on physical performance and exercise economy in adult asthmatics with exercise-induced bronchoconstriction. Scand J Med Sci Sports 2002;12(4):211-7.

372. Spooner CH, Spooner GR, Rowe BH. Mast-cell stabilising agents to prevent exercise-induced bronchoconstriction. Cochrane Database Syst Rev 2003;(4):CD002307.

373. de Bisschop C, Guenard H, Desnot P, Vergeret J. Reduction of exercise-induced asthma in children by short, repeated warm ups. Br J Sports Med 1999;33(2):100-4.

374. World Anti-Doping Agency. Webseite der World Anti-Doping Agency. 2008 [cited: 2008 Dez 09]. Available from: http://www.wada-ama.org/

375. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Allergen immunotherapy for asthma (Cochrane Review). Cochrane Database Syst Rev 2003;(4):CD001186.

376. Ameal A, Vega-Chicote JM, Fernandez S, Miranda A, Carmona MJ, Rondon MC, Reina E, Garcia-Gonzalez JJ. Double-blind and placebo-controlled study to assess efficacy and safety of a modified allergen extract of Dermatophagoides pteronyssinus in allergic asthma. Allergy 2005;60(9):1178-83.

377. Arvidsson MB, Lowhagen O, Rak S. Allergen specific immunotherapy attenuates early and late phase reactions in lower airways of birch pollen asthmatic patients: a double blind placebo-controlled study. Allergy 2004;59(1):74-80.

378. Garcia-Robaina JC, Sanchez I, de la TF, Fernandez-Caldas E, Casanovas M. Successful management of mite-allergic asthma with modified extracts of Dermatophagoides pteronyssinus and Dermatophagoides farinae in a double-blind, placebo-controlled study. J Allergy Clin Immunol 2006;118(5):1026-32.

379. Roberts G, Hurley C, Turcanu V, Lack G. Grass pollen immunotherapy as an effective therapy for childhood seasonal allergic asthma. J Allergy Clin Immunol 2006;117(2):263-8.

380. Kleine-Tebbe J, Bufe A, Ebner C, Eigenmann P, Friedrichs F, Fuchs T, Huttegger I, Jung K, Klimek L, Kopp M, Lässig W, Merk H, Niggemann B, Rabe U, Saloga J, Schmid-Grendelmeier P, Sitter H, Virchow JC, Wagenmann M, Wedi B, Worm M. Die spezifische Immuntherapie (Hyposensibilisierung) bei IgE-vermittelten allergischen Erkrankungen. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAI), des Ärzteverbandes Deutscher Allergologen (ÄDA), der Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin (GPA), der Österreichischen Gesellschaft für Allergologie und Immunologie (ÖGAI) und der Schweizerischen Gesellschaft für Allergologie und Immunologie (SGAI). Allergo J 2009;18:508-37.

381. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). Stellungnahme der AkdÄ zur allergenspezifischen Immuntherapie. Dtsch Arztebl 2007;104(48):A-3355-57.

382. Bousquet J. Specific immunotherapy in asthma. Allergy 1999;54 Suppl 56:37-8.

© äzq 2009

383. Bousquet J, Michel FB, Malling HJ. Is allergen immunotherapy effective in asthma? A meta-analysis of randomized clinical trials. Am J Respir Crit Care Med 1995;152(5 Pt 1):1737-8.

384. Bousquet J, Michel FB. Safety considerations in assessing the role of immunotherapy in allergic disorders. Drug Saf 1994;10(1):5-17.

385. Hejjaoui A, Dhivert H, Michel FB, Bousquet J. Immunotherapy with a standardized Dermatophagoides pteronyssinus extract. IV. Systemic reactions according to the immunotherapy schedule. J Allergy Clin Immunol 1990;85(2):473-9.

386. Calamita Z, Saconato H, Pela AB, Atallah AN. Efficacy of sublingual immunotherapy in asthma: systematic review of randomized-clinical trials using the Cochrane Collaboration method. Allergy 2006;61(10):1162-72.

387. Pham-Thi N, Scheinmann P, Fadel R, Combebias A, Andre C. Assessment of sublingual immunotherapy efficacy in children with house dust mite-induced allergic asthma optimally controlled by pharmacologic treatment and mite-avoidance measures. Pediatr Allergy Immunol 2007;18(1):47-57.

388. Niu CK, Chen WY, Huang JL, Lue KH, Wang JY. Efficacy of sublingual immunotherapy with high-dose mite extracts in asthma: a multi-center, double-blind, randomized, and placebo-controlled study in Taiwan. Respir Med 2006;100(8):1374-83.

389. Lue KH, Lin YH, Sun HL, Lu KH, Hsieh JC, Chou MC. Clinical and immunologic effects of sublingual immunotherapy in asthmatic children sensitized to mites: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. Pediatr Allergy Immunol 2006;17(6):408-15.

390. Kleine-Tebbe J, Fuchs T, Klimek L, Kühr J, Kunkel G, Lepp U, Niggemann B, Rakoski J, Renz H, Saloga J, Simon J. Spezifische Immuntherapie bei IgE-vermittelten allergischen Atemwegserkrankungen. Dtsch Arztebl 2007;100:A-334-9.

391. Kircher W. Arzneiformen richtig anwenden. Stuttgart: Dt. Apotheker Verl.; 2007.

392. Leach CL, Davidson PJ, Boudreau RJ. Improved airway targeting with the CFC-free HFA-beclomethasone metered-dose inhaler compared with CFC-beclomethasone. Eur Respir J 1998;12(6):1346-53.

393. Salzman GA, Pyszczynski DR. Oropharyngeal candidiasis in patients treated with beclomethasone dipropionate delivered by metered-dose inhaler alone and with Aerochamber. J Allergy Clin Immunol 1988;81(2):424-8.

394. Voshaar T, App EM, Berdel D, Buhl R, Fischer J, Gessler T, Haidl P, Heyder J, Köhler D, Kohlhaufl M, Lehr CM, Lindemann H, Matthys H, Meyer T, Olschewski H, Paul KD, Rabe K, Raschke F, Scheuch G, Schmehl T, Schultze-Werninghaus G, Ukena D, Worth H. Empfehlungen für die Auswahl von Inhalationssystemen zur Medikamentenverabreichung. Pneumologie 2001;55(12):579-86.

395. Wildhaber JH, Dore ND, Wilson JM, Devadason SG, LeSouef PN. Inhalation therapy in asthma: nebulizer or pressurized metered-dose inhaler with holding chamber? In vivo comparison of lung deposition in children. J Pediatr 1999;135(1):28-33.

396. Nikander K, Turpeinen M, Wollmer P. The conventional ultrasonic nebulizer proved inefficient in nebulizing a suspension. J Aerosol Med 1999;12(2):47-53.

397. Rau JL. The inhalation of drugs: advantages and problems. Respir Care 2005;50(3):367-82.

© äzq 2009

398. Dahlbäck M. Behavior of nebulizing solutions and suspensions. J Aerosol Med 1994;7(Suppl 1):S13-S18.

399. Schueepp KG, Devadason SG, Roller C, Minocchieri S, Moeller A, Hamacher J, Wildhaber JH. Aerosol delivery of nebulised budesonide in young children with asthma. Respir Med 2009;In Druck.

400. Cates CJ, Crilly JA, Rowe BH. Holding chambers (spacers) versus nebulisers for beta-agonist treatment of acute asthma. Cochrane Database Syst Rev 2006;(2):CD000052.

401. Kelly HW. Pharmaceutical characteristics that influence the clinical efficacy of inhaled corticosteroids. Ann Allergy Asthma Immunol 2003;91(4):326-34.

402. Rote Liste Service GmbH. Fachinformationsverzeichnis Deutschland (Fachinfo-Service) einschließlich EU-Zulassungen. 2008 [cited: 2008 Okt 30]. Available from: http://www.fachinfo.de/

403. Bundesapothekerkammer (BAK). Leitlinie zur Qualitätssicherung. Information und Beratung des Patienten zur richtigen Anwendung von Darreichungsformen. 2008 [cited: 2008 Okt 30]. Available from: http://www.abda.de/fileadmin/pdf/Leitlinien/LL_Info_und_Beratung_Darreichungsformen.pdf

404. Giraud V, Roche N. Misuse of corticosteroid metered-dose inhaler is associated with decreased asthma stability. Eur Respir J 2002;19(2):246-51.

405. Crompton GK, Barnes PJ, Broeders M, Corrigan C, Corbetta L, Dekhuijzen R, Dubus JC, Magnan A, Massone F, Sanchis J, Viejo JL, Voshaar T. The need to improve inhalation technique in Europe: a report from the Aerosol Drug Management Improvement Team. Respir Med 2006;100(9):1479-94.

406. Cochrane MG, Bala MV, Downs KE, Mauskopf J, Ben-Joseph RH. Inhaled corticosteroids for asthma therapy: patient compliance, devices, and inhalation technique. Chest 2000;117(2):542-50.

407. Shrestha M, Parupia H, Andrews B, Kim SW, Martin MS, Park DI, Gee E. Metered-dose inhaler technique of patients in an urban ED: prevalence of incorrect technique and attempt at education. Am J Emerg Med 1996;14(4):380-4.

408. Molimard M, Raherison C, Lignot S, Depont F, Abouelfath A, Moore N. Assessment of handling of inhaler devices in real life: an observational study in 3811 patients in primary care. J Aerosol Med 2003;16(3):249-54.

409. Larsen JS, Hahn M, Ekholm B, Wick KA. Evaluation of conventional press-and-breathe metered-dose inhaler technique in 501 patients. J Asthma 1994;31(3):193-9.

410. Girodet PO, Raherison C, Abouelfath A, Lignot S, Depont F, Moore N, Molimard M. [Real-life use of inhaler devices for chronic obstructive pulmonary disease in primary care]. Therapie 2003;58(6):499-504.

411. Carrion VF, Maya MM, Fontana SI, Diaz LJ, Marin PJ. [Inhalation technique in patients with chronic respiratory diseases]. Arch Bronconeumol 2000;36(5):236-40.

412. Hämmerlein A, Müller U, Schulz M. Pharmacist-led intervention study to improve inhalation technique in asthma or COPD patients. J Eval Clin Pract 2011;17(1):61-70.

© äzq 2009

413. Erickson SR, Horton A, Kirking DM. Assessing metered-dose inhaler technique: comparison of observation vs. patient self-report. J Asthma 1998;35(7):575-83.

414. Osman LM. How do patients' views about medication affect their self-management in asthma? Patient Educ Couns 1997;32(1 Suppl):S43-S49.

415. Schulz M, Verheyen F, Muhlig S, Muller JM, Muhlbauer K, Knop-Schneickert E, Petermann F, Bergmann KC. Pharmaceutical care services for asthma patients: a controlled intervention study. J Clin Pharmacol 2001;41(6):668-76.

416. Petkova VB. Pharmaceutical care for asthma patients: a community pharmacy-based pilot project. Allergy Asthma Proc 2008;29(1):55-61.

417. Mehuys E, Van BL, De BL, Van T, I, Annemans L, Remon JP, Brusselle G. Effectiveness of pharmacist intervention for asthma control improvement. Eur Respir J 2008;31(4):790-9.

418. Mangiapane S, Schulz M, Muhlig S, Ihle P, Schubert I, Waldmann HC. Community pharmacy-based pharmaceutical care for asthma patients. Ann Pharmacother 2005;39(11):1817-22.

419. Herborg H, Soendergaard B, Froekjaer B, Fonnesbaek L, Jorgensen T, Hepler CD, Grainger-Rousseau TJ, Ersboell BK. Improving drug therapy for patients with asthma--part 1: Patient outcomes. J Am Pharm Assoc (Wash) 2001;41(4):539-50.

420. Cordina M, McElnay JC, Hughes CM. Assessment of a community pharmacy-based program for patients with asthma. Pharmacotherapy 2001;21(10):1196-203.

421. Basheti IA, Reddel HK, Armour CL, Bosnic-Anticevich SZ. Improved asthma outcomes with a simple inhaler technique intervention by community pharmacists. J Allergy Clin Immunol 2007;119(6):1537-8.

422. Basheti IA, Reddel HK, Armour CL, Bosnic-Anticevich SZ. Counseling about turbuhaler technique: needs assessment and effective strategies for community pharmacists. Respir Care 2005;50(5):617-23.

423. Arbeitsgemeinschaft Asthmaschulung im Kindes- und Jugendalter (AGAS). Qualitätsmanagement in der Asthmaschulung von Kindern und Jugendlichen. 3rd ed. München: Zuckschwerdt; 2007.

424. Berufsverband der Kinder- und Jugendärzte, Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin (GPA), Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie (GPP), Arbeitsgemeinschaft Asthmaschulung im Kindes- und Jugendalter (AGAS), Deutsche Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin (DGKJ), Fachgesellschaft für Rehabilitation in der Kinder- und Jugendmedizin. Disease-Management-Programm für Asthma-bronchiale im Kindes- und Jugendalter. Eine gemeinsame Stellungnahme von Berufsverband der Kinder- und Jugendärzte e.V., Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin e.V., Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie e.V., Arbeitsgemeinschaft Asthmaschulung im Kindes- und Jugendalter e.V., Deutsche Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin e.V., Fachgesellschaft für Rehabilitation in der Kinder- und Jugendmedizin. 2002 [cited: 2008 Okt 21]. Available from: http://gpp.web.med.uni-muenchen.de/download/DMP-Broschuere.pdf

425. Schacher C, Dhein Y, Münks-Lederer C, Vollmer T, Worth H. Evaluation eines strukturierten ambulanten Schulungsprogramms für erwachsene Asthmatiker. Dtsch Med Wochenschr 2006;131(12):606-10.

© äzq 2009

426. Bartholomew LK, Gold RS, Parcel GS. Watch, Discover, Think, and Act: evaluation of computer-assisted instruction to improve asthma self-management in inner-city children. Patient Educ Couns 2000;39:269-80.

427. Morice AH, Wrench C. The role of the asthma nurse in treatment compliance and self-management following hospital admission. Respir Med 2001;95(11):851-6.

428. Clark NM, Feldman CH, Evans D, Levison MJ, Wasilewski Y, Mellins RB. The impact of health education on frequency and cost of health care use by low income children with asthma. J Allergy Clin Immunol 1986;78(1 Pt 1):108-15.

429. Marabini A, Brugnami G, Curradi F, Casciola G, Stopponi R, Pettinari L, Siracusa A. Short-term effectiveness of an asthma educational program: results of a randomized controlled trial. Respir Med 2002;96(12):993-8.

430. Thoonen BP, Schermer TR, van den Boom G, Molema J, Folgering H, Akkermans RP, Grol R, van Weel C, van Schayck CP. Self-management of asthma in general practice, asthma control and quality of life: a randomised controlled trial. Thorax 2003;58(1):30-6.

431. Allen RM, Jones MP, Oldenburg B. Randomised trial of an asthma self-management programme for adults. Thorax 1995;50(7):731-8.

432. Cote J, Cartier A, Robichaud P, Boutin H, Malo JL, Rouleau M, Fillion A, Lavallee M, Krusky M, Boulet LP. Influence on asthma morbidity of asthma education programs based on self-management plans following treatment optimization. Am J Respir Crit Care Med 1997;155(5):1509-14.

433. Cote J, Bowie DM, Robichaud P, Parent JG, Battisti L, Boulet LP. Evaluation of two different educational interventions for adult patients consulting with an acute asthma exacerbation. Am J Respir Crit Care Med 2001;163(6):1415-9.

434. Guevara JP, Wolf FM, Grum CM, Clark NM. Effects of educational interventions for self management of asthma in children and adolescents: systematic review and meta-analysis. BMJ 2003;326(7402):1308-9.

435. Shah S, Peat JK, Mazurski EJ, Wang H, Sindhusake D, Bruce C, Henry RL, Gibson PG. Effect of peer led programme for asthma education in adolescents: cluster randomised controlled trial. BMJ 2001;322(7286):583-5.

436. Perneger TV, Sudre P, Muntner P, Uldry C, Courteheuse C, Naef AF, Jacquemet S, Nicod L, Rochat T, Assal JP. Effect of patient education on self-management skills and health status in patients with asthma: a randomized trial. Am J Med 2002;113(1):7-14.

437. Wolf FM, Guevara JP, Grum CM. Educational interventions for asthma in children (Cochrane Review). Cochrane Database Syst Rev 2003;(1):CD000326.

438. Couturaud F, Proust A, Frachon I, Dewitte JD, Oger E, Quiot JJ, Leroyer C. Education and self-management: a one-year randomized trial in stable adult asthmatic patients. J Asthma 2002;39(6):493-500.

439. Cowie RL, Underwood MF, Little CB, Mitchell I, Spier S, Ford GT. Asthma in adolescents: a randomized, controlled trial of an asthma program for adolescents and young adults with severe asthma. Can Respir J 2002;9(4):253-9.

© äzq 2009

440. van Es SM, Nagelkerke AF, Colland VT, Scholten RJ, Bouter LM. An intervention programme using the ASE-model aimed at enhancing adherence in adolescents with asthma. Patient Educ Couns 2001;44(3):193-203.

441. Adams RJ, Boath K, Homan S, Campbell DA, Ruffin RE. A randomized trial of peak-flow and symptom-based action plans in adults with moderate-to-severe asthma. Respirology 2001;6(4):297-304.

442. Bussey-Smith KL, Rossen RD. A systematic review of randomized control trials evaluating the effectiveness of interactive computerized asthma patient education programs. Ann Allergy Asthma Immunol 2007;98(6):507-16.

443. Küver C, Beyer M, Gensichen J, Ludt S, Schmitz A, Szecsenyi J, Gerlach FM. Erhebung und Bewertung von Schulungsprogrammen für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2, Asthma und COPD, KHK, Hypertonie, Herzinsuffizienz und Brustkrebs in Deutschland. Z Arztl Fortbild Qualitatssich 2004;98(5):393-402.

444. Gibson PG, Powell H, Coughlan J, Wilson AJ, Abramson M, Haywood P, Bauman A, Hensley MJ, Walters EH. Self-management education and regular practitioner review for adults with asthma. Cochrane Database Syst Rev 2003;(1):CD001117.

445. Bhogal S, Zemek R, Ducharme FM. Written action plans for asthma in children. Cochrane Database Syst Rev 2006;3:CD005306.

446. Wesseldine LJ, McCarthy P, Silverman M. Structured discharge procedure for children admitted to hospital with acute asthma: a randomised controlled trial of nursing practice. Arch Dis Child 1999;80(2):110-4.

447. Ghosh CS, Ravindran P, Josh M. Reductions in hospital use from selfmanagement training for chronic asthmatics. Soc Sci Med 1998;46:1087-93.

448. Lahdensuo A, Haahtela T, Herrala J, Kava T, Kiviranta K, Kuusisto P, Peramaki E, Poussa T, Saarelainen S, Svahn T. Randomised comparison of guided self management and traditional treatment of asthma over one year. BMJ 1996;312(7033):748-52.

449. Gallefoss F, Bakke PS, Rsgaard PK. Quality of life assessment after patient education in a randomized controlled study on asthma and chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 1999;159(3):812-7.

450. Cote J, Cartier A, Robichaud P, Boutin H, Malo JL, Rouleau M, Boulet LP. Influence of asthma education on asthma severity, quality of life and environmental control. Can Respir J 2000;7(5):395-400.

451. Guendelman S, Meade K, Benson M, Chen YQ, Samuels S. Improving asthma outcomes and self-management behaviors of inner-city children: a randomized trial of the Health Buddy interactive device and an asthma diary. Arch Pediatr Adolesc Med 2002;156(2):114-20.

452. Gallefoss F, Bakke PS. Impact of patient education and self-management on morbidity in asthmatics and patients with chronic obstructive pulmonary disease. Respir Med 2000;94(3):279-87.

453. Madge P, McColl J, Paton J. Impact of a nurse-led home management training programme in children admitted to hospital with acute asthma: a randomised controlled study. Thorax 1997;52(3):223-8.

© äzq 2009

454. Ignacio-Garcia JM, Gonzalez-Santos P. Asthma self-management education program by home monitoring of peak expiratory flow. Am J Respir Crit Care Med 1995;151(2 Pt 1):353-9.

455. Moudgil H, Marshall T, Honeybourne D. Asthma education and quality of life in the community: a randomised controlled study to evaluate the impact on white European and Indian subcontinent ethnic groups from socioeconomically deprived areas in Birmingham, UK. Thorax 2000;55(3):177-83.

456. Osman LM, Calder C, Godden DJ, Friend JA, McKenzie L, Legge JS, Douglas JG. A randomised trial of self-management planning for adult patients admitted to hospital with acute asthma. Thorax 2002;57(10):869-74.

457. George MR, O'Dowd LC, Martin I, Lindell KO, Whitney F, Jones M, Ramondo T, Walsh L, Grissinger J, Hansen-Flaschen J, Panettieri RA, Jr. A comprehensive educational program improves clinical outcome measures in inner-city patients with asthma. Arch Intern Med 1999;159(15):1710-6.

458. de Vries U. Asthma-Patientenschulung im Rahmen ambulanter und stationärer Rehabilitation. Regensburg: Roderer; 2004.

459. Deutsche Atemwegsliga. Nationales Ambulantes Schulungsprogramm für erwachsene Asthmatiker (NASA). 2005 [cited: 2008 Dez 02]. Available from: http://www.atemwegsliga.de/asthma.php

460. Dhein Y, Barczok M, Breyer GO, Hellmann A, Oblinger P, Weber M, Gaus W, Bulenda D. Evaluation eines modularen, ambulanten Schulungsprogrammes für erwachsene Asthmatiker bei niedergelassenen Fachärzten -Ergebnisse einer kontrollierten, randomisierten, multizentrischen Studie. Z Arztl Fortbild Qualitatssich 2006;100(6):431-9.

461. Worth H, Meyer A, Folgering H, Kirsten D, Lecheler J, Magnussen H, Pleyer K, Schmidt S, Schmitz M, Taube K, Wettengel R. Empfehlungen der Deutschen Atemwegsliga zum Sport und körperlichen Training bei Patienten mit obstruktiven Atemwegserkrankungen. Pneumologie 2000;54(2):61-7.

462. Ram FS, Robinson SM, Black PN, Picot J. Physical training for asthma. Cochrane Database Syst Rev 2005;(4):CD001116.

463. Welsh L, Kemp JG, Roberts RG. Effects of physical conditioning on children and adolescents with asthma. Sports Med 2005;35(2):127-41.

464. Jaeschke R, Platen P, Schüle K. Körperliches Training in der Bewegungstherapie bei Kindern mit Asthma bronchiale. B G 2007;23(1):19-26.

465. Fanelli A, Cabral AL, Neder JA, Martins MA, Carvalho CR. Exercise training on disease control and quality of life in asthmatic children. Med Sci Sports Exerc 2007;39(9):1474-80.

466. Basaran S, Guler-Uysal F, Ergen N, Seydaoglu G, Bingol-Karakoc G, Ufuk AD. Effects of physical exercise on quality of life, exercise capacity and pulmonary function in children with asthma. J Rehabil Med 2006;38(2):130-5.

467. Ehrenberg H. Krankengymnastik (Physiotherapie) der obstruktiven Atemwegskrankheiten. Prax Klin Pneumol 1987;41(Sonderheft 1):571-2.

© äzq 2009

468. Weise S, Kardos P, Pfeiffer-Kascha D, Worth H, Deutsche Atemwegsliga. Empfehlungen zur physiotherapeutischen Atemtherapie. München: Dustri-Verl. Feistle; 2008. (Empfehlungen der Deutschen Atemwegsliga; 2008).

469. Thomas M, McKinley RK, Freeman E, Foy C, Prodger P, Price D. Breathing retraining for dysfunctional breathing in asthma: a randomised controlled trial. Thorax 2003;58(2):110-5.

470. Holloway EA, West RJ. Integrated breathing and relaxation training (the Papworth method) for adults with asthma in primary care: a randomised controlled trial. Thorax 2007;62(12):1039-42.

471. Holloway E, Ram FS. Breathing exercises for asthma. Cochrane Database Syst Rev 2004;(1):CD001277.

472. Cowie RL, Conley DP, Underwood MF, Reader PG. A randomised controlled trial of the Buteyko technique as an adjunct to conventional management of asthma. Respir Med 2008;102(5):726-32.

473. Slader CA, Reddel HK, Spencer LM, Belousova EG, Armour CL, Bosnic-Anticevich SZ, Thien FC, Jenkins CR. Double blind randomised controlled trial of two different breathing techniques in the management of asthma. Thorax 2006;61(8):651-6.

474. Göhl O, Pleyer K, Biberger G, Taube K, Müller C, Worth H. Empfehlungen zur Planung und Durchführung des körperlichen Trainings im Lungensport. Pneumologie 2006;60(11):716-23.

475. Cooper S, Oborne J, Newton S, Harrison V, Thompson CJ, Lewis S, Tattersfield A. Effect of two breathing exercises (Buteyko and pranayama) in asthma: a randomised controlled trial. Thorax 2003;58(8):674-9.

476. McHugh P, Aitcheson F, Duncan B, Houghton F. Buteyko Breathing Technique for asthma: an effective intervention. N Z Med J 2003;116(1187):U710.

477. Bowler SD, Green A, Mitchell CA. Buteyko breathing techniques in asthma: a blinded randomised controlled trial. Med J Aust 1998;169(11-12):575-8.

478. Opat AJ, Cohen MM, Bailey MJ, Abramson MJ. A clinical trial of the Buteyko Breathing Technique in asthma as taught by a video. J Asthma 2000;37(7):557-64.

479. Piipari R, Jaakkola JJ, Jaakkola N, Jaakkola MS. Smoking and asthma in adults. Eur Respir J 2004;24(5):734-9.

480. Godtfredsen NS, Lange P, Prescott E, Osler M, Vestbo J. Changes in smoking habits and risk of asthma: a longitudinal population based study. Eur Respir J 2001;18(3):549-54.

481. Gilliland FD, Islam T, Berhane K, Gauderman WJ, McConnell R, Avol E, Peters JM. Regular smoking and asthma incidence in adolescents. Am J Respir Crit Care Med 2006;174(10):1094-100.

482. Genuneit J, Weinmayr G, Radon K, Dressel H, Windstetter D, Rzehak P, Vogelberg C, Leupold W, Nowak D, von Mutius E, Weiland SK. Smoking and the incidence of asthma during adolescence: results of a large cohort study in Germany. Thorax 2006;61(7):572-8.

483. Thomson NC, Chaudhuri R, Livingston E. Asthma and cigarette smoking. Eur Respir J 2004;24(5):822-33.

© äzq 2009

484. Siroux V, Pin I, Oryszczyn MP, Le MN, Kauffmann F. Relationships of active smoking to asthma and asthma severity in the EGEA study. Epidemiological study on the Genetics and Environment of Asthma. Eur Respir J 2000;15(3):470-7.

485. Gallefoss F, Bakke PS. Does smoking affect the outcome of patient education and self-management in asthmatics? Patient Educ Couns 2003;49(1):91-7.

486. Althuis MD, Sexton M, Prybylski D. Cigarette smoking and asthma symptom severity among adult asthmatics. J Asthma 1999;36(3):257-64.

487. Chaudhuri R, McSharry C, McCoard A, Livingston E, Hothersall E, Spears M, Lafferty J, Thomson NC. Role of symptoms and lung function in determining asthma control in smokers with asthma. Allergy 2008;63(1):132-5.

488. Apostol GG, Jacobs DR, Jr., Tsai AW, Crow RS, Williams OD, Townsend MC, Beckett WS. Early life factors contribute to the decrease in lung function between ages 18 and 40: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults study. Am J Respir Crit Care Med 2002;166(2):166-72.

489. Tomlinson JE, McMahon AD, Chaudhuri R, Thompson JM, Wood SF, Thomson NC. Efficacy of low and high dose inhaled corticosteroid in smokers versus non-smokers with mild asthma. Thorax 2005;60(4):282-7.

490. Lazarus SC, Chinchilli VM, Rollings NJ, Boushey HA, Cherniack R, Craig TJ, Deykin A, DiMango E, Fish JE, Ford JG, Israel E, Kiley J, Kraft M, Lemanske RF, Jr., Leone FT, Martin RJ, Pesola GR, Peters SP, Sorkness CA, Szefler SJ, Wechsler ME, Fahy JV. Smoking affects response to inhaled corticosteroids or leukotriene receptor antagonists in asthma. Am J Respir Crit Care Med 2007;175(8):783-90.

491. Chalmers GW, Macleod KJ, Little SA, Thomson LJ, McSharry CP, Thomson NC. Influence of cigarette smoking on inhaled corticosteroid treatment in mild asthma. Thorax 2002;57(3):226-30.

492. Chaudhuri R, Livingston E, McMahon AD, Thomson L, Borland W, Thomson NC. Cigarette smoking impairs the therapeutic response to oral corticosteroids in chronic asthma. Am J Respir Crit Care Med 2003;168(11):1308-11.

493. Nathell L. Effects on sick leave of an inpatient rehabilitation programme for asthmatics in a randomized trial. Scand J Public Health 2005;33(1):57-64.

494. Chaudhuri R, Livingston E, McMahon AD, Lafferty J, Fraser I, Spears M, McSharry CP, Thomson NC. Effects of smoking cessation on lung function and airway inflammation in smokers with asthma. Am J Respir Crit Care Med 2006;174(2):127-33.

495. Tonnesen P, Pisinger C, Hvidberg S, Wennike P, Bremann L, Westin A, Thomsen C, Nilsson F. Effects of smoking cessation and reduction in asthmatics. Nicotine Tob Res 2005;7(1):139-48.

496. Fennerty AG, Banks J, Ebden P, Bevan C. The effect of cigarette withdrawal on asthmatics who smoke. Eur J Respir Dis 1987;71(5):395-9.

497. Mannino DM, Homa DM, Redd SC. Involuntary smoking and asthma severity in children: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. Chest 2002;122(2):409-15.

© äzq 2009

498. Eisner MD. Environmental tobacco smoke exposure and pulmonary function among adults in NHANES III: impact on the general population and adults with current asthma. Environ Health Perspect 2002;110(8):765-70.

499. Eisner MD, Klein J, Hammond SK, Koren G, Lactao G, Iribarren C. Directly measured second hand smoke exposure and asthma health outcomes. Thorax 2005;60(10):814-21.

500. Ehrlich R, Jordaan E, Du TD, Potter P, Volmink J, Zwarenstein M, Weinberg E. Household smoking and bronchial hyperresponsiveness in children with asthma. J Asthma 2001;38(3):239-51.

501. Strachan DP, Cook DG. Health effects of passive smoking. 6. Parental smoking and childhood asthma: longitudinal and case-control studies. Thorax 1998;53(3):204-12.

502. Schwartz J, Timonen KL, Pekkanen J. Respiratory effects of environmental tobacco smoke in a panel study of asthmatic and symptomatic children. Am J Respir Crit Care Med 2000;161(3 Pt 1):802-6.

503. Noonan CW, Ward TJ. Environmental tobacco smoke, woodstove heating and risk of asthma symptoms. J Asthma 2007;44(9):735-8.

504. Morkjaroenpong V, Rand CS, Butz AM, Huss K, Eggleston P, Malveaux FJ, Bartlett SJ. Environmental tobacco smoke exposure and nocturnal symptoms among inner-city children with asthma. J Allergy Clin Immunol 2002;110(1):147-53.

505. Cook DG, Strachan DP. Health effects of passive smoking. 3. Parental smoking and prevalence of respiratory symptoms and asthma in school age children. Thorax 1997;52(12):1081-94.

506. Chilmonczyk BA, Salmun LM, Megathlin KN, Neveux LM, Palomaki GE, Knight GJ, Pulkkinen AJ, Haddow JE. Association between exposure to environmental tobacco smoke and exacerbations of asthma in children. N Engl J Med 1993;328(23):1665-9.

507. Murray AB, Morrison BJ. The decrease in severity of asthma in children of parents who smoke since the parents have been exposing them to less cigarette smoke. J Allergy Clin Immunol 1993;91(1 Pt 1):102-10.

508. Wilson SR, Yamada EG, Sudhakar R, Roberto L, Mannino D, Mejia C, Huss N. A controlled trial of an environmental tobacco smoke reduction intervention in low-income children with asthma. Chest 2001;120(5):1709-22.

509. Wagena EJ, van der Meer RM, Ostelo RJ, Jacobs JE, van Schayck CP. The efficacy of smoking cessation strategies in people with chronic obstructive pulmonary disease: results from a systematic review. Respir Med 2004;98(9):805-15.

510. Deutsche Gesellschaft für Suchtforschung und Suchttherapie (DG-Sucht), Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN). Tabakbedingte Störungen - "Leitlinie Tabakentwöhnung". AWMF-Leitlinien-Register 076/006. Düsseldorf: 2004 [cited: 2008 Dez 02]. Available from: http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/ll/076-006.htm

511. Anderson JE, Jorenby DE, Scott WJ, Fiore MC. Treating tobacco use and dependence: an evidence-based clinical practice guideline for tobacco cessation. Chest 2002;121(3):932-41.

512. West R, McNeill A, Raw M. Smoking cessation guidelines for health professionals: an update. Health Education Authority. Thorax 2000;55(12):987-99.

© äzq 2009

513. The Tobacco Use and Dependence Clinical Practice Guideline Panel, Staff, and Consortium Representatives. A clinical practice guideline for treating tobacco use and dependence: A US Public Health Service report. JAMA 2000;283(24):3244-54.

514. Lancaster T, Stead LF. Self-help interventions for smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev 2005;(3):CD001118.

515. Stead LF, Perera R, Lancaster T. Telephone counselling for smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev 2006;3:CD002850.

516. Stead LF, Lancaster T. Group behaviour therapy programmes for smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev 2005;(2):CD001007.

517. Gorin SS, Heck JE. Meta-analysis of the efficacy of tobacco counseling by health care providers. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2004;13(12):2012-22.

518. Miller WR, Rollnick S. Motivational interviewing: Preparing people for change. New York: Guilford Pr.; 1991.

519. White AR, Rampes H, Campbell JL. Acupuncture and related interventions for smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev 2006;(1):CD000009.

520. Silagy C, Lancaster T, Stead L, Mant D, Fowler G. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev 2004;(3):CD000146.

521. Brunnhuber K, Cummings KM, Feit S, Sherman S, Woodcock J. Putting evidence into practice: Smoking cessation. 2007 [cited: 2008 Dez 02]. Available from: http://clinicalevidence.bmj.com/downloads/smoking-cessation.pdf

522. Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP, Altose MD, Bailey WC, Buist AS, Conway WA, Jr., Enright PL, Kanner RE, O'Hara P. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV1. The Lung Health Study. JAMA 1994;272(19):1497-505.

523. Murray RP, Connett JE, Rand CS, Pan W, Anthonisen NR. Persistence of the effect of the Lung Health Study (LHS) smoking intervention over eleven years. Prev Med 2002;35(4):314-9.

524. Hughes JR, Stead LF, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev 2007;(4):CD000031.

525. Wu P, Wilson K, Dimoulas P, Mills EJ. Effectiveness of smoking cessation therapies: a systematic review and meta-analysis. BMC Public Health 2006;6:300.

526. Cahill K, Stead LF, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev 2007;(1):CD006103.

527. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Varenicline for smoking cessation. 2007 [cited: 2008 Jan 31]. Available from: http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/TA123Guidance.pdf

528. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Varenicline (marketed as Chantix) Information. 2008 [cited: 2008 Okt 29]. Available from: http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/varenicline/default.htm

© äzq 2009

529. Deutsches Krebsforschungszentrum (dkfz), Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA). Anbieter von Raucherberatungen und Tabakentwöhnung. 2008 [cited: 2008 Okt 29]. Available from: http://www.anbieter-raucherberatung.de/

530. Thomas R, Perera R. School-based programmes for preventing smoking. Cochrane Database Syst Rev 2006;3:CD001293.

531. Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP). Tabakentwöhnung bei COPD. Pneumologie 2008;62:255-72.

532. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). Empfehlungen zur Therapie von Tabakabhängigkeit. Köln: AkdÄ; 2001. (Arzneiverordnung in der Praxis; 2001). Available from: http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/TE/Archiv/Tabakabhaengigkeit.pdf

533. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Fortbildungsprogramm "Frei von Tabak". Raucherberatung und Rauchertherapie in der Arztpraxis. 3rd ed. 2001. (Texte und Materialien der Bundesärztekammer zur Fortbildung und Weiterbildung; 7).

534. Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA), Bundesärztekammer (BÄK). Leitfaden zur Kurzintervention bei Raucherinnen und Rauchern. Rauchfrei! Köln: BZgA; 2006. Available from: http://www.bzga.de/botmed_31192000.html

535. Sandberg S, Jarvenpaa S, Penttinen A, Paton JY, McCann DC. Asthma exacerbations in children immediately following stressful life events: a Cox's hierarchical regression. Thorax 2004;59(12):1046-51.

536. Eisner MD, Katz PP, Lactao G, Iribarren C. Impact of depressive symptoms on adult asthma outcomes. Ann Allergy Asthma Immunol 2005;94(5):566-74.

537. ten Brinke A, Ouwerkerk ME, Zwinderman AH, Spinhoven P, Bel EH. Psychopathology in patients with severe asthma is associated with increased health care utilization. Am J Respir Crit Care Med 2001;163(5):1093-6.

538. Smith A, Krishnan JA, Bilderback A, Riekert KA, Rand CS, Bartlett SJ. Depressive symptoms and adherence to asthma therapy after hospital discharge. Chest 2006;130(4):1034-8.

539. Lavoie KL, Cartier A, Labrecque M, Bacon SL, Lemiere C, Malo JL, Lacoste G, Barone S, Verrier P, Ditto B. Are psychiatric disorders associated with worse asthma control and quality of life in asthma patients? Respirm Med 2005;99(10):1249-57.

540. Deshmukh VM, Toelle BG, Usherwood T, O'Grady B, Jenkins CR. Anxiety, panic and adult asthma: a cognitive-behavioral perspective. Respir Med 2007;101(2):194-202.

541. Sommaruga M, Spanevello A, Migliori GB, Neri M, Callegari S, Majani G. The effects of a cognitive behavioural intervention in asthmatic patients. Monaldi Arch Chest Dis 1995;50(5):398-402.

542. Lehrer PM, Karavidas MK, Lu SE, Feldman J, Kranitz L, Abraham S, Sanderson W, Reynolds R. Psychological treatment of comorbid asthma and panic disorder: a pilot study. J Anxiety Disord 2008;22(4):671-83.

543. Schwiersch M, Hartl K, Schultz K, Reinecker H. Häufigkeit psychischer Komorbiditäten in der stationären pneumologischen Rehabilitation und Indikationsstellung zu psychol. Beratung/Psychotherapie. Pneumologie 2006;60(8):474-9.

© äzq 2009

544. Kramer R, Meissner B, Schultze-Berndt A, Franz IW. Verlaufsstudie psychologischer Effekte in der stationären Rehabilitation (VESPER-Studie). Dtsch Med Wochenschr 2003;128(27):1470-4.

545. Nici L, Donner C, Wouters E, ZuWallack R, Ambrosino N, Bourbeau J, Carone M, Celli B, Engelen M, Fahy B, Garvey C, Goldstein R, Gosselink R, Lareau S, MacIntyre N, Maltais F, Morgan M, O'Donnell D, Prefault C, Reardon J, Rochester C, Schols A, Singh S, Troosters T. American Thoracic Society/European Respiratory Society statement on pulmonary rehabilitation. Am J Respir Crit Care Med 2006;173(12):1390-413.

546. Ries AL, Bauldoff GS, Carlin BW, Casaburi R, Emery CF, Mahler DA, Make B, Rochester CL, ZuWallack R, Herrerias C. Pulmonary Rehabilitation: Joint ACCP/AACVPR Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2007;131(5 Suppl):4S-42S.

547. Menz G, Kronenberger H, Lecheler J, Schultz K. Rehabilitation bei Asthma bronchiale. Pneumologie 2007;61(11):710-8.

548. Schultz K, Müller C, Schwiersch M. Rehabilitation bei Asthma bronchiale - Stellenwert und Verfahren. Allergo J 2002;11:258-71.

549. Barth M. Psychologische Faktoren und Behandlungsmethoden bei chronisch-obstruktiven Atemwegserkrankungen. In: Petro W, editor. Pneumologische Prävention und Rehabilitation. Berlin: Springer; 2000. p. 654-61

550. Berder D, Forster J, Friedrichs F, Jaeschke R, Leupold W, Meister J, Rebien W, Rietschel E, Silbermann M, Spindler T, Szczepanski R, Tiedgen M, Voigt G, Wahlen W. Disease-Management-Programm für Asthma-bronchiale im Kindes- und Jugendalter. Aachen: 2002. Available from: http://gpp.web.med.uni-muenchen.de/download/DMP-Broschuere.pdf

551. von Schlippe A, Theilig S. Chronische Krankheit im Kontext sozialer Systeme. In: Niemand ist allein krank. Lengerich: Pabst-Verl.; 2005.

552. Yorke J, Shuldham C. Family therapy for chronic asthma in children. Cochrane Database Syst Rev 2005;(2):CD000089.

553. Gennuso J, Epstein LH, Paluch RA, Cerny F. The relationship between asthma and obesity in urban minority children and adolescents. Arch Pediatr Adolesc Med 1998;152(12):1197-200.

554. Weiss ST. Obesity: insight into the origins of asthma. Nat Immunol 2005;6(6):537-9.

555. Weiss ST, Shore S. Obesity and asthma: directions for research. Am J Respir Crit Care Med 2004;169(8):963-8.

556. Shore SA, Fredberg JJ. Obesity, smooth muscle, and airway hyperresponsiveness. J Allergy Clin Immunol 2005;115(5):925-7.

557. Schaub B, von ME. Obesity and asthma, what are the links? Curr Opin Allergy Clin Immunol 2005;5(2):185-93.

558. Jarvis D, Chinn S, Potts J, Burney P. Association of body mass index with respiratory symptoms and atopy: results from the European Community Respiratory Health Survey. Clin Exp Allergy 2002;32(6):831-7.

559. Ford ES. The epidemiology of obesity and asthma. J Allergy Clin Immunol 2005;115(5):897-909.

© äzq 2009

560. Chinn S, Jarvis D, Burney P. Relation of bronchial responsiveness to body mass index in the ECRHS. European Community Respiratory Health Survey. Thorax 2002;57(12):1028-33.

561. Taylor B, Mannino D, Brown C, Crocker D, Twum-Baah N, Holguin F. Body mass index and asthma severity in the National Asthma Survey. Thorax 2008;63(1):14-20.

562. Bibi H, Shoseyov D, Feigenbaum D, Genis M, Friger M, Peled R, Sharff S. The relationship between asthma and obesity in children: is it real or a case of over diagnosis? J Asthma 2004;41(4):403-10.

563. Kim S, Camargo CA, Jr. Sex-race differences in the relationship between obesity and asthma: the behavioral risk factor surveillance system, 2000. Ann Epidemiol 2003;13(10):666-73.

564. Chen Y, Dales R, Tang M, Krewski D. Obesity may increase the incidence of asthma in women but not in men: longitudinal observations from the Canadian National Population Health Surveys. Am J Epidemiol 2002;155(3):191-7.

565. Camargo CA, Jr., Weiss ST, Zhang S, Willett WC, Speizer FE. Prospective study of body mass index, weight change, and risk of adult-onset asthma in women. Arch Intern Med 1999;159(21):2582-8.

566. Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, Morgan WJ, Wright AL, Martinez FD. Increased incidence of asthmalike symptoms in girls who become overweight or obese during the school years. Am J Respir Crit Care Med 2001;163(6):1344-9.

567. Stenius-Aarniala B, Poussa T, Kvarnstrom J, Gronlund EL, Ylikahri M, Mustajoki P. Immediate and long term effects of weight reduction in obese people with asthma: randomised controlled study. BMJ 2000;320(7238):827-32.

568. Simard B, Turcotte H, Marceau P, Biron S, Hould FS, Lebel S, Marceau S, Boulet LP. Asthma and sleep apnea in patients with morbid obesity: outcome after bariatric surgery. Obes Surg 2004;14(10):1381-8.

569. Maniscalco M, Zedda A, Faraone S, Cerbone MR, Cristiano S, Giardiello C, Sofia M. Weight loss and asthma control in severely obese asthmatic females. Respir Med 2008;102(1):102-8.

570. Rodrigo GJ, Rodrigo C, Hall JB. Acute asthma in adults: a review. Chest 2004;125(3):1081-102.

571. Ram FS, Wellington S, Rowe B, Wedzicha JA. Non-invasive positive pressure ventilation for treatment of respiratory failure due to severe acute exacerbations of asthma. Cochrane Database Syst Rev 2005;(3):CD004360.

572. Cates CJ, Fitzgerald JM, O'Byrne PM. Asthma. Clin Evid 2000;3:686-700.

573. Rowe BH, Spooner C, Ducharme FM. Early emergency department treatment of acute asthma with systemic corticosteroids (Cochrane Review). Cochrane Database Syst Rev 2001;(3).

574. Rowe BH, Spooner C, Ducharme FM. Corticosteroids for preventing relapse following acute exacerbations of asthma (Cochrane Review). Cochrane Database Syst Rev 2001;(3).

575. Molfino NA, Nannini LJ, Martelli AN, Slutsky AS. Respiratory arrest in near-fatal asthma. N Engl J Med 1991;324(5):285-8.

576. Jenkins PF, Benfield GF, Smith AP. Predicting recovery from acute severe asthma. Thorax 1981;36(11):835-41.

© äzq 2009

577. Rebuck AS, Read J. Assessment and management of severe asthma. Am J Med 1971;51(6):788-98.

578. McFadden ER, Jr., Lyons HA. Arterial-blood gas tension in asthma. N Engl J Med 1968;278(19):1027-32.

579. Rodrigo GJ, Rodriquez VM, Peregalli V, Rodrigo C. Effects of short-term 28% and 100% oxygen on PaCO2 and peak expiratory flow rate in acute asthma: a randomized trial. Chest 2003;124(4):1312-7.

580. Cates CJ, Rowe BH, Bara A. Holding chambers versus nebulisers für beta-agonist treatment of acute asthma (Cochrane Review). Cochrane Database Syst Rev 2001;(3).

581. British Thoracic Society, National Asthma Campaign, Royal College of Physicians of London, General Practitioner in Asthma Group. The British guidelines on asthma management 1995 - review and position statement. Thorax 1997;52 Suppl 1:S1-S21.

582. Gleeson JG, Green S, Price JF. Air or oxygen as driving gas for nebulised salbutamol. Arch Dis Child 1988;63(8):900-4.

583. Douglas JG, Rafferty P, Fergusson RJ, Prescott RJ, Crompton GK, Grant IW. Nebulised salbutamol without oxygen in severe acute asthma: how effective and how safe? Thorax 1985;40(3):180-3.

584. McFadden ER, Jr. Critical appraisal of the therapy of asthma--an idea whose time has come. Am Rev Respir Dis 1986;133(5):723-4.

585. Rossing TH, Fanta CH, Goldstein DH, Snapper JR, McFadden ER, Jr. Emergency therapy of asthma: comparison of the acute effects of parenteral and inhaled sympathomimetics and infused aminophylline. Am Rev Respir Dis 1980;122(3):365-71.

586. Siegel D, Sheppard D, Gelb A, Weinberg PF. Aminophylline increases the toxicity but not the efficacy of an inhaled beta-adrenergic agonist in the treatment of acute exacerbations of asthma. Am Rev Respir Dis 1985;132(2):283-6.

587. Reisner C, Kotch A, Dworkin G. Continuous versus frequent intermittent nebulization of albuterol in acute asthma: a randomized, prospective study. Ann Allergy Asthma Immunol 1995;75(1):41-7.

588. Rodrigo GJ, Rodrigo C. Continuous vs intermittent beta-agonists in the treatment of acute adult asthma: a systematic review with meta-analysis. Chest 2002;122(1):160-5.

589. Camargo CA, Jr., Spooner CH, Rowe BH. Continuous versus intermittent beta-agonists in the treatment of acute asthma. Cochrane Database Syst Rev 2003;(4):CD001115.

590. Peters SG. Continuous bronchodilator therapy. Chest 2007;131(1):286-9.

591. Dolovich MB, Ahrens RC, Hess DR, Anderson P, Dhand R, Rau JL, Smaldone GC, Guyatt G. Device selection and outcomes of aerosol therapy: Evidence-based guidelines: American College of Chest Physicians/American College of Asthma, Allergy, and Immunology. Chest 2005;127(1):335-71.

592. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). Empfehlungen zur Therapie des Asthma bronchiale im Erwachsenenalter. Köln: AkdÄ; 2001. (Arzneiverordnung in der

© äzq 2009

Praxis; 2001). Available from: http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/TE/Archiv/Asthma.pdf

593. Ratto D, Alfaro C, Sipsey J, Glovsky MM, Sharma OP. Are intravenous corticosteroids required in status asthmaticus? JAMA 1988;260(4):527-9.

594. Harrison BD, Stokes TC, Hart GJ, Vaughan DA, Ali NJ, Robinson AA. Need for intravenous hydrocortisone in addition to oral prednisolone in patients admitted to hospital with severe asthma without ventilatory failure. Lancet 1986;1(8474):181-4.

595. Manser R, Reid D, Abramson M. Corticosteroids for acute severe asthma in hospitalised patients (Cochrane Review). Cochrane Database Syst Rev 2001;(3).

596. Hasegawa T, Ishihara K, Takakura S, Fujii H, Nishimura T, Okazaki M, Katakami N, Umeda B. Duration of systemic corticosteroids in the treatment of asthma exacerbation; a randomized study. Intern Med 2000;39(10):794-7.

597. Rodrigo G, Rodrigo C. Inhaled flunisolide for acute severe asthma. Am J Respir Crit Care Med 1998;157(3 Pt 1):698-703.

598. Rodrigo GJ. Comparison of inhaled fluticasone with intravenous hydrocortisone in the treatment of adult acute asthma. Am J Respir Crit Care Med 2005;171(11):1231-6.

599. Belda J, Margarit G, Martinez C, Bellido-Casado J, Casan P, Torrejon M, Brufal M, Rodriguez-Jerez F, Sanchis J. Anti-inflammatory effects of high-dose inhaled fluticasone versus oral prednisone in asthma exacerbations. Eur Respir J 2007;30(6):1143-9.

600. Edmonds ML, Camargo CA, Pollack CV, Rowe BH. Early use of inhaled corticosteroids in the emergency department treatment of acute asthma. Cochrane Database Syst Rev 2000;(3):CD002308.

601. Rodrigo G, Rodrigo C, Burschtin O. A meta-analysis of the effects of ipratropium bromide in adults with acute asthma. Am J Med 1999;107(4):363-70.

602. Plotnick LH, Ducharme FM. Should inhaled anticholinergics be added to beta2 agonists for treating acute childhood and adolescent asthma? A systematic review. BMJ 1998;317(7164):971-7.

603. Lanes SF, Garrett JE, Wentworth CE, III, Fitzgerald JM, Karpel JP. The effect of adding ipratropium bromide to salbutamol in the treatment of acute asthma: a pooled analysis of three trials. Chest 1998;114(2):365-72.

604. Rodrigo GJ, Rodrigo C. First-line therapy for adult patients with acute asthma receiving a multiple-dose protocol of ipratropium bromide plus albuterol in the emergency department. Am J Respir Crit Care Med 2000;161(6):1862-8.

605. Travers A, Jones AP, Kelly K. Intravenous beta2-agonists for acute asthma in the emergency department (Cochrane Review). Cochrane Database Syst Rev 2001;(3).

606. Parameswaran K, Belda J, Rowe BH. Addition of intravenous Theophyllin e to beta2-agonists in adults with acute asthma (Cochrane Review). Cochrane Database Syst Rev 2001;(3).

607. Rodrigo G, Rodrigo C, Burschtin O. Efficacy of magnesium sulfate in acute adult asthma: a meta-analysis of randomized trials. Am J Emerg Med 2000;18(2):216-21.

© äzq 2009

608. Alter HJ, Koepsell TD, Hilty WM. Intravenous magnesium as an adjuvant in acute bronchospasm: a meta-analysis. Ann Emerg Med 2000;36(3):191-7.

609. Rowe BH, Bretzlaff JA, Bourdon C, Bota GW, Camargo CA, Jr. Intravenous magnesium sulfate treatment for acute asthma in the emergency department: a systematic review of the literature. Ann Emerg Med 2000;36(3):181-90.

610. Rowe BH, Bretzlaff JA, Bourdon C, Bota GW, Camargo CA, Jr. Magnesium sulfate for treating exacerbations of acute asthma in the emergency department. Cochrane Database Syst Rev 2000;(2):CD001490.

611. Silverman RA, Osborn H, Runge J, Gallagher EJ, Chiang W, Feldman J, Gaeta T, Freeman K, Levin B, Mancherje N, Scharf S. IV magnesium sulfate in the treatment of acute severe asthma: a multicenter randomized controlled trial. Chest 2002;122(2):489-97.

612. Camargo CA, Jr., Smithline HA, Malice MP, Green SA, Reiss TF. A randomized controlled trial of intravenous montelukast in acute asthma. Am J Respir Crit Care Med 2003;167(4):528-33.

613. Fitzgerald JM, Macklem P. Fatal asthma. Annu Rev Med 1996;47:161-8.

614. Joseph KS, Blais L, Ernst P, Suissa S. Increased morbidity and mortality related to asthma among asthmatic patients who use major tranquillisers. BMJ 1996;312(7023):79-82.

615. Graham VA, Milton AF, Knowles GK, Davies RJ. Routine antibiotics in hospital management of acute asthma. Lancet 1982;1(8269):418-20.

616. Rowe BH, Camargo CA, Jr. Emergency department treatment of severe acute asthma. Ann Emerg Med 2006;47(6):564-6.

617. Bai TR, Vonk JM, Postma DS, Boezen HM. Severe exacerbations predict excess lung function decline in asthma. Eur Respir J 2007;30(3):452-6.

618. Rowe BH, Bota GW, Fabris L, Therrien SA, Milner RA, Jacono J. Inhaled budesonide in addition to oral corticosteroids to prevent asthma relapse following discharge from the emergency department: a randomized controlled trial. JAMA 1999;281(22):2119-26.

619. Rowe BH, Camargo CA, Jr. The use of magnesium sulfate in acute asthma: rapid uptake of evidence in North American emergency departments. J Allergy Clin Immunol 2006;117(1):53-8.

620. Rowe BH, Spooner CH, Ducharme FM, Bretzlaff JA, Bota GW. Corticosteroids for preventing relapse following acute exacerbations of asthma. Cochrane Database Syst Rev 2007;(3):CD000195.

621. Lee-Wong M, Dayrit FM, Kohli AR, Acquah S, Mayo PH. Comparison of high-dose inhaled flunisolide to systemic corticosteroids in severe adult asthma. Chest 2002;122(4):1208-13.

622. Nana A, Youngchaiyud P, Charoenratanakul S, Boe J, Lofdahl CG, Selroos O, Stahl E. High-dose inhaled budesonide may substitute for oral therapy after an acute asthma attack. J Asthma 1998;35(8):647-55.

623. Fitzgerald JM, Shragge D, Haddon J, Jennings B, Lee J, Bai T, Pare P, Kassen D, Grunfeld A. A randomized, controlled trial of high dose, inhaled budesonide versus oral prednisone in patients discharged from the emergency department following an acute asthma exacerbation. Can Respir J 2000;7(1):61-7.

© äzq 2009

624. Ducharme FM, Rowe BH. Intramuscular versus oral methylprednisolone in asthma. Lancet 2004;364(9450):2000-1.

625. Lahn M, Bijur P, Gallagher EJ. Randomized clinical trial of intramuscular vs oral methylprednisolone in the treatment of asthma exacerbations following discharge from an emergency department. Chest 2004;126(2):362-8.

626. Connett GJ, Lenney W. Use of pulse oximetry in the hospital management of acute asthma in childhood. Pediatr Pulmonol 1993;15(6):345-9.

627. Geelhoed GC, Landau LI, Le Souef PN. Evaluation of SaO2 as a predictor of outcome in 280 children presenting with acute asthma. Ann Emerg Med 1994;23:1236-41.

628. Brooks LJ, Cloutier MM, Afshani E. Significance of roentgenographic abnormalities in children hospitalized for asthma. Chest 1982;82(3):315-8.

629. Gershel JC, Goldman HS, Stein RE, Shelov SP, Ziprkowski M. The usefulness of chest radiographs in first asthma attacks. N Engl J Med 1983;309(6):336-9.

630. Schuh S, Parkin P, Rajan A, Canny G, Healy R, Rieder M, Tan YK, Levison H, Soldin SJ. High- versus low-dose, frequently administered, nebulized albuterol in children with severe, acute asthma. Pediatrics 1989;83(4):513-8.

631. Schuh S, Reider MJ, Canny G, Pender E, Forbes T, Tan YK, Bailey D, Levison H. Nebulized albuterol in acute childhood asthma: comparison of two doses. Pediatrics 1990;86(4):509-13.

632. Dewar AL, Stewart A, Cogswell JJ, Connett GJ. A randomised controlled trial to assess the relative benefits of large volume spacers and nebulisers to treat acute asthma in hospital. Arch Dis Child 1999;80(5):421-3.

633. Powell CV, Maskell GR, Marks MK, South M, Robertson CF. Successful implementation of spacer treatment guideline for acute asthma. Arch Dis Child 2001;84(2):142-6.

634. Robertson CF, Smith F, Beck R, Levison H. Response to frequent low doses of nebulized salbutamol in acute asthma. J Pediatr 1985;106(4):672-4.

635. Schuh S, Johnson DW, Stephens D, Callahan S, Winders P, Canny GJ. Comparison of albuterol delivered by a metered dose inhaler with spacer versus a nebulizer in children with mild acute asthma. J Pediatr 1999;135(1):22-7.

636. Khine H, Fuchs SM, Saville AL. Continuous vs intermittent nebulized albuterol for emergency management of asthma. Acad Emerg Med 1996;3(11):1019-24.

637. Papo MC, Frank J, Thompson AE. A prospective, randomized study of continuous versus intermittent nebulized albuterol for severe status asthmaticus in children. Crit Care Med 1993;21(10):1479-86.

638. Hung CH, Chu DM, Wang CL, Yang KD. Hypokalemia and salbutamol therapy in asthma. Pediatr Pulmonol 1999;27(1):27-31.

639. Scheinin M, Koulu M, Laurikainen E, Allonen H. Hypokalaemia and other non-bronchial effects of inhaled fenoterol and salbutamol: a placebo-controlled dose-response study in healthy volunteers. Br J Clin Pharmacol 1987;24(5):645-53.

© äzq 2009

640. Becker JM, Arora A, Scarfone RJ, Spector ND, Fontana-Penn ME, Gracely E, Joffe MD, Goldsmith DP, Malatack JJ. Oral versus intravenous corticosteroids in children hospitalized with asthma. J Allergy Clin Immunol 1999;103(4):586-90.

641. Barnett PL, Caputo GL, Baskin M, Kuppermann N. Intravenous versus oral corticosteroids in the management of acute asthma in children. Ann Emerg Med 1997;29(2):212-7.

642. Langton HS, Hobbs J, Reid F, Lenney W. Prednisolone in acute childhood asthma: clinical responses to three dosages. Respir Med 1998;92(3):541-6.

643. Edmonds ML, Camargo CA, Saunders LD. Inhaled steroids in acute asthma following emergency department discharge (Cochrane Review). Cochrane Database Syst Rev 2001;(3).

644. McKean M, Ducharme F. Inhaled steroids for episodic viral wheeze of childhood (Cochrane Review). Cochrane Database Syst Rev 2001;(3).

645. Edmonds ML, Camargo CA, Pollack CV. Early use of inhaled steroids in the emergency department treatment of acute asthma (Cochrane Review). Cochrane Database Syst Rev 2001;(3).

646. Schuh S, Reisman J, Alshehri M, Dupuis A, Corey M, Arseneault R, Alothman G, Tennis O, Canny G. A comparison of inhaled fluticasone and oral prednisone for children with severe acute asthma. N Engl J Med 2000;343(10):689-94.

647. Plotnick LH, Ducharme FM. Combined inhaled anticholinergic agents and beta-2-agonists for initial treatment of acute asthma in children (Cochrane Review). Cochrane Database Syst Rev 2001;(3).

648. Schuh S, Johnson DW, Callahan S, Canny G, Levison H. Efficacy of frequent nebulized ipratropium bromide added to frequent high-dose albuterol therapy in severe childhood asthma. J Pediatr 1995;126(4):639-45.

649. Osmond MH, Klassen TP. Efficacy of ipratropium bromide in acute childhood asthma: a meta-analysis. Acad Emerg Med 1995;2(7):651-6.

650. Cheuk DK, Chau TC, Lee SL. A meta-analysis on intravenous magnesium sulphate for treating acute asthma. Arch Dis Child 2005;90(1):74-7.

651. Ciarallo L, Sauer AH, Shannon MW. Intravenous magnesium therapy for moderate to severe pediatric asthma: results of a randomized, placebo-controlled trial. J Pediatr 1996;129(6):809-14.

652. Scarfone RJ, Loiselle JM, Joffe MD, Mull CC, Stiller S, Thompson K, Gracely EJ. A randomized trial of magnesium in the emergency department treatment of children with asthma. Ann Emerg Med 2000;36(6):572-8.

653. Hussein A, von der HH, Müller W, Schell SM. Intravenöse Infusion von Reproterol (ein Beta-2-Mimetikum) in der Therapie des schweren Asthma-Anfalls im Kindesalter. Monatsschr Kinderheilkd 1986;134(4):192-6.

654. Babl FE, Sheriff N, Borland M, Acworth J, Neutze J, Krieser D, Ngo P, Schutz J, Thomson F, Cotterell E, Jamison S, Francis P. Paediatric acute asthma management in Australia and New Zealand: practice patterns in the context of clinical practice guidelines. Arch Dis Child 2008;93(4):307-12.

© äzq 2009

655. Goodman DC, Littenberg B, O'Connor GT, Brooks JG. Theophylline in acute childhood asthma: a meta-analysis of its efficacy. Pediatr Pulmonol 1996;21(4):211-8.

656. Yung M, South M. Randomised controlled trial of aminophylline for severe acute asthma. Arch Dis Child 1998;79(5):405-10.

657. Graham V, Lasserson T, Rowe BH. Antibiotics for acute asthma. Cochrane Database Syst Rev 2001;(3).

658. Closa RM, Ceballos JM, Gomez-Papi A, Galiana AS, Gutierrez C, Marti-Henneber C. Efficacy of bronchodilators administered by nebulizers versus spacer devices in infants with acute wheezing. Pediatr Pulmonol 1998;26(5):344-8.

659. Wildhaber JH, Devadason SG, Hayden MJ, Eber E, Summers QA, LeSouef PN. Aerosol delivery to wheezy infants: a comparison between a nebulizer and two small volume spacers. Pediatr Pulmonol 1997;23(3):212-6.

660. Rubilar L, Castro-Rodriguez JA, Girardi G. Randomized trial of salbutamol via metered-dose inhaler with spacer versus nebulizer for acute wheezing in children less than 2 years of age. Pediatr Pulmonol 2000;29(4):264-9.

661. Daugbjerg P, Brenoe E, Forchhammer H, Frederiksen B, Glazowski MJ, Ibsen KK, Knabe N, Leth H, Marner B, Pedersen FK. A comparison between nebulized terbutaline, nebulized corticosteroid and systemic corticosteroid for acute wheezing in children up to 18 months of age. Acta Paediatr 1993;82(6-7):547-51.

662. Bentur L, Canny GJ, Shields MD, Kerem E, Schuh S, Reisman JJ, Fakhoury K, Pedder L, Levison H. Controlled trial of nebulized albuterol in children younger than 2 years of age with acute asthma. Pediatrics 1992;89(1):133-7.

663. Prahl P, Petersen NT, Hornsleth A. Beta 2-agonists for the treatment of wheezy bronchitis? Ann Allergy 1986;57(6):439-41.

664. Everard ML, Bara A, Kurian M, Elliott TM, Ducharme F, Mayowe V. Anticholinergic drugs for wheeze in children under the age of two years. Cochrane Database Syst Rev 2005;(3):CD001279.

665. Tal A, Levy N, Bearman JE. Methylprednisolone therapy for acute asthma in infants and toddlers: a controlled clinical trial. Pediatrics 1990;86(3):350-6.

666. Fox GF, Marsh MJ, Milner AD. Treatment of recurrent acute wheezing episodes in infancy with oral salbutamol and prednisolone. Eur J Pediatr 1996;155(6):512-6.

667. Panickar J, Lakhanpaul M, Lambert PC, Kenia P, Stephenson T, Smyth A, Grigg J. Oral prednisolone for preschool children with acute virus-induced wheezing. N Engl J Med 2009;360(4):329-38.

668. Oommen A, Lambert PC, Grigg J. Efficacy of a short course of parent-initiated oral prednisolone for viral wheeze in children aged 1-5 years: randomised controlled trial. Lancet 2003;362(9394):1433-8.

669. Schatz M, Harden K, Forsythe A, Chilingar L, Hoffman C, Sperling W, Zeiger RS. The course of asthma during pregnancy, post partum, and with successive pregnancies: a prospective analysis. J Allergy Clin Immunol 1988;81(3):509-17.

© äzq 2009

670. Schatz M, Zeiger RS, Hoffman CP, Harden K, Forsythe A, Chilingar L, Saunders B, Porreco R, Sperling W, Kagnoff M. Perinatal outcomes in the pregnancies of asthmatic women: a prospective controlled analysis. Am J Respir Crit Care Med 1995;151(4):1170-4.

671. Wendel PJ, Ramin SM, Barnett-Hamm C, Rowe TF, Cunningham FG. Asthma treatment in pregnancy: a randomized controlled study. Am J Obstet Gynecol 1996;175(1):150-4.

672. Juniper EF, Newhouse MT. Effect of pregnancy on asthma - a systematic review and meta-analysis. In: Schatz M, Zeiger RS, Claman HC, editors. Asthma and immunological diseases in pregnancy and early infancy. New York: Dekker; 1993. p. 401-27

673. Stenius-Aarniala BS, Hedman J, Teramo KA. Acute asthma during pregnancy. Thorax 1996;51(4):411-4.

674. Schatz M. Interrelationships between asthma and pregnancy: a literature review. J Allergy Clin Immunol 1999;103(2 Pt 2):S330-S336.

675. Stenius-Aarniala B, Piirila P, Teramo K. Asthma and pregnancy: a prospective study of 198 pregnancies. Thorax 1988;43(1):12-8.

676. Perlow JH, Montgomery D, Morgan MA, Towers CV, Porto M. Severity of asthma and perinatal outcome. Am J Obstet Gynecol 1992;167(4 Pt 1):963-7.

677. Fitzsimons R, Greenberger PA, Patterson R. Outcome of pregnancy in women requiring corticosteroids for severe asthma. J Allergy Clin Immunol 1986;78(2):349-53.

678. Schatz M, Zeiger RS, Hoffman CP. Intrauterine growth is related to gestational pulmonary function in pregnant asthmatic women. Kaiser-Permanente Asthma and Pregnancy Study Group. Chest 1990;98(2):389-92.

679. Demissie K, Breckenridge MB, Rhoads GG. Infant and maternal outcomes in the pregnancies of asthmatic women. Am J Respir Crit Care Med 1998;158(4):1091-5.

680. Kallen B, Rydhstroem H, Aberg A. Asthma during pregnancy--a population based study. Eur J Epidemiol 2000;16(2):167-71.

681. Murphy VE, Clifton VL, Gibson PG. Asthma exacerbations during pregnancy: incidence and association with adverse pregnancy outcomes. Thorax 2006;61(2):169-76.

682. Schatz M, Zeiger RS, Harden K, Hoffman CC, Chilingar L, Petitti D. The safety of asthma and allergy medications during pregnancy. J Allergy Clin Immunol 1997;100(3):301-6.

683. Cydulka RK. Acute asthma during pregnancy. Immunol Allergy Clin North Am 2006;26(1):103-17.

684. Rayburn WF, Atkinson BD, Gilbert K, Turnbull GL. Short-term effects of inhaled albuterol on maternal and fetal circulations. Am J Obstet Gynecol 1994;171(3):770-3.

685. Schatz M, Zeiger RS, Harden KM, Hoffman CP, Forsythe AB, Chilingar LM, Porreco RP, Benenson AS, Sperling WL, Saunders BS. The safety of inhaled beta-agonist bronchodilators during pregnancy. J Allergy Clin Immunol 1988;82(4):686-95.

686. Mann RD, Kubota K, Pearce G, Wilton L. Salmeterol: a study by prescription-event monitoring in a UK cohort of 15,407 patients. J Clin Epidemiol 1996;49(2):247-50.

© äzq 2009

687. Rahimi R, Nikfar S, Abdollahi M. Meta-analysis finds use of inhaled corticosteroids during pregnancy safe: a systematic meta-analysis review. Hum Exp Toxicol 2006;25(8):447-52.

688. Dombrowski MP, Brown CL, Berry SM. Preliminary experience with triamcinolone acetonide during pregnancy. J Matern Fetal Med 1996;5(6):310-3.

689. Dombrowski M, Thom E, McNellis D. Maternal-Fetal Medicine Units (MFMU) studies of inhaled corticosteroids during pregnancy. J Allergy Clin Immunol 1999;103(2 Pt 2):S356-S359.

690. Greenberger PA, Patterson R. Beclomethasone diproprionate for severe asthma during pregnancy. Ann Intern Med 1983;98(4):478-80.

691. Kallen B, Rydhstroem H, Aberg A. Congenital malformations after the use of inhaled budesonide in early pregnancy. Obstet Gynecol 1999;93(3):392-5.

692. Stenius-Aarniala B, Riikonen S, Teramo K. Slow-release theophylline in pregnant asthmatics. Chest 1995;107(3):642-7.

693. Schatz M. Asthma during pregnancy: interrelationships and management. Ann Allergy 1992;68(2):123-33.

694. Czeizel AE, Rockenbauer M. Population-based case-control study of teratogenic potential of corticosteroids. Teratology 1997;56(5):335-40.

695. Park-Wyllie L, Mazzotta P, Pastuszak A, Moretti ME, Beique L, Hunnisett L, Friesen MH, Jacobson S, Kasapinovic S, Chang D, Diav-Citrin O, Chitayat D, Nulman I, Einarson TR, Koren G. Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: prospective cohort study and meta-analysis of epidemiological studies. Teratology 2000;62(6):385-92.

696. Rodriguez-Pinilla E, Martinez-Frias ML. Corticosteroids during pregnancy and oral clefts: a case-control study. Teratology 1998;58(1):2-5.

697. Cydulka RK, Emerman CL, Schreiber D, Molander KH, Woodruff PG, Camargo CA, Jr. Acute asthma among pregnant women presenting to the emergency department. Am J Respir Crit Care Med 1999;160(3):887-92.

698. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), American College of Allergy, Asthma and Immunology (ACAAI). The use of newer asthma and allergy medications during pregnancy. Ann Allergy Asthma Immunol 2000;84(5):475-80.

699. Department of Health. Why mothers die. Confidential enquiries into maternal deaths in the United Kingdom 1994-1996. London: The Stationery Office; 1998 [cited: 2008 Dez 02]. Available from: http://www.archive.official-documents.co.uk/document/doh/wmd/wmd-00.htm

700. Lewis G. Why mothers die 1997-1999. The fifth report of the confidential enquiries into maternal deaths in the United Kingdom 1997-1999. London: RCOG Pr.; 2001. Available from: http://www.cemach.org.uk/Publications/CEMACH-Publications/CEMD-Publications.aspx

701. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG). Medikamentöse Wehenhemmung bei drohender Frühgeburt. 2008 [cited: 2008 Nov 05]. Available from: http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/ll/015-025.htm

702. Alfirevic Z, Weeks A. Oral misoprostol for induction of labour (Cochrane Review). Cochrane Database Syst Rev 2006;(2):CD001338.

© äzq 2009

703. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), Arbeitsgemeinschaft für maternofetale Medizin (AGMFM). Anwendung von Prostaglandinen in Geburtshilfe und Gynäkologie. 2006 [cited: 2008 Okt 29]. Available from: http://www.uni-duesseldorf.de/awmf/ll/015-031.htm

704. Turner ES, Greenberger PA, Patterson R. Management of the pregnant asthmatic patient. Ann Intern Med 1980;93(6):905-18.

705. Ost L, Wettrell G, Bjorkhem I, Rane A. Prednisolone excretion in human milk. J Pediatr 1985;106(6):1008-11.

706. McKenzie SA, Selley JA, Agnew JE. Secretion of prednisolone into breast milk. Arch Dis Child 1975;50(11):894-6.

707. Greenberger PA, Odeh YK, Frederiksen MC, Atkinson AJ, Jr. Pharmacokinetics of prednisolone transfer to breast milk. Clin Pharmacol Ther 1993;53(3):324-8.

708. Schwartz FW, Badura B, Busse R, Leidl R, Raspe H, Siegrist J, (eds.). Das Public Health Buch. Gesundheit und Gesundheitswesen. 2nd ed. München: Urban und Fischer; 2002.

709. Schäfer T, Borowski C. Allergieprävention. S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAI) in Zusammenarbeit mit der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG), und dem Aktionsbündnis Allergieprävention. Kurzfassung. AWMF-Leitlinien-Register Nr. 061/016. Allergo J 2004;13:252-60.

710. Bundesministerium für Gesundheit und soziale Sicherung (BMGS). ab[a]p. Aktionsbündnis allergie prävention. Ein organisations- und berufsübergreifender, interdisziplinärer Kooperationsverbund auf dem Gebiet der Allergieprävention tätiger Organisationen in Deutschland. 2007 [cited: 2008 Nov 24]. Available from: http://www.allergiepraevention.de

711. O'Connor GT. Allergen avoidance in asthma: what do we do now? J Allergy Clin Immunol 2005;116(1):26-30.

712. Greer FR, Sicherer SH, Burks AW. Effects of early nutritional interventions on the development of atopic disease in infants and children: the role of maternal dietary restriction, breastfeeding, timing of introduction of complementary foods, and hydrolyzed formulas. Pediatrics 2008;121(1):183-91.

713. Becker A, Watson W, Ferguson A, mich-Ward H, Chan-Yeung M. The Canadian asthma primary prevention study: outcomes at 2 years of age. J Allergy Clin Immunol 2004;113(4):650-6.

714. Moshammer H, Hoek G, Luttmann-Gibson H, Neuberger MA, Antova T, Gehring U, Hruba F, Pattenden S, Rudnai P, Slachtova H, Zlotkowska R, Fletcher T. Parental smoking and lung function in children: an international study. Am J Respir Crit Care Med 2006;173(11):1255-63.

715. Svanes C, Heinrich J, Jarvis D, Chinn S, Omenaas E, Gulsvik A, Kunzli N, Burney P. Pet-keeping in childhood and adult asthma and hay fever: European community respiratory health survey. J Allergy Clin Immunol 2003;112(2):289-300.

716. Oryszczyn MP, nnesi-Maesano I, Charpin D, Kauffmann F. Allergy markers in adults in relation to the timing of pet exposure: the EGEA study. Allergy 2003;58(11):1136-43.

717. Nafstad P, Magnus P, Gaarder PI, Jaakkola JJ. Exposure to pets and atopy-related diseases in the first 4 years of life. Allergy 2001;56(4):307-12.

© äzq 2009

718. Jaakkola JJ, Jaakkola N, Piipari R, Jaakkola MS. Pets, parental atopy, and asthma in adults. J Allergy Clin Immunol 2002;109(5):784-8.

719. Henriksen AH, Holmen TL, Bjermer L. Sensitization and exposure to pet allergens in asthmatics versus non-asthmatics with allergic rhinitis. Respir Med 2001;95(2):122-9.

720. Custovic A, Simpson BM, Simpson A, Kissen P, Woodcock A. Effect of environmental manipulation in pregnancy and early life on respiratory symptoms and atopy during first year of life: a randomised trial. Lancet 2001;358(9277):188-93.

721. Celedon JC, Litonjua AA, Ryan L, Platts-Mills T, Weiss ST, Gold DR. Exposure to cat allergen, maternal history of asthma, and wheezing in first 5 years of life. Lancet 2002;360(9335):781-2.

722. Anyo G, Brunekreef B, de MG, Aarts F, Janssen NA, van VP. Early, current and past pet ownership: associations with sensitization, bronchial responsiveness and allergic symptoms in school children. Clin Exp Allergy 2002;32(3):361-6.

723. Hesselmar B, Aberg N, Aberg B, Eriksson B, Bjorksten B. Does early exposure to cat or dog protect against later allergy development? Clin Exp Allergy 1999;29(5):611-7.

724. Platts-Mills T, Vaughan J, Squillace S, Woodfolk J, Sporik R. Sensitisation, asthma, and a modified Th2 response in children exposed to cat allergen: a population-based cross-sectional study. Lancet 2001;357(9258):752-6.

725. Lindfors A, van Hage-Hamsten M, Rietz H, Wickman M, Nordvall SL. Influence of interaction of environmental risk factors and sensitization in young asthmatic children. J Allergy Clin Immunol 1999;104(4 Pt 1):755-62.

726. Noertjojo K, mich-Ward H, Obata H, Manfreda J, Chan-Yeung M. Exposure and sensitization to cat dander: asthma and asthma-like symptoms among adults. J Allergy Clin Immunol 1999;103(1 Pt 1):60-5.

727. Saarinen UM, Kajosaari M, Backman A, Siimes MA. Prolonged breast-feeding as prophylaxis for atopic disease. Lancet 1979;2(8135):163-6.

728. van Odijk J., Kull I, Borres MP, Brandtzaeg P, Edberg U, Hanson LA, Host A, Kuitunen M, Olsen SF, Skerfving S, Sundell J, Wille S. Breastfeeding and allergic disease: a multidisciplinary review of the literature (1966-2001) on the mode of early feeding in infancy and its impact on later atopic manifestations. Allergy 2003;58(9):833-43.

729. Sears MR, Greene JM, Willan AR, Taylor DR, Flannery EM, Cowan JO, Herbison GP, Poulton R. Long-term relation between breastfeeding and development of atopy and asthma in children and young adults: a longitudinal study. Lancet 2002;360(9337):901-7.

730. Sly PD, Holt PG. Breast is best for preventing asthma and allergies--or is it? Lancet 2002;360(9337):887-8.

731. Matheson MC, Erbas B, Balasuriya A, Jenkins MA, Wharton CL, Tang ML, Abramson MJ, Walters EH, Hopper JL, Dharmage SC. Breast-feeding and atopic disease: a cohort study from childhood to middle age. J Allergy Clin Immunol 2007;120(5):1051-7.

732. Kramer MS, Chalmers B, Hodnett ED, Sevkovskaya Z, Dzikovich I, Shapiro S, Collet JP, Vanilovich I, Mezen I, Ducruet T, Shishko G, Zubovich V, Mknuik D, Gluchanina E, Dombrovskiy V, Ustinovitch A, Kot T, Bogdanovich N, Ovchinikova L, Helsing E. Promotion

© äzq 2009

of Breastfeeding Intervention Trial (PROBIT): a randomized trial in the Republic of Belarus. JAMA 2001;285(4):413-20.

733. Kramer MS, Matush L, Vanilovich I, Platt R, Bogdanovich N, Sevkovskaya Z, Dzikovich I, Shishko G, Mazer B. Effect of prolonged and exclusive breast feeding on risk of allergy and asthma: cluster randomised trial. BMJ 2007;335(7624):815.

734. Gahagan S. Breast feeding and the risk of allergy and asthma. BMJ 2007;335(7624):782-3.

735. Ram F, Wellington S. Breast feeding and development of childhood wheeze. Cochrane Database Syst Rev 2003;(3):CD003567.

736. Friedman NJ, Zeiger RS. The role of breast-feeding in the development of allergies and asthma. J Allergy Clin Immunol 2005;115(6):1238-48.

737. Kramer MS, Kakuma R. Maternal dietary antigen avoidance during pregnancy or lactation, or both, for preventing or treating atopic disease in the child. Cochrane Database Syst Rev 2006;3:CD000133.

738. von Berg A, Filipiak-Pittroff B, Kramer U, Link E, Bollrath C, Brockow I, Koletzko S, Grubl A, Heinrich J, Wichmann HE, Bauer CP, Reinhardt D, Berdel D. Preventive effect of hydrolyzed infant formulas persists until age 6 years: long-term results from the German Infant Nutritional Intervention Study (GINI). J Allergy Clin Immunol 2008;121(6):1442-7.

739. Osborn DA, Sinn J. Formulas containing hydrolysed protein for prevention of allergy and food intolerance in infants. Cochrane Database Syst Rev 2006;(4):CD003664.

740. Halken S, Hansen KS, Jacobsen HP, Estmann A, Faelling AE, Hansen LG, Kier SR, Lassen K, Lintrup M, Mortensen S, Ibsen KK, Osterballe O, Host A. Comparison of a partially hydrolyzed infant formula with two extensively hydrolyzed formulas for allergy prevention: a prospective, randomized study. Pediatr Allergy Immunol 2000;11(3):149-61.

741. Tricon S, Willers S, Smit HA, Burney PG, Devereux G, Frew AJ. Nutrition and allergic disease. Clin Exp Allergy Reviews 2006;6(5):117-88.

742. Zutavern A, von ME, Harris J, Mills P, Moffatt S, White C, Cullinan P. The introduction of solids in relation to asthma and eczema. Arch Dis Child 2004;89(4):303-8.

743. Mihrshahi S, Marks GB, Criss S, Tovey ER, Vanlaar CH, Peat JK. Effectiveness of an intervention to reduce house dust mite allergen levels in children's beds. Allergy 2003;58(8):784-9.

744. Almqvist C, Garden F, Xuan W, Mihrshahi S, Leeder SR, Oddy W, Webb K, Marks GB. Omega-3 and omega-6 fatty acid exposure from early life does not affect atopy and asthma at age 5 years. J Allergy Clin Immunol 2007;119(6):1438-44.

745. Abrahamsson TR, Jakobsson T, Bottcher MF, Fredrikson M, Jenmalm MC, Bjorksten B, Oldaeus G. Probiotics in prevention of IgE-associated eczema: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. J Allergy Clin Immunol 2007;119(5):1174-80.

746. Taylor AL, Dunstan JA, Prescott SL. Probiotic supplementation for the first 6 months of life fails to reduce the risk of atopic dermatitis and increases the risk of allergen sensitization in high-risk children: a randomized controlled trial. J Allergy Clin Immunol 2007;119(1):184-91.

© äzq 2009

747. Osborn DA, Sinn JK. Prebiotics in infants for prevention of allergic disease and food hypersensitivity. Cochrane Database Syst Rev 2007;(4):CD006474.

748. Corver K, Kerkhof M, Brussee JE, Brunekreef B, van Strien RT, Vos AP, Smit HA, Gerritsen J, Neijens HJ, de Jongste JC. House dust mite allergen reduction and allergy at 4 yr: follow up of the PIAMA-study. Pediatr Allergy Immunol 2006;17(5):329-36.

749. Horak F, Jr., Matthews S, Ihorst G, Arshad SH, Frischer T, Kuehr J, Schwieger A, Forster J. Effect of mite-impermeable mattress encasings and an educational package on the development of allergies in a multinational randomized, controlled birth-cohort study -- 24 months results of the Study of Prevention of Allergy in Children in Europe. Clin Exp Allergy 2004;34(8):1220-5.

750. Marks GB, Mihrshahi S, Kemp AS, Tovey ER, Webb K, Almqvist C, Ampon RD, Crisafulli D, Belousova EG, Mellis CM, Peat JK, Leeder SR. Prevention of asthma during the first 5 years of life: a randomized controlled trial. J Allergy Clin Immunol 2006;118(1):53-61.

751. Tsitoura S, Nestoridou K, Botis P, Karmaus W, Botezan C, Bojarskas J, Arshad H, Kuehr J, Forster J. Randomized trial to prevent sensitization to mite allergens in toddlers and preschoolers by allergen reduction and education: one-year results. Arch Pediatr Adolesc Med 2002;156(10):1021-7.

752. Halmerbauer G, Gartner C, Schierl M, Arshad H, Dean T, Koller DY, Karmaus W, Kuehr J, Forster J, Urbanek R, Frischer T. Study on the Prevention of Allergy in Children in Europe (SPACE): allergic sensitization at 1 year of age in a controlled trial of allergen avoidance from birth. Pediatr Allergy Immunol 2003;14(1):10-7.

753. Koopman LP, van Strien RT, Kerkhof M, Wijga A, Smit HA, de Jongste JC, Gerritsen J, Aalberse RC, Brunekreef B, Neijens HJ. Placebo-controlled trial of house dust mite-impermeable mattress covers: effect on symptoms in early childhood. Am J Respir Crit Care Med 2002;166(3):307-13.

754. Martignon G, Oryszczyn MP, nnesi-Maesano I. Does childhood immunization against infectious diseases protect from the development of atopic disease? Pediatr Allergy Immunol 2005;16(3):193-200.

755. Nicholson PJ, Cullinan P, Taylor AJ, Burge PS, Boyle C. Evidence based guidelines for the prevention, identification, and management of occupational asthma. Occup Environ Med 2005;62(5):290-9.

756. Liss GM, Bernstein D, Genesove L, Roos JO, Lim J. Assessment of risk factors for IgE-mediated sensitization to tetrachlorophthalic anhydride. J Allergy Clin Immunol 1993;92(2):237-47.

757. Drexler H, Schaller KH, Nielsen J, Weber A, Weihrauch M, Welinder H, Skerfving S. Efficacy of measures of hygiene in workers sensitised to acid anhydrides and the influence of selection bias on the results. Occup Environ Med 1999;56(3):202-5.

758. Cathcart M, Nicholson P, Roberts D, Bazley M, Juniper C, Murray P, Randell M. Enzyme exposure, smoking and lung function in employees in the detergent industry over 20 years. Medical Subcommittee of the UK Soap and Detergent Industry Association. Occup Med (Lond) 1997;47(8):473-8.

759. Juniper CP, How MJ, Goodwin BF, Kinshott AK. Bacillus subtilis enzymes: a 7-year clinical, epidemiological and immunological study of an industrial allergen. J Soc Occup Med 1977;27(1):3-12.

© äzq 2009

760. Tarlo SM, Liss GM, Dias C, Banks DE. Assessment of the relationship between isocyanate exposure levels and occupational asthma. Am J Ind Med 1997;32(5):517-21.

761. Gordon S, Preece R. Prevention of laboratory animal allergy. Occup Med (Lond) 2003;53(6):371-7.

762. Botham PA, Davies GE, Teasdale EL. Allergy to laboratory animals: a prospective study of its incidence and of the influence of atopy on its development. Br J Ind Med 1987;44(9):627-32.

763. Fisher R, Saunders WB, Murray SJ, Stave GM. Prevention of laboratory animal allergy. J Occup Environ Med 1998;40(7):609-13.

764. Allmers H, Brehler R, Chen Z, Raulf-Heimsoth M, Fels H, Baur X. Reduction of latex aeroallergens and latex-specific IgE antibodies in sensitized workers after removal of powdered natural rubber latex gloves in a hospital. J Allergy Clin Immunol 1998;102(5):841-6.

765. LaMontagne AD, Radi S, Elder DS, Abramson MJ, Sim M. Primary prevention of latex related sensitisation and occupational asthma: a systematic review. Occup Environ Med 2006;63(5):359-64.

766. Levy D, Allouache S, Chabane MH, Leynadier F, Burney P. Powder-free protein-poor natural rubber latex gloves and latex sensitization. JAMA 1999;281(11):988.

767. Tarlo SM, Easty A, Eubanks K, Parsons CR, Min F, Juvet S, Liss GM. Outcomes of a natural rubber latex control program in an Ontario teaching hospital. J Allergy Clin Immunol 2001;108(4):628-33.

768. Petsonk EL, Wang ML, Lewis DM, Siegel PD, Husberg BJ. Asthma-like symptoms in wood product plant workers exposed to methylene diphenyl diisocyanate. Chest 2000;118(4):1183-93.

769. Cullen MR, Redlich CA, Beckett WS, Weltmann B, Sparer J, Jackson G, Ruff T, Rubinstein E, Holden W. Feasibility study of respiratory questionnaire and peak flow recordings in autobody shop workers exposed to isocyanate-containing spray paint: observations and limitations. Occup Med (Lond) 1996;46(3):197-204.

770. Grammer LC, Harris KE, Yarnold PR. Effect of respiratory protective devices on development of antibody and occupational asthma to an acid anhydride. Chest 2002;121(4):1317-22.

771. Merget R, Schultze-Weminghaus G. Berufsasthma: Definition--Epidemiologie--ätiologische Substanzen--Prognose--Prävention--Diagnostik--gutachterliche Aspekte. Pneumologie 1996;50(5):356-63.

772. Baur X, Bergmann KC, Kroidl R, Merget R, Muller-Wening D, Nowak D. Deutsche Gesellschaft für Pneumologie. Empfehlungen zur Prävention des Berufsasthmas. Pneumologie 1998;52(9):504-14.

773. Cockcroft A, Edwards J, McCarthy P, Andersson N. Allergy in laboratory animal workers. Lancet 1981;1(8224):827-30.

774. De Zotti R, Bovenzi M. Prospective study of work related respiratory symptoms in trainee bakers. Occup Environ Med 2000;57(1):58-61.

© äzq 2009

775. Niezborala M, Garnier R. Allergy to complex platinum salts: A historical prospective cohort study. Occup Environ Med 1996;53(4):252-7.

776. Slovak AJ. Occupational asthma caused by a plastics blowing agent, azodicarbonamide. Thorax 1981;36(12):906-9.

777. Venables KM, Upton JL, Hawkins ER, Tee RD, Longbottom JL, Newman Taylor AJ. Smoking, atopy, and laboratory animal allergy. Br J Ind Med 1988;45(10):667-71.

778. Newill CA, Evans R, III, Khoury MJ. Preemployment screening for allergy to laboratory animals: epidemiologic evaluation of its potential usefulness. J Occup Med 1986;28(11):1158-64.

779. Renstrom A, Malmberg P, Larsson K, Sundblad BM, Larsson PH. Prospective study of laboratory-animal allergy: factors predisposing to sensitization and development of allergic symptoms. Allergy 1994;49(7):548-52.

780. Radon K, Huemmer S, Dressel H, Windstetter D, Weinmayr G, Weiland S, Riu E, Vogelberg C, Leupold W, von ME, Goldberg M, Nowak D. Do respiratory symptoms predict job choices in teenagers? Eur Respir J 2006;27(4):774-8.

781. Nolting HD, Loos S, Niemann D. Allergie und Berufswahl. Struktur- und Prozessevaluation eines regionalen Modellvorhabens verbesserter Berufsberatung zur Vermeidung bzw. Verminderung berufsbedingter allergischer Erkrankungen. Bremerhaven: Wirtschaftsverl. NW, Verl. für Neue Wiss.; 2007. (Schriftenreihe der Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin: Forschungsbericht; Fb 1094).

782. Hide DW, Matthews S, Tariq S, Arshad SH. Allergen avoidance in infancy and allergy at 4 years of age. Allergy 1996;51(2):89-93.

783. Chan-Yeung M, Manfreda J, mich-Ward H, Ferguson A, Watson W, Becker A. A randomized controlled study on the effectiveness of a multifaceted intervention program in the primary prevention of asthma in high-risk infants. Arch Pediatr Adolesc Med 2000;154(7):657-63.

784. Arshad SH, Matthews S, Gant C, Hide DW. Effect of allergen avoidance on development of allergic disorders in infancy. Lancet 1992;339(8808):1493-7.

785. Mihrshahi S, Webb K, Almqvist C, Kemp AS. Adherence to allergy prevention recommendations in children with a family history of asthma. Pediatr Allergy Immunol 2008;19(4):355-62.

786. Schonberger HJ, Maas T, Dompeling E, Knottnerus JA, van WC, van Schayck CP. Compliance of asthmatic families with a primary prevention programme of asthma and effectiveness of measures to reduce inhalant allergens--a randomized trial. Clin Exp Allergy 2004;34(7):1024-31.

787. Tarlo SM, Liss GM, Yeung KS. Changes in rates and severity of compensation claims for asthma due to diisocyanates: a possible effect of medical surveillance measures. Occup Environ Med 2002;59(1):58-62.

788. Merget R, Caspari C, erkes-Globisch A, Kulzer R, Breitstadt R, Kniffka A, Degens P, Schultze-Werninghaus G. Effectiveness of a medical surveillance program for the prevention of occupational asthma caused by platinum salts: a nested case-control study. J Allergy Clin Immunol 2001;107(4):707-12.

789. Kraw M, Tarlo SM. Isocyanate medical surveillance: respiratory referrals from a foam manufacturing plant over a five-year period. Am J Ind Med 1999;35(1):87-91.

© äzq 2009

790. Bernstein DI, Korbee L, Stauder T, Bernstein JA, Scinto J, Herd ZL, Bernstein IL. The low prevalence of occupational asthma and antibody-dependent sensitization to diphenylmethane diisocyanate in a plant engineered for minimal exposure to diisocyanates. J Allergy Clin Immunol 1993;92(3):387-96.

791. Gordon SB, Curran AD, Murphy J, Sillitoe C, Lee G, Wiley K, Morice AH. Screening questionnaires for bakers' asthma--are they worth the effort? Occup Med (Lond) 1997;47(6):361-6.

792. Stenton SC, Beach JR, Avery AJ, Hendrick DJ. The value of questionnaires and spirometry in asthma surveillance programmes in the workplace. Occup Med (Lond) 1993;43(4):203-6.

793. Schmid K, Jungert B, Hager M, Drexler H. Is there a need for special preventive medical check-ups in employees exposed to experimental animal dust? Int Arch Occup Environ Health 2009;82(3):319-27.

794. Cloosterman SG, Hofland ID, Lukassen HG, Wieringa MH, Folgering HT, van der HS, Brunekreef B, van Schayck CP. House dust mite avoidance measures improve peak flow and symptoms in patients with allergy but without asthma: a possible delay in the manifestation of clinical asthma? J Allergy Clin Immunol 1997;100(3):313-9.

795. Warner JA, Frederick JM, Bryant TN, Weich C, Raw GJ, Hunter C, Stephen FR, McIntyre DA, Warner JO. Mechanical ventilation and high-efficiency vacuum cleaning: A combined strategy of mite and mite allergen reduction in the control of mite-sensitive asthma. J Allergy Clin Immunol 2000;105(1 Pt 1):75-82.

796. Crisafulli D, Almqvist C, Marks G, Tovey E. Seasonal trends in house dust mite allergen in children's beds over a 7-year period. Allergy 2007;62(12):1394-400.

797. Hyndman SJ, Vickers LM, Htut T, Maunder JW, Peock A, Higenbottam TW. A randomized trial of dehumidification in the control of house dust mite. Clin Exp Allergy 2000;30(8):1172-80.

798. Arlian LG, Neal JS, Morgan MS, Vyszenski-Moher DL, Rapp CM, Alexander AK. Reducing relative humidity is a practical way to control dust mites and their allergens in homes in temperate climates. J Allergy Clin Immunol 2001;107(1):99-104.

799. Singh M, Bara A, Gibson P. Humidity control for chronic asthma (Review). Cochrane Database Syst Rev 2002;(1):CD003563.

800. Möller C, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Host A, Jacobsen L, Koivikko A, Koller DY, Niggemann B, Norberg LA, Urbanek R, Valovirta E, Wahn U. Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT-study). J Allergy Clin Immunol 2002;109(2):251-6.

801. Niggemann B, Jacobsen L, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Host A, Koivikko A, Koller D, Norberg LA, Urbanek R, Valovirta E, Wahn U, Moller C. Five-year follow-up on the PAT study: specific immunotherapy and long-term prevention of asthma in children. Allergy 2006;61(7):855-9.

802. Jacobsen L, Niggemann B, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Host A, Koivikko A, Norberg LA, Valovirta E, Wahn U, Moller C. Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10-year follow-up on the PAT study. Allergy 2007;62(8):943-8.

© äzq 2009

803. Ehnert B, Lau-Schadendorf S, Weber A, Buettner P, Schou C, Wahn U. Reducing domestic exposure to dust mite allergen reduces bronchial hyperreactivity in sensitive children with asthma. J Allergy Clin Immunol 1992;90(1):135-8.

804. Halken S, Host A, Niklassen U, Hansen LG, Nielsen F, Pedersen S, Osterballe O, Veggerby C, Poulsen LK. Effect of mattress and pillow encasings on children with asthma and house dust mite allergy. J Allergy Clin Immunol 2003;111(1):169-76.

805. Morgan WJ, Crain EF, Gruchalla RS, O'Connor GT, Kattan M, Evans R, III, Stout J, Malindzak G, Smartt E, Plaut M, Walter M, Vaughn B, Mitchell H. Results of a home-based environmental intervention among urban children with asthma. N Engl J Med 2004;351(11):1068-80.

806. Klinnert MD, Liu AH, Pearson MR, Ellison MC, Budhiraja N, Robinson JL. Short-term impact of a randomized multifaceted intervention for wheezing infants in low-income families. Arch Pediatr Adolesc Med 2005;159(1):75-82.

807. Gordon S, Tee RD, Lowson D, Wallace J, Newman Taylor AJ. Reduction of airborne allergenic urinary proteins from laboratory rats. Br J Ind Med 1992;49(6):416-22.

808. Vandenplas O, Jamart J, Delwiche JP, Evrard G, Larbanois A. Occupational asthma caused by natural rubber latex: outcome according to cessation or reduction of exposure. J Allergy Clin Immunol 2002;109(1):125-30.

809. Bernstein DI, Karnani R, Biagini RE, Bernstein CK, Murphy K, Berendts B, Bernstein JA, Bernstein L. Clinical and occupational outcomes in health care workers with natural rubber latex allergy. Ann Allergy Asthma Immunol 2003;90(2):209-13.

810. Rachiotis G, Savani R, Brant A, MacNeill SJ, Newman TA, Cullinan P. Outcome of occupational asthma after cessation of exposure: a systematic review. Thorax 2007;62(2):147-52.

811. Platts-Mills TA, Sporik R, Ingram JM, Honsinger R. Dog and cat allergens and asthma among school children in Los Alamos, New Mexico, USA: altitude 7,200 feet. Int Arch Allergy Immunol 1995;107(1-3):301-3.

812. Plaschke P, Janson C, Balder B, Lowhagen O, Jarvholm B. Adult asthmatics sensitized to cats and dogs: symptoms, severity, and bronchial hyperresponsiveness in patients with furred animals at home and patients without these animals. Allergy 1999;54(8):843-50.

813. Lewis SA, Weiss ST, Platts-Mills TA, Burge H, Gold DR. The role of indoor allergen sensitization and exposure in causing morbidity in women with asthma. Am J Respir Crit Care Med 2002;165(7):961-6.

814. Moira CY, Ferguson A, Dimich-Ward H, Watson W, Manfreda J, Becker A. Effectiveness of and compliance to intervention measures in reducing house dust and cat allergen levels. Ann Allergy Asthma Immunol 2002;88(1):52-8.

815. Wood RA, Chapman MD, Adkinson NF, Jr., Eggleston PA. The effect of cat removal on allergen content in household-dust samples. J Allergy Clin Immunol 1989;83(4):730-4.

816. Almqvist C, van Hage-Hamsten M. Cat and dog allergens - can intervention studies solve their inscrutable riddle? Clin Exp Allergy 2003;33(9):1167-70.

© äzq 2009

817. Almqvist C, Wickman M, Perfetti L, Berglind N, Renstrom A, Hedren M, Larsson K, Hedlin G, Malmberg P. Worsening of asthma in children allergic to cats, after indirect exposure to cat at school. Am J Respir Crit Care Med 2001;163(3 Pt 1):694-8.

818. Kilburn S, Lasserson TJ, McKean M. Pet allergen control measures for allergic asthma in children and adults. Cochrane Database Syst Rev 2003;(1):CD002989.

819. Francis H, Fletcher G, Anthony C, Pickering C, Oldham L, Hadley E, Custovic A, Niven R. Clinical effects of air filters in homes of asthmatic adults sensitized and exposed to pet allergens. Clin Exp Allergy 2003;33(1):101-5.

820. van der Heide S., van Aalderen WM, Kauffman HF, Dubois AE, de Monchy JG. Clinical effects of air cleaners in homes of asthmatic children sensitized to pet allergens. J Allergy Clin Immunol 1999;104(2 Pt 1):447-51.

821. Wood RA, Johnson EF, van Natta ML, Chen PH, Eggleston PA. A placebo-controlled trial of a HEPA air cleaner in the treatment of cat allergy. Am J Respir Crit Care Med 1998;158(1):115-20.

822. Frisk M, Magnuson A, Kiviloog J, Ivarsson AB, Kamwendo K. Increased occurrence of respiratory symptoms is associated with indoor climate risk indicators - a cross-sectional study in a Swedish population. Respir Med 2007;101(9):2031-5.

823. Kercsmar CM, Dearborn DG, Schluchter M, Xue L, Kirchner HL, Sobolewski J, Greenberg SJ, Vesper SJ, Allan T. Reduction in asthma morbidity in children as a result of home remediation aimed at moisture sources. Environ Health Perspect 2006;114(10):1574-80.

824. Burr ML, Matthews IP, Arthur RA, Watson HL, Gregory CJ, Dunstan FD, Palmer SR. Effects on patients with asthma of eradicating visible indoor mould: a randomised controlled trial. Thorax 2007;62(9):767-72.

825. Umweltbundesamt (UBA). Leitfaden zur Vorbeugung, Untersuchung, Bewertung und Sanierung von Schimmelpilzwachstum in Innenräumen. 2002 [cited: 2008 Okt 29].

826. Gotzsche PC, Johansen HK. House dust mite control measures for asthma. Cochrane Database Syst Rev 2008;(2):CD001187.

827. Schoenecker I, Grübl A, Bartels P, Ulm K, Bauer CP. Klinische Effekte der Allergenreduktion durch Encasing – eine Metaanalyse. Allergo J 2001;10:95-9.

828. MacDonald C, Sternberg A, Hunter PR. A systematic review and meta-analysis of interventions used to reduce exposure to house dust and their effect on the development and severity of asthma. Environ Health Perspect 2007;115(12):1691-5.

829. Carter MC, Perzanowski MS, Raymond A, Platts-Mills TA. Home intervention in the treatment of asthma among inner-city children. J Allergy Clin Immunol 2001;108(5):732-7.

830. van den Bemt L., van Knapen L., de Vries MP, Jansen M, Cloosterman S, van Schayck CP. Clinical effectiveness of a mite allergen-impermeable bed-covering system in asthmatic mite-sensitive patients. J Allergy Clin Immunol 2004;114(4):858-62.

831. Terreehorst I, Duivenvoorden HJ, Tempels-Pavlica Z, Oosting AJ, de Monchy JG, Bruijnzeel-Koomen CA, van Wijk RG. The effect of encasings on quality of life in adult house dust mite allergic patients with rhinitis, asthma and/or atopic dermatitis. Allergy 2005;60(7):888-93.

© äzq 2009

832. Dharmage S, Walters EH, Thien F, Bailey M, Raven J, Wharton C, Rolland J, Light L, Freezer N, Abramson M. Encasement of bedding does not improve asthma in atopic adult asthmatics. Int Arch Allergy Immunol 2006;139(2):132-8.

833. de Vries MP, van den BL, Aretz K, Thoonen BP, Muris JW, Kester AD, Cloosterman S, van Schayck CP. House dust mite allergen avoidance and self-management in allergic patients with asthma: randomised controlled trial. Br J Gen Pract 2007;57(536):184-90.

834. Woodcock A, Forster L, Matthews E, Martin J, Letley L, Vickers M, Britton J, Strachan D, Howarth P, Altmann D, Frost C, Custovic A. Control of exposure to mite allergen and allergen-impermeable bed covers for adults with asthma. N Engl J Med 2003;349(3):225-36.

835. Magas OK, Gunter JT, Regens JL. Ambient air pollution and daily pediatric hospitalizations for asthma. Environ Sci Pollut Res Int 2007;14(1):19-23.

836. Villeneuve PJ, Chen L, Rowe BH, Coates F. Outdoor air pollution and emergency department visits for asthma among children and adults: a case-crossover study in northern Alberta, Canada. Environ Health 2007;6:40.

837. McCreanor J, Cullinan P, Nieuwenhuijsen MJ, Stewart-Evans J, Malliarou E, Jarup L, Harrington R, Svartengren M, Han IK, Ohman-Strickland P, Chung KF, Zhang J. Respiratory effects of exposure to diesel traffic in persons with asthma. N Engl J Med 2007;357(23):2348-58.

838. Schultze-Werninghaus G. Asthmatherapie im Hochgebirgsklima. Pneumologie 2008;62(3):170-6.

839. Cates CJ, Jefferson TO, Rowe BH. Vaccines for preventing influenza in people with asthma. Cochrane Database Syst Rev 2008;(2):CD000364.

840. Sheikh A, Alves B, Dhami S. Pneumococcal vaccine for asthma (Cochrane Review). Cochrane Database Syst Rev 2003;(1):CD002165.

841. Schuller DE. Prophylaxis of otitis media in asthmatic children. Pediatr Infect Dis 1983;2(4):280-3.

842. Williams SG, Brown CM, Falter KH, Alverson CJ, Gotway-Crawford C, Homa D, Jones DS, Adams EK, Redd SC. Does a multifaceted environmental intervention alter the impact of asthma on inner-city children? J Natl Med Assoc 2006;98(2):249-60.

843. Krieger JW, Takaro TK, Song L, Weaver M. The Seattle-King County Healthy Homes Project: a randomized, controlled trial of a community health worker intervention to decrease exposure to indoor asthma triggers. Am J Public Health 2005;95(4):652-9.

844. Klinnert MD, Liu AH, Pearson MR, Tong S, Strand M, Luckow A, Robinson JL. Outcome of a randomized multifaceted intervention with low-income families of wheezing infants. Arch Pediatr Adolesc Med 2007;161(8):783-90.

845. Eggleston PA, Butz A, Rand C, Curtin-Brosnan J, Kanchanaraksa S, Swartz L, Breysse P, Buckley T, Diette G, Merriman B, Krishnan JA. Home environmental intervention in inner-city asthma: a randomized controlled clinical trial. Ann Allergy Asthma Immunol 2005;95(6):518-24.

846. British Thoracic Society. Pulmonary rehabilitation. Thorax 2001;56(11):827-34.

847. Verband deutscher Rentenversicherungsträger (VDR), Reha-Kommission. Krankheitsspezifische Konzepte. In: Verband deutscher Rentenversicherungsträger (VDR), Reha-Kommission,

© äzq 2009

editor. Kommission zur Weiterentwicklung der Rehabilitation in der gesetzlichen Rentenversicherung. Abschlußberichte. Band III, Teilband 2. Frankfurt: VDR; 1991. p. 483-4

848. American Thoracic Society. Pulmonary rehabilitation-1999. Am J Respir Crit Care Med 1999;159(5 Pt 1):1666-82.

849. Bergmann KC, Fischer J, Schmitz M, Petermann F, Petro W. Die stationäre pneumologische Rehabilitation für Erwachsene: Zielsetzung-diagnostische und therapeutische Standards-Forschungsbedarf. Pneumologie 1997;51(5):523-32.

850. Donner CF, Muir JF. Selection criteria and programmes for pulmonary rehabilitation in COPD patients. Rehabilitation and Chronic Care Scientific Group of the European Respiratory Society. Eur Respir J 1997;10(3):744-57.

851. American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation (AACVPR). Guidelines for pulmonary rehabilitation programs. 3rd ed. Champaign: Human Kinetics; 2004.

852. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Richtlinien des Gemeinsamen Bundesausschusses über Leistungen zur medizinischen Rehabilitation (Rehabilitations-Richtlinien) nach § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 8 SGB V in der Fassung vom 16. März 2004 (BAnz. S. 6769) vom 31. März 2004 in Kraft getreten am 1. April 2004. Dtsch Arztebl 2004;101(17):A-1194 / B-986 / C-958.

853. World Health Organization (WHO). International classification of functioning, disability and health (ICF). Geneva: 2001 [cited: 2008 Dez 02]. Available from: http://www3.who.int/icf/icftemplate.cfm

854. Deutsche Rentenversicherung Bund (DRV-Bund). Leitlinie zur Rehabilitationsbedürftigkeit bei Krankheiten der Atmungsorgane - für den Beratungsärztlichen Dienst der Deutschen Rentenversicherung Bund. 2004 [cited: 2008 Okt 21]. Available from: http://www.deutsche-rentenversicherung-westfalen.de

855. Bundesarbeitsgemeinschaft für Rehabilitation (BAR). Rahmenempfehlungen zur ambulanten Rehabilitation vom 22. Januar 2004. Frankfurt/Main: BAR; 2004 [cited: 2008 Okt 27]. Available from: http://www.physio.de/zulassung/ambulante_reha_1.htm

856. Deutsche Rentenversicherung Bund (DRV-Bund). Leitlinie zur sozialmedizinischen Leistungsbeurteilung bei chronisch obstruktiven Lungenkrankheiten (COPD) und Asthma bronchiale - für den Beratungsärztlichen Dienst der Deutschen Rentenversicherung Bund. 2003 [cited: 2009 Sep 23]. Available from: http://www.deutsche-rentenversicherung.de/nn_7112/SharedDocs/de/Inhalt/Zielgruppen/01__sozialmedizin__forschung/01__sozialmedizin/dateianh_C3_A4nge/begutachtung/leitlinie__leistungsf_C3_A4higkeit__lunge__pdf.html

857. Bauer CP, van Egmond-Fröhlich A, Eckl F, Fichtner O, Stein D. Kinderrehabilitation bei Asthma bronchiale. Kinderarzt 1996;27(9):1093-100.

858. Fachgesellschaft Rehabilitation in der Kinder- und Jugendmedizin. Leitlinie Asthma bronchiale. 2005 [cited: 2008 Dez 02]. Available from: http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/ll/070-002.htm

859. Spindler T, Rank M, Otto J. Veränderte psychosoziale Rahmenbedingungen erfordern Umdenken in der Rehabilitation. Kinder Jugendmed 2001;5:35-8.

© äzq 2009

860. Verband deutscher Rentenversicherungsträger (VDR). Rahmenkonzept und indikationsspezifische Konzepte zur medizinischen Rehabilitation von Kindern und Jugendlichen in der gesetzlichen Rentenversicherung. Empfehlungen des Verbandes Deutscher Rentenversicherungsträger. Bad Homburg: WDV Wirtsch.-Verl.; 1998. (DRV-Schriften; 8).

861. Pörings B, Spindler T. Elternschulung als Bestandteil der stationären Rehabilitation von Asthma. Kinder Jugendarzt 2002;33:473-6.

862. Bauer CP, Petermann F, Kiosz D, Stachow R. Langzeiteffekt der stationären Rehabilitation bei Kindern und Jugendlichen mit mittelschwerem und schwerem Asthma bronchiale. Pneumologie 2002;56(8):478-85.

863. Warschburger P, Busch S, Bauer CP, Kiosz D, Stachow R, Petermann F. Health-related quality of life in children and adolescents with asthma: results from the ESTAR Study. J Asthma 2004;41(4):463-70.

864. Kaiser U. Aspekte der beruflichen Rehabilitation und deren Umsetzung in Behandlungs- und Beratungskonzepte in der stationären pneumologischen Rehabilitation. Abschlußbericht des Forschungsprojektes im Rehabilitationswissenschaftlichen Forschungsverbund Freiburg/Bad Säckingen, Projektförderung durch die Südwestdeutschen Rentenversicherungsträger, Förderkennzeichen 0109979612. 2003 [cited: 2008 Okt 21].

865. Cox NJ, Hendricks JC, Binkhorst RA, van Herwaarden CL. A pulmonary rehabilitation program for patients with asthma and mild chronic obstructive pulmonary diseases (COPD). Lung 1993;171(4):235-44.

866. Petermann F, Goldt S, Heinl KW. Psychosoziale Effekte einer Rehabilitationsmaßnahme für Asthma- und COPD-Patienten über ein Jahr. Prav Rehab 2000;12:99-105.

867. Schultz K, Bergmann KC, Kenn K, Petro W, Heitmann RH, Fischer R, Lang SM. Effektivität der pneumologischen Anschluss-Rehabilitation (AHB) - Ergebnisse einer multizentrischen prospektiven Beobachtungsstudie. Dtsch Med Wochenschr 2006;131(33):1793-8.

868. Weinstein AG, Faust DS, McKee L, Padman R. Outcome of short-term hospitalization for children with severe asthma. J Allergy Clin Immunol 1992;90(1):66-75.

869. Fischer J, Raschke F. Zielorientierte Messung von kurz-, mittel- und langfristigen Effekten in der pneumologischen Rehabilitation. Pneumologie 2000;54(10):458-63.

870. Cambach W, Chadwick-Straver RV, Wagenaar RC, van Keimpema AR, Kemper HC. The effects of a community-based pulmonary rehabilitation programme on exercise tolerance and quality of life: a randomized controlled trial. Eur Respir J 1997;10(1):104-13.

871. Emtner M, Finne M, Stalenheim G. A 3-year follow-up of asthmatic patients participating in a 10-week rehabilitation program with emphasis on physical training. Arch Phys Med Rehabil 1998;79(5):539-44.

872. Cambach W, Wagenaar RC, Koelman TW, van Keimpema AR, Kemper HC. The long-term effects of pulmonary rehabilitation in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease: a research synthesis. Arch Phys Med Rehabil 1999;80(1):103-11.

873. Foglio K, Bianchi L, Bruletti G, Battista L, Pagani M, Ambrosino N. Long-term effectiveness of pulmonary rehabilitation in patients with chronic airway obstruction. Eur Respir J 1999;13(1):125-32.

© äzq 2009

874. Petro W, Holländer P, Betz HP, Hamann B, Lauber B, Mzyk C, Prittwitz M. Patientenschulung in der pneumologischen Rehabilitation steigert den therapeutischen Erfolg. Atemwegs- und Lungenkrankheiten 1995;21(1):49-58.

875. Bingisser RM, Joos L, Fruhauf B, Caravatti M, Knoblauch A, Villiger PM. Pulmonary rehabilitation in outpatients with asthma or chronic obstructive lung disease. A pilot study of a "modular" rehabilitation programme. Swiss Med Wkly 2001;131(27-28):407-11.

876. Ernst E. 'Alternative' therapies for asthma : reason for concern? Chest 2001;120(5):1433-4.

877. McCarney RW, Brinkhaus B, Lasserson TJ, Linde K. Acupuncture for chronic asthma. Cochrane Database Syst Rev 2004;(1):CD000008.

878. Martin J, Donaldson AN, Villarroel R, Parmar MK, Ernst E, Higginson IJ. Efficacy of acupuncture in asthma: systematic review and meta-analysis of published data from 11 randomised controlled trials. Eur Respir J 2002;20(4):846-52.

879. Shapira MY, Berkman N, Ben-David G, Avital A, Bardach E, Breuer R. Short-term acupuncture therapy is of no benefit in patients with moderate persistent asthma. Chest 2002;121(5):1396-400.

880. Dennis J. Alexander technique for chronic asthma. Cochrane Database Syst Rev 2000;(2).

881. Hondras MA, Linde K, Jones AP. Manual therapy for asthma. Cochrane Database Syst Rev 2005;(2):CD001002.

882. Woods RK, Thien FC, Abramson MJ. Dietary marine fatty acids (fish oil) for asthma in adults and children. Cochrane Database Syst Rev 2002;(3):CD001283.

883. Ram FS, Ardern KD. Dietary salt reduction or exclusion for allergic asthma. Cochrane Database Syst Rev 2004;(3):CD000436.

884. Ram FS, Rowe BH, Kaur B. Vitamin C supplementation for asthma. Cochrane Database Syst Rev 2004;(3):CD000993.

885. Cheng J, Pan T, Ye GH, Liu Q. Calorie controlled diet for chronic asthma. Cochrane Database Syst Rev 2005;(3):CD004674.

886. Allam MF, Lucane RA. Selenium supplementation for asthma. Cochrane Database Syst Rev 2004;(2):CD003538.

887. McCarney RW, Linde K, Lasserson TJ. Homeopathy for chronic asthma. Cochrane Database Syst Rev 2004;(1):CD000353.

888. Hackman RM, Stern JS, Gershwin ME. Hypnosis and asthma: a critical review. J Asthma 2000;37(1):1-15.

889. Blackhall K, Appleton S, Cates CJ. Ionisers for chronic asthma. Cochrane Database Syst Rev 2003;(3):CD002986.

890. Dorsch W, Wagner H. New antiasthmatic drugs from traditional medicine? Int Arch Allergy Appl Immunol 1991;94(1-4):262-5.

891. Ziment I, Stein M. Inappropriate and unusual remedies. In: Weiss EB, Stein M, editors. Bronchial Asthma. Boston: Little, Brown and Co.; 1993. p. 1145-51

© äzq 2009

892. Therapeutics Initiative. Herbal Medicines. An Evidence Based Look. 1998 [cited: 2005 Jul 14]. Available from: http://www.ti.ubc.ca/pages/letter25.htm

893. Huntley A, White AR, Ernst E. Relaxation therapies for asthma: a systematic review. Thorax 2002;57(2):127-31.

894. Beamon S, Falkenbach A, Fainburg G. Speleotherapy for asthma (Cochrane Review). Cochrane Database Syst Rev 2001;(3).

895. Huntley A, Ernst E. Herbal medicines for asthma: a systematic review. Thorax 2000;55(11):925-9.

896. Tarlo SM, Balmes J, Balkissoon R, Beach J, Beckett W, Bernstein D, Blanc PD, Brooks SM, Cowl CT, Daroowalla F, Harber P, Lemiere C, Liss GM, Pacheco KA, Redlich CA, Rowe B, Heitzer J. Diagnosis and management of work-related asthma: American College Of Chest Physicians Consensus Statement. Chest 2008;134(3 Suppl):1S-41S.

897. Nowak D, Kroidl RF, Seysen U, (eds.). Bewertung und Begutachtung in der Pneumologie. Empfehlungen der Deutschen Atemwegsliga und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie. 3rd ed. Stuttgart: Thieme; 2009.

898. Blanc PD, Toren K. How much adult asthma can be attributed to occupational factors? Am J Med 1999;107(6):580-7.

899. Balmes J, Becklake M, Blanc P, Henneberger P, Kreiss K, Mapp C, Milton D, Schwartz D, Toren K, Viegi G. American Thoracic Society Statement: Occupational contribution to the burden of airway disease. Am J Respir Crit Care Med 2003;167(5):787-97.

900. Mapp CE, Boschetto P, Maestrelli P, Fabbri LM. Occupational asthma. Am J Respir Crit Care Med 2005;172(3):280-305.

901. Malo JL, Chan-Yeung M. Agents causing occupational asthma. J Allergy Clin Immunol 2008.

902. Brooks SM, Weiss MA, Bernstein IL. Reactive airways dysfunction syndrome (RADS). Persistent asthma syndrome after high level irritant exposures. Chest 1985;88(3):376-84.

903. Gautrin D, Bernstein IL, Brooks SM, Henneberger PK. Reactive airways dysfunction syndrome and irritant-induced asthma. In: Bernstein IL, Chan-Yeung M, Malo JL, Bernstein DI, (eds.), editors. Asthma in the workplace. 3rd ed. New York: Taylor and Francis; 2006. p. 579-627

904. Nowak D. Chemosensory irritation and the lung. Int Arch Occup Environ Health 2002;75(5):326-31.

905. Meyer JD, Holt DL, Cherry NM, McDonald JC. SWORD '98: surveillance of work-related and occupational respiratory disease in the UK. Occup Med (Lond) 1999;49(8):485-9.

906. Hnizdo E, Esterhuizen TM, Rees D, Lalloo UG. Occupational asthma as identified by the Surveillance of Work-related and Occupational Respiratory Diseases programme in South Africa. Clin Exp Allergy 2001;31(1):32-9.

907. Ameille J, Pauli G, Calastreng-Crinquand A, Vervloet D, Iwatsubo Y, Popin E, Bayeux-Dunglas MC, Kopferschmitt-Kubler MC. Reported incidence of occupational asthma in France, 1996-99: the ONAP programme. Occup Environ Med 2003;60(2):136-41.

© äzq 2009

908. McDonald JC, Keynes HL, Meredith SK. Reported incidence of occupational asthma in the United Kingdom, 1989-97. Occup Environ Med 2000;57(12):823-9.

909. Brhel P. Occupational respiratory diseases in the Czech Republic. Ind Health 2003;41(2):121-3.

910. Meredith SK, Taylor VM, McDonald JC. Occupational respiratory disease in the United Kingdom 1989: a report to the British Thoracic Society and the Society of Occupational Medicine by the SWORD project group. Br J Ind Med 1991;48(5):292-8.

911. Cortona G, Pisati G, Dellabianca A, Moscato G. [Respiratory occupational allergies: the experience of the Hospital Operative Unit of Occupational Medicine in Lombardy from 1990 to 1998]. G Ital Med Lav Ergon 2001;23(1):64-70.

912. Sallie BA, Ross DJ, Meredith SK, McDonald JC. SWORD '93. Surveillance of work-related and occupational respiratory disease in the UK. Occup Med (Lond) 1994;44(4):177-82.

913. Toren K, Jarvholm B, Brisman J, Hagberg S, Hermansson BA, Lillienberg L. Adult-onset asthma and occupational exposures. Scand J Work Environ Health 1999;25(5):430-5.

914. Le Moual N., Siroux V, Pin I, Kauffmann F, Kennedy SM. Asthma severity and exposure to occupational asthmogens. Am J Respir Crit Care Med 2005;172(4):440-5.

915. Merget R, Schultze-Werninghaus G, Muthorst T, Friedrich W, Meier-Sydow J. Asthma due to the complex salts of platinum - a cross-sectional survey of workers in a platinum refinery. Clin Allergy 1988;18(6):569-80.

916. Malo JL, Ghezzo H, L'Archeveque J, Lagier F, Perrin B, Cartier A. Is the clinical history a satisfactory means of diagnosing occupational asthma? Am Rev Respir Dis 1991;143(3):528-32.

917. Vandenplas O, Binard-Van CF, Brumagne A, Caroyer JM, Thimpont J, Sohy C, Larbanois A, Jamart J. Occupational asthma in symptomatic workers exposed to natural rubber latex: evaluation of diagnostic procedures. J Allergy Clin Immunol 2001;107(3):542-7.

918. Cote J, Kennedy S, Chan-Yeung M. Sensitivity and specificity of PC20 and peak expiratory flow rate in cedar asthma. J Allergy Clin Immunol 1990;85(3):592-8.

919. Cote J, Kennedy S, Chan-Yeung M. Quantitative versus qualitative analysis of peak expiratory flow in occupational asthma. Thorax 1993;48(1):48-51.

920. Baur X, Huber H, Degens PO, Allmers H, Ammon J. Relation between occupational asthma case history, bronchial methacholine challenge, and specific challenge test in patients with suspected occupational asthma. Am J Ind Med 1998;33(2):114-22.

921. Vandenplas O, Delwiche JP, Evrard G, Aimont P, van dB, X, Jamart J, Delaunois L. Prevalence of occupational asthma due to latex among hospital personnel. Am J Respir Crit Care Med 1995;151(1):54-60.

922. Malo JL, Lemiere C, Desjardins A, Cartier A. Prevalence and intensity of rhinoconjunctivitis in subjects with occupational asthma. Eur Respir J 1997;10(7):1513-5.

923. Axon ATR. Infection and disinfection. Special review. Ann Gastroint Endosc 1988;181-92.

924. Koskela H, Taivainen A, Tukiainen H, Chan HK. Inhalation challenge with bovine dander allergens: who needs it? Chest 2003;124(1):383-91.

© äzq 2009

925. Ricciardi L, Fedele R, Saitta S, Tigano V, Mazzeo L, Fogliani O, Barber D, Isola S. Occupational asthma due to exposure to iroko wood dust. Ann Allergy Asthma Immunol 2003;91(4):393-7.

926. Vandenplas O, Ghezzo H, Munoz X, Moscato G, Perfetti L, Lemiere C, Labrecque M, L'Archeveque J, Malo JL. What are the questionnaire items most useful in identifying subjects with occupational asthma? Eur Respir J 2005;26(6):1056-63.

927. Meredith SK, Bugler J, Clark RL. Isocyanate exposure and occupational asthma: a case-referent study. Occup Environ Med 2000;57(12):830-6.

928. Calverley AE, Rees D, Dowdeswell RJ, Linnett PJ, Kielkowski D. Platinum salt sensitivity in refinery workers: incidence and effects of smoking and exposure. Occup Environ Med 1995;52(10):661-6.

929. Ucgun I, Ozdemir N, Metintas M, Metintas S, Erginel S, Kolsuz M. Prevalence of occupational asthma among automobile and furniture painters in the center of Eskisehir (Turkey): the effects of atopy and smoking habits on occupational asthma. Allergy 1998;53(11):1096-100.

930. Douglas JD, McSharry C, Blaikie L, Morrow T, Miles S, Franklin D. Occupational asthma caused by automated salmon processing. Lancet 1995;346(8977):737-40.

931. Cartier A, Malo JL, Forest F, Lafrance M, Pineau L, St-Aubin JJ, Dubois JY. Occupational asthma in snow crab-processing workers. J Allergy Clin Immunol 1984;74(3 Pt 1):261-9.

932. Venables KM, Dally MB, Nunn AJ, Stevens JF, Stephens R, Farrer N, Hunter JV, Stewart M, Hughes EG, Newman Taylor AJ. Smoking and occupational allergy in workers in a platinum refinery. BMJ 1989;299(6705):939-42.

933. Weill H, Waddell LC, Ziskind M. A study of workers exposed to detergent enzymes. JAMA 1971;217(4):425-33.

934. Cullinan P, Cook A, Gordon S, Nieuwenhuijsen MJ, Tee RD, Venables KM, McDonald JC, Taylor AJ. Allergen exposure, atopy and smoking as determinants of allergy to rats in a cohort of laboratory employees. Eur Respir J 1999;13(5):1139-43.

935. Kruize H, Post W, Heederik D, Martens B, Hollander A, van der BE. Respiratory allergy in laboratory animal workers: a retrospective cohort study using pre-employment screening data. Occup Environ Med 1997;54(11):830-5.

936. Platts-Mills TA, Longbottom J, Edwards J, Cockroft A, Wilkins S. Occupational asthma and rhinitis related to laboratory rats: serum IgG and IgE antibodies to the rat urinary allergen. J Allergy Clin Immunol 1987;79(3):505-15.

937. Juniper CP, Roberts DM. Enzyme asthma: fourteen years' clinical experience of a recently prescribed disease. J Soc Occup Med 1984;34(4):127-32.

938. Agrup G, Belin L, Sjostedt L, Skerfving S. Allergy to laboratory animals in laboratory technicians and animal keepers. Br J Ind Med 1986;43(3):192-8.

939. Gautrin D, Infante-Rivard C, Ghezzo H, Malo JL. Incidence and host determinants of probable occupational asthma in apprentices exposed to laboratory animals. Am J Respir Crit Care Med 2001;163(4):899-904.

© äzq 2009

940. Gautrin D, Ghezzo H, Infante-Rivard C, Malo JL. Natural history of sensitization, symptoms and occupational diseases in apprentices exposed to laboratory animals. Eur Respir J 2001;17(5):904-8.

941. Jeal H, Draper A, Jones M, Harris J, Welsh K, Taylor AN, Cullinan P. HLA associations with occupational sensitization to rat lipocalin allergens: a model for other animal allergies? J Allergy Clin Immunol 2003;111(4):795-9.

942. Sjostedt L, Willers S. Predisposing factors in laboratory animal allergy: a study of atopy and environmental factors. Am J Ind Med 1989;16(2):199-208.

943. Sjostedt L, Willers S, Orbaek P. A follow-up study of laboratory animal exposed workers: the influence of atopy for the development of occupational asthma. Am J Ind Med 1993;24(4):459-69.

944. Krakowiak A, Palczynski C, Walusiak J, Wittczak T, Ruta U, Dudek W, Szulc B. Allergy to animal fur and feathers among zoo workers. Int Arch Occup Environ Health 2002;75 Suppl:S113-S116.

945. Venables KM, Tee RD, Hawkins ER, Gordon DJ, Wale CJ, Farrer NM, Lam TH, Baxter PJ, Newman Taylor AJ. Laboratory animal allergy in a pharmaceutical company. Br J Ind Med 1988;45(10):660-6.

946. De Zotti R., Bovenzi M, Molinari S, Larese F, Peresson M. [Respiratory symptoms and occupational sensitization in a group of trainee bakers: results of a 6-month follow up]. Med Lav 1997;88(2):155-65.

947. Droste J, Myny K, Van SM, Kusters E, Bulat P, Braeckman L, Vermeire P, Vanhoorne M. Allergic sensitization, symptoms, and lung function among bakery workers as compared with a nonexposed work population. J Occup Environ Med 2003;45(6):648-55.

948. Talini D, Benvenuti A, Carrara M, Vaghetti E, Martin LB, Paggiaro PL. Diagnosis of flour-induced occupational asthma in a cross-sectional study. Respir Med 2002;96(4):236-43.

949. Baur X, Degens PO, Sander I. Baker's asthma: still among the most frequent occupational respiratory disorders. J Allergy Clin Immunol 1998;102(6 Pt 1):984-97.

950. Perrin B, Lagier F, L'Archeveque J, Cartier A, Boulet LP, Cote J, Malo JL. Occupational asthma: validity of monitoring of peak expiratory flow rates and non-allergic bronchial responsiveness as compared to specific inhalation challenge. Eur Respir J 1992;5(1):40-8.

951. Anees W, Huggins V, Pavord ID, Robertson AS, Burge PS. Occupational asthma due to low molecular weight agents: eosinophilic and non-eosinophilic variants. Thorax 2002;57(3):231-6.

952. Brisman J, Lillienberg L, Belin L, Ahman M, Jarvholm B. Sensitisation to occupational allergens in bakers' asthma and rhinitis: a case-referent study. Int Arch Occup Environ Health 2003;76(2):167-70.

953. Cartier A, Grammer L, Malo JL, Lagier F, Ghezzo H, Harris K, Patterson R. Specific serum antibodies against isocyanates: association with occupational asthma. J Allergy Clin Immunol 1989;84(4 Pt 1):507-14.

954. Hargreave FE, Ramsdale EH, Pugsley SO. Occupational asthma without bronchial hyperresponsiveness. Am Rev Respir Dis 1984;130(3):513-5.

© äzq 2009

955. Lin FJ, Chen H, Chan-Yeung M. New method for an occupational dust challenge test. Occup Environ Med 1995;52(1):54-6.

956. Tarlo SM, Broder I. Outcome of assessments for occupational asthma. Chest 1991;100(2):329-35.

957. Moscato G, Dellabianca A, Vinci G, Candura SM, Bossi MC. Toluene diisocyanate-induced asthma: clinical findings and bronchial responsiveness studies in 113 exposed subjects with work-related respiratory symptoms. J Occup Med 1991;33(6):720-5.

958. Merget R, Dierkes A, Rueckmann A, Bergmann EM, Schultze-Werninghaus G. Absence of relationship between degree of nonspecific and specific bronchial responsiveness in occupational asthma due to platinum salts. Eur Respir J 1996;9(2):211-6.

959. Merget R, Schultze-Werninghaus G, Bode F, Bergmann EM, Zachgo W, Meier-Sydow J. Quantitative skin prick and bronchial provocation tests with platinum salt. Br J Ind Med 1991;48(12):830-7.

960. Lemiere C, Cartier A, Malo JL, Lehrer SB. Persistent specific bronchial reactivity to occupational agents in workers with normal nonspecific bronchial reactivity. Am J Respir Crit Care Med 2000;162(3 Pt 1):976-80.

961. Burge PS. Occupational asthma in electronics workers caused by colophony fumes: follow-up of affected workers. Thorax 1982;37(5):348-53.

962. Bright P, Newton DT, Gannon PF, Pantin CF, Burge PS. OASYS-3: improved analysis of serial peak expiratory flow in suspected occupational asthma. Monaldi Arch Chest Dis 2001;56(3):281-8.

963. Liss GM, Tarlo SM. Peak expiratory flow rates in possible occupational asthma. Chest 1991;100(1):63-9.

964. Malo JL, Cote J, Cartier A, Boulet LP, L'Archeveque J, Chan-Yeung M. How many times per day should peak expiratory flow rates be assessed when investigating occupational asthma? Thorax 1993;48(12):1211-7.

965. Leroyer C, Perfetti L, Trudeau C, L'Archeveque J, Chan-Yeung M, Malo JL. Comparison of serial monitoring of peak expiratory flow and FEV1 in the diagnosis of occupational asthma. Am J Respir Crit Care Med 1998;158(3):827-32.

966. Moore VC, Jaakkola MS, Burge CB, Robertson AS, Pantin CF, Vellore AD, Burge PS. A New Diagnostic Score for Occupational Asthma. Chest 2008.

967. Zock JP, Brederode D, Heederik D. Between- and within-observer agreement for expert judgment of peak flow graphs from a working population. J Occup Environ Med 1998;40(11):969-72.

968. Malo JL, Cartier A, Ghezzo H, Chan-Yeung M. Compliance with peak expiratory flow readings affects the within- and between-reader reproducibility of interpretation of graphs in subjects investigated for occupational asthma. J Allergy Clin Immunol 1996;98(6 Pt 1):1132-4.

969. Baldwin DR, Gannon P, Bright P, Newton DT, Robertson A, Venables K, Graneek B, Barker RD, Cartier A, Malo JL, Wilsher M, Pantin CF, Burge PS. Interpretation of occupational peak flow records: level of agreement between expert clinicians and Oasys-2. Thorax 2002;57(10):860-4.

© äzq 2009

970. Gannon PF, Newton DT, Belcher J, Pantin CF, Burge PS. Development of OASYS-2: a system for the analysis of serial measurement of peak expiratory flow in workers with suspected occupational asthma. Thorax 1996;51(5):484-9.

971. Burge PS, O'Brien IM, Harries MG. Peak flow rate records in the diagnosis of occupational asthma due to isocyanates. Thorax 1979;34(3):317-23.

972. Burge PS, O'Brien IM, Harries MG. Peak flow rate records in the diagnosis of occupational asthma due to colophony. Thorax 1979;34(3):308-16.

973. Baur X, Haamann F, Heutelbeck A. Arbeitsplatzbezogener Inhalationstest (AIT). Arbeitsmedizinische Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin. Arbeitsmed Sozialmed Umweltmed 2005;40:260-7.

974. Rioux JP, Malo JL, L'Archeveque J, Rabhi K, Labrecque M. Workplace-specific challenges as a contribution to the diagnosis of occupational asthma. Eur Respir J 2008;32(4):997-1003.

975. Karjalainen A, Martikainen R, Klaukka T, Saarinen K, Uitti J. Risk of asthma among Finnish patients with occupational rhinitis. Chest 2003;123(1):283-8.

976. Grammer LC, Ditto AM, Tripathi A, Harris KE. Prevalence and onset of rhinitis and conjunctivitis in subjects with occupational asthma caused by trimellitic anhydride (TMA). J Occup Environ Med 2002;44(12):1179-81.

977. Vandenplas O, Delwiche JP, Depelchin S, Sibille Y, Vande WR, Delaunois L. Latex gloves with a lower protein content reduce bronchial reactions in subjects with occupational asthma caused by latex. Am J Respir Crit Care Med 1995;151(3 Pt 1):887-91.

978. Valentino M, Pizzichini MA, Monaco F, Governa M. Latex-induced asthma in four healthcare workers in a regional hospital. Occup Med (Lond) 1994;44(3):161-4.

979. Tarlo SM, Banks D, Liss G, Broder I. Outcome determinants for isocyanate induced occupational asthma among compensation claimants. Occup Environ Med 1997;54(10):756-61.

980. Moscato G, Dellabianca A, Perfetti L, Brame B, Galdi E, Niniano R, Paggiaro P. Occupational asthma: a longitudinal study on the clinical and socioeconomic outcome after diagnosis. Chest 1999;115(1):249-56.

981. Merget R, Schulte A, Gebler A, Breitstadt R, Kulzer R, Berndt ED, Baur X, Schultze-Werninghaus G. Outcome of occupational asthma due to platinum salts after transferral to low-exposure areas. Int Arch Occup Environ Health 1999;72(1):33-9.

982. Burge PS. Non-specific bronchial hyper-reactivity in workers exposed to toluene di-isocyanate, diphenyl methane di-isocyanate and colophony. Eur J Respir Dis Suppl 1982;123:91-6.

983. Rosenberg N, Garnier R, Rousselin X, Mertz R, Gervais P. Clinical and socio-professional fate of isocyanate-induced asthma. Clin Allergy 1987;17(1):55-61.

984. Pisati G, Baruffini A, Zedda S. Toluene diisocyanate induced asthma: outcome according to persistence or cessation of exposure. Br J Ind Med 1993;50(1):60-4.

985. Chan-Yeung M, Lam S, Koener S. Clinical features and natural history of occupational asthma due to western red cedar (Thuja plicata). Am J Med 1982;72(3):411-5.

© äzq 2009

986. Piirila PL, Nordman H, Keskinen HM, Luukkonen R, Salo SP, Tuomi TO, Tuppurainen M. Long-term follow-up of hexamethylene diisocyanate-, diphenylmethane diisocyanate-, and toluene diisocyanate-induced asthma. Am J Respir Crit Care Med 2000;162(2 Pt 1):516-22.

987. Park HS, Nahm DH. Prognostic factors for toluene diisocyanate-induced occupational asthma after removal from exposure. Clin Exp Allergy 1997;27(10):1145-50.

988. Tarlo SM, Liss G, Corey P, Broder I. A workers' compensation claim population for occupational asthma. Comparison of subgroups. Chest 1995;107(3):634-41.

989. Ross DJ, McDonald JC. Health and employment after a diagnosis of occupational asthma: a descriptive study. Occup Med (Lond) 1998;48(4):219-25.

990. Maghni K, Lemiere C, Ghezzo H, Yuquan W, Malo JL. Airway inflammation after cessation of exposure to agents causing occupational asthma. Am J Respir Crit Care Med 2004;169(3):367-72.

991. Padoan M, Pozzato V, Simoni M, Zedda L, Milan G, Bononi I, Piola C, Maestrelli P, Boschetto P, Mapp CE. Long-term follow-up of toluene diisocyanate-induced asthma. Eur Respir J 2003;21(4):637-40.

992. Hudson P, Cartier A, Pineau L, Lafrance M, St-Aubin JJ, Dubois JY, Malo JL. Follow-up of occupational asthma caused by crab and various agents. J Allergy Clin Immunol 1985;76(5):682-8.

993. Lowery EP, Henneberger PK, Rosiello R, Sama SR, Preusse P, Milton DK. Quality of life of adults with workplace exacerbation of asthma. Qual Life Res 2007;16(10):1605-13.

994. Taivainen AI, Tukiainen HO, Terho EO, Husman KR. Powered dust respirator helmets in the prevention of occupational asthma among farmers. Scand J Work Environ Health 1998;24(6):503-7.

995. Slovak AJ, Orr RG, Teasdale EL. Efficacy of the helmet respirator in occupational asthma due to laboratory animal allergy (LAA). Am Ind Hyg Assoc J 1985;46(8):411-5.

996. Obase Y, Shimoda T, Mitsuta K, Matsuse H, Kohno S. Two patients with occupational asthma who returned to work with dust respirators. Occup Environ Med 2000;57(1):62-4.

997. Müller-Wening D, Neuhauss M. Protective effect of respiratory devices in farmers with occupational asthma. Eur Respir J 1998;12(3):569-72.

998. Laoprasert N, Swanson MC, Jones RT, Schroeder DR, Yunginger JW. Inhalation challenge testing of latex-sensitive health care workers and the effectiveness of laminar flow HEPA-filtered helmets in reducing rhinoconjunctival and asthmatic reactions. J Allergy Clin Immunol 1998;102(6 Pt 1):998-1004.

999. Quint J, Beckett WS, Campleman SL, Sutton P, Prudhomme J, Flattery J, Harrison R, Cowan B, Kreutzer R. Primary prevention of occupational asthma: identifying and controlling exposures to asthma-causing agents. Am J Ind Med 2008;51(7):477-91.

1000. Niebling W. Persönliche Mitteilung 2004.

1001. Bundesarbeitsgemeinschaft für Rehabilitation (BAR). Gemeinsame Empfehlung Qualitätssicherung nach § 20 Abs. 1 SGB IX vom 27. März 2003. 2003 [cited: 2008 Dez 02]. Available from: http://www.qs-reha.de/downloads/bar_gemeinsame_empfehlung.pdf

© ärzq 2009

1002. Vereinbarung zu Qualitätssicherung und Qualitätsmanagement in der stationären Vorsorge und Rehabilitation nach § 137d Abs. 1 und 1a SGB V zwischen den Spitzenverbänden der Krankenkassen und den für die Wahrnehmung der Interessen der Vorsorge- und Rehabilitationseinrichtungen maßgeblichen Spitzenorganisationen vom 1.4.2004. 2004 [cited: 2008 Dez 02]. Available from: http://www.sucht.de/ai/ai_3/137d_endfassung.pdf

1003. Gemeinsame Erklärung der Spitzenverbände der gesetzlichen Krankenversicherung, der Spitzenverbände der gesetzlichen Unfallversicherung, des Verbandes Deutscher Rentenversicherungsträger (VDR), der Bundesversicherungsanstalt für Angestellte (BfA) und der Bundesknappschaft über eine Zusammenarbeit in der Qualitätssicherung der medizinischen Rehabilitation. 1999 [cited: 2008 Dez 02]. Available from: http://www.deutsche-rentenversicherung.de/nn_5256/DRV/de/Inhalt/Presse/Pressemitteilung/Archiv__VDR__aktuell/1999/1999__10__12.html

1004. Bundesärztekammer (BÄK). (Muster-) Berufsordnung für die deutschen Ärztinnen und Ärzte. Berlin: BÄK; 2006 [cited: 2008 Nov 10]. Available from: http://www.baek.de/downloads/MBOStand20061124.pdf

1005. Bundesministerium für Gesundheit und soziale Sicherung (BMGS). Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) - Gesetzliche Krankenversicherung - (Artikel 1 des Gesetzes v. 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477). 1988 [cited: 2010 Jan 25]. Available from: http://bundesrecht.juris.de/sgb_5/index.html

1006. Bundesministerium für Gesundheit und soziale Sicherung (BMGS). Sozialgesetzbuch - Neuntes Buch (SGB IX) - Rehabilitation und Teilhabe behinderter Menschen. 2001 [cited: 2008 Nov 10]. Available from: http://bundesrecht.juris.de/bundesrecht/sgb_9/index.html

1007. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Curriculum Ärztliches Qualitätsmanagement. 4. Aufl. ed. Berlin: BÄK; 2007. (Texte und Materialien der Bundesärztekammer zur Fortbildung und Weiterbildung; 10). Available from: http://www.baek.de/page.asp?his=1.120.1116.4714

1008. Bundesärztekammer (BÄK). Adressen und Links zu den Ärztekammern. 2007 [cited: 2010 Jan 25]. Available from: http://www.bundesaerztekammer.de/page.asp?his=1.109.3357

1009. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Qualitätsmanagement in der ambulanten Versorgung. 2008 [cited: 2010 Jan 25]. Available from: http://www.kbv.de/themen/qualitaetsmanagement.html

1010. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Qualitätssicherung bei den Kassenärztlichen Vereinigungen. 2005 [cited: 2008 Dez 02]. Available from: http://www.kbv.de/qs/3723.html

1011. Deutsche Rentenversicherung Bund (DRV-Bund). Qualitätssicherung in der Rehabilitation. 2008 [cited: 2010 Jan 25]. Available from: http://www.deutsche-rentenversicherung.de/nn_23882/SharedDocs/de/Navigation/Rehabilitation/qualitaetssicherung__node.html__nnn=true

1012. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Richtlinien des Gemeinsamen Bundesausschusses. 2008 [cited: 2010 Jan 25]. Available from: http://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/ab/0/

1013. Bundesgeschäftsstelle Qualitätssicherung (BQS). Programme und Qualitätsreporte. 2007 [cited: 2010 Jan 25]. Available from: http://www.bqs-qualitaetsreport.de/

© äzq 2009

1014. Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ). QMA - Das Informations- und Fortbildungsprogramm für Qualitätsmanagement in der ärztlichen Versorgung. 2008 [cited: 2010 Jan 25]. Available from: http://www.q-m-a.de/q-m-a

1015. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme für Patientinnen und Patienten mit chronischen obstruktiven Atemwegserkrankungen. Teil I: Asthma bronchiale. 2004 [cited: 2008 Dez 02]. Available from: http://www.g-ba.de/downloads/62-492-20/2004-12-22-RSAV11.pdf

1016. AOK Bundesverband. Was sind Qualitätsindikatoren? In: AOK Bundesverband, editor. Qualitätsindikatoren der AOK für Arztnetze. Bonn: 2002. p. 10-9

1017. Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ). Manual Qualitätsindikatoren. Manual für Autoren. Berlin: ÄZQ; 2009. (äzq Schriftenreihe; 36). Available from: http://www.aezq.de/edocs/pdf/schriftenreihe/schriftenreihe36.pdf

1018. Stelmach I, Grzelewski T, Majak P, Jerzynska J, Stelmach W, Kuna P. Effect of different antiasthmatic treatments on exercise-induced bronchoconstriction in children with asthma. J Allergy Clin Immunol 2008;121(2):383-9.

1019. Bisgaard H. Effect of long-acting beta2 agonists on exacerbation rates of asthma in children. Pediatr Pulmonol 2003;36(5):391-8.

1020. Zarkovic J, Gotz MH, Holgate ST, Taak NK. Effect of long-term regular salmeterol treatment in children with moderate asthma. Clin Drug Invest 1998;15(3):169-75.

1021. Akpinarli A, Tuncer A, Saraclar Y, Sekerel BE, Kalayci O. Effect of formoterol on clinical parameters and lung functions in patients with bronchial asthma: a randomised controlled trial. Arch Dis Child 1999;81(1):45-8.

1022. Langton HS, Hobbs J, French D, Lenney W. Pilgrim's progress: the effect of salmeterol in older children with chronic severe asthma. Respir Med 1995;89(6):435-40.

1023. Lenney W, Pedersen S, Boner AL, Ebbutt A, Jenkins MM. Efficacy and safety of salmeterol in childhood asthma. Eur J Pediatr 1995;154(12):983-90.

1024. von Berg A, de Blic J, la Rosa M, Kaad PH, Moorat A. A comparison of regular salmeterol vs 'as required' salbutamol therapy in asthmatic children. Respir Med 1998;92(2):292-9.

1025. Bensch G, Berger WE, Blokhin BM, Socolovsky AL, Thomson MH, Till MD, Castellsague J, Della CG. One-year efficacy and safety of inhaled formoterol dry powder in children with persistent asthma. Ann Allergy Asthma Immunol 2002;89(2):180-90.

1026. Tal A, Simon G, Vermeulen JH, Petru V, Cobos N, Everard ML, de Boeck K. Budesonide/formoterol in a single inhaler versus inhaled corticosteroids alone in the treatment of asthma. Pediatr Pulmonol 2002;34(5):342-50.

© äzq 2009