

R. Buhl, D. Berdel,
 C.-P. Criée, A. Gillissen, P. Kardos,
 C. Kroegel, W. Leupold,
 H. Lindemann, H. Magnussen,
 D. Nowak, D. Pfeiffer-Kascha,
 K. Rabe, M. Rolke,
 G. Schultze-Werninghaus, H. Sitter,
 D. Ukena, C. Vogelmeier, T. Welte,
 R. Wettengel, H. Worth

Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit Asthma

Herausgegeben von der Deutschen Atemwegsliga und der
 Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V.

*Guidelines for Diagnosis and Treatment of Asthma Patients. German Airway
 League and German Respiratory Society*

Inhalt	Seite
1. Vorwort	141
1.1. Ziele und Anwendungsbereich der Leitlinie	141
1.2. Entwicklungsprozess der Leitlinie	141
1.3. Klinische Algorithmen	142
1.4. Sponsoring	142
1.5. Strategien zur Verbreitung und Implementierung der Leitlinie	143
1.6. Weiterentwicklung der Asthma-Leitlinie	143
1.7. Nutzung der Leitlinie	143
2. Definition des Asthmas	143
3. Charakterisierung der Erkrankung	143
3.1. Asthmaformen	143
3.1.1. Allergisches Asthma	143
3.1.2. Intrinsisches oder nicht-allergisches Asthma	144
3.1.3. Mischformen	144
3.2. Saisonales Asthma	144
3.3. Husten als Asthma-Äquivalent („Cough Variant-Asthma“)	144
3.4. Asthma bei älteren Patienten	144
3.5. Asthma und Beruf (s. 18.2.)	144
4. Epidemiologie und sozialökonomische Bedeutung	145
4.1. Prävalenz	145
4.2. Mortalität	145
4.3. Volkswirtschaftliche Bedeutung	145
5. Verlauf der Erkrankung	145
6. Asthma-Management	145
7. Diagnostik des Asthmas	145
7.1. Anamnese	146
7.2. Symptome	146
7.3. Befunde	146

Inhalt	Seite
7.4. Objektive Messungen zur Sicherung der Diagnose	147
7.4.1. Lungenfunktionsdiagnostik	147
7.4.1.1. Spirometrie	147
7.4.1.2. Reversibilitätstests mit Bronchodilatoren	147
7.4.1.3. Reversibilitätstests mit Glucocorticosteroiden	148
7.4.2. Expiratorischer Spitzenfluss (Peak Expiratory Flow, PEF)	148
7.4.2.1. PEF-Amplitude [l/min]	148
7.4.2.2. PEF-Variabilität [%]	148
7.4.3. Überempfindlichkeit der Atemwege (bronchiale Hyperreagibilität)	149
7.4.4. Weitere Lungenfunktionstests	149
7.5. Kriterien der Diagnose eines Asthmas im Erwachsenenalter	149
7.6. Kriterien der Diagnose eines Asthmas im Kindes- und Jugendalter	149
7.7. Diagnostik eines Asthmas bei Säuglingen und Kleinkindern	150
7.8. Basis- und weiterführende Diagnostik im Kindes- und Jugendalter	151
7.8.1. Basisdiagnostik	151
7.8.2. Weiterführende Diagnostik	151
7.9. Allergologische Stufendiagnostik	151
7.10. Laboruntersuchungen	151
7.11. Mikrobiologische Sputum-Diagnostik	152
7.12. Bestimmung nicht-invasiver Marker der Entzündung der Atemwege	152
8. Differenzialdiagnose des Asthmas	152
9. Lebensqualität bei Asthma	153
9.1. Dokumentations- und Audit-Instrumente	153
10. Schweregrade des stabilen Asthmas	153
10.1. Schweregrad-Einteilung bei Erwachsenen	153

Institutsangaben

Schwerpunkt Pneumologie, III. Medizinische Klinik, Mainz

Korrespondenzadresse

Univ.-Prof. Dr. med. R. Buhl · Schwerpunkt Pneumologie · III. Medizinische Klinik ·
 Langenbeckstraße 1 · 55131 Mainz · E-mail: r.buhl@3-med.klinik.uni-mainz.de

Bibliografie

Pneumologie 2006; 60: 139–183 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York
 DOI 10.1055/s-2005-919153
 ISSN 0934-8387

Inhalt	Seite	Inhalt	Seite		
10.1.1.	Schweregrad I: Intermittierendes Asthma	153	12.4.1.	Behandlung des Asthma-Anfalls	167
10.1.2.	Schweregrad II: Geringgradiges persistierendes Asthma	153	12.4.1.1.	β_2 -Sympathomimetika	167
10.1.3.	Schweregrad III: Mittelgradiges persistierendes Asthma	153	12.4.1.2.	Glucocorticosteroide	168
10.1.4.	Schweregrad IV: Schwergradiges persistierendes Asthma	154	12.4.1.3.	Weitere Therapieformen	168
10.2.	Schweregrad-Einteilung bei Kindern und Jugendlichen	154	13.	Asthma in der Schwangerschaft	168
11.	Therapie des Asthmas	155	13.1.	Beratung	168
11.1.	Komponenten der Asthma-Behandlung	155	13.2.	Kontrolluntersuchungen	168
11.2.	Medikamentöse Asthma-Therapie	155	13.3.	Pharmakotherapie	168
11.2.1.	Medikamentöse Langzeittherapie	156	13.4.	Behandlung des Asthma-Anfalls	168
11.3.	Stufentherapie erwachsener Asthma-Patienten	156	13.4.1.	Anfallsbewältigung während der Geburt	168
11.3.1.	Anstrengungsinduziertes Asthma	156	13.5.	Medikamentöse Therapie in der Stillzeit	168
11.3.2.	Therapiestufe I: Intermittierendes Asthma	156	14.	Präventive Maßnahmen	168
11.3.3.	Therapiestufe II: Geringgradiges persistierendes Asthma	157	14.1.	Primärprävention	168
11.3.4.	Therapiestufe III: Mittelgradiges persistierendes Asthma	157	14.2.	Sekundärprävention	168
11.3.5.	Therapiestufe IV: Schwergradiges persistierendes Asthma	158	14.3.	Tertiärprävention	169
11.3.6.	Stufentherapie erwachsener Asthma-Patienten	159	14.4.	Allergen-spezifische subkutane Immuntherapie (SCIT)	169
11.4.	Schweregrade und Stufentherapie bei Kindern und Jugendlichen mit Asthma	160	15.	Nichtmedikamentöse Maßnahmen	169
11.5.	Stufentherapie bei Kindern u. Jugendlichen mit Asthma	161	15.1.	Patientenschulung	169
11.6.	Anpassung der Asthma-Dauertherapie	161	15.2.	Körperliches Training	170
11.7.	Wirkstoffe zur Dauer- und Bedarfstherapie des Asthmas sowie wichtige unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW)	162	15.3.	Atem- und Physiotherapie	170
11.8.	Dosisbereich inhalativer Glucocorticosteroide	162	15.4.	Tabakentwöhnung	170
11.9.	Inhalationssysteme – Verordnung, Technik, Training	164	15.5.	Psycho-soziale Krankheits- und Behandlungskonzepte	170
11.10.	Medikamente mit potenziell Asthma-exazerbierender Wirkung	164	15.6.	Kontrolle des Körpergewichts	170
12.	Der Asthma-Anfall	164	15.7.	Rehabilitation	170
12.1.	Management des leichten und mittelschweren Asthma-Anfalls beim Erwachsenen	165	15.7.1.	Rehabilitation bei Erwachsenen	170
12.1.1.	Symptome	165	15.7.1.1.	Wesentliche Komponenten der Rehabilitation beim Asthma	171
12.1.2.	Initialtherapie	165	15.7.1.2.	Indikationen zur Rehabilitation	171
12.2.	Der schwere Asthma-Anfall beim Erwachsenen	165	15.7.2.	Rehabilitation bei Kindern und Jugendlichen	172
12.2.1.	Symptome	165	15.7.2.1.	Ambulante Rehabilitation	172
12.2.2.	Initialtherapie	165	15.7.2.2.	Stationäre Rehabilitation	172
12.2.3.	Hinweise auf eine lebensbedrohliche Situation	165	16.	Maßnahmen mit unzureichendem oder fehlendem Wirksamkeitsnachweis	173
12.2.4.	Weitere Therapiemaßnahmen im Krankenhaus bei unzureichendem Ansprechen auf die Initialtherapie	166	17.	Versorgungskoordination	173
12.2.5.	Weitere Aspekte und Besonderheiten	166	17.1.	Hausärztliche Versorgung	173
12.2.6.	Zur Behandlung des Asthma-Anfalls sollten nicht eingesetzt bzw. möglichst vermieden werden	166	17.2.	Kooperation zwischen behandelndem Arzt und qualifiziertem Facharzt bzw. qualifizierter Einrichtung	173
12.2.7.	Folgende Aspekte weisen auf ein erhöhtes Mortalitätsrisiko im Asthma-Anfall hin	166	17.3.	Einweisung in ein Krankenhaus	173
12.2.8.	Indikation zur intensivmedizinischen Überwachung/ Behandlung, ggf. mechanischen Beatmung	166	18.	Appendices	173
12.3.	Management des Asthma-Anfalls bei Kindern über 2 Jahren	166	18.1.	Schweregrade des Asthmas bei Patienten unter anti-asthmatischer Therapie	173
12.3.1.	Mittelschwerer Anfall	166	18.2.	Asthma und Beruf	173
12.3.1.1.	Symptome	166	18.2.1.	Anamnese	174
12.3.1.2.	Initialtherapie	166	18.2.1.1.	Arbeitsanamnese	174
12.3.2.	Schwerer Anfall	166	18.2.2.	Symptome	174
12.3.2.1.	Symptome	166	18.2.3.	Weitere potentielle Risikofaktoren	174
12.3.2.2.	Initialtherapie	166	18.2.4.	Klinische Befunderhebung	174
12.3.2.3.	Hinweise auf eine lebensbedrohliche Situation	167	18.2.5.	Funktionelle Diagnostik	174
12.3.2.3.1.	Stationäre Notfallaufnahme	167	18.2.6.	Allergologische Diagnostik	175
12.3.2.3.2.	Weitere Therapiemaßnahmen im Krankenhaus	167	18.2.7.	Entzündungsmonitoring	175
12.3.3.	β_2 -Sympathomimetika	167	18.2.8.	Diagnostik des Berufsasthmas	175
12.3.4.	Glucocorticosteroide	167	18.2.9.	Verlauf, Prognose und Therapie	175
12.3.5.	Weitere Therapieformen	167	18.2.10.	Asthma als Berufskrankheit	175
12.4.	Management des Asthma-Anfalls bei Kindern unter 2 Jahren	167	18.2.10.1.	BK 4301	176
			18.2.10.2.	BK 4302	176
			18.2.10.3.	BK 1315	176
			18.2.11.	Prävention	176
			18.3.	Abkürzungen	177
			18.4.	Teilnehmer an der Konsensuskonferenz am 23. – 24. Juli 2004	177
			19.	Literatur	178

1. Vorwort

Neue Erkenntnisse in der Diagnostik und Therapie des Asthmas machen eine Neufassung der Empfehlungen der Deutschen Atemwegsliga zur Asthma-Behandlung notwendig. So wurde die Diagnostik des Asthmas unter Einschluss eines Algorithmus zur Asthma-Diagnostik spezifiziert. Die Schweregradeinteilung für Kinder/Jugendliche und für Erwachsene wurde der derzeit gültigen Global Initiative for Asthma (GINA)-Leitlinie [1] entnommen und eine aktualisierte schweregradorientierte medikamentöse Therapie für Kinder, Jugendliche und Erwachsene angegeben. Nichtmedikamentöse Maßnahmen wie Patientenschulung und körperliches Training, Prävention und Rehabilitation sowie die Berücksichtigung besonderer Situationen (Schwangerschaft, berufsbedingtes Asthma) werden in der Leitlinie entsprechend ihrer Bedeutung dargestellt und gewichtet.

Diese Leitlinie ist kein Ersatz für ein Asthma-Lehrbuch und soll und kann keine Übersicht über alle Aspekte dieser Erkrankung bieten. Diese Leitlinie fasst alle zur Betreuung von Patienten mit Asthma notwendigen Informationen zusammen. An Einzelheiten, zusätzlichen Informationen und weiterführenden Aspekten interessierte Leser seien auf das Literaturverzeichnis verwiesen, das sowohl aktuelle Literatur zu den angesprochenen Punkten als auch aktuelle Übersichten bietet.

1.1. Ziele und Anwendungsbereich der Leitlinie

Die vorliegende Leitlinie soll der Versorgung von Patienten mit Asthma durch wissenschaftlich begründete, angemessene, wirtschaftliche und qualitätsgesicherte Verfahren der Diagnostik, Prävention und Behandlung unter Einschluss der Rehabilitation dienen. Sie soll allen Ärzten (Allgemeinärzten, Internisten und Pneumologen sowie Kinder- und Jugendärzten in Praxis und Klinik) eine Hilfe für Diagnostik, adäquate Therapie und Verlaufskontrolle ihrer Patienten sein. Die Leitlinie ersetzt das Urteil des behandelnden Arztes nicht, kann aber als Entscheidungshilfe für ein optimiertes Management der Patienten mit Asthma genutzt werden.

Eine ausführliche Version enthält wesentliche Literaturangaben und Hinweise auf die Evidenz der dargestellten Aussagen. Eine Kurzversion mit praktikablen Schemata wird dem Arzt, der sich rasch orientieren will, bei Therapieentscheidungen zur Verfügung stehen. Eine Fassung in patientengerechter Sprache soll betroffenen Patienten eine aktive Mitarbeit bei der Bewältigung ihrer chronischen Krankheit ermöglichen.

1.2. Entwicklungsprozess der Leitlinie

Die Leitlinie zur Behandlung von Patienten mit Asthma ist entsprechend den methodischen Vorgaben zur Entwicklung von Leitlinien für Diagnostik und Therapie der Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften (AWMF; www.awmf.org) erstellt worden und entspricht nach dem 3-Stufen-Konzept der AWMF einer S2-Leitlinie, ergänzt durch klinische Algorithmen zur Diagnostik und Therapie des Asthmas. Die 3 Stufen der AWMF-Leitlinien (S₁, S₂, S₃) lassen sich folgendermaßen charakterisieren:

S1 (Expertengruppe): Eine repräsentativ zusammengesetzte Expertengruppe der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesell-

schaft erarbeitet im informellen Konsens eine Leitlinie, die vom Vorstand der Fachgesellschaft verabschiedet wird.

S2 (formale Konsensusfindung): Vorhandene Leitlinien der Stufe 1 werden in bewährten formalen Konsensusverfahren beraten und modifiziert und als Leitlinien der Stufe 2 verabschiedet.

S3 (Leitlinie mit allen Elementen systematischer Erstellung): Der formale Konsensusprozess wird durch weitere systematische Elemente ergänzt: logische Analyse (klinischer Algorithmus), formale Konsensusfindung, Evidenzbasierung, Entscheidungsanalyse und Outcome-Analyse.

1.3. Klinische Algorithmen

Ein klinischer Algorithmus ist ein in endlich vielen Schritten formuliertes Verfahren zur Lösung eines klinischen Problems unter Benutzung von bedingten logischen Anweisungen (Wenn-Dann-Logik). Die Darstellung erfolgt üblicherweise in grafischem Format mit einer von der Society for Medical Decision Making (www.smdm.org) empfohlenen Standardnomenklatur (Abb. 1). Dabei unterscheidet man Zustands-, Aktions- und Entscheidungsknoten. Zustands- und Aktionsknoten haben je einen Ausgang, Entscheidungsknoten haben genau zwei Ausgänge (ja und nein).

Als Grundlage zur Evidenzdarlegung wird die Evidenzklassifizierung des Schottischen Leitliniennetzwerks SIGN (Scottish Intercollegiate Guideline Network; www.sign.ac.uk) verwendet (Tab. 1) [2].

Grundlage der Leitlinie ist eine Bestandsaufnahme der relevanten internationalen und nationalen Empfehlungen sowie der verfügbaren Literatur zum Krankheitsbild mit Angaben zur Validität der gemachten Aussagen entsprechend den Vorgaben der Evidence based Medicine (Tab. 1). Im Text werden stets die SIGN-Evidenzstufen angegeben.

Von den aktuellen nationalen und internationalen Empfehlungen wurden besonders die nachstehend genannten Leitlinien berücksichtigt:

- Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (www.akdae.de): Empfehlungen zur Therapie des Asthmas im Erwachsenenalter (2001)

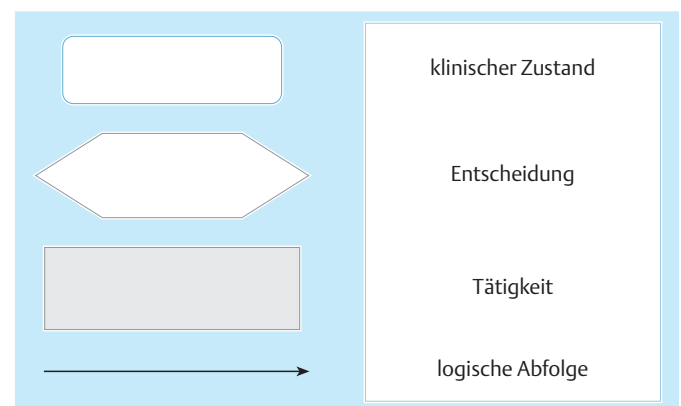


Abb. 1 Standardisierte Terminologie für klinische Algorithmen.

- Nationale Versorgungs-Leitlinie Asthma bronchiale (Fassung vom 06.05.2005; www.versorgungsleitlinie.de)
- Berdel D, Gappa M, Leupold W, Lindemann H, Reinhardt D. Leitlinien Kinderheilkunde und Jugendmedizin (Kap. N13), Urban & Fischer 2002
- BTS/SIGN Guideline on the Management of Asthma (2004) (www.britthoracic.org.uk/sign)
- Global Initiative for Asthma (GINA, 2005) (www.ginasthma.com)

Die in diesen Leitlinien von unabhängigen Experten mit großem Aufwand vorgenommene Bewertung der verfügbaren Literatur über Diagnostik, Prävention und Therapie des Asthmas wurde auch als Grundlage der vorliegenden Leitlinie herangezogen und durch wesentliche, in der Zwischenzeit erschienene Publikationen und Arbeiten ergänzt, die aus dem Kreise der Experten benannt und bewertet wurden. Die Inhalte der Leitlinie wurden von einem repräsentativ ausgewählten Expertengremium der Deutschen Atemwegsliga aus wissenschaftlich und klinisch aktiven Internisten und Pneumologen sowie niedergelassenen Fachärzten unter Einschluss von pneumologisch tätigen Kinder- und Jugendärzten diskutiert. Eine Rohfassung der Leitlinie wurde durch die federführenden Autoren erstellt und von den Mitgliedern des Expertenkomitees kritisch kommentiert.

Eine verbesserte Fassung wurde analog einem Delphi-Verfahren einem Kreis von Pneumologen in Praxis und Klinik, aber auch Hausärzten und niedergelassenen Internisten mit der Bitte um Stellungnahme zugeleitet. Die Zusatzinformationen wurden durch die federführenden Autoren zusammengefasst.

Eine optimierte Fassung der Leitlinie wurde dann unter Moderation eines unabhängigen Vertreters der AWMF in einer Konsensuskonferenz am 23. – 24. Juli 2004 diskutiert. Zu dieser Konferenz wurden alle an der Versorgung von Patienten mit Asthma

beteiligten Gruppierungen eingeladen. Die Teilnehmer sind im Appendix 18.4 genannt. Während der Konferenz wurden für wesentliche Entscheidungsprozesse in Diagnostik und Therapie relevante Algorithmen entwickelt. Diese wurden in Expertenkreisen diskutiert und in einem weiteren Delphi-Prozess bis zur endgültigen Konsensusfindung bearbeitet. Jedes Mitglied des nominalen Gruppenprozesses hatte nur eine Stimme.

Die Endfassung der Leitlinie wurde den Vorständen der Deutschen Atemwegsliga und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und vor Publikation unabhängigen Gutachtern zugeleitet.

1.4. Sponsoring

Die Deutsche Atemwegsliga wurde von Ärzten mit dem Ziel gegründet, die Versorgung von Patienten mit Lungenkrankheiten in Deutschland zu verbessern. Ihre Arbeit erfolgt in Abstimmung mit der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie. Die Mitglieder der Deutschen Atemwegsliga sind überwiegend Internisten, Pädiater und Ärzte für Allgemeinmedizin, zu einem geringeren Anteil auch Patienten und/oder deren Angehörige. Der Vorstand besteht aus in Praxis und Klinik tätigen Pneumologen sowie pneumologisch tätigen Kinder- und Jugendärzten. Die Geschäftsstelle der Deutschen Atemwegsliga wird aus Mitgliedsbeiträgen sowie aus Beiträgen eines Fördervereins finanziert. Dem Förderverein gehören 20 führende Pharma-Unternehmen an. Kommentare von Repräsentanten der Firmen wurden bei der Entwicklung der Leitlinie in dem vom Vorstand der Atemwegsliga benannten unabhängigen Expertengremium diskutiert und bewertet.

Für die Teilnehmer des ersten Expertentreffens zur Erstellung der Asthma-Leitlinie wurden seitens der Deutschen Atemwegsliga Reisekosten erstattet, ebenso für einzelne Teilnehmer der Konsensuskonferenz. Die Geschäftsstelle der Deutschen Atemwegsliga sorgte für den Versand der bisher erstellten Fassungen der Leitlinien und war bezüglich der Konferenzen organisatorisch tätig.

1.5. Strategien zur Verbreitung und Implementierung der Leitlinie

Die vorliegende Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit Asthma soll in Fachzeitschriften für Allgemeinärzte, Internisten und Pneumologen publiziert werden. Außerdem kann die Leitlinie über die Geschäftsstelle der Deutschen Atemwegsliga bezogen werden. Hierdurch wird eine weite Verbreitung der Leitlinie unter den behandelnden Ärzten ermöglicht. Begünstigt werden Verbreitung und Implementierung der Leitlinie durch das Angebot von Kurzversionen für Ärzte und für Patienten, die über die Geschäftsstelle der Liga beziehbar sind. Die Leitlinie kann über das Internet eingesehen werden (www.atemwegsliga.de, www.pneumologie.de, www.thieme.de/fz/pneumologie). Eine weitere Implementierung soll dadurch erfolgen, dass die Leitlinie im Rahmen strukturierter Schulungsprogramme für Patienten mit Asthma verwendet wird. Die Trainerseminare für die Schulung von Patienten mit Asthma erfolgen mit strukturierten Schulungsprogrammen auf Basis dieser Asthma-Leitlinie und werden von der Deutschen Atemwegsliga angeboten. In überregionalen und regionalen Fortbildungen soll die Asthma-Leitlinie diskutiert werden. Sie soll ferner in größere

Tab. 1 Evidenzklassifizierung

Evidenzstufe	Beschreibung
1++	qualitativ hochstehende Meta-Analysen/systematische Übersichten über randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) oder RCTs mit sehr geringem Bias-Risiko
1+	gut durchgeführte Meta-Analysen/RCTs oder RCTs mit geringem Bias-Risiko
1–	Meta-Analysen/RCTs oder RCTs mit hohem Bias-Risiko
2++	qualitativ hochstehende systematische Übersichten über Fall-Kontroll- oder Kohorten-Studien. Qualitativ hochstehende Fall-Kontroll- oder Kohorten-Studien mit sehr niedrigem Störgrößen- (Confounder-) oder Bias-Risiko und hoher Wahrscheinlichkeit für ursächliche Zusammenhänge
2+	gut durchgeführte Fall-Kontroll- oder Kohorten-Studien mit niedrigem Störgrößen-(Confounder-) oder Bias-Risiko und mäßigem Risiko nicht ursächlicher Zusammenhänge
2–	Fall-Kontroll- oder Kohorten-Studien mit hohem Störgrößen-(Confounder-) oder Bias-Risiko und signifikantem Risiko nicht ursächlicher Zusammenhänge
3	nicht analytische Studien, z.B. Fallstudien, Fallserien
4	Expertenmeinung

Netzwerke niedergelassener Ärzte implementiert werden und in Disease Management-Programmen genutzt werden.

1.6. Weiterentwicklung der Asthma-Leitlinie

Verantwortlich für die Aktualisierung der Leitlinie ist der Vorstand der Deutschen Atemwegsliga. Ein Update der Asthma-Leitlinie ist in dreijährigem Rhythmus geplant, bzw. immer dann, wenn wesentliche neue wissenschaftliche Erkenntnisse zu berücksichtigen sind.

1.7. Nutzung der Leitlinie

Bei der vorliegenden Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit Asthma handelt es sich um eine „systematisch entwickelte Entscheidungshilfe über die angemessene ärztliche Vorgehensweise bei speziellen gesundheitlichen Problemen“ und damit eine Orientierungshilfe im Sinne von „Handlungs- und Entscheidungskorridoren“, von der in begründeten Fällen abgewichen werden kann oder sogar muss. Die Medizin unterliegt einem fortwährenden Entwicklungsprozess, so dass alle Angaben, insbesondere zu diagnostischen und therapeutischen Verfahren, immer nur dem Wissensstand zurzeit der Drucklegung der Asthma-Leitlinie entsprechen können. Die Empfehlungen der Asthma-Leitlinie können daher nicht unter allen Umständen zweckdienlich genutzt werden. Die Entscheidung darüber, ob einer bestimmten Empfehlung gefolgt werden soll, muss vom Arzt unter Berücksichtigung der individuellen Gegebenheiten des Patienten und der verfügbaren Ressourcen getroffen werden. Die Asthma-Leitlinie ist weder als Anleitung für eine falsch verstandene „standardisierte Medizin“ (so genannte „Kochbuchmedizin“) zu verstehen; noch stellt sie die Meinungen einzelner Fachexperten dar. Vielmehr handelt es sich bei der Leitlinie um den nach einem definierten, transparent gemachten Vorgehen erzielten Konsens multidisziplinärer Expertengruppen zu bestimmten Vorgehensweisen in der Medizin. Grundlage dieses Konsenses ist die systematische Recherche und Analyse der Literatur.

Hinsichtlich der angegebenen Empfehlungen zur Therapie und Auswahl sowie Dosierung von Medikamenten wurde die größtmögliche Sorgfalt beachtet. Gleichwohl werden die Benutzer aufgefordert, die Gebrauchsinformationen und Fachinformationen der Hersteller zur Kontrolle heranzuziehen und im Zweifelsfall einen Spezialisten zu konsultieren. Fragliche Unstimmigkeiten sollen bitte im allgemeinen Interesse den Verfassern mitgeteilt werden. Der Benutzer selbst bleibt verantwortlich für jede diagnostische und therapeutische Applikation, Medikation und Dosierung.

In dieser Asthma-Leitlinie 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.

2. Definition des Asthmas

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

3. Charakterisierung der Erkrankung

Asthma ist eine chronische entzündliche Erkrankung der Atemwege, die charakterisiert ist:

- anamnestisch durch eine häufig in Verbindung mit einer allergischen Diathese und anfallsweise auftretenden Dyspnoe und/oder nicht-produktiven Husten,
- klinisch durch anfallsartig auftretende Dyspnoe- und/oder Hustenattacken,
- lungenfunktionell durch eine reversible Bronchialobstruktion unterschiedlicher Ausprägung,
- pathophysiologisch durch eine bronchiale Überempfindlichkeit (Hyperreagibilität) und
- pathologisch durch eine definierte Entzündung mit strukturellen Umbauprozessen der Atemwege.

Dies gilt unabhängig vom Asthma-Schweregrad. Die unbehandelte Erkrankung führt zu rezidivierenden Episoden von Atemnot, Atemnebengeräuschen sowie Engegefühl in der Brust und/oder Husten, besonders nachts und in den frühen Morgenstunden. Derartige Asthma-Beschwerden sind meist entweder spontan oder nach adäquater Behandlung reversibel. Vermehrte Sputumproduktion kann ebenfalls ein Asthmasymptom sein, insbesondere nach akuten Exazerbationen und bei chronisch persistierender Erkrankung. Asthma-Exazerbationen, d.h. ein Asthma-Anfall, eine Zunahme der Beschwerden bzw. eine Abnahme der Lungenfunktion treten akut auf, wobei die Entwicklung schnell oder allmählich verlaufen kann. Die Beschwerden im Rahmen von Exazerbationen können nur gering ausgeprägt, jedoch auch schwergradig sein und ohne adäquate Behandlung zum Tode führen. Es ist wichtig, ein schwerergradiges Asthma von gehäuftem Exazerbationen zu differenzieren.

Die Limitierung des Atemflusses wird wesentlich durch 4 Mechanismen verursacht:

- akute Bronchokonstriktion
- Ödem und Schwellung der Atemwegswände
- Verlegung der Atemwege durch ein hochvisköses Sekret
- Bindegewebiger Umbau der Atemwege („Remodeling“)

3.1. Asthmaformen

Abhängig von einer nachweisbaren allergischen Diathese, unterscheidet man grundsätzlich zwischen allergischem bzw. extrinsischem Asthma und nicht-allergischen bzw. intrinsischem Asthma.

3.1.1. Allergisches Asthma

Eine atopische Diathese, d.h. die Bereitschaft zur Produktion von IgE-Antikörpern gegen häufige Aeroallergene der Umwelt, ist der stärkste bislang identifizierte prädisponierende Faktor zur Asthma-Entwicklung. Es besteht eine genetisch bedingte Bereitschaft, gegen Umweltallergene (z.B. Pollen, Hausstaubmilben, Pilze oder Tierproteine) gerichtete IgE-Antikörper zu produzieren. Allergene sind insbesondere im Kindes- und Jugendalter von pathogenetischer Relevanz. Auch bei jüngeren Erwachsenen sind IgE-vermittelte Allergien häufig für die Entstehung und den Verlauf der Erkrankung von Bedeutung. Selbst im höheren Erwachsenenalter können Allergien insbesondere bei saisonalem und beruflichem Asthma den Krankheitsverlauf bestimmen.

3.1.2. Intrinsicisches oder nicht-allergisches Asthma

Bei 30–50% der Erwachsenen mit Asthma sind eine Allergie bzw. IgE-Antikörper gegen Umweltallergene nicht nachweisbar. Diese Form des Asthmas wird häufig durch Infektionen der Atemwege getriggert. Bei dieser Asthma-Form, gelegentlich auch in Verbindung mit einem allergischen Asthma, können gleichzeitig eine Sinusitis, eine nasale Polyposis und eine Intoleranz gegen Acetylsalicylsäure oder verwandte nicht-steroidale Antirheumatika/Antiphlogistika (NSAR) bestehen.

3.1.3. Mischformen

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

Bei Säuglingen und Kleinkindern handelt es sich initial häufig um eine infektgetriggerte, rezidivierende obstruktive Ventilationsstörung. Erst später kann dann sekundär eine allergische Genese im Vordergrund stehen.

Andere Termini, wie z. B. das saisonale, das Anstrengungs-, das Analgetika-assoziierte, das nächtliche (nokturnale) oder das Husten-Asthma („Cough Variant-Asthma“), beziehen sich nicht auf eigenständige Formen eines Asthmas. Vielmehr heben die Bezeichnungen entweder ein im Vordergrund stehendes Symptom, einen Auslöser oder eine tageszeitliche Betonung asthmatischer Beschwerden eines zugrunde liegenden allergischen oder intrinsicischen Asthmas hervor.

3.2. Saisonales Asthma

Bei Patienten mit einer Sensibilisierung gegenüber saisonalen Allergenen kann es zu einer Auslösung oder Verstärkung der Asthma-Beschwerden nur während der Allergensaison kommen. Typische klinische Beispiele sind Baum- [3] oder Gräserpollen [4] sowie Schimmelpilz-Sporen (z. B. *Alternaria*) [5]. Das saisonale Asthma ist häufig mit einer allergischen Rhinitis assoziiert. Die Beschwerden können nur intermittierend auftreten, die Patienten können außerhalb der saisonalen Allergen-Exposition völlig asymptomatisch sein und eine normale Lungenfunktion aufweisen. Andererseits kann sich ein saisonales Asthma auch als zeitlich limitierte Akzentuierung der Beschwerden eines Patienten mit persistierendem Asthma präsentieren. Der Schweregrad eines saisonalen Asthmas variiert von Patient zu Patient und von Allergen-Saison zu Allergen-Saison, als Konsequenz der wechselnden Pollenkonzentration in der Atemluft. Die Behandlung variiert entsprechend, orientiert sich gleichwohl an den Empfehlungen für die Behandlung eines persistierenden Asthmas. Idealerweise werden die Patienten mit der Therapie unmittelbar vor Beginn der Pollensaison beginnen, spätestens beim Auftreten erster Beschwerden, und die Behandlung nach Ende der Pollensaison beenden, wenn keine Symptome oder Einschränkungen der Lungenfunktion mehr bestehen (Evidenzstufe 4).

3.3. Husten als Asthma-Äquivalent („Cough Variant-Asthma“)

Eine Gruppe von Patienten, bei denen die Asthma-Diagnose häufig nicht oder erst spät gestellt wird, sind Patienten mit einem Cough Variant-Asthma (Cough Type-Asthma, Husten als Asthma-Äquivalent) [6, 7]. Diese Patienten weisen einen chronischen trockenen Husten auf, dessen Ursache zunächst unklar ist. Es besteht eine unspezifische bronchiale Hyperreagibilität, weitere

typische Symptome eines Asthmas (z. B. Atemnot, Giemen und Brummen) fehlen. Die Lungenfunktion und die Röntgenaufnahme der Thoraxorgane sind normal. Husten als Asthmaäquivalent ist eine häufige Ursache des chronisch persistierenden Hustens. Patienten, die mit Inhibitoren des Angiotensin-konvertierenden Enzyms (ACE-Inhibitoren) behandelt werden, Patienten mit gastroösophagealem Reflux oder mit Erkrankungen der oberen Atemwege (z. B. chronische Rhinitis, Sinusitis, Pharyngitis, Laryngitis) können aber ebenfalls einen chronisch persistierenden Husten entwickeln, der differenzialdiagnostisch von einem Cough Variant-Asthma abzugrenzen ist [8, 9].

Patienten mit Cough variant-Asthma sprechen sehr gut auf die klassische antiasthmatische Therapie, in der Regel auf inhalative Glucocorticosteroide, aber auch auf β_2 -Sympathomimetika oder Leukotrienrezeptor-Antagonisten an. Ein Drittel der Patienten mit Cough variant-Asthma entwickeln im weiteren Verlauf ein klassisches Asthma. Die antiinflammatorische Dauertherapie des Cough variant-Asthmas kann die drohende Entstehung eines klassischen Asthmas günstig beeinflussen (Evidenzgrad 2) [9, 10].

3.4. Asthma bei älteren Patienten

Bei älteren Patienten wird die Diagnose eines Asthmas oft nicht gestellt oder übersehen [11], obwohl prinzipiell Menschen jeden Alters neu an einem Asthma erkranken können [12]. Die Wahrscheinlichkeit der Erstdiagnose Asthma nimmt 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 [13, 14]. Hinzu kommt, dass viele ältere Patienten Schwierigkeiten mit der erforderlichen Mitarbeit bei Lungenfunktionsprüfungen haben, selbst bei Peak flow-Messungen. Wichtig ist in diesem Kontext, dass Zigarettenrauchen erhöhte IgE-Spiegel im Serum induzieren kann [15, 16]. Im Zweifel ist ein Behandlungsversuch mit inhalativen oder, falls erforderlich, oralen Glucocorticosteroiden sinnvoll, wobei eine Verbesserung der Sekundenkapazität von mehr als 15% bzw. eine Verbesserung der Peak flow-Werte von mehr als 15% zusammen mit einer symptomatischen Verbesserung und einem reduzierten Bedarf an Bronchodilatoren Asthma als zumindest Mitursache der chronischen Atembeschwerden wahrscheinlich machen. Allerdings ist bei älteren Patienten nicht nur die Asthma-Diagnostik selbst häufig schwierig, auch die Einschätzung des Schweregrades der Erkrankung kann problematisch sein. Die Perzeption der Beschwerden und ihres Schweregrades ist im Vergleich zu jüngeren Patienten häufig inadäquat, vor allem als Konsequenz einer Anpassung des Lebensstils an die im Alter und durch die Asthma-Erkrankung reduzierte körperliche Aktivität.

Ein so genanntes Late Onset-Asthma, also die erstmalige Manifestation eines Asthma im höheren Lebensalter, ist meist nicht mit einer spezifischen Allergensensibilisierung verbunden. Ein Late Onset-Asthma kommt auch gelegentlich zusammen mit einer Vaskulitis und einer ausgeprägten Eosinophilie in Form eines Churg-Strauss-Syndroms vor [17].

3.5. Asthma und Beruf (s. 18.2.)

4. Epidemiologie und sozialökonomische Bedeutung

Asthma ist eine der häufigsten chronischen Erkrankungen, die bei ca. 10% der kindlichen [18,19] und 4–5% der erwachsenen Bevölkerung in der Bundesrepublik Deutschland vorkommt [20–23]. Im Kindesalter ist es die häufigste chronische Erkrankung überhaupt. Genetische Faktoren und Umwelteinflüsse haben einen wesentlichen Einfluss auf die Manifestation der Erkrankung. Allergische Beschwerden der Atemwege sind einer der stärksten Risikofaktoren für ein Asthma. Das Zusammenwirken zwischen genetischer Prädisposition und weiteren prädisponierenden und präzipitierenden Faktoren in den ersten Lebensjahren, die schließlich zur Entstehung einer Atemwegsentszündung und zum Asthma führen können, ist erst in Ansätzen verstanden.

4.1. Prävalenz

Die Prävalenz des Asthmas hat in den vergangenen Jahrzehnten in vielen Ländern zugenommen, wobei der Anstieg der Asthma-Prävalenz bei Erwachsenen nicht so ausgeprägt wie bei Kindern und Jugendlichen ist. Aussagekräftige Studien zum Asthma im höheren Lebensalter fehlen. Die Häufigkeit des Asthmas ist in den hochentwickelten westlichen Ländern wesentlich höher als in Osteuropa und den so genannten Entwicklungs- und Schwellenländern. Einige neuere Studien zur Asthma-Prävalenz im Kindesalter [24–28] und im Erwachsenenalter [29,30] deuten an, dass die Zunahme asthmatischer Erkrankungen in westlichen Ländern zum Stillstand zu kommen scheint [31]. Auch die in den letzten Jahrzehnten zu beobachtende dramatische Zunahme atopischer Sensibilisierungen scheint sich einigen aktuellen Studien zufolge zu verlangsamen. Die große geografische Heterogenität zwischen den Prävalenz-Entwicklungen asthmatischer Erkrankungen einerseits und atopischer Sensibilisierungen andererseits impliziert, dass den jeweiligen zeitlichen Trends im Wesentlichen unterschiedliche Pathomechanismen zugrundeliegen [22].

4.2. Mortalität

Die Asthma-Mortalität in Deutschland hat in den letzten 10 Jahren um etwa ein Drittel abgenommen. Die Abnahme der Mortalität betrifft alle Altersgruppen einschließlich der kindlichen Asthma-Todesfälle. Diese erfreuliche Entwicklung wird im Wesentlichen der inzwischen weitgehend etablierten Therapie mit inhalativen Corticosteroiden zugeschrieben [32].

4.3. Volkswirtschaftliche Bedeutung

Die volkswirtschaftliche Bedeutung des Asthmas ist groß. In einer gesamtwirtschaftlich ausgerichteten, in verschiedener Hinsicht sehr konservativen Krankheitskosten-Analyse wurde ein Gesamtbetrag von 2,6 Milliarden Euro pro Jahr ermittelt [33]. Krankheitskosten für Kinder und Erwachsene mit mittelschwerem allergischem Asthma wurden mit 2 200 bzw. 2 700 Euro pro Jahr berechnet, bei schwerem allergischem Asthma resultierten 7 900 bzw. 9 300 Euro pro Patient und Jahr [34]. Die Kosten für die vielfach schwereren Krankheitsverläufe nicht-allergischer Asthmaformen dürften höher anzusetzen sein.

5. Verlauf der Erkrankung

Das Asthma ist einerseits durch rezidivierende Episoden von Atemnot, Engegefühl in der Brust, Husten und Auswurf bei Limitierung des Atemflusses, sowie andererseits durch Phasen vollständiger oder weitgehender Beschwerdefreiheit bei fehlender Atemwegsobstruktion gekennzeichnet. Nahezu regelhaft wird bei Asthmatikern eine bronchiale Hyperreagibilität angetroffen. Bei unbehandeltem Asthma, insbesondere fehlender oder unzureichender antiinflammatorischer Therapie, ist mit zunehmender Krankheitsdauer zu befürchten, dass eine fixierte Atemwegsobstruktion mit anhaltenden, nicht mehr oder wenig reversiblen Beschwerden auftritt [35]. Bei einer adäquaten Therapie ist die Lebenserwartung der Asthmatiker vergleichbar derjenigen gesunder Menschen.

6. Asthma-Management

Wesentliche Elemente des Asthma-Managements sind:

- Eine exakte Diagnose als Grundlage einer effektiven und differenzierten Therapie
- Präventive Maßnahmen, insbesondere die Ausschaltung von Risikofaktoren
- Die medikamentöse und nichtmedikamentöse Langzeit-Therapie
- Die Behandlung akuter Exazerbationen

7. Diagnostik des Asthmas

Epidemiologische Studien zeigen, dass das Asthma sowohl im Kindesalter als auch bei (insbesondere älteren) Erwachsenen häufig nicht als solches diagnostiziert wird. Offenbar tolerieren viele Patienten intermittierend auftretende Symptome, bestärkt durch die unspezifischen und häufig spontan abklingenden Beschwerden. Asthma wird oft als Infektion der Atemwege fehlgedeutet und mit Antibiotika und/oder Antitussiva behandelt.

Die initiale Diagnostik eines Asthmas beruht in erster Linie auf einer sorgfältigen Anamnese, dem Erfragen typischer Symptome, einer körperlichen Untersuchung zur Erfassung klinischer Befunde und der Beurteilung der Lungenfunktion zur Einschätzung der funktionellen Beeinträchtigung einschließlich Reversibilitätstests mit Bronchodilatoren bzw. Glucocorticosteroiden. Diese Parameter definieren den Asthma-Schweregrad bei unbehandelten Patienten (Tab. 5, Tab. 6). In Abb. 1 und Abb. 2 sind die Algorithmen zur Diagnostik und Differenzialdiagnostik des Asthmas im Kindes- und Erwachsenenalter dargestellt.

Eine Röntgen-Aufnahme der Thoraxorgane in 2 Ebenen ist bei der Erstdiagnostik eines Asthmas sinnvoll, insbesondere zur Differenzialdiagnose von Husten, Auswurf und Atemnot, für die Diagnosestellung des Asthmas jedoch nicht zwingend erforderlich. Eine bildgebende Diagnostik der Thoraxorgane ist darüber hinaus angezeigt bei atypischen Symptomen und diskrepanten Untersuchungsbefunden.

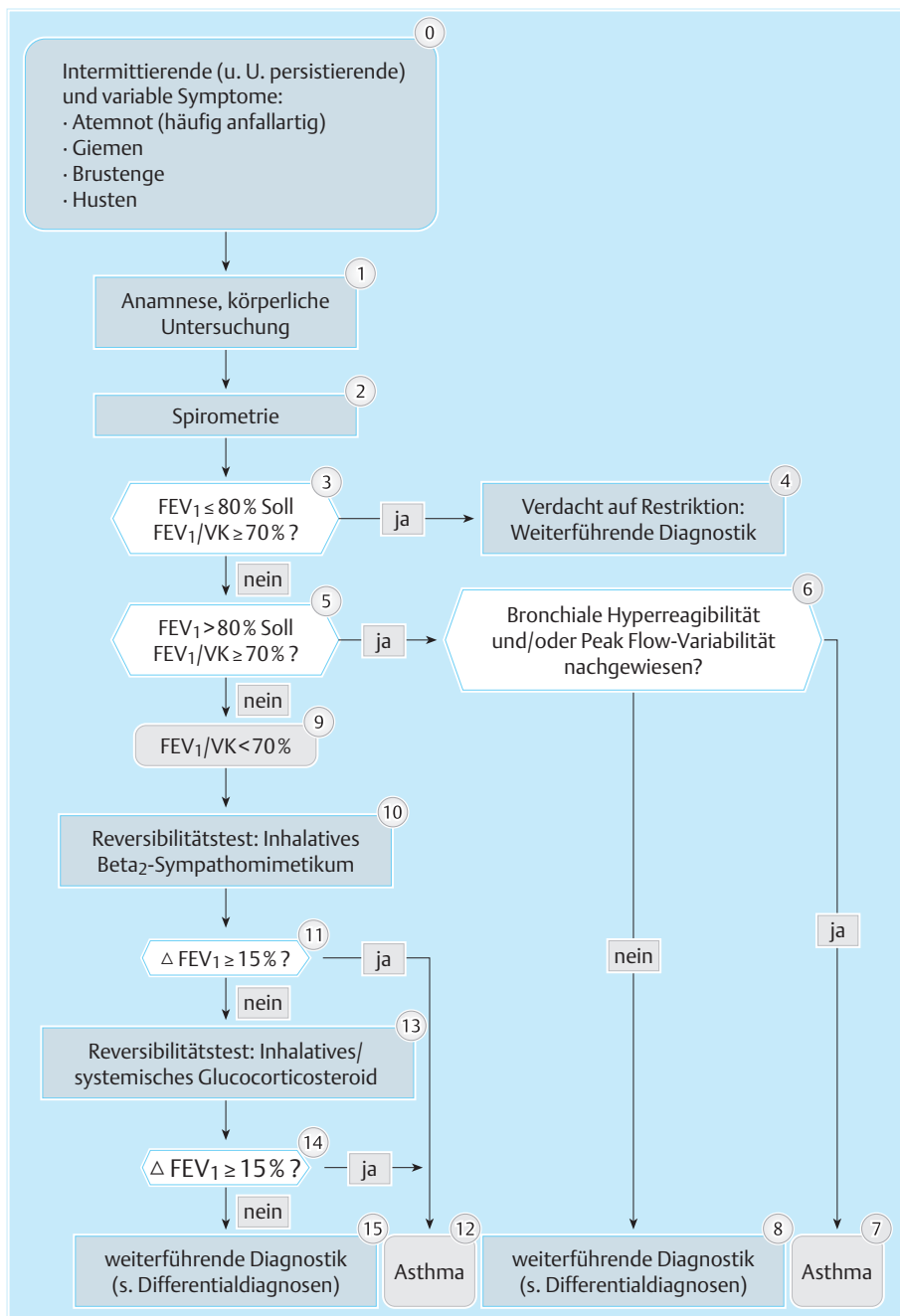


Abb. 2 Algorithmus zur Asthma-Diagnostik bei Erwachsenen (7 und 12: ggf. weiterführende (z. B. Allergie-)Diagnostik, siehe Text).

7.1. Anamnese

Folgende Symptome und auslösende Faktoren sind zu erfragen:

- wiederholtes Auftreten anfallsartiger, oftmals nächtlicher Atemnot und/oder Brustenge sowie Husten mit und ohne Auswurf, insbesondere bei Allergen-Exposition, während oder nach körperlicher Belastung, bei Infektionen der Atemwege, thermischen Reizen, Rauch- und/oder Staubexposition
- jahreszeitliche Variabilität der Symptome
- positive Familienanamnese (Allergie, Asthma)
- berufs-, tätigkeits- sowie umgebungsbezogene Auslöser von Atemnot und/oder Husten

7.2. Symptome

Asthma-Symptome sind insbesondere bei intermittierendem oder leichtem Schweregrad der Erkrankung nur episodenhaft vorhanden und selbst dann von variabler Ausprägung. Längere

Perioden völliger Beschwerdefreiheit sind möglich. Dies gilt besonders für Patienten mit allergischem Asthma und Sensibilisierung durch nur saisonal oder intermittierend auftretende Allergene bzw. Arbeitsstoffe. Die wichtigsten Asthma-Symptome sind

- Atemnot (häufig anfallsartig)
- Giemen
- Husten
- Brustenge

7.3. Befunde

Die körperliche Untersuchung zielt auf die Zeichen einer bronchialen Obstruktion. Diese können zeitweise fehlen, insbesondere bei Patienten mit geringer Ausprägung des Asthmas:

- Giemen, Pfeifen, Brummen
- pathologisch verlängertes Expirium

- im Kindesalter: thorakale Einziehungen (v.a. Jugulum, intercostal, epigastrisch) bei durch schwere Obstruktion behinderter Einatmung, Brustkorbdeformierungen (Zunahme des sagittalen Thoraxdurchmessers bei starker Überblähung)

Typische klinische Befunde sind vor allem bei der Untersuchung von Patienten mit manifester Bronchialobstruktion anzutreffen, am häufigsten Atemnebengeräusche. Im Rahmen einer Asthma-Episode führen die Kontraktion der glatten Muskulatur der Bronchialwände, das Schleimhautödem und die bronchiale Hyper- und Dyskrie zur Verlegung kleinerer Atemwege mit konsekutiven klinischen Zeichen der Überblähung. Allerdings kann der Auskultationsbefund trotz einer relevanten obstruktiven Ventilationsstörung normal sein. Auf eine Obstruktion hinweisende Atemnebengeräusche können auch durch eine forcierte Expiration ausgelöst werden (sog. Spirometer-Asthma). Im lebensbedrohlichen Asthma-Anfall können das Atemgeräusch sehr leise sein und die Atemnebengeräusche fehlen („Silent Chest“). Das verlängerte Expirium weist in dieser Situation auf die schwere Obstruktion hin.

7.4. Objektive Messungen zur Sicherung der Diagnose

7.4.1. Lungenfunktionsdiagnostik

Messungen der Lungenfunktion zur Beurteilung von Schweregrad, Reversibilität und Variabilität der Obstruktion sind in der Asthma-Diagnostik essenziell. Die Ergebnisse dieser Messungen haben einen wesentlichen Einfluss auf die Asthma-Behandlung. Dies ist besonders wichtig, da Asthma-Patienten häufig eine inadäquate Perzeption ihrer Beschwerden haben und dadurch zu einer Fehleinschätzung des tatsächlichen Schweregrades ihrer Erkrankung neigen, insbesondere wenn das Asthma schwergradig ist und schon länger besteht [36]. Die Einschätzung von Symptomen wie Atemnot und Atemnebengeräuschen durch den betreuenden Arzt kann ebenso unzureichend sein. Dies unterstreicht den klinischen Stellenwert regelmäßiger Prüfungen der Lungenfunktion, die eine direkte Beurteilung der Limitierung des Atemflusses erlauben, sowie insbesondere der Reversibilität der Obstruktion. Zudem ist die diurnale Variabilität des expiratorischen Spitzenflusses (Peak Expiratory Flow, PEF) mit der Überempfindlichkeit der Atemwege korreliert und ermöglicht so eine zumindest indirekte Einschätzung der bronchialen Hyperreagibilität [37]. Allerdings kann die Variabilität des Peak Flow auf eine Behandlung mit Glucocorticosteroiden deutlich rascher ansprechen [38] als die durch Histamin- oder Metacholin-Provokation gemessene Überempfindlichkeit der Atemwege [39].

In allen Verdachtsfällen und bei allen Schweregraden des Asthmas sowie zur Differenzialdiagnose der Dyspnoe sollte daher eine Lungenfunktionsprüfung durchgeführt werden. Die Diagnose eines Asthmas basiert auf der Feststellung einer (reversiblen) Atemwegsobstruktion. Der Nachweis kann spirometrisch durch Messung der Sekundenkapazität (FEV_1) und der begleitenden inspiratorischen Vitalkapazität (VK), mittels Analyse von Fluss-Volumen-Diagrammen, die zudem wichtige Rückschlüsse auf die Kooperation zulassen, oder der Ganzkörperplethysmographie sowie durch wiederholte Messungen des expiratorischen Spitzenflusses (Peak Flow) erfolgen. Diese Messverfahren erfassen die Limitierung des Atemflusses, die direkt vom Lumen der Atemwege (Atemwegskaliber) und den elastischen Eigenschaf-

ten des umgebenden Lungengewebes (Alveolargewebe) bestimmt wird.

7.4.1.1. Spirometrie

Von den verfügbaren Kenngrößen der Obstruktion ist die Messung der 1-Sekunden-Kapazität (FEV_1) der mit der höchsten Evidenz gesicherte Parameter zur Charakterisierung des Asthmas, zur Beurteilung des natürlichen Verlaufs der Erkrankung sowie des Ansprechens auf eine Therapie (Evidenzstufe 1). Normale Werte der FEV_1 im Verhältnis zur Vitalkapazität schließen die Diagnose eines Asthmas jedoch nicht aus. Die Spirometrie ist außerdem gut zur Verlaufsbeurteilung der Asthma-Kontrolle geeignet. Messungen in regelmäßigen Abständen, abhängig vom Schweregrad der Erkrankung und von Änderungen der medikamentösen Therapie, bilden das Ansprechen der Erkrankung auf die Langzeit-Behandlung verlässlich ab.

Die Messung von FEV_1 und Vitalkapazität erfolgt standardisiert im Rahmen eines forcierten Expirations-Manövers mittels eines Spirometers [40–42]. Die Messungen sind wiederholbar, jedoch von der Mitarbeit des Patienten abhängig. Es ist notwendig, die Patienten in geeigneter Form zur Durchführung des Expirationsmanövers anzuleiten. Der beste (höchste) Wert aus 2 oder 3 Manövern wird verwendet. Sollwerte für FEV_1 , Vitalkapazität und Peak Flow berücksichtigen Alter, Geschlecht und Körpergröße. Die Spirometrie ist beim Erwachsenen bei FEV_1 -Werten von unter 1 l nur eingeschränkt verlässlich. Bei Kindern unter 8 Jahren ist ein langes forciertes Expirationsmanöver häufig nicht gewährleistet.

Auch Erkrankungen, die primär nicht den Atemfluss, aber die Lungenkapazität einschränken, können zu einer FEV_1 -Reduktion führen. Eine wichtige Kenngröße der Limitierung des Atemflusses ist daher der Quotient aus FEV_1 und inspiratorischer Vitalkapazität (FEV_1/VK) [41]. In der normalen Lunge führt ein ungehinderter Atemfluss zu Werten des FEV_1/VK -Quotienten von mehr als 80%. Bei älteren Patienten können auch Werte von mehr als 70% normal sein. Unterhalb dieses Bereichs liegende Werte legen den Verdacht auf eine Obstruktion der Atemwege nahe.

Ist eine angemessene Lungenfunktionsdiagnostik mittels Spirometrie wegen mangelnder Kooperationsfähigkeit der Patienten (Kleinkinder) nicht möglich, sollen mitarbeitersunabhängige Verfahren eingesetzt werden (z. B. die Messung des Atem(wegs)widerstandes). Es kann in dieser Altersphase auch die klinische Besserung nach medikamentöser Bronchodilatation bzw. die klinische Verschlechterung nach Provokation (z. B. durch eine Laufbelastung) als Kriterium für die Diagnosestellung herangezogen werden.

7.4.1.2. Reversibilitätstests mit Bronchodilatoren

Die Messung der Reversibilität der Atemwegsobstruktion (z. B. nach Inhalation eines kurzwirksamen β_2 -Sympathomimetikums) ist ein zwingender Bestandteil der Diagnostik bei Verdacht auf ein Asthma. Eine Verbesserung der FEV_1 entweder spontan, nach Inhalation eines Bronchodilatators oder nach mehrwöchiger Behandlung mit Glucocorticosteroiden legt die Diagnose eines Asthmas nahe [43].

Die Lungenfunktionsprüfung sollte in einem klinisch stabilen und infektfreien Zustand des Patienten durchgeführt werden. Kurzwirksame β_2 -Sympathomimetika/Anticholinergika sollten mindestens 6 Stunden, langwirksame β_2 -Sympathomimetika 12 Stunden und retardierte Theophyllinpräparate, Leukotrien-Rezeptor-Antagonisten und langwirkende Anticholinergika 24 Stunden vor der Untersuchung abgesetzt werden. Die Messungen der FEV₁ erfolgen vor und 15–30 Minuten nach Inhalation eines kurzwirksamen β_2 -Sympathomimetikums (z.B. bis zu 400 µg Salbutamol). Ein Anstieg der FEV₁ um mehr als 200 ml und um mindestens 15% gegenüber dem Ausgangswert gilt bei Erwachsenen als relevant und ist bei entsprechender Klinik nahezu beweisend für die Diagnose eines Asthmas. Eine fehlende Reversibilität schließt allerdings einen späteren positiven Effekt dieser Medikamente nicht aus [40].

7.4.1.3. Reversibilitätstests mit Glucocorticosteroiden

Glucocorticosteroide können zeitlich limitiert sowohl diagnostisch im Rahmen der differenzialdiagnostisch nicht immer einfachen Abgrenzung zwischen Asthma und COPD als auch zur Beurteilung der Wirksamkeit einer vorgesehenen Langzeittherapie mit inhalativen Glucocorticoiden eingesetzt werden. Die Reaktion der FEV₁ auf inhalative Glucocorticoide in einer stabilen Phase der Erkrankung kann bei Erwachsenen durch eine zweimal tägliche Inhalation einer hohen ICS-Dosis (Äquivalenzdosen siehe Tab. 15) über mindestens 4 Wochen geprüft werden. Die Kriterien für ein Ansprechen der FEV₁ entsprechen denjenigen bei der Applikation von Bronchodilatoren. 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. Die potenzielle Reversibilität der Atemwegsobstruktion nach Anwendung eines β_2 -Sympathomimetikums bzw. eines inhalativen Glucocorticoids schließt allerdings eine COPD nicht unbedingt aus. Bei COPD-Patienten mit positivem Reversibilitätstest ist im Zweifel von einer klinisch führenden asthmatischen Komponente auszugehen, die die weitere Therapie des Patienten bestimmt (Evidenzstufe 4).

7.4.2. Expiratorischer Spitzenfluss (Peak Expiratory Flow, PEF)

Ein wichtiges Hilfsmittel zur Diagnose, Einschätzung des Therapieerfolgs und Verlaufskontrolle eines Asthmas ist das Peak Flow-Meter. Diese handlichen Geräte sind relativ preisgünstig, tragbar, einfach zu bedienen und daher auch in der häuslichen Umgebung zur täglichen Überwachung des Asthma-Schweregrades einsetzbar. Die Messung der Peak Flow-Werte ist besonders für das regelmäßige Asthma-Monitoring geeignet, zumal bei Asthma-Exazerbationen ein Abfall der Peak Flow-Werte häufig schon Tage vor Ausprägung des klinischen Vollbildes einer Exazerbation nachweisbar ist [44]. PEF-Messungen sind in dieser Hinsicht der Selbsteinschätzung der Asthma-Symptome durch Patienten überlegen [45–47]. Eine inadäquate Einschätzung des Asthma-Schweregrades durch Patient und Arzt verzögert eine sachgerechte Behandlung und trägt dadurch zu einer erhöhten Mortalität bei Asthma-Exazerbationen bei [48].

Normale PEF-Werte schließen ein Asthma nicht aus. Eine Zunahme der Messwerte um mindestens 15% nach Inhalation eines Bronchodilators oder nach längerer Behandlung mit Glucocorticosteroiden stützt die Diagnose eines Asthmas [49]. Allerdings

sind die Ergebnisse der Peak Flow-Messungen mit anderen Parametern der Lungenfunktion bei Asthma nur schwach korreliert [50]. Die aktuellen Peak Flow-Messwerte sollten mit anderen Messwerten des Patienten, insbesondere mit den persönlichen Bestwerten verglichen werden. Der persönliche Bestwert ist der höchste über 2–3 Wochen während einer stabilen Phase der Erkrankung gemessene Peak Flow-Wert [51]. Eine regelmäßige Erfassung von Symptomen und des Peak Flows ist eine gute Basis einer optimierten Asthma-Behandlung, die sowohl den Schweregrad als auch den Verlauf der Erkrankung berücksichtigt [52]. Die regelmäßige Peak Flow-Messung ist besonders zu empfehlen für Patienten mit schwerem Asthma, für Patienten mit mangelnder Selbsteinschätzung des Schweregrades 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 stets im Rahmen der Diagnostik, zur Identifizierung möglicher Triggerfaktoren, bei Exazerbationen und bei Therapie-Änderungen 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 [53].

Eine sorgfältige Anleitung (Durchführung und Dokumentation) ist zwingend, um Patienten eine reproduzierbare und verlässliche Peak Flow-Messung zu ermöglichen. Peak Flow-Messungen sind wie FEV₁- und VK-Messungen mit arbeitsabhängig. Wichtig ist, dass sich der Asthma-Schweregrad nicht nur in der aktuellen Limitierung des Atemflusses im Verhältnis zum Ausgangs- bzw. persönlichen Bestwert widerspiegelt, sondern auch in der Variabilität der PEF-Werte über 24 Stunden. Idealerweise sollte der Peak Flow-Wert daher 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. Ein Parameter zur Beschreibung der täglichen Peak Flow-Variabilität ist die Amplitude, also die Differenz zwischen dem jeweils vor Anwendung eines Bronchodilators am Morgen und am Abend zuvor gemessenen Wert, ausgedrückt als Prozentwert des mittleren täglichen Peak Flow-Wertes [54]. Ein alternativer Parameter stellt den minimalen morgendlichen, vor Anwendung eines Bronchodilators gemessenen Peak Flow-Wert über eine Woche in den Mittelpunkt, ausgedrückt als Prozentwert des zuvor ermittelten Bestwerts (Minimum%, Maximum%). Dieser Parameter erfordert lediglich eine tägliche Peak Flow-Messung, weist eine Korrelation mit Kenngrößen der Überempfindlichkeit der Atemwege auf und ist einfach zu berechnen [55].

7.4.2.1. PEF-Amplitude [l/min]

Formel: höchster Wert – 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)

7.4.2.2. PEF-Variabilität [%]

Formel: (höchster – niedrigster Wert)/höchster Wert × 100 [%]

(Beispiel: höchster PEF = 400 l/min, niedrigster PEF = 300 l/min, PEF-Variabilität = $(400 - 300)/400 \times 100 = 25\%$)

Bei korrekter Messtechnik kann eine Peak Flow-Tagesvariabilität von mehr als 20% als diagnostisch für ein Asthma angesehen werden. Das Ausmaß der Variabilität ist nur leicht proportional zum Schweregrad der Erkrankung [54]. Es muss allerdings berücksichtigt werden, dass bei intermittierendem Asthma genauso wie bei schwerer Erkrankung die Peak Flow-Variabilität stark eingeschränkt ist. Bei schwerem Asthma können die Peak Flow-Tagesvariabilität und die Reversibilität der Atemwegsobstruktion nach einer Behandlung mit Glucocorticosteroiden wieder auftreten.

Bei Kindern mit Asthma sind Peak Flow-Messungen wegen noch nicht ausreichender Kooperationsfähigkeit häufig nicht aussagekräftig [56]. Hinzu kommt, dass sich die Obstruktion der kleinen Atemwege mehr noch als beim Erwachsenen nicht adäquat abbildet [41, 57].

7.4.3. Überempfindlichkeit der Atemwege (bronchiale Hyperreagibilität)

Eine Überempfindlichkeit der Atemwege auf eine Vielzahl inhalativer Irritantien ist ein Charakteristikum des Asthmas. Selbst Patienten mit normaler Lungenfunktion trotz asthmatischer Beschwerden können eine bronchiale Hyperreagibilität als leichteste Form einer asthmatischen Funktionsstörung aufweisen. Bei solchen Patienten können Messungen der Überempfindlichkeit der Atemwege durch inhalative Provokation mit Metacholin, Histamin oder nach Anstrengung (standardisierte Laufbelastung) oder nach Kaltluftinhalation bei Kindern [58–60] die Asthma-Diagnose stützen [61]. Der Nachweis einer bronchialen Hyperreagibilität (BHR) weist eine hohe Sensitivität im Hinblick auf die Diagnose eines Asthmas auf, bei allerdings niedriger Spezifität [61]. Kriterien eines positiven Tests sind ein FEV₁-Abfall ($\geq 20\%$) bzw. eine Verdopplung des Atemwegswiderstandes (auf mindestens 0,5 kPa \times s/l bzw. 2,0 kPa*s). Je nach verwendeter Provokations-Methode erfolgt die Quantifizierung über die Angabe der Konzentration bzw. der Dosis der Provokationssubstanz, bei der diese Kriterien erfüllt sind [62]. Eine fehlende bronchiale Hyperreagibilität spricht daher gegen die Diagnose eines persistierenden Asthmas. Ein positiver Test bedeutet umgekehrt nicht, dass der Patient tatsächlich an Asthma leidet, da eine Überempfindlichkeit der Atemwege auch bei Patienten mit allergischer Rhinitis [63] und bei Patienten mit einer anderen Genese der Atemwegsobstruktion auftreten kann, beispielsweise mit Mukoviszidose [64], Bronchiektasie und COPD [65].

7.4.4. Weitere Lungenfunktionstests

Bei Patienten mit geringgradigem Asthma ist die zusätzliche Bestimmung weiterer Kenngrößen der Lungenfunktion normalerweise nicht indiziert. Dagegen sind bei Patienten höheren Schweregrades (Tab. 5, Tab. 6), bei Patienten, die nicht in der Lage sind, auswertbare forcierte Atemmanöver durchzuführen sowie bei Patienten mit fraglicher Obstruktion neben der Spirometrie zusätzliche Messverfahren sinnvoll. In dieser Situation können in erster Linie die Bestimmung der von der Mitarbeit des Patienten weniger abhängigen ganzkörperplethysmographischen Messgrößen (Raw: Atemwegswiderstand; sRaw: spezifischer Atemwegswiderstand; ITGV: intrathorakales Gasvolumen)

zum Nachweis einer Obstruktion (Raw) und einer Überblähung (ITGV) wertvolle Informationen liefern. Dies gilt auch, wenn Atemnot angegeben wird, obwohl die Messwerte für absolute und relative Sekundenkapazität im Normbereich liegen. So können auch ohne FEV₁-Erniedrigung erhöhte Werte des ITGV und des Raw und deren Reversibilität als Hinweis auf ein Asthma aufgefasst werden.

Die Bestimmung der arteriellen Blutgase in Ruhe und unter Belastung zum Nachweis einer Störung des Gasaustausches sowie die Messung der CO-Diffusionskapazität sind in der Primärdiagnostik des Asthmas nicht routinemäßig erforderlich. Diese Parameter können jedoch Bedeutung in der Differenzialdiagnostik insbesondere der COPD haben.

7.5. Kriterien der Diagnose eines Asthmas im Erwachsenenalter

- Nachweis einer Obstruktion (FEV₁/VK < 70%) und FEV₁-Zunahme > 15% (mindestens 200 ml), bezogen auf den Ausgangswert, ggf. Abnahme des spezifischen Atemwegswiderstandes (sRaw) um mindestens 1 kPa \times s [66], nach Inhalation von bis zu 4 Hüben eines kurzwirksamen β_2 -Sympathomimetikums
- oder FEV₁-Verschlechterung > 15% während oder bis zu 30 Minuten nach körperlicher Belastung (Anstrengungskomponente des Asthmas), ggf. Zunahme des sRaw um mindestens 150%
- oder FEV₁-Verbesserung > 15% (mindestens 200 ml), ggf. Abnahme des sRaw um mindestens 1 kPa \times s nach täglicher hochdosierter Gabe eines inhalativen Glucocorticosteroids (ICS) über maximal 4 Wochen
- oder bei asthmatypischer Anamnese (z. B. Husten, Dyspnoeanfälle), aber normaler Lungenfunktion: Nachweis einer unspezifischen bronchialen Hyperreagibilität mittels eines standardisierten, mehrstufigen inhalativen Provokationstests bzw. zirkadiane PEF-Variabilität > 20% bei Messungen über einen Zeitraum von 3–14 Tagen.

Sollten vor allem bei eher seltener auftretenden Beschwerden diese Methoden keine sichere Asthma-Diagnose erlauben, ist es ratsam, den Patienten zu überwachen und in regelmäßigen Abständen die Diagnostik zu wiederholen, bis sich ein klareres Bild der Erkrankung ergibt. Auch die Familienanamnese des Patienten, sein Alter bei Beschwerdebeginn und mögliche Asthma-Auslöser sollten in die differenzialdiagnostischen Überlegungen einbezogen werden. Im Zweifel ist ein Behandlungsversuch mit raschwirkenden β_2 -Mimetika bei Bedarf und inhalativen Glucocorticosteroiden der sicherste Weg, die Diagnose eines Asthmas zu bestätigen oder auszuschließen, insbesondere in Kombination mit regelmäßigen Peak Flow-Messungen.

7.6. Kriterien der Diagnose eines Asthmas im Kindes- und Jugendalter

- Nachweis einer Obstruktion (FEV₁/VK < 75%) sowie FEV₁-Zunahme > 15%, sofern eine ausreichend lange forcierte Expiration gewährleistet ist bzw. Abnahme des Atem(wegs)widerstandes um > 50% nach Inhalation eines kurzwirksamen β_2 -Sympathomimetikums, jeweils bezogen auf den Ausgangswert

- oder Abfall der $FEV_1 > 15\%$ bzw. Anstieg des Atem(wegs)widerstandes $> 100\%$ nach Provokation mit bronchokonstriktorischen Stimuli (z.B. Metacholin, Kaltluft-Inhalation, standardisierte Laufbelastung), jeweils bezogen auf den Ausgangswert und wenn dadurch der Atemwegswiderstand in den pathologischen Bereich ansteigt
- oder bei ausreichender Kooperationsfähigkeit zirkadiane PEF-Variabilität $> 20\%$ über 3 – 14 Tage

7.7 Diagnostik eines Asthmas bei Säuglingen und Kleinkindern

Während bei Kindern im Schulalter und bei Heranwachsenden die Diagnostik weitgehend wie bei Erwachsenen erfolgt, ist diese bei Säuglingen und Kleinkindern durch mangelnde Untersuchungsmöglichkeiten, zum Teil auch unzureichende klinische Daten, erschwert. In dieser Altersgruppe verbirgt sich das frühkindliche Asthma in einer Gruppe von Kindern mit dem Leitsymptom einer pfeifenden Atmung („Wheezing“). Meist handelt es sich hierbei um Säuglinge und Kleinkinder, die ohne Grundkrankheit (zystische Fibrose, gesteigerter gastroösophagealer Reflux, Zustand nach bronchopulmonaler Dysplasie usw.) in der

infektreichen Jahreszeit 2–3 × im Rahmen viraler Infekte eine obstruktive Bronchitis über mehrere Tage durchmachen und nach Abklingen des Infektes auch im weiteren Verlauf klinisch beschwerdefrei sind. Nur etwa 25–30% dieser Kinder entwickeln später ein Asthma. Bei Säuglingen und Kleinkindern handelt es sich somit initial häufig um eine infektgetriggerte, rezidivierende obstruktive Ventilationsstörung. Die Entwicklung eines Asthmas dauert in der Regel 2–3 Jahre. In dieser Altersphase helfen folgende Kriterien für die Diagnosestellung weiter:

- Mehr als 3 Episoden mit pfeifenden Atemgeräuschen während der letzten 6 Monate
- Hospitalisierungen wegen einer obstruktiven Ventilationsstörung der unteren Atemwege
- Pfeifende Atmung und/oder Husten bei körperlicher Belastung (bei Kleinkindern beispielsweise beim Lachen oder Weinen)
- Familiäre Asthma- und/oder Atopie-Belastung/Atopie-Manifestation (z. B. atopisches Ekzem) in der Eigenanamnese bzw. Hinweise auf eine Atopie
- Nachweis einer Sensibilisierung in vivo oder in vitro

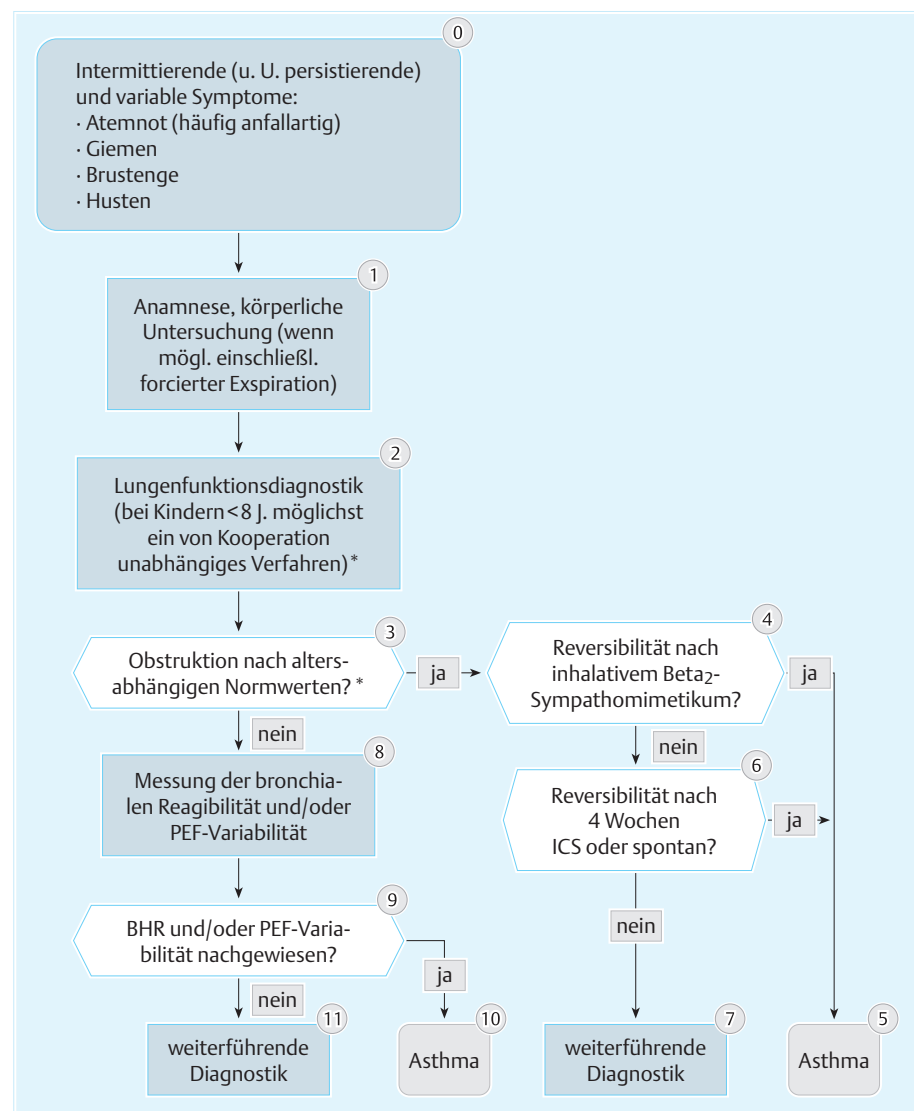


Abb. 3 Algorithmus zur Asthma-Diagnostik bei Kindern und Jugendlichen (* vgl. [59, 60]; 5 und 10: ggf. weiterführende (z. B. Allergie-) Diagnostik, siehe Text).

Bronchiale Provokationen mit Allergenen sollten im Kindesalter wegen der Möglichkeit einer Spätreaktion – bei strenger Indikationsstellung – nur stationär in speziellen Zentren durchgeführt werden.

7.8 Basis- und weiterführende Diagnostik im Kindes- und Jugendalter

7.8.1. Basisdiagnostik

- Anamnese (andere atopische Erkrankungen, Allergien, Familienanamnese, Umgebungsanamnese, Art, Häufigkeit und Zeitpunkt der Beschwerden)
- Lungenfunktionsprüfung im beschwerdearmen/-freien Intervall (Spirometrie und Ganzkörperplethysmographie ab ca. 6. Lebensjahr) zur Schweregrad-Einteilung und zum Nachweis der bronchialen Hyperreagibilität durch Provokationstestung (Kaltluftinhalation, Belastungstest, unspezifische inhalative Provokation z.B mit Histamin, Metacholin) bzw. zum Nachweis der Reversibilität der Obstruktion nach β_2 -Sympathomimetika (Bronchospasmodolysetest)
- Labordiagnostik (Blutbild mit Differenzierung), Immunglobuline G, A, M und E
- Nachweis einer atopischen Disposition (spezifisches IgE gegen häufige Inhalationsallergene (Nahrungsmittelallergene bei Kleinkindern), Pricktest, nasale Provokation)
- Schweißtest zum Ausschluss einer zystischen Fibrose
- Röntgen-Aufnahme des Thorax in 2 Ebenen (Beurteilung einer Überblähung, chronisch-entzündlicher Veränderungen, Ausschluss Fehlbildungen) [67,68]

7.8.2. Weiterführende Diagnostik

- Virologische/bakteriologische Diagnostik (z.B. Sputum zum Ausschluss einer infektiösen Genese)
- pH-Metrie, obere Magen-Darm-Passage zum Nachweis/Ausschluss eines gastroösophagealen Refluxes, Zilienfunktionsprüfung
- IgG-Subklassen, Tests zellulärer Immunität bei Verdacht auf Immundefekt
- Bronchoskopie zum Ausschluss von Fehlbildungen und zur Beurteilung des Ausmaßes der Entzündung
- Computertomographie des Thorax bei Verdacht auf Bronchiolitis obliterans und Bronchiektasie

Das Asthma weist viele Facetten auf. Eine auf der Grundlage der diagnostischen Algorithmen gestellte Asthma-Diagnose zieht regelmäßig weitere diagnostische Maßnahmen nach sich, beispielsweise zum Nachweis einer zugrundeliegenden Allergie oder eines berufsbedingten Asthmas (vgl. 18.2).

7.9. Allergologische Stufendiagnostik

Eine allergische Sensibilisierung stellt die häufigste Ursache der Erkrankung dar. Bei jedem neu diagnostizierten Asthma bzw. bei zusätzlichen allergischen Beschwerden im Verlauf ist eine allergologische Stufendiagnostik indiziert. Hierzu gehören neben einer sorgfältigen Allergie-Anamnese unter Berücksichtigung häuslicher und berufsbedingter Allergene, Hauttests, die Bestimmung des spezifischen IgE im Blut sowie nasale bzw. bronchiale Allergen-Provokationen. In eindeutigen Fällen genügen Anamnese und Pricktest zur Sicherung der Diagnose eines allergischen Asthmas. Insbesondere bei Kleinkindern ist zusätzlich an Nahrungsmittelallergene als Ursache des Asthmas zu denken. Diese

Untersuchungen können Risikofaktoren und Auslöser asthmatischer Beschwerden identifizieren, aus denen sich spezifische Karenzmaßnahmen ergeben.

Prick-Hauttestungen mit Allergenen sind das primäre diagnostische Verfahren, um den Atopie-Status eines Patienten zu erfassen, insbesondere angesichts der einfachen und raschen Durchführbarkeit dieses Testverfahrens bei gleichzeitig hoher Sensitivität. Die Bestimmung des spezifischen IgE im Serum kann den Allergie-Hauttest nicht ersetzen und sollte nur bei nicht eindeutigen Hauttest-Ergebnissen oder bei Patienten zum Einsatz kommen, bei denen eine Hauttestung nicht möglich ist. Ein positiver Allergie-(Haut)Test bzw. der Nachweis spezifischer IgE-Antikörper darf allerdings nicht mit der klinischen Relevanz eines nachgewiesenen Allergens gleichgesetzt werden, da spezifische IgE-Antikörper ohne klinische Relevanz bzw. allergische Symptome vorkommen können. Eine relevante Allergen-Exposition und ihre Beziehung zu typischen Beschwerden des Patienten muss in jedem Fall durch eine sorgfältige allergologische Anamnese bestätigt werden. Die Bestimmung der Gesamt-IgE-Spiegel im Serum hat keinen Stellenwert als diagnostischer Test zum Nachweis einer Atopie, hat aber Bedeutung für die Interpretation des spezifischen IgEs. Hohe IgE-Spiegel (über 1000 IU/L) können auf eine zusätzliche immunologische Erkrankung (z.B. Churg-Strauss-Syndrom, allergische bronchopulmonale Aspergillose) hinweisen. Die spezifische nasale oder bronchiale Provokation mit einem vermuteten Allergen kann eine ätiologische Kausalität sichern. Dies gilt besonders bei Verdacht auf ein berufsbedingtes Asthma [53]. Hierbei können vielfach nasale Provokationstests bronchiale Provokationstests ersetzen. Die Durchführung insbesondere von bronchialen Allergen-Provokationen setzt allergologische Kenntnisse und wegen bei fehlerhafter Methodik möglicher lebensbedrohlicher Komplikationen Erfahrung in der Notfallbehandlung zwingend voraus.

Bei vielen Patienten mit Asthma bestehen gleichzeitig nasale Beschwerden im Sinne einer meist allergischen, saisonalen oder perennalen Rhinokonjunktivitis. Die allergische Rhinokonjunktivitis geht mit den Symptomen Niesreiz, Nasenlaufen, verstopfte Nase, Augenjucken und -rötung einher. Sie tritt in aller Regel durch inhalative Allergene als saisonale Erkrankung (Baum- und Gräser- sowie Kräuterpollen) oder als ganzjährige Erkrankung (v.a. Hausstaubmilben, Haustiere, berufliche Allergene) auf. Die Basisdiagnostik der allergischen Rhinokonjunktivitis stützt sich auf die typische Anamnese sowie Hauttests und Laboruntersuchungen zum Nachweis der allergischen Sensibilisierung. Eine konsequente Behandlung der Rhinitis kann auch die asthmatischen Beschwerden günstig beeinflussen.

7.10. Laboruntersuchungen

Bei Verdacht auf eine infektiöse Genese von Exazerbationen kann die Bestimmung der Blutsenkungsbeschleunigung, des Blutbildes (Leukozytose, eosinophile Granulozyten im Differenzialzellbild) und des C-reaktiven Proteins im Serum hilfreich sein, um Hinweise auf eine Atemwegsinfektion zu gewinnen (vgl. auch 7.8).

7.11. Mikrobiologische Sputum-Diagnostik

Eine mikrobiologische Sputum-Diagnostik ist bei Asthma-Exazerbationen fast immer entbehrlich. Hauptindikationen zur Durchführung sind:

- Fehlendes Ansprechen auf eine kalkulierte antibiotische antiinfektiöse Therapie bei bakteriellem Bronchialinfekt nach 72 Stunden
- Häufige akute Schübe von Bronchialinfekten
- Bekannte Bronchiektasie
- Immunkompromittierte Patienten

7.12. Bestimmung nicht-invasiver Marker der Entzündung der Atemwege

Die mit Asthma assoziierte Entzündung der Atemwege kann durch die Untersuchung des spontan expektorierten oder durch Inhalation hypertoner Kochsalzlösung induzierten Sputums auf eosinophile und metachromatische Zellen verifiziert werden [69]. Zusätzlich kann die Bestimmung von Stickoxid (NO) [70] oder von Kohlenmonoxid (CO) [71] in der exhalieren Atemluft als nicht-invasiver Parameter der Atemwegsentzündung bei Asthma verwendet werden. Die Konzentrationen von NO und CO im Exhalat sind insbesondere bei denjenigen Patienten mit Asthma erhöht, die keine Glucocorticosteroide inhalieren. Gleichwohl sind erhöhte NO- und CO-Konzentrationen im Exhalat für Asthma nicht spezifisch. Weder eosinophile Granulozyten im Sputum noch exhalierete Gase wurden bislang prospektiv hinsichtlich ihrer Validität im Rahmen der Asthma-Diagnose evaluiert.

8. Differenzialdiagnose des Asthmas

Asthmaähnliche Beschwerden können durch eine Reihe von Erkrankungen hervorgerufen werden. Insbesondere bei Kindern können sowohl Asthma als auch akute Infektionen der Atemwege mit giemenden Atemnebengeräuschen durch die resultierende Obstruktion der kleinen Atemwege einhergehen. Ähnliche respiratorische Symptome können auch durch eine Obstruktion der Atemwege aus anderer Ursache (z. B. COPD) und durch aspirierte Fremdkörper [72] entstehen. Wichtige Differenzialdiagnosen eines therapierefraktären Asthmas sind eine Vocal Cord-Dysfunktion [73] und andere extrathorakale Atemwegsstenosen (Tab. 2).

Klinisch bedeutsam ist die Differenzierung zwischen COPD und Asthma bei Erwachsenen, da Ursachen, Behandlung und Prognose beider Krankheitsbilder unterschiedlich sind. Allerdings kann eine „Überlappung“ zwischen beiden Entitäten bestehen, beispielsweise bei Erwachsenen mit Asthma, die nach langjährigem Zigarettenrauchen zunehmend auch COPD-typische Beschwerden entwickeln [74]. Charakteristische Merkmale beider Erkrankungen sind in Tab. 3 einander gegenübergestellt.

Ältere Patienten weisen häufig episodisch auftretende Atemnebengeräusche, Atemnot und Husten als Folge einer Insuffizienz des linken Herzens mit Lungenstauung auf. Dieser Beschwerdekomples wird gelegentlich fälschlich als Asthma cardiale bezeichnet [11]. Das gleichzeitige Vorhandensein von vermehrten Beschwerden bei körperlicher Anstrengung und nachts kann zur diagnostischen Unsicherheit beitragen. Eine sorgfältige

Tab. 2 Differenzialdiagnosen des Asthmas (in alphabetischer Reihenfolge)

Aspiration (z. B. Fremdkörper)
Bronchiektasen
chronisch obstruktive Bronchitis mit/ohne Lungenemphysem (COPD)
chronisch persistierender Husten
diffuse parenchymatöse Lungenerkrankungen (u. a. exogen allergische Alveolitis)
Entwicklungsstörung
gastroösophagealer Reflux
Hyperventilations-Syndrom
Immundefekte
kardiovaskuläre Erkrankungen und Anomalien (z. B. linksventrikuläre Funktionsstörung, „Pulmonalisschlinge“)
Kehlkopfveränderungen
Lungenarterienembolie
neuromuskuläre Erkrankungen
postinfektiöse Störungen
primäre Zilien-Funktionsstörung
Spontanpneumothorax
Stimmbanddysfunktion
Tracheo-Bronchomalazie
Tuberkulose
Tumor (Larynx, Trachea, Lunge)
zystische Fibrose

Tab. 3 Differenzialdiagnose Asthma versus COPD

Merkm ^{al}	Asthma	COPD
Alter bei Erstdiagnose	variabel, häufig: Kindheit, Jugend	meist nicht vor der 6. Lebensdekade
Tabakrauchen	kein direkter Kausalzusammenhang; Verschlechterung durch Tabakrauchen möglich	direkter Kausalzusammenhang
Hauptbeschwerden	anfallsartig auftretende Atemnot	Atemnot bei Belastung
Verlauf	variabel, episodisch	progredient
Allergie	häufig	kein direkter Kausalzusammenhang
Obstruktion	variabel	persistierend
Reversibilität der Obstruktion	$\Delta FEV_1 > 15\%$	$\Delta FEV_1 < 15\%$
bronchiale Hyperreaktivität	regelmäßig vorhanden	möglich
Ansprechen auf Glucocorticosteroide	regelmäßig vorhanden	gelegentlich

Anamnese (z. B. dünnflüssiges Sekret) und körperliche Untersuchung, die sich auf die Merkmale der Herzerkrankung und der kardialen Dysfunktion konzentriert, werden ergänzend zur Asthma-Diagnostik mit einem Elektrokardiogramm und einer Röntgenaufnahme des Thorax, ggf. mit einer zusätzlichen kardiologischen Funktionsdiagnostik, das Krankheitsbild meist zuordnen können.

9. Lebensqualität bei Asthma

Asthma ist eine chronische Erkrankung, die schweregradabhängig zu einer beträchtlichen Einschränkung der physischen, emotionalen und sozialen Aspekte des Lebens von Patienten und Angehörigen führen kann. Selbst die beruflichen Perspektiven können beeinflusst werden. Zudem kann Asthma zu beträchtlichen Fehlzeiten in der Schule oder am Arbeitsplatz führen [75–77]. Die Bedeutung emotionaler Faktoren und von Einschränkungen des sozialen Lebens nimmt noch zu, wenn Asthma-Beschwerden nicht adäquat kontrolliert sind und die medizinische Betreuung unzureichend ist. Viele Patienten mit Asthma erkennen den Einfluss der Erkrankung auf ihr soziales Leben nicht und sind der Ansicht, ein „normales“ Leben zu führen. Allerdings gründet diese subjektive Normalität häufig entweder auf Anpassungen und Einschränkungen des Lebensstils, oder auf der Weigerung, diese Einschränkungen anzuerkennen, als Ausdruck des Wunsches, so zu leben wie gesunde Menschen.

Die Erfassung der subjektiven, krankheitsbezogenen Lebensqualität ist daher ein wichtiger Bestandteil der Diagnostik. Sie sollte anhand zuverlässiger, für die spezifische Gruppe der Asthmapatienten entwickelter Messinstrumente (Lebensqualitäts-Indizes und -Fragebögen) erfolgen. Die Instrumente sollten geeignet sein, Veränderungen der Lebensqualität in Abhängigkeit von unterschiedlichen Rahmenbedingungen (z.B. der sozialen Umgebung und des objektiven Gesundheitsstatus) und im Therapieverlauf quantitativ abzubilden.

Tab. 4 Messinstrumente der krankheitsbezogenen Lebensqualität bei Asthma

Indikation	Instrument
Asthma	Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ) [78, 79]
Asthma	Living with Asthma Questionnaire (LAQ) (deutsche Version: Fragebogen zur Lebensqualität bei Asthma, FLA) [80, 81]
Asthma	Fragebogen für Asthmapatienten (FAP und FAP-R, R = revidiert) [82]
Asthma und COPD	Fragebogen zur Lebensqualität bei Asthma und chronisch-obstruktiver Bronchitis (FLAC) [83]
Asthma bei Kindern	Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire (PAQLQ) [84]

9.1. Dokumentations- und Audit-Instrumente

Standard-Fragen, die vom Patienten (≥ 18 Jahre mit definitiver Asthma-Diagnose) zu beantworten sind:

- Hatten Sie in der letzten Woche/im letzten Monat
- Schlafstörungen wegen asthmatischer Beschwerden (einschließlich Husten)?
 - tagsüber die Ihnen bekannten Asthma-Beschwerden (Husten, Giemen, Brustenge oder Atemnot)?
 - Beeinträchtigungen ihrer üblichen Aktivitäten (z.B. im Haushalt, bei der Arbeit, in der Schule, beim Sport) aufgrund asthmatischer Beschwerden?

10. Schweregrade des stabilen Asthmas

10.1. Schweregrad-Einteilung bei Erwachsenen

Die Schweregrad-Einteilung soll als Orientierung für ein adäquates Management genutzt werden (Tab. 5, Tab. 6). Die Anwesenheit eines der Symptome eines höheren Schweregrades reicht aus, um einen noch nicht vorbehandelten Patienten in die entsprechende Kategorie einzuordnen [1].

10.1.1. Schweregrad I: Intermittierendes Asthma

Das Asthma ist als intermittierend einzustufen, wenn Beschwerden (z.B. Husten, Atemnebengeräusche, Atemnot) in einem Zeitraum von mindestens 3 Monaten seltener als einmal pro Woche auftreten und wenn diese Beschwerden nur über wenige Stunden andauern oder nur während weniger Tage auftreten. Nächtliche Asthma-Beschwerden sollten nicht häufiger als zweimal pro Monat auftreten. Zwischen Exazerbationen sind Patienten mit intermittierendem Asthma asymptomatisch und weisen eine normale Lungenfunktion auf, d.h. ohne Behandlung sind die Sekundenkapazität und/oder der Peak Flow-Messwert größer als 80% des jeweiligen Sollwertes und die Peak Flow-Tagesvariabilität ist geringer als 20%. Auch Patienten mit nur gelegentlichem Anstrengungs-Asthma (z.B. wetterbedingt) oder mit einem allergischen Asthma und Beschwerden nur bei gelegentlicher Allergenexposition (z.B. Katze oder Hund) sind als intermittierend einzustufen. Dies gilt allerdings nur, wenn die Patienten ohne spezifische Exposition völlig symptomfrei sind und eine normale Lungenfunktion aufweisen.

10.1.2. Schweregrad II: Geringgradiges persistierendes Asthma

Ein Asthma ist als geringgradig persistierend einzustufen, wenn Symptome und/oder Einschränkungen der Lungenfunktion mit einer Häufigkeit auftreten, die eine tägliche Langzeittherapie mit einem entzündungshemmenden Wirkstoff notwendig macht. So ist ein persistierendes Asthma als geringgradig zu bezeichnen, wenn Patienten während eines dreimonatigen Zeitraums mindestens einmal pro Woche, aber seltener als einmal täglich über Asthma-Beschwerden klagen und auch der Nachtschlaf und die normalen Aktivitäten des täglichen Lebens beeinträchtigt sind, und/oder dann wenn Patienten chronische Asthma-Beschwerden aufweisen, die eine nahezu tägliche symptomatische Behandlung erfordern, sowie nächtliche Beschwerden häufiger als zweimal pro Monat. Patienten mit geringgradigem persistierendem Asthma haben noch Peak flow-Werte von mehr als 80% des Sollwertes und eine zirkadiane Peak Flow-Variabilität von 20–30%. Ein chronisch persistierender, durch ein Asthma bedingter Husten (Cough Variant-Asthma) sollte ebenfalls wie ein geringgradiges persistierendes Asthma behandelt werden [9].

10.1.3. Schweregrad III: Mittelgradiges persistierendes Asthma

Ein mittelgradiges persistierendes Asthma ist durch tägliche Symptome während eines längeren Zeitraums und/oder durch nächtliche Asthmabeschwerden häufiger als einmal pro Woche charakterisiert. Patienten mit einem mittelgradigen persistierenden Asthma weisen Peak Flow-Werte zwischen 60 und 80% des Sollwertes und eine Peak Flow-Tagesvariabilität von 20–30% auf. Asthma-Patienten des Schweregrades II, die nicht mit einer niedrigen Dosis eines inhalativen Glucocorticosteroids (Tab. 15)

kontrolliert werden können, sollten ebenfalls als mittelgradiges persistierendes Asthma eingestuft und behandelt werden.

10.1.4. Schweregrad IV: Schwergradiges persistierendes Asthma

Patienten mit schwerem persistierendem Asthma haben dauerhaft Asthma-Symptome hoher Intensität und hoher Variabilität, häufig nächtliche Beschwerden, ständige Einschränkungen ihrer täglichen Aktivitäten und leiden trotz konsequenter antiasthmatischer Medikation unter schweren Exazerbationen. Patienten mit einem Peak Flow-Wert vor Behandlung von weniger als 60% des Sollwertes und einer Peak Flow-Variabilität von mehr als 30% sind als schweres persistierendes Asthma einzustufen.

Die Schweregrad-Einteilung beruht auf den Messwerten der FEV₁ vor Anwendung von Bronchodilatoren. Die Schweregrad-Einteilung von Patienten unter antiasthmatischer Therapie muss die Intensität der Behandlung berücksichtigen (Tab. 17, Abschnitt 18.1). Alle Prozentangaben beziehen sich auf die entsprechenden Sollwerte.

10.2. Schweregrad-Einteilung bei Kindern und Jugendlichen

Abweichend von der Schweregrad-Einteilung im Erwachsenenalter kann bei der Graduierung im Kindesalter beim Schweregrad I auch von intermittierender, rezidivierender, bronchialer Obstruktion („Wheezing“) gesprochen werden, da gerade der Ver-

lauf einer solch sporadisch auftretenden obstruktiven Ventilationsstörung besonders im Säuglings- und Kleinkindes-Alter sehr variabel ist. Derzeit lässt sich bei behandlungsbedürftiger rezidivierender bronchialer Obstruktion des Säuglings und Kleinkindes nicht sicher vorhersagen, ob das Kind zu jenen zählt, bei denen die Erkrankung bis zum Schulalter „spontan“ ausheilen wird oder zu jenen, bei denen das Asthma persistiert oder sogar im Sinne eines Remodelings irreversibel voranschreitet. Darüber hinaus muss gerade im Kleinkindes-Alter die infektgetriggerte, sog. obstruktive Bronchitis noch keine chronische asthmatische Entzündung der Atemwegsschleimhaut aufweisen, so dass die Definition Asthma bei diesen Patienten zwar klinisch, jedoch nicht pathophysiologisch erfüllt ist. Das gleiche gilt für Schulkinder, bei denen es nur bei sehr sporadischem Allergenkontakt zu einer obstruktiven Ventilationsstörung kommt (s. o.). Dagegen geht man beim Schweregrad II, der wegen seines meist episodischen Verlaufes auch als episodisch symptomatisches Asthma

Tab. 5 Schweregrad-Einteilung des stabilen Asthmas bei Erwachsenen

Schweregrad Erwachsene	Kennzeichen vor Behandlung Symptomatik	Lungenfunktion
IV schwergradig persistierend	anhaltende Symptomatik hoher Intensität und Variabilität häufig nächtliche Asthmasymptome Einschränkung der körperlichen Aktivität häufige Exazerbation	FEV ₁ ≤ 60% des Sollwertes oder PEF ≤ 60% des Sollwertes; PEF-Tagesvariabilität > 30%
III mittelgradig persistierend	täglich Symptome nächtliche Asthmasymptome > 1 ×/Woche Beeinträchtigung von körperlicher Aktivität und Schlaf bei Exazerbationen täglicher Bedarf an inhalativen raschwirksamen β ₂ Sympathomimetika	FEV ₁ > 60% – < 80% des Sollwertes PEF 60 – 80% des Sollwertes PEF-Tagesvariabilität > 30%
II geringgradig persistierend	1 ×/Woche < Symptome am Tag < 1 × /Tag nächtliche Symptomatik > 2 × / Monat Beeinträchtigung von körperlicher Aktivität und Schlaf bei Exazerbationen	FEV ₁ ≥ 80% des Sollwertes PEF ≥ 80% des Sollwertes PEF-Tagesvariabilität 20 – 30%
I intermittierend	intermittierende Symptome am Tag (< 1 ×/Woche) nächtliche Asthmasymptome ≤ 2 ×/Monat kurze Exazerbationen (von einigen Stunden bis zu einigen Tagen)	FEV ₁ ≥ 80% des Sollwertes PEF ≥ 80% des Sollwertes PEF-Tagesvariabilität < 20%

Tab. 6 Klassifikation der Asthma-Schweregrade (Kinder und Jugendliche)

Schweregrad Kinder und Jugendliche	Kennzeichen vor Behandlung Symptomatik	Lungenfunktion ^d
IV schwergradig persistierend ^b	anhaltende Symptome am Tag, häufig auch nachts	FEV ₁ < 60% PEF-Tagesvariabilität > 30% auch im Intervall obstruktiv
III mittelgradig persistierend ^b	an mehreren Tagen/Woche ^c und auch nächtliche Symptome	FEV ₁ < 80% u./o. MEF 25 – 75 bzw. MEF 50 < 65% PEF-Tagesvariabilität > 30%
II geringgradig persistierend ^b (episodisch symptomatisches Asthma)	Intervall zwischen Episoden < 2 Monate	nur episodisch obstruktiv, Lungenfunktion dann pathologisch: FEV ₁ < 80% und/oder MEF 25 – 75 bzw. MEF 50 < 65% PEF-Tagesvariabilität 20 – 30% Lungenfunktion im Intervall meist noch o. p. B.: FEV ₁ > 80% u./o. MEF 25 – 75 bzw. MEF 50 > 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: FEV ₁ > 80% MEF 25 – 75 bzw. MEF 50 > 65% PEF-Tagesvariabilität < 20% im Intervall o. p. B

MEF 50 bzw. MEF 25 – 75: Maximaler expiratorischer Fluss bei 50% bzw. 25 – 75% der forcierten expiratorischen Vitalkapazität. Alle Prozentangaben beziehen sich auf die entsprechenden Sollwerte.

^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).

bezeichnet werden kann, davon aus, dass eine chronische Entzündung und somit (wie bei den Schweregraden III und IV) überempfindliche Atemwege dauerhaft vorliegen, womit die Voraussetzung für die Diagnose Asthma nicht nur klinisch, sondern auch pathophysiologisch erfüllt ist.

Die Unterschiede zu der Schweregrad-Einteilung bei Erwachsenen in bezug auf Symptomfrequenz und Lungenfunktionsänderungen sind Tab. 6 zu entnehmen.

Die Lungenfunktion im Säuglings- und Kleinkindes-Alter kann nur in Einrichtungen gemessen werden, die über die dazu notwendigen technischen Voraussetzungen (z. B. Babybody) verfügen [60].

11. Therapie des Asthmas

Asthma ist eine in der Ausprägung variable, von wenigen Ausnahmen abgesehen (z. B. bei intermittierender Allergen-Exposition), chronisch-persistierende Erkrankung. Bei fast allen Patienten kann eine Kontrolle der Erkrankung erzielt und langfristig aufrecht erhalten werden.

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

- Vermeidung akuter und chronischer Krankheitserscheinungen (z. B. Symptome, Asthma-Anfälle)
- Normalisierung bzw. Anstreben der bestmöglichen Lungenfunktion und Reduktion der bronchialen Hyperreagibilität
- Vermeidung einer Progredienz der Krankheit
- Vermeidung unerwünschter Wirkungen der Therapie
- Reduktion der Asthma-bedingten Letalität
- Verbesserung der Asthma-bezogenen Lebensqualität
- Vermeidung einer krankheitsbedingten Beeinträchtigung der physischen, psychischen und geistigen Entwicklung
- Vermeidung krankheitsbedingter Beeinträchtigungen der körperlichen und sozialen Aktivitäten im Alltag

Eine optimale Asthma-Kontrolle kann daher folgendermaßen definiert werden [1] (Evidenzstufe 4):

- minimale (idealerweise keine) chronische Symptome und nächtliche Beschwerden
- keine (seltene) Exazerbationen
- keine Notfallbehandlungen
- minimaler (idealerweise kein) zusätzlicher Bedarf an β_2 -Sympathomimetika zur Symptomkontrolle. Eine vermehrte oder sogar tägliche Anwendung (z. B. häufiger als 3–4 Inhalationen pro Tag) solcher Präparate deutet auf eine unzureichende Asthma-Kontrolle und die Notwendigkeit der Intensivierung der antientzündlichen Basistherapie hin.
- keine Einschränkung bei normalen Aktivitäten des täglichen Lebens und körperlichen Anstrengungen
- zirkardiane Peak Flow-Variabilität von weniger als 20%
- (nahezu) normaler Peak Flow
- minimale (keine) Nebenwirkungen durch die antiasthmatischen Medikamente

Die Resultate großer Therapie-Studien mit dem Ziel einer Verbesserung der Asthma-Kontrolle haben eine Diskussion über

eine praktikable Definition dieses bislang nur auf der Grundlage von Experten-Meinungen definierten Begriffes angestoßen [85,86].

11.1. Komponenten der Asthma-Behandlung

Neben der medikamentösen Therapie sind präventive und nicht-medikamentöse Maßnahmen unverzichtbare Bestandteile der Asthma-Behandlung. Hierzu gehören insbesondere Maßnahmen zur Prävention (u. a. Allergen-Karenz [87,88], Impfungen, Allergen-spezifische Immuntherapie, ggf. Arbeitsplatzberatung), zur Patientenschulung, zum körperlichen Training (Asthma-Sport), zur Atem- und Physiotherapie, zur Raucherentwöhnung und Gewichtsreduktion, zur psychosozialen Betreuung und zur Rehabilitation.

11.2. Medikamentöse Asthma-Therapie

Die Empfehlungen zur medikamentösen Therapie in dieser Leitlinie gründen auf dem Verständnis der Pathologie und Pathophysiologie des Asthmas und auf der Extrapolation gut kontrollierter klinischer Prüfungen, die die Wirksamkeit antiasthmatischer Medikamente auf einzelne/wenige Parameter der Erkrankungskontrolle (z. B. Asthma-Symptome, Lungenfunktion oder Bedarf an Bronchodilatoren zur Symptomkontrolle) untersucht haben. Nur sehr wenige klinische Prüfungen haben bislang die Wirkung verschiedener Therapiealgorithmen auf mehrere unterschiedliche Parameter der Asthma-Kontrolle gleichzeitig untersucht [85,86].

Die Empfehlungen zu einer medikamentösen Therapie müssen die aktuelle Symptomatik, die Ergebnisse klinischer Untersuchungen und funktioneller Messungen, den aktuellen Asthma-Schweregrad, die aktuelle Behandlung (Therapie-Treue?), die pharmakologischen Eigenschaften und individuellen Verträglichkeiten der antiasthmatischen Medikamente, pharmakoökonomische Gesichtspunkte sowie die Komorbidität des Patienten berücksichtigen. Das Ziel der medikamentösen Therapie besteht in der Suppression der asthmatischen Entzündung mit Verminderung der bronchialen Hyperreagibilität und der Reduktion der Atemwegsobstruktion [39,89,90]. Behandlungsempfehlungen müssen sowohl die variable Ausprägung der Erkrankung bei verschiedenen Patienten, als auch die individuelle Variabilität der Erkrankung im Verlauf in Betracht ziehen. Wesentliche Elemente jeder Langzeittherapie sind daher die Verlaufsbeurteilung der Behandlung, die insbesondere die Beeinflussung der Symptome und die Ergebnisse der Lungenfunktionsprüfungen einbezieht, und die entsprechende Anpassung der Behandlung im Verlauf der Erkrankung. Oftmals stellen Behandlungspläne einen Kompromiss zwischen den Therapieempfehlungen des Arztes und der Bereitschaft zur Therapieadhärenz des Patienten dar. Ziel ist, eine bestmögliche Asthma-Kontrolle mit so wenig Medikation als möglich zu erreichen und dauerhaft zu erhalten.

Die Medikamente werden in sog. Controller (Dauermedikamente zur Langzeitkontrolle) [90–93] und in sog. Reliever (Bedarfsmedikation) [94,95] unterteilt. Asthmatherapeutika können grundsätzlich inhalativ, oral und/oder parenteral (subkutan, intramuskulär und intravenös) verabreicht werden. Die Möglichkeit der Applikation der meisten Medikamente durch Inhalation ist eine Besonderheit obstruktiver Atemwegserkrankungen. Dadurch können mit geringeren Wirkstoffmengen höhere topische Kon-

zentrationen [96,97] bei geringeren systemischen (Neben-)Wirkungen erzielt werden. Oral applizierte Medikamente sind nur indiziert bei unzureichender Wirkung inhalativer Präparate bzw. dann, wenn einem Patienten eine effektive Inhalation trotz Schulung nicht möglich ist.

11.2.1. Medikamentöse Langzeittherapie

Zur medikamentösen Langzeittherapie des Asthmas wird üblicherweise ein Stufenplan eingesetzt (s. Tab. 10 und Tab. 11). Die Zahl der eingesetzten Medikamente sowie deren Dosierung und Applikationshäufigkeit orientiert sich am Schweregrad der Erkrankung. Die Einschätzung des Schweregrades basiert auf den Beschwerden des Patienten und der aktuellen Lungenfunktion (Tab. 5, Tab. 6). Bereits eines der genannten Kriterien definiert den Schweregrad. Die aktuelle Therapie muss in die Einschätzung des Schweregrades einbezogen werden (Tab. 17, Abschnitt 18.1.).

Das Konzept einer Stufentherapie beinhaltet, dass die Therapie stufenweise intensiviert wird, falls sich mit dem gegenwärtigen Asthma-Management keine ausreichende Kontrolle erzielen lässt, eine adäquate Therapie-Treue des Patienten vorausgesetzt. Häufige (z. B. bei Erwachsenen $> 3 \times$ pro Woche) Symptome tagsüber (z. B. Husten, Atemnebengeräusche, Atemnot) oder vermehrter (z. B. bei Erwachsenen $\geq 4 \times$ pro Tag) Bedarf an rasch wirkenden Bronchodilatoren zeigen eine inadäquate Asthma-Kontrolle und die Notwendigkeit zur Steigerung der Intensität der Behandlung an. Asthmabeschwerden in der Nacht oder in den frühen Morgenstunden sind ein besonders wichtiger Indikator einer unzureichenden Asthma-Kontrolle. Messungen des Peak Flows und der Peak Flow-Variabilität sind sowohl zur initialen Einschätzung des Asthma-Schweregrades als auch zur Verlaufsbeurteilung der Asthma-Kontrolle und zur engmaschigen Überwachung bei Änderungen der Therapie geeignet.

Initial muss eine Entscheidung getroffen werden, ob die Behandlung mit einer kurzzeitigen intensiven Therapie begonnen wird, beispielsweise orientiert an einem höheren als dem aktuellen Schweregrad, um eine möglichst rasche Asthma-Kontrolle zu erzielen. Nach Besserung der Beschwerden bzw. nach Erreichen einer guten Asthma-Kontrolle kann die Intensität der Medikation für die Langzeittherapie an den tatsächlichen Schweregrad der Erkrankung angepasst werden („Step down“-Therapie). Alternativ kann die Behandlung mit einer dem augenblicklichen Schweregrad entsprechenden Medikation begonnen und im Verlauf dem tatsächlichen Bedarf graduell angepasst werden („Step up“-Therapie). In diesem Fall sollte die Therapie mit einer mittleren Dosis eines inhalativen Glucocorticoids begonnen werden (Tab. 15 [98]). Langfristig sind die klinischen Ergebnisse beider Strategien vergleichbar [99]. Bei über einen längeren Zeitraum stabiler Erkrankung und guter Asthma-Kontrolle kann die Therapie stufenweise reduziert werden (z. B. 1–2 Monate, inhalative Corticosteroide ≥ 3 Monate), falls dann keine Verschlechterung der Asthma-Kontrolle eintritt. Auf diese Weise lässt sich der geringste, zur langfristig guten Kontrolle der Erkrankung erforderliche Therapiebedarf festlegen. Wichtig ist, dass Asthma-Schweregrad und Therapiestufe nicht übereinstimmen müssen. So kann beispielsweise bei einem Patienten mit guter Einstellung in Therapiestufe III scheinbar ein Schweregrad I vorliegen (Tab. 17, Abschnitt 18.1.).

Falls keine ausreichende Krankheitskontrolle mit der Initialtherapie (z. B. innerhalb eines Zeitraumes von einem Monat) erzielt wird, sollten Behandlung und Therapieadhärenz überprüft und immer auch die Diagnose überdacht, ggf. die Diagnostik wiederholt bzw. erweitert werden.

Jeder Patient muss von seinem behandelnden Arzt einen schriftlichen Therapieplan erhalten. Dieser enthält konkrete Angaben zu Art, Zahl und Dosierung (incl. Einnahmehäufigkeit) der Medikamente sowie Hinweise zur Therapieintensivierung bei Verschlechterung der Asthma-Kontrolle bzw. zum Verhalten bei Exazerbationen (Notfallplan).

11.3. Stufentherapie erwachsener Asthma-Patienten

11.3.1. Anstrengungsinduziertes Asthma

Bei den meisten Patienten ist ein anstrengungsinduziertes Asthma Ausdruck einer inadäquaten Asthmakontrolle. Deshalb sollte zunächst die Therapie überprüft werden (s. o.). Die Therapie-Entscheidung bei einer Anstrengungskomponente des Asthmas sollte stets berücksichtigen, ob lediglich eine Prophylaxe bei bevorstehender Anstrengung oder auch eine Dauertherapie 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 Asthma-Manifestation bzw. um ein behandeltes und gut eingestelltes Asthma mit Beschwerden bei körperlicher Belastung handelt.

Tritt anstrengungsinduziertes Asthma bei Patienten auf, die mit inhalativen Glucocorticosteroiden behandelt werden, sind inhalative rasch wirksame β_2 -Sympathomimetika unmittelbar vor körperlicher Belastung Mittel der Wahl (Evidenzstufe 1) [100]. Eine weitere Option sind langwirksame inhalative β_2 -Sympathomimetika (Evidenzstufe 1), wobei angesichts des unterschiedlich raschen Eintritts der Wirkung von Formoterol und Salmeterol die individuelle Situation des Patienten in Betracht gezogen werden sollte [101].

Zur Prophylaxe von durch körperliche Anstrengung induzierten Asthma-Symptomen ist neben den bereits genannten Präparaten auch der Leukotrien-Rezeptor-Antagonist Montelukast in der Dauertherapie wirksam (Evidenzstufe 1) und ist in dieser Indikation als Monotherapie zugelassen. Schließlich weisen auch Cromone (Cromoglycin, Nedocromil) eine, allerdings im Verhältnis zu den anderen Substanzklassen geringere, Wirksamkeit bei anstrengungsinduziertem Asthma auf (Evidenzstufe 3). Diese Empfehlungen gelten in gleicher Weise für die Prophylaxe seltener, vorhersehbarer Allergen-Expositionen (Evidenzstufe 2).

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 folgende Quelle verwiesen (<http://www.wada-ama.org>).

11.3.2. Therapiestufe I: Intermittierendes Asthma

Für Patienten mit intermittierendem Asthma wird die bedarfsweise Therapie mit einem rasch wirksamen inhalativen β_2 -Sympathomimetikum empfohlen (Evidenzstufe 1), wobei angesichts der unterschiedlich langen Wirkdauer dieser Präparate [101] die

Tab. 7 Anstrengungsasthma als einzige Asthma-Manifestation*

	SABA	LABA	LTRA	Cromone	Cromone+ SABA
Prophylaxe	ja	ja	ja	ja	ja
Akut- therapie	ja	FORM: ja SALM: nein	nein	nein	ja

* Abkürzungen siehe 18.3.

Tab. 8 Behandeltes Asthma mit Beschwerden bei körperlicher Belastung (Anstrengungsasthma)*

	ICS	SABA	LABA	ICS/LABA	LTRA	DNCG+ SABA
Prophy- laxe	ja, Dosis verdop- peln	ja	ja, falls nicht im Therapie- plan	ja, falls nicht im Therapie- plan	ja, falls nicht im Therapie- plan	ja
Akut- therapie	nein	ja	FORM: ja SALM: nein	nein	nein	nein

* Abkürzungen siehe 18.3.

individuelle Situation des Patienten in Betracht gezogen werden sollte. Potenziell ebenfalls zur Symptomkontrolle einsetzbar sind inhalative, raschwirksame Anticholinergika, orale β_2 -Sympathomimetika oder rasch wirksame Theophyllin-Präparate. Allerdings weisen diese Präparate einen deutlich langsameren Wirkeintritt und/oder ein höheres Nebenwirkungsrisiko auf (Evidenzstufe 1) [102]. Wird eine derartige Bedarfsmedikation häufiger als einmalig pro Woche während eines dreimonatigen Zeitraums benötigt, sollte der Patient nach den Empfehlungen für ein geringgradiges persistierendes Asthma behandelt werden. Dies gilt auch, falls die Lungenfunktion zwischen Exazerbationen dauerhaft pathologisch ist.

Auf der niedrigen Frequenz sowohl symptomatischer Asthma-Episoden als auch von Exazerbationen bei in der anfallsfreien Zeit völlig normaler Lungenfunktion basiert die Auffassung, dass bei Patienten mit intermittierendem Asthma eine medikamentöse Langzeittherapie mit einem entzündungshemmenden Wirkstoff nicht unbedingt erforderlich ist. Dies gilt um so mehr, als die Therapietreue dieser Patienten hinsichtlich einer entzündungshemmenden Langzeittherapie mit Wahrscheinlichkeit gering sein wird. Die Frage, ob nicht auch in diesem Schweregrad eine antientzündliche Therapie sinnvoll ist, kann derzeit noch nicht beantwortet werden. Gleichwohl können Asthma-Exazerbationen unterschiedlichen Schweregrads auftreten und müssen konsequent dem Schweregrad entsprechend behandelt werden, ggf. mit oralen Glucocorticosteroiden. Bei Auftreten schwerer Exazerbationen sollten die Patienten nach den Empfehlungen für die Therapie bei mittelgradigem persistierendem Asthma behandelt werden (Evidenzstufe 4).

11.3.3. Therapiestufe II: Geringgradiges persistierendes Asthma

Patienten mit geringgradigem persistierendem Asthma benötigen eine tägliche entzündungshemmende Dauertherapie, um die Erkrankung zu kontrollieren und die Kontrolle langfristig aufrechtzuerhalten [39,90,95,103–106]. Patienten mit geringgradig persistierendem Asthma sollte daher eine regelmäßige, tägliche Behandlung mit (einem) entzündungshemmenden Wirkstoff(en) empfohlen werden. Mittel der ersten Wahl prinzipiell für alle Schweregrade des persistierenden Asthmas sind inhalative Glucocorticosteroide (Evidenzstufe 1) in niedriger Dosis [107,108], aufgeteilt in zwei tägliche Dosen oder als Einmaldosis (Evidenzstufe 2) [91]. Inhalative Glucocorticoide bessern die entzündlichen Schleimhautveränderungen in den Atemwegen und die bronchiale Hyperreagibilität [39,92–95,109]. Klinisch kommt es zu einer Verbesserung der Lungenfunktion, einer Abnahme der bronchialen Hyperreagibilität [110], der Asthmasymptome, der Frequenz und des Schweregrads von Exazerbationen sowie zu einer Verbesserung der Asthma-bezogenen Lebensqualität (Evidenzstufe 1) [90–93,111]. Additiv und alternativ (z. B. bei Patienten, denen eine inhalative Therapie nicht möglich ist bzw. mit lokalen Nebenwirkungen) können Montelukast oder Theophyllin-Präparate mit verzögerter Wirkstoff-Freisetzung (Evidenzstufe 2) [102,112–116] eingesetzt werden. Montelukast ist in dieser Indikation als Monotherapie zwar nicht in Deutschland, aber in anderen Ländern zugelassen. Allerdings sind diese Präparate entweder weniger wirksam als inhalative Glucocorticosteroide, oder sie sind nur bei einem Teil der Asthmapatienten wirksam, die durch einen Behandlungsversuch identifiziert werden müssen (Evidenzstufe 1) [117–123]. Unter einer Langzeitbehandlung mit einem Theophyllin-Präparat mit verzögerter Wirkstoff-Freisetzung sollte die Theophyllin-Serumkonzentration kontrolliert werden, insbesondere bei Änderungen von Komedikation und Komorbidität sowie Instabilität des Asthmas.

Zusätzlich zur entzündungshemmenden Dauertherapie sollte zur Symptomkontrolle ein rasch wirksames inhalatives β_2 -Sympathomimetikum nur bei Bedarf angewandt werden. Eine vermehrte oder sogar tägliche Anwendung eines solchen Präparats deutet auf eine unzureichende Asthma-Kontrolle hin. In solchen Fällen sollte die Einstufung der Erkrankung als geringgradig persistierend überdacht und die Patienten ggf. nach den Empfehlungen für den nächsthöheren Asthma-Schweregrad behandelt werden.

11.3.4. Therapiestufe III: Mittelgradiges persistierendes Asthma

Patienten mit mittelschwerem persistierendem Asthma benötigen eine tägliche entzündungshemmende Dauertherapie zur Asthma-Kontrolle (Evidenzstufe 1) [105,106]. Zusätzlich zu einem inhalativen Glucocorticosteroid in niedriger bis mittlerer Dosis, aufgeteilt meist in zwei Applikationen pro Tag, wird ein langwirksames inhalatives β_2 -Sympathomimetikum ebenfalls in zwei Applikationen pro Tag empfohlen (Evidenzstufe 1) [124]. Dies gilt in gleicher Weise, wenn das Asthma eines Patienten mit geringgradigem persistierendem Asthma nicht mit einer niedrigen Dosis eines inhalativen Glucocorticosteroids zu kontrollieren ist. Auch in diesem Fall sollte eine regelmäßige Therapie mit einem langwirksamen inhalativen β_2 -Sympathomimetikum zu-

sätzlich begonnen werden. Die Therapie mit diesen beiden Medikamenten verringert die Symptomatik einschließlich nächtlicher Asthma-Beschwerden, verbessert die Lungenfunktion und verringert den Bedarf an raschwirksamen β_2 -Sympathomimetika und die Exazerbationsfrequenz (Evidenzstufe 1) [125–128]. Lässt sich durch die kombinierte Therapie mit diesen beiden Wirkstoffen keine ausreichende Asthma-Kontrolle erzielen, sollte zunächst die Dosis des inhalativen Corticosteroids erhöht werden.

Die beiden Wirkstoffklassen sind auch als feste Kombinationen verfügbar (Budesonid/Formoterol bzw. Salmeterol/Fluticason), die zumindest so effektiv wie die Einzelkomponenten sind (Evidenzstufe 2) [129–134]. Diese Art der Medikation ist für den Patienten nicht nur bequem, sondern führt auch zu einer verbesserten Compliance. Allerdings ist die wünschenswerte Flexibilität bei der Wahl der Dosis sowohl des inhalativen Glucocorticosteroids als auch des langwirksamen β_2 -Sympathomimetikums damit schwieriger umzusetzen. Die Verwendung einer Inhalationshilfe (Spacer) zur Inhalation des Glucocorticosteroids wird zur Verbesserung der pulmonalen Deposition (Evidenzstufe 1) [135,136] sowie zur Vorbeugung von oropharyngealen Nebenwirkungen (Evidenzstufe 1) [137,138] und einer erhöhten systemischen Absorption bei Dosier-Aerosolen empfohlen (Evidenzstufe 2) [139], wenn das inhalative Corticosteroid nicht im HFA-haltigen Trägerstoff gelöst ist. Obwohl die Kombination eines inhalativen Glucocorticosteroids mit einem langwirkenden inhalativen β_2 -Sympathomimetikum eine sehr effektive Therapieoption ist (Evidenzstufe 1), stehen bei unzureichender Wirkung oder Nebenwirkungen durch die LABA die folgenden Alternativen für die Kombination mit inhalativen Glucocorticosteroiden zur Verfügung:

- Leukotrienrezeptor-Antagonist [140–143], der allerdings weniger wirksam ist als langwirksame inhalative β_2 -Sympathomimetika (Evidenzstufe 1) [117–121]
- Theophyllin-Präparate mit verzögerter Wirkstoff-Freisetzung [102], die allerdings weniger wirksam sind als langwirksame inhalative β_2 -Sympathomimetika (Evidenzstufe 1) [122,123]. Unter einer Langzeitbehandlung mit einem Theophyllin-Präparat mit verzögerter Wirkstoff-Freisetzung sollte die Theophyllin-Serumkonzentration zwischen 5 und 15 mg/l liegen (Bestimmung am Morgen vor der Theophyllin-Einnahme) [102].
- langwirksame orale β_2 -Sympathomimetika können ähnlich wirksam sein wie langwirksame inhalative β_2 -Sympathomimetika [144–146]. Allerdings steigt durch die enterale Gabe das Risiko unerwünschter Nebenwirkungen an.

Eine weitere Alternative zu den genannten Kombinationen sind höherdosierte inhalative Glucocorticosteroide. Allerdings ist in den meisten Fällen die Addition eines zweiten Wirkstoffes der Erhöhung der Dosis bei Monotherapie vorzuziehen (Evidenzstufe 1) [124,147,148]. Die Beziehung zwischen ICS-Dosis und -Wirkung auf die meisten Parameter der Asthma-Kontrolle ist relativ flach [149]. Mit steigenden ICS-Dosen nimmt die zusätzliche antiasthmatische Wirkung ab und das Risiko von Nebenwirkungen zu [108,150,151]. Allerdings besteht eine klare Beziehung zwischen der Höhe der ICS-Dosis und der Prävention schwerer Exazerbationen [124].

Zusätzlich zu dieser regelmäßig anzuwendenden antientzündlichen und bronchodilatatorischen Dauertherapie sollte ein raschwirksames inhalatives β_2 -Sympathomimetikum bei Bedarf zur Symptomkontrolle verwendet werden.

11.3.5. Therapiestufe IV: Schwergradiges persistierendes Asthma

Die Erkrankung von Patienten mit schwerem persistierendem Asthma kann oft nicht dauerhaft vollständig kontrolliert werden. Ziel der Therapie ist es daher, die bestmöglichen Therapieergebnisse bei möglichst geringen Nebenwirkungen der Medikation zu erzielen. Die Therapie besteht meist aus einer Kombination mehrerer täglich anzuwendender Antiasthmatica. Als Behandlung der ersten Wahl gelten inhalative Glucocorticosteroide in hoher Dosis (Tab. 15) in Kombination mit einem langwirksamen inhalativen β_2 -Sympathomimetikum (Evidenzstufe 1). Die Asthma-Kontrolle kann durch die viermal tägliche im Vergleich zur zweimal täglichen Einnahme des inhalativen Glucocorticosteroids verbessert werden (Evidenzstufe 1) [152], bei dann jedoch geringerer Einnahmecompliance.

In Kombination mit dem inhalativen Glucocorticosteroid sind prinzipiell Theophyllin-Präparate mit verzögerter Wirkstoff-Freisetzung und/oder ein langwirksames orales β_2 -Sympathomimetikum Alternativen zum langwirksamen inhalativen β_2 -Sympathomimetikum (Evidenzstufe 2). Eher wird ein Theophyllin-Präparat mit verzögerter Wirkstoff-Freisetzung additiv zu der Kombination eines hochdosierten inhalativen Glucocorticosteroids mit einem langwirksamen inhalativen β_2 -Sympathomimetikum gegeben werden [102,153]. Prinzipiell gilt dies auch für Montelukast (Evidenzstufe 1) [140–143], das zwar nicht in Deutschland, aber in anderen Ländern in dieser Indikation zugelassen ist.

Ein raschwirksames inhalatives β_2 -Sympathomimetikum sollte bei Bedarf zur unmittelbaren Symptomkontrolle verwendet werden. Bei Patienten mit schwerem persistierendem Asthma können zusätzlich orale Glucocorticosteroide intermittierend oder dauerhaft erforderlich sein (Evidenzstufe 2) [154,155] und sollten dann in der niedrigsten noch effektiven Dosis, vorzugsweise als Einzeldosis am Morgen gegeben werden, um systemische Nebenwirkungen zu minimieren [156,157]. Bei Beendigung der Therapie mit oralen Glucocorticosteroiden bzw. beim Wechsel von oralen Glucocorticosteroiden auf hochdosierte inhalative Glucocorticosteroide müssen die Patienten engmaschig überwacht und die Möglichkeit einer temporären oder dauerhaften Nebenniereninsuffizienz in Betracht gezogen werden. Inhalative Glucocorticosteroide sind sehr viel besser verträglich als systemische Glucocorticosteroide [156,158]. Bei schwer zu kontrollierendem Asthma mit nächtlichen Beschwerden kann die Tagesdosis des systemischen Corticoids auf $\frac{2}{3}$ am Morgen und $\frac{1}{3}$ der Dosis am Nachmittag verteilt werden. Patienten unter Dauertherapie mit systemischen Glucocorticoiden sollten eine Osteoporose-Prophylaxe durchführen [159,160].

Mit einem Vernebler können höhere Dosen inhalativer Glucocorticosteroide (Budesonid oder Fluticason) appliziert werden. Allerdings deuten nur wenige Befunde darauf hin, dass es dadurch zu geringeren systemischen Nebenwirkungen kommt, als wenn eine äquivalente Dosis eines oralen Glucocorticosteroids ange-

wandt wird [162,162]. Zudem ist diese Art der Behandlung im Verhältnis zur Therapie mit Dosieraerosolen bzw. Pulverinhalatoren kostenaufwändiger und mit dem erhöhten Risiko lokaler Nebenwirkungen (Heiserkeit, Soor) behaftet. Es liegen keine kontrollierten klinischen Prüfungen bei erwachsenen Patienten mit stabilem Asthma vor, die eine Überlegenheit der über einen Vernebler applizierten gegenüber oralen Glucocorticosteroiden nachweisen.

Omalizumab, ein monoklonaler, humanisierter Anti-IgE-Antikörper bindet an zirkulierendes freies IgE und führt zu einer selektiven unspezifischen Hemmung IgE-vermittelter, allergischer Reaktionen. Bei Patienten mit schwerem, durch Standardtherapie nicht ausreichend kontrollierbarem allergischem Asthma ließ sich unter Omalizumab ein Rückgang der klinischen Beschwerden, des Medikamentenverbrauchs und der Anzahl an Asthmaexazerbationen nachweisen (Evidenzstufe 1), während gleichzeitig die Lebensqualität verbessert wurde [163]. Omalizumab ist eine zusätzliche Option zur Verbesserung der Asthma-Kontrolle bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit schwerem persistierendem allergischem Asthma, die einen positiven Hauttest oder in vitro Reaktivität gegen ein ganzjährig auftretendes Aeroallergen zeigen und sowohl eine reduzierte Lungenfunktion ($FEV_1 < 80\%$ Soll) haben als auch unter häufigen Symptomen während des Tages oder nächtlichem Erwachen leiden und trotz täglicher Therapie mit hoch dosierten inhalativen Kortikosteroiden und einem lang wirkenden inhalativen β_2 -Agonisten mehrfach dokumentierte, schwere Asthma-Exazerbationen hatten. Die Behandlung mit Omalizumab sollte von in der Diagnose und Therapie des schweren persistierenden Asthmas erfahrenen Ärzten begonnen werden.

Glucocorticosteroid-sparende Therapiealternativen sollten bei Patienten mit schwerem persistierendem Asthma in Betracht gezogen werden, die dauerhaft auf orale Glucocorticosteroide angewiesen sind und unter systemischen Nebenwirkungen leiden (Evidenzstufe 2) [164]. Glucocorticosteroid-sparende Behandlungen können Methotrexat [165–167], Interferon-alpha [168], gegen Tumor Nekrose Faktor- α gerichtete Therapieprinzipien [169], Cyclosporin A [170] und oral zu verabreichende Gold-Verbindungen [171,172] sein. Die therapeutische Wirksamkeit dieser Behandlung ist jedoch individuell ausgeprägt und geht mit zum Teil erheblichen Nebenwirkungen einher (Evidenzstufe 2) [173,174]. Glucocorticosteroid-sparende Therapieverfahren sollten daher nur bei eindeutiger klinischer Wirksamkeit längerfristig weitergeführt werden, und nur unter strenger ärztlicher Kontrolle durch einen erfahrenen, auf die Behandlung obstruktiver Atemwegserkrankungen spezialisierten Arzt.

Komplexe medikamentöse Therapieempfehlungen führen häufig zu mangelnder Therapietreue des Patienten, was wiederum den zur Kontrolle des Asthmas erforderlichen medikamentösen und nicht-medikamentösen Aufwand erhöhen kann. Patienten mit schwergradigem persistierendem Asthma sollten deswegen besonders intensiv in allen Aspekten des medikamentösen und nicht-medikamentösen Managements ihrer Erkrankung geschult werden.

Die zuverlässige Einstufung eines Asthma-Patienten als Patient mit schwerem oder schwer zu behandelndem Asthma kann

nicht gestützt auf eine einzige Untersuchung erfolgen, selbst nicht durch einen in der Behandlung von Asthma erfahrenen Arzt. Besonders bei schwierig zu behandelndem bzw. therapieresistentem Asthma muss die Diagnose Asthma eindeutig gesichert sein. Zum Ausschluss anderer Krankheiten bzw. zur Erfassung zusätzlicher Erkrankungen ist eine gründliche systematische Abklärung notwendig. Diese Untersuchungen erfordern u.U. einen stationären Aufenthalt des Patienten in einem auf Asthma spezialisierten Zentrum. Zudem muss die Therapietreue des Patienten als einwandfrei dokumentiert werden [175].

11.3.6. Stufentherapie erwachsener Asthma-Patienten

Der Stufenplan der medikamentösen Asthma-Therapie soll in Abhängigkeit vom aktuellen Asthma-Schweregrad in erster Linie eine Empfehlung für die Erstbehandlung des (unbehandelten) Patienten sein. Die Therapie kann prinzipiell auf allen Stufen begonnen werden. Eine bestehende antiasthmatische Therapie ist bei der Therapie-Entscheidung zu berücksichtigen (Tab. 17, Abschnitt 18.1).

Zusätzlich zur regelmäßigen antientzündlichen Therapie sollten raschwirksame β_2 -Sympathomimetika nur bei Bedarf zur Symptomkontrolle angewandt werden. Nur symptomatisch wirksame Präparate sollten nicht häufiger als 3–4 Inhalationen pro Tag erforderlich sein. Alternativen in der Bedarfstherapie sind inhalative, raschwirksame Anticholinergika (z.B. Ipratropiumbromid, evtl. in Kombination mit kurzwirksamen β_2 -Sympathomimetika), orale β_2 -Sympathomimetika oder rasch wirksame Theophyllin-Präparate. Allerdings weisen diese Präparate eine schwächere Wirkung, einen deutlich langsameren Wirkeintritt und/oder ein höheres Nebenwirkungsrisiko auf (Evidenzstufe 1) [102].

Die Angaben zur Dosierung inhalativer Glucocorticosteroide beziehen sich auf Tab. 15. Montelukast [176] und Theophyllin-Präparate [112–116] sind schwächer wirksame Alternativen zu inhalativen Glucocorticosteroiden, insbesondere auch bei Patienten, denen eine inhalative Therapie nicht möglich ist. Montelukast ist in dieser Indikation als Monotherapie zwar nicht in Deutschland, aber in anderen Ländern zugelassen. Bei der Umstellung von einer niedrigen Dosis eines inhalativen Glucocorticoids auf Montelukast besteht das Risiko einer Verschlechterung der Asthma-Kontrolle [140,177]. Nur bei ausgeprägten Nebenwirkungen inhalativer Glucocorticosteroide (z.B. rezidivierender

Tab. 9 Bedarfsmedikation zur Symptomkontrolle für alle Asthma-Schweregrade bei Erwachsenen bzw. Kindern und Jugendlichen

erste Wahl	Alternativen
inhalative raschwirksame β_2 -Sympathomimetika – Fenoterol – Formoterol – Salbutamol – Terbutalin	inhalatives Anticholinergikum – Ipratropiumbromid rasch wirksames β_2 -Sympathomimetikum + Anticholinergikum (Kombination) rasch wirksames Theophyllin nicht retardiertes orales β_2 -Sympathomimetikum

Soor, schwere Heiserkeit) kann bei mittelgradig persistierendem Asthma (Therapiestufe III) eine niedrig dosierte Therapie mit systemischen Glucocorticoiden erwogen werden. Eine solche Behandlung weist ein hohes Nebenwirkungsrisiko in der Langzeittherapie auf. Es wird eine Vorstellung dieser Patienten beim Pneumologen empfohlen. Montelukast kann bei Patienten mit schwerem persistierendem Asthma in der additiven Therapie wirksam sein. Das Präparat ist in dieser Indikation zwar nicht in Deutschland, aber in anderen Ländern zugelassen.

Neben der medikamentösen Therapie sind präventive und nicht-medikamentöse Therapie-Maßnahmen unverzichtbare Bestandteile des Asthma-Managements.

Prednison, Prednisolon oder Methylprednisolon können bei leichten bis mittelschweren Exazerbationen erwachsener Asthma-Patienten in einer Dosis von ca. 20–40 mg Prednison-Äquivalent pro Tag in Abhängigkeit vom Schweregrad der Exazerbation für 5–10 Tage gegeben werden. Haben sich in diesem Zeitraum die Symptome und die Lungenfunktionsparameter deutlich gebessert, kann die Therapie mit systemischen Glucocorticoiden ausgeschlichen oder unmittelbar abgesetzt werden [154,155]. Die Therapie mit inhalativen Corticoiden sollte während einer Exazerbation beibehalten werden.

Tab. 10 Stufentherapie erwachsener Asthma-Patienten

Stufe IV: schwergradig persistierend

Bedarfstherapie:	Dauertherapie:
inhalatives raschwirksames β_2 -Sympathomimetikum	ICS in hoher Dosis plus inhalatives langwirksames β_2 -Sympathomimetikum (ggf. als feste Kombination) und eine oder mehrere der zusätzlichen Optionen: <ul style="list-style-type: none"> – retardiertes Theophyllin – Omalizumab bei allergischem Asthma* – systemisches Glucocorticosteroid (intermittierend oder dauerhaft) in der niedrigsten noch effektiven Dosis

Stufe III: mittelgradig persistierend

Bedarfstherapie:	Dauertherapie:
inhalatives raschwirksames β_2 -Sympathomimetikum	ICS in niedriger bis mittlerer Dosis plus inhalatives langwirksames β_2 -Sympathomimetikum (ggf. als feste Kombination). Statt LABA Alternativen, ggf. zusätzliche Optionen: <ul style="list-style-type: none"> – Steigerung der Dosis des inhalativen Glucocorticosteroids – Montelukast – retardiertes Theophyllin – retardiertes orales β_2-Sympathomimetikum

Stufe II: geringgradig persistierend

Bedarfstherapie:	Dauertherapie:
inhalatives raschwirksames β_2 -Sympathomimetikum	inhalatives Glucocorticosteroid (ICS) in niedriger Dosis

Stufe I: intermittierendes Asthma

Bedarfstherapie:	Dauertherapie:
inhalatives raschwirksames β_2 -Sympathomimetikum	entfällt

* Indikationsstellung vgl. 11.3.5

11.4. Schweregrade und Stufentherapie bei Kindern und Jugendlichen mit Asthma

Viele der allgemeinen Aussagen der beiden vorausgegangenen Kapitel treffen auch für Kinder und Jugendliche zu, deshalb wird im Folgenden nur auf die Besonderheiten bei Kindern und Jugendlichen eingegangen.

Die beiden Altersgruppen Säuglinge/Kleinkinder und Schulkinder/Jugendliche unterscheiden sich zwar im Hinblick auf die Pathogenese, jedoch nicht wesentlich in bezug auf die Symptomatik und Therapie (Einschränkung: Säuglinge und Kleinkinder haben mehr Husten als Atemnot), so dass bei der Erstellung der Therapiestufen auf eine altersabhängige Unterteilung verzichtet werden kann.

Entsprechend der Schweregradeinteilung gibt es vier Therapiestufen. Asthma-Schweregrad und Therapiestufe müssen aber wie beim Erwachsenen nicht übereinstimmen. So kann bzw. sollte ein gut therapierter Patient unabhängig von der benötigten Therapiestufe optimalerweise in den Schweregrad I einzu-stufen sein.

Die Bedarfstherapie ändert sich von Stufe zu Stufe nicht. Alternativ können statt der raschwirksamen β_2 -Sympathomimetika Anticholinergika und Theophyllin in Lösung eingesetzt werden, die letzten beiden Wirkstoffgruppen auch zusätzlich zum β_2 -Sympathomimetikum. In der Stufe I bleibt es der individuellen Entscheidung des Arztes überlassen, vorübergehend eine antientzündliche Therapie (z. B. mit einem niedrig dosierten inhalativen Corticosteroid) begleitend zu der bronchodilatatorischen Therapie durchzuführen (z. B. bei rezidivierender, infektgetriggelter Bronchialobstruktion des Säuglings und Kleinkindes, sowie bei kurzfristigem Allergenkontakt älterer Kinder etwa während der Birkenpollenflugzeit oder nach sporadischem Tierkontakt). In der Stufe II sollte dann ein niedrig dosiertes ICS primär zur Anwendung kommen. Versuchsweise können Antileukotriene (Montelukast) oder antientzündlich wirksame Cromone (Cromoglicinsäure/Nedocromil) für 4–8 Wochen gegeben werden. Jedoch sollte bei unzureichendem Therapieerfolg ohne weitere Verzögerung auf ein niedrig dosiertes ICS übergegangen werden.

Immer sollte bei den ICS die kleinste noch wirksame Dosis aus-titriert werden. Es gilt die Devise: „So viel wie nötig und so wenig wie möglich“.

In der Stufe III erfolgt eine Therapie mit ICS in mittlerer Dosis. Bei ausbleibendem Therapieerfolg kann die Dosis des ICS verdoppelt oder verdreifacht werden mit der Konsequenz, dass dann eine hohe ICS-Dosis verabreicht wird, bei der es zu unerwünschten Arzneimittelnebenwirkungen kommen kann [178]. Um dies zu vermeiden, kann an Stelle der ICS-Dosiserhöhung eine Add on-Therapie erfolgen. Im Säuglings- und Kleinkindesalter sollte die Kombinationstherapie vorzugsweise mit einem Antileukotrien (Evidenzstufe 1), im Schulalter und bei Jugendlichen mit lang-wirksamen β_2 -Sympathomimetika vorgenommen werden, da es im Vorschulalter für langwirksame β_2 -Sympathomimetika kaum Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten gibt. In Ausnahmefällen kann auch retardiertes Theophyllin zusätzlich erfolgreich eingesetzt werden.

In der Stufe IV erfolgt wie beim Erwachsenen die Therapie mit einer hohen ICS-Dosis, zusätzlich können ein langwirksames inhalatives β_2 -Sympathomimetikum und/oder Antileukotriene oder retardiertes Theophyllin eingesetzt werden. Selten ist die intermittierende oder dauerhafte Gabe systemischer Glucocorticoide im Kindes- und Jugendalter notwendig, wobei die niedrigste noch effektive Dosis ausgetriert werden sollte.

Bei Patienten, deren Therapie der Stufe III oder IV entspricht, sollte vor einer Dosissteigerung des ICS bzw. vor Einleitung einer Add on-Therapie oder gar Gabe oraler Corticosteroide eine Vorstellung in einem allergologisch/pneumologischen Schwerpunkt (Praxis/Zentrum) erfolgen.

11.5. Stufentherapie bei Kindern und Jugendlichen mit Asthma

Auch bei Kindern und Jugendlichen kann die Behandlung nach dem Step up- oder Step down-Prinzip begonnen werden (vgl. Medikamentöse Langzeittherapie). Im Gegensatz zum Erwachsenenalter liegen allerdings keine kontrollierten Studien vor, die diese Alternativen vergleichen (Evidenzstufe 4).

11.6. Anpassung der Asthma-Dauertherapie

Asthma ist eine variable Erkrankung, spontane und durch die Therapie induzierte Änderungen des individuellen Asthma-Schweregrades sind jederzeit möglich. Inhalative Glucocorticoide führen in der Langzeittherapie zu einer Abnahme des Asthma-Schweregrades. Bei adäquater Kontrolle der Erkrankung über mindestens 3 Monate sollte die antiasthmatische Dauertherapie im Hinblick auf Art (Zahl) der Medikamente sowie Dosis und Einnahmehäufigkeit stufenweise reduziert werden, um das zum langfristigen Erhalt der Asthma-Kontrolle erforderliche Minimum an Medikation zu identifizieren. Dadurch wird nicht nur das Risiko möglicher Nebenwirkungen durch die Medikation verringert, sondern mit Wahrscheinlichkeit auch die Therapie-treue der Patienten erleichtert. Die Reduktion der Dauermedikation sollte schrittweise erfolgen, initial beispielsweise durch Reduktion der Dosis inhalativer Corticosteroide um ca. 25% alle 3 Monate bzw. durch Dosisreduktion oder Absetzen des langwirksamen (inhalativen) Bronchodilatators bei Patienten mit guter Asthma-Kontrolle unter einer Therapie mit geringen Dosen inhalativer Glucocorticoide. Prinzipiell sollte die Reduktion der medikamentösen Therapie in der umgekehrten Reihenfolge wie die Ausweitung der Therapie bei sich verschlechternder Asthma-Kontrolle erfolgen. Hierzu ist eine engmaschige Verlaufsbeurteilung von Symptomen, klinischen Befunden und Lungenfunktion sinnvoll. Die Reduktion der medikamentösen Therapie bei Patienten unter Behandlung mit (freien oder festen) Kombinationen der Corticosteroide mit anderen Wirkstoffen sollte stets mit einer Reduktion der Dosis inhalativer Glucocorticoide beginnen. Ist eine niedrige tägliche ICS-Dosis erreicht, sollte die Beendigung der Therapie mit additiv verabreichten Medikamenten erwogen werden (Evidenzstufe 4).

Bei der Eskalation ist – je nach klinischer Situation – das Überspringen einzelner Stufen möglich.

Tab. 11 Stufentherapie bei Kindern und Jugendlichen mit Asthma

Stufe IV: schwergradig persistierend	
Bedarfstherapie:	Dauertherapie:
inhalatives raschwirksames β_2 -Sympathomimetikum	ICS in hoher Dosis plus inhalatives langwirksames β_2 -Sympathomimetikum (ggf. als feste Kombination) und eine oder mehrere der zusätzlichen Optionen: <ul style="list-style-type: none"> – Montelukast* – retardiertes Theophyllin – systemisches Glucocorticosteroid (intermittierend oder dauerhaft) in der niedrigsten noch effektiven Dosis
Stufe III: mittelgradig persistierend	
Bedarfstherapie:	Dauertherapie:
inhalatives raschwirksames β_2 -Sympathomimetikum	ICS in mittlerer Dosis zusätzlich eine der folgenden Optionen: <ul style="list-style-type: none"> – Steigerung der Dosis des inhalativen Glucocorticosteroids – inhalatives langwirksames β_2-Sympathomimetikum – Montelukast** – Theophyllin
Stufe II: geringgradig persistierend	
Bedarfstherapie:	Dauertherapie:
inhalatives raschwirksames β_2 -Sympathomimetikum	Therapie der 1. Wahl: niedrig dosierte inhalative Glucocorticoide evtl. Versuch mit Montelukast oder Cromonen (DNCG o. Nedocromil) für 4–8 Wochen möglich
Stufe I: intermittierendes Asthma	
Bedarfstherapie:	Dauertherapie:
inhalatives raschwirksames β_2 -Sympathomimetikum	entfällt

*Montelukast ist zur Therapie des schweren Asthmas in Deutschland nicht zugelassen** Bei Kleinkindern (1–6 Jahre) ist Montelukast den langwirksamen β_2 -Sympathomimetika vorzuziehen

Tab. 12 Eskalation und Deeskalation der medikamentösen Asthma-Therapie

	erste Wahl	bevorzugte Alternativen
	ICS niedrige Dosis	nur bei Kindern: LTRA, Cromone
	ICS mittlere Dosis	ICS niedrige Dosis + LABA (besonders bei Schulkindern)
	ICS mittlere Dosis + LABA	ICS mittlere Dosis + LTRA (besonders bei Kleinkindern)
	ICS hohe Dosis + LABA	ICS hohe Dosis + LTRA oder ICS hohe Dosis + THEO
	ICS hohe Dosis + LABA + THEO	ICS hohe Dosis + LABA + LTRA ICS hohe Dosis + LABA + LTRA + THEO
	ICS hohe Dosis + LABA + Omalizumab (nur bei bestimmten Formen des allergischen Asthmas**)	
	+ systemisches Glucocorticosteroid	+ steroidsparende Immunsuppressiva*

* Führung der Patienten durch spezialisierte Zentren
 ** Indikationsstellung vgl. 11.3.5

11.7. Wirkstoffe zur Dauer- und Bedarfstherapie des Asthmas sowie wichtige unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW)

11.8. Dosisbereich inhalativer Glucocorticosteroide

Die klinischen Wirkungen und Nebenwirkungen der ICS werden von der Lungendeposition bestimmt. Sie ist abhängig von der Galenik des Präparates und der Inhalationstechnik des einzelnen Patienten. Die Deposition der gleichen Substanz als Pulver aus verschiedenen Pulverinhalatoren bzw. je nach Teilchenspektrum aus Dosieraerosolen variiert um das Mehrfache. Eine Vielzahl ga-

lenischer Formulierungen und Inhalationsgeräte macht es zwingend erforderlich, die Dosierung im Einzelfall an der Dosisempfehlung des Herstellers und der individuellen Wirksamkeit sowie Nebenwirkungen beim Patienten auszurichten.

Vorübergehende Dosisverdopplung bzw. -vervierfachung bei Verschlechterung der Asthma-Kontrolle ist möglich. Im Kindesalter sind normalerweise bis zu einer mittleren ICS-Dosis keine unerwünschten Wirkungen zu erwarten.

Tab. 13 Wirkstoffe zur Dauer- und Bedarfstherapie des Asthmas sowie wichtige unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW)

Wirkstoff/-gruppen	Tagesdosierungen MTD's (maximale Tagesdosen über einen limitierten Zeitraum beim Erwachsenen)	wichtige UAW (laut Angabe aus „Rote Liste“)
inhalative β_2-Sympathomimetika (kurzwirksam)		
Fenoterol Reproterol (nur in fester Kombination, s. u.) Salbutamol Terbutalin	bei Bedarf 1–2 Inhalationen; bei regelmäßiger Anwendung Intensivierung der anti-inflammatorischen Therapie bzw. Überprüfung des Therapieplanes MTD: 10–12 Inhalationen	feinschlägiger Skelettmuskeltremor, Unruhe, Tachykardie, Herzpalpitationen (v. a. bei Therapieeinleitung); vor allem bei parenteraler Gabe oder bei hoher Dosis: Hypokaliämie; Störungen des Geschmackempfindens; Muskelkrämpfe; Kopfschmerzen; Schlafstörungen
inhalative β_2-Sympathomimetika (langwirksam)		
Formoterol* *wegen seines raschen Wirkungseintritts u. U. auch für die Bedarfstherapie geeignet	Pulverinhalator (6 μg; 12 μg) Kinder ab 6 Jahren: 6 μ g: 1–2 \times 1–2 Inh.; 12 μ g: 1–2 \times 1 Inh. Erwachsene: 6 μ g: 1–2 \times 1–4 Inh.; 12 μ g: 1–2 \times 1–2 Inh. Dosieraerosol (12 μg) Kinder ab 6 Jahren: 2 \times 1 Inh. Erwachsene: 2 \times 1–2 Inh. [max. Erhaltungsdosis 48 μ g] MTD: 12 Inh. \dot{a} 6 μ g; 6 Inh. \dot{a} 12 μ g (im Ausnahmefall)	Formoterol und Salmeterol siehe kurzwirksame β_2 -Sympathomimetika, Toleranzentwicklung des bronchoprotektiven Effektes gegenüber konstringierenden Stimuli (bei erhaltenen bronchodilatierenden Eigenschaften); β_2 -Rezeptorsubsensitivität [179] Cave: in der Langzeittherapie muss gleichzeitig eine regelmäßige Therapie mit einem (bevorzugt topischen) Glucocorticosteroid erfolgen! [180] Cave: Nicht im akuten Anfall!
Salmeterol	Dosieraerosol (25 μg) Kinder ab 4 Jahren: 2 \times 2 Inh. Erwachsene: 2 \times 2–4 Inh. MTD: 8 Inh. Pulverinhalator (50 μg) Kinder ab 4 Jahren: 2 \times 1 Inh. Erwachsene: 2 \times 1–2 Inh. MTD: 4 Inh.	
Orale β_2-Sympathomimetika		
Bambuterol	Tablette (10 mg) Kinder 2–6 Jahre: 1 \times 1 Tbl., 6–12 Jahre: 1 \times 1–2 Tbl. Jugendliche und Erwachsene: 1 \times 1–2 Tbl. MTD: 2 Tbl.	siehe kurz- und langwirksame β_2 -Sympathomimetika
Clenbuterol	Tablette (0,02 mg) Kinder ab 12 Jahren und Erwachsene: 2 \times 1 Tbl. MTD: 5 Tbl.	
Salbutamol	Tablette (2 mg) Kinder 3–6 Jahre: 3–4 \times $\frac{1}{2}$ –1 Tbl. Kinder 7–14 Jahre: 3–4 \times 1 Tbl. Kinder über 14 Jahre und Erwachsene: 3–4 \times 1–2 Tbl. Tablette (4 mg) Erwachsene: 3–4 \times $\frac{1}{2}$ –1 Tbl. Retard-Tablette (4 mg) Kinder 3–12 Jahre: 2 \times 1 Tbl. Retard-Tablette (8 mg) Kinder über 12 Jahre und Erwachsene: 2 \times 1 Tbl. MTD: 2 Tbl.	
Terbutalin	Tablette (2,5 mg) Kinder 3–6 Jahre: 2 \times $\frac{1}{2}$ Tbl. Kinder 7–14 Jahre: 2 \times 1 Tbl. Kinder über 14 Jahre und Erwachsene: 2–3 \times 1–2 Tbl. Retard-Tablette (7,5 mg) Erwachsene: 2 \times 1 Tbl. MTD: 2 Tbl.	

Fortsetzung auf der nächsten Seite

Tab. 13 Fortsetzung

Wirkstoff/-gruppen	Tagesdosierungen MTD's (maximale Tagesdosen über einen limitierten Zeitraum beim Erwachsenen)	wichtige UAW (laut Angabe aus „Rote Liste“)
Anticholinergika		
Ipratropium	Kinder ab 6 Jahren und Erwachsene: Pulverinhalator (200 µg): 3 × 1 Inh. MTD: 8 Inh. Dosieraerosol (20 µg): 3–4 × 1–2 Inh. MTD: 12 Inh. Eindosisbehälter (EDB): 3–4 × 1–EDB MTD: 250 µg/2 ml: 8 EDB; 500 µg/2 ml: 4 EDB	Husten; paradoxer Bronchospasmus; Mundtrockenheit; Harnverhalt; gastrointestinale Motilitätsstörungen; Anstieg der Herzfrequenz und Herzklopfen (Herzrhythmusstörungen in sehr hoher Dosierung) Cave: Engwinkelglaukom
Inhalative Corticosteroide (ICS)		
Beclometason Budesonid Ciclesonid Fluticason Mometason	siehe Tab. 15	Husten; paradoxer Bronchospasmus lokal: Heiserkeit; Candidabefall der Mund- und Rachenschleimhaut ¹ systemisch: In Abhängigkeit von der Dosis und nach langdauernder Anwendung: Osteoporose; Glaukom; Katarakt; Verzögerung des Wachstums im Kindesalter; Suppression der Nebennierenrindenfunktion
Corticosteroide (systemisch)		
Fluocortolon Methylprednisolon Prednison Prednisolon Triamcinolon	0,5–2 mg/kg KG bei Verschlechterung bis zu maximal 14 Tagen (siehe auch Stufentherapie)	iatrogenes Cushing-Syndrom; Osteoporose; Myopathie; aseptische Knochennekrose; Glaukom; Katarakt; endokrines Psychosyndrom; Depression; Euphorie; peptische Ulzera; Pankreatitis; Diabetes melli- tus; Natriumretention (Ödembildung)/Kaliumverlust; Hypertonie; Ne- bennierenrindenatrophie; Infektanfälligkeit
Cromone		
Cromoglicinsäure (DNCG)	Kinder und Erwachsene: Dosieraerosol (1 mg) 4 × 2 Inh. MTD: 16 Inh. Pulverinhalator (20 mg) 4 × 1 Inh. MTD: 8 Inh. Inhalationslösung (20 mg) 4 × 1 Inh. MTD: 8 Inh.	Bronchiale Irritationen bei Inhalation
Nedocromil	Kinder ab 6 Jahren und Erwachsene: Dosieraerosol (2 mg) 2–4 × 2 Inh. MTD: 8 Inh.	Husten; Bronchospasmus; Kopfschmerzen; Schwindel; gastrointestinale Beschwerden
Theophyllin		
Theophyllin	Kinder: alters- und gewichtsabhängig Erwachsene: Erhaltungsdosis 10–12 mg/kg KG, verteilt auf 1–2 Einnahmen Bestimmung der Serumkonzentration! MTD: 12–16 mg/kg	Abhängig von der Serumkonzentration, vor allem bei Serumkonzentra- tion > 20 mg/l, z. B. Kopfschmerzen; Erregungszustände; Unruhe; Schlaflosigkeit; gastrointestinale Störungen (Übelkeit, Erbrechen, Durchfall); Verstärkung eines gastroösophagealen Refluxes; Tachykardie, Hypo- kaliämie, Palpitationen, Blutdruckabfall; verstärkte Diurese bei Serumkonzentration > 25 mg/l: Krampfanfälle, gastrointestinale Blutungen, ventrikuläre Arrhythmien, Blutdruckabfall
Leukotrien-Rezeptorantagonist		
Montelukast	Granulat (4 mg) Kinder 0,5–5 Jahre: 1 × 1 Beutel Tablette (5 mg) Kinder 6–14 Jahre: 1 × 1 Tbl. Tablette (10 mg) Kinder ab 14 Jahren und Erwachsene: 1 × 1 Tbl. MTD: 1 Tbl.	abdominelle Beschwerden; Kopfschmerzen; Beziehung zum Churg- Strauss Syndrom nicht eindeutig (Nebenwirkung von Leukotrien-Re- zeptor-Antagonisten bzw. Demaskierung durch Reduktion der Gluco- corticoid-Therapie; Cave: Dosisreduktion systemischer Glucocorticoi- de [181, 182, 183]) Wichtig: zur Behandlung des schwergradigen Asthmas und des Asthma- anfalles nicht zugelassen!
Monoklonale Antikörper		
Omalizumab	Kinder ab 12 Jahren und Erwachsene: Dosierung nach Kör- pergewicht und IgE-Konzentration im Serum vor Therapie- beginn 1–2 subkutane Injektionen pro Monat; maximale Dosis: 2 × 375 mg/Monat	lokale Reaktionen an der Injektionsstelle, Kopfschmerzen

Fortsetzung auf der nächsten Seite

Wirkstoff/-gruppen	Tagesdosierungen MTD's (maximale Tagesdosen über einen limitierten Zeitraum beim Erwachsenen)	wichtige UAW (laut Angabe aus „Rote Liste“)
--------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------

Kombinationspräparate

Fluticason/ Salmeterol	Pulverinhalator (50 µg/100 µg; 50 µg/250 µg; 50 µg/500 µg): Kinder ab 4 Jahren: 2 × 1 Inh. 50 µg/100 µg Kinder ab 12 Jahren und Erwachsene: 2 × 1 Inh. 50 µg/100 µg; 50 µg/250 µg; 50 µg/500 µg; Reduktion auf 1 Inhalation pro Tag möglich MTD: siehe Einzelwirkstoffe Dosieraerosol (25/50 µg; 25/125 µg; 25/250 µg) Kinder ab 4 Jahren: 2 × 2 Inh. 25 µg/50 µg Kinder ab 12 Jahren und Erwachsene: 2 × 2 Inh. 25 µg/ 50 µg; 25/125 µg; 25/250 µg; Reduktion auf 1 × 2 Inh. pro Tag möglich MTD: siehe Einzelwirkstoffe	s. Einzelwirkstoffe
Budesonid/ Formoterol	Pulverinhalator Kinder ab 6 Jahren: 80 µg/4,5 µg; 2 × 2 Inh. Kinder 12 – 17 Jahre: 80 µg/4,5 µg; 2 × 1 – 2 Inh.; 160 µg/4,5 µg; 2 × 1 – 2 Inh.; 320 µg/9 µg; 2 × 1 Inh. Erwachsene: 80 µg/4,5 µg; 2 × 1 – 4 Inh.; 160 µg/4,5 µg; 2 × 1 – 4 Inh.; 320 µg/9 µg; 2 × 1 – 2 Inh. MTD: siehe Einzelwirkstoffe Reduktion auf 1 Inhalation pro Tag möglich	s. Einzelwirkstoffe
Ipratropium/ Fenoterol	Dosieraerosol (20 µg/50 µg): 3 – 4 × 1 – 2 Inh. Inhaletten (40 µg/100 µg): 3 × 1 Inh. Lösung (1 Inh. 25/50 µg): 3 – 6 × 1 – 2 Inh. MTD: siehe Einzelwirkstoffe SoftInhaler (20/50 µg): 4 × 1 Inh. MTD: 4 Inh.	s. Einzelwirkstoffe
Reproterol/DNCG	Dosieraerosol (0,5 mg/1 mg) Kinder und Erwachsene: 4 × 2 Inh. MTD: 16 Inh.	s. Einzelwirkstoffe

¹Vorbeugung: Inhalation vor dem Essen bzw. vor dem Zähneputzen; Inhalation aus Dosieraerosolen mittels einer Inhalierhilfe (Spacer)

11.9. Inhalationssysteme – Verordnung, Technik, Training

Ein Inhalator soll erst verschrieben werden, nachdem der Patient in seiner Handhabung unterwiesen wurde. Der Verschreiber sollte sich überzeugen, dass der Patient die Inhalationstechnik beherrscht (Evidenzstufe 2).

Wenn möglich, sollte für die Dauertherapie das gleiche Inhalationssystem (nur ein Typ eines Dosieraerosols bzw. eines Pulverinhalators) für alle inhalativen Medikamente verordnet werden. Die zahlreichen verfügbaren Inhalatoren erlauben meist auch Patienten mit Schwierigkeiten im Umgang mit einem bestimmten Inhalationssystem eine inhalative Therapie. Die Inhalationstechnik des Patienten sollte regelmäßig überprüft werden. Beim Wechsel von einem Dosieraerosol zu einem Pulverinhalator und umgekehrt kann eine Anpassung der Dosis des Medikaments notwendig sein [184 – 188]. Nach Pulverinhalation wird oropharyngeal mehr Wirkstoff als nach Inhalation mittels Dosieraerosol und Spacer deponiert.

Cave: Im schweren Asthma-Anfall sollten wegen eines unzureichenden inspiratorischen Flusses keine Pulverinhalatoren eingesetzt werden (Evidenzstufe 1).

Ein optimales Atemmanöver (nach Ausatmung) ist für die bronchiale Wirkstoffdeposition entscheidend:

- Dosieraerosol (± Spacer): langsame tiefe Inspiration, anschließend Anhalten des Atems
- Pulverinhalator: rasche tiefe Inspiration
- Vernebler: langsame tiefe Inspiration mit kurzer Pause

Für Kinder bis zu 6 Jahren sind Treibgasdosieraerosole mit Spacer für die Inhalation von β_2 -Sympathomimetika oder Glucocorticosteroiden zu bevorzugen [135, 189, 190]. Eine Gesichtsmaske ist so lange notwendig, bis ein Kind nachweislich durch das Mundstück eines Spacers atmen kann. Sofern diese Applikationsformen nicht erfolgreich sind, müssen Vernebler eingesetzt werden [191].

Die Hinweise des Herstellers für die Handhabung des jeweiligen Inhalationsgerätes müssen beachtet werden.

11.10. Medikamente mit potenziell Asthma-exazerbierender Wirkung

Zu den Medikamenten, die bei Patienten mit Asthma zu schweren, mitunter lebensbedrohlichen Anfällen führen können, gehören Acetylsalicylsäure und nichtsteroidale Antiphlogistika sowie Betablocker.

Tab. 14 Wirkeintritt und -dauer inhalativer β_2 -Sympathomimetika [1]

Wirkeintritt	Wirkdauer	
	kurz	lang
rasch	Fenoterol Reproterol Salbutamol Terbutalin	Formoterol
langsam		Salmeterol

Tab. 15 Tagesdosen inhalativer Glucocorticoide [μg] [1]

Wirkstoff	niedrige Dosis		mittlere Dosis		hohe Dosis	
	Erw.	Kinder	Erw.	Kinder	Erw.	Kinder
Beclometason*	≤ 500	< 400	≤ 1000	$= 400$	≤ 2000	> 400
Budesonid	≤ 400	< 400	≤ 800	$= 400$	≤ 1600	> 400
Ciclesonid	80–160		160**		> 160	
Fluticason	≤ 250	< 200	≤ 500	$= 200$	≤ 1000	> 200
Mometason	200		400		800	

* Dosis aus Zubereitungen mit kleiner Partikelgröße um die Hälfte reduzieren. Bitte Fachinformationen der Hersteller beachten.

** bei unzureichender Asthma-Kontrolle kann eine Dosiserhöhung über 160 μg erwogen werden

Acetylsalicylsäure und nichtsteroidale Antirheumatika/Antiphlogistika (NSAR) führen bei Asthmatikern häufiger als bei Nicht-Asthmatikern zu Unverträglichkeitsreaktionen, die in einem lebensbedrohlichen Asthma-Anfall enden können. Daher sollten diese Substanzen bei Asthmatikern nicht eingesetzt werden, wenn sich aus der Vorgeschichte Hinweise auf eine derartige Unverträglichkeitsreaktion ergeben. Erlaubt sind in diesen Fällen ausschließlich Tramadol, Tilidin und Morphinderivate. Auch die häufig als Alternative genannten Substanzen Paracetamol bzw. Metamizol können im Einzelfall Asthma auslösen. Werden ASS/NSAR vertragen, besteht keine Kontraindikation, im Gegensatz zu Betarezeptorenblockern, deren Einsatz bei Patienten mit Asthma kontraindiziert ist, da Zeitpunkt und Ausmaß einer betablockerinduzierten Bronchialobstruktion, die ebenfalls zu einem lebensbedrohlichen Zustand führen kann, nicht vorhergesagt werden können. Dies gilt prinzipiell auch für so genannte β_1 -selektive Rezeptorblocker und für die lokale Anwendung (z. B. bei Glaukom mittels Augentropfen). Es sind geeignete Alternativen verfügbar.

Bei kardialer Komorbidität ist das Risiko unerwünschter Effekte, insbesondere tachykarder Herzrhythmusstörungen, durch den Einsatz von Bronchodilatoren erhöht. Dieses Risiko ist für Theophyllin wesentlich höher einzuschätzen als für β_2 -Sympathomimetika oder Anticholinergika. Eine besondere Gefahr einer Theophyllin-Intoxikation besteht bei der sukzessiven Applikation von Theophyllin durch den Patienten selbst, in der Notfallversorgung vom erstbehandelnden Arzt über den Notarzt bis hin zur Notaufnahme im Krankenhaus. Wesentlich ist die sorgfältige Übermittlung der applizierten Medikation.

12. Der Asthma-Anfall

Im Hinblick auf ein effektives Management sollten der leichte und mittelschwere Asthma-Anfall vom schweren Asthma-Anfall grundsätzlich hinsichtlich Symptomatik und notwendiger Therapie unterschieden werden [192].

12.1. Management des leichten und mittelschweren Asthma-Anfalls beim Erwachsenen

12.1.1. Symptome

- PEF $> 50\%$ des Bestwertes
- Sprechen normal
- Atemfrequenz $< 25/\text{min}$
- Herzfrequenz $< 110/\text{min}$

12.1.2. Initialtherapie

- 2–4 Inhalationen eines raschwirksamen β_2 -Sympathomimetikums (z. B. Salbutamol MDI + Spacer); ggf. nach 10–15 min. wiederholen (Evidenzstufe 1)
- 25–50 mg Prednisolonäquivalent oral oder intravenös (Evidenzstufe 1)
- Theophyllin wird in der ambulanten Behandlung des Asthmaanfalls wegen geringer Wirksamkeit und der geringen therapeutischen Breite als problematisch eingestuft
- Selbsthilfetechniken: atemerleichternde Körperstellung (sitzend, Unterarme unterlagert) und Lippenbremse

12.2. Der schwere Asthma-Anfall beim Erwachsenen

12.2.1. Symptome

- PEF $< 50\%$ des Bestwertes
- Sprech-Dyspnoe (Sprechen von lediglich Satzteilen oder Worten in einem Atemzug)
- Atemfrequenz $\geq 25/\text{min}$
- Herzfrequenz $\geq 110/\text{min}$

12.2.2. Initialtherapie

- 2–4 Inhalationen eines raschwirksamen β_2 -Sympathomimetikums (z. B. Salbutamol MDI + Spacer); in 10–15 minütigen Intervallen wiederholen (Evidenzstufe 1)
- 50–100 mg Prednisolonäquivalent intravenös (Evidenzstufe 1)
- Selbsthilfetechniken: atemerleichternde Körperstellung (sitzend, Unterarme unterlagert)
- evtl. β_2 -Sympathomimetikum parenteral (z. B. Terbutalin 0,25–0,5 mg s. c., ggf. Wiederholung in 4 Stunden)
- Notarzt bzw. umgehende Einweisung in ein Krankenhaus mit ärztlicher Begleitung in Intubationsbereitschaft (Evidenzstufe 2)
- Sauerstoff 2–4 l/min über Nasensonde (Atmung beachten) (Evidenzstufe 3). Die Aufrechterhaltung eines adäquaten O_2 -Partialdrucks ist eines der wichtigsten Elemente in der Akuttherapie des Asthma-Anfalls
- während des Transportes besteht die Behandlung aus Sauerstoffgabe und β_2 -Sympathomimetika-Inhalation mittels Vernebler

12.2.3. Hinweise auf eine lebensbedrohliche Situation

- PEF $< 33\%$ des Soll-/Bestwertes bzw.
- PEF $< 100 \text{ l}/\text{min}$
- $\text{SaO}_2 < 92\%$ ($\text{PaO}_2 < 8 \text{ kPa}$ bzw. 60 mmHg)

- PaCO₂ normal oder erhöht (Normbereich: 4,6–6 kPa bzw. 34,5–45 mmHg)
- kein Atemgeräusch („stille Lunge“)
- frustrane Atemarbeit/flache Atmung
- Zyanose
- Bradykardie oder arterielle Hypotension
- Erschöpfung, Konfusion oder Koma

12.2.4. Weitere Therapiemaßnahmen im Krankenhaus bei unzureichendem Ansprechen auf die Initialtherapie

- Sauerstoff 2–4 l/min über Nasenonde (Atmung beachten) (Evidenzstufe 3)
- β_2 -Sympathomimetikum parenteral (z. B. 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)
- Ipratropiumbromid 0,5 mg durch Vernebelung (Evidenzstufe 1) [193]
- 50–100 mg Prednisolonäquivalent i. v. in vier- bis sechsstündigen Abständen (Evidenzstufe 1)
- Theophyllin: 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)
- ausreichende Flüssigkeitszufuhr
- Selbsthilfetechniken: atemerleichternde Körperstellung (sitzend, Unterarme unterlagert)

12.2.5 Weitere Aspekte und Besonderheiten

Bei der schweren Asthma-Exazerbation kann die Kombination aus einem Anticholinergikum und einem β_2 -Sympathomimetikum besonders wirksam sein, während die alleinige Therapie mit einem Anticholinergikum unzureichend ist. Bei einer Therapie mit β_2 -Sympathomimetika bewirkt die zusätzliche intravenöse Gabe von Theophyllin häufig keine weitere Bronchodilatation. Vielmehr können mehr unerwünschte Arzneimittelwirkungen auftreten. Im schweren Asthma-Anfall kann die zusätzliche intravenöse Gabe von Magnesiumsulfat (2 gr.) die Lungenfunktion verbessern [194].

12.2.6. Zur Behandlung des Asthma-Anfalls sollten nicht eingesetzt bzw. möglichst vermieden werden

- Sedativa (Atemdepression; vermindertes Dyspnoe-Empfinden ohne objektive Besserung)
- Mukopharmaka (Zunahme des Hustens möglich)
- Hydratation mit großen Flüssigkeitsvolumina (kardiale Belastung insbesondere bei älteren Patienten, Bilanzierung)
- Antibiotika (Asthma-Exazerbationen werden nur ausnahmsweise durch bakterielle Infektionen der Atemwege ausgelöst. Eine Antibiotikatherapie ist jedoch sinnvoll bei gleichzeitiger Pneumonie oder bakterieller Infektion der Atemwege)

12.2.7. Folgende Aspekte weisen auf ein erhöhtes Mortalitätsrisiko im Asthma-Anfall hin

- Vorgeschichte eines beinahe letal verlaufenen Asthma-Anfalls („Near-fatal Asthma“)
- Notfallmäßige oder stationäre Behandlung des Asthmas im zurückliegenden Jahr
- Vorherige Intubation und mechanische Beatmung wegen Asthma

- Laufende systemische Glucocorticosteroid-Medikation oder kürzliches Absetzen einer systemischen Glucocorticosteroid-Medikation
- Übermäßiger Einsatz von β_2 -Sympathomimetika zur Symptombinderung
- Psychosoziale Probleme oder Negation von Asthma oder seines Schweregrades
- Mangelnde Therapie-Treue in der Vergangenheit

12.2.8. Indikation zur intensivmedizinischen Überwachung/Behandlung, ggf. mechanischen Beatmung

- Verschlechterung der PEF-Werte trotz Therapie
- Persistierende oder zunehmende Hypoxämie
- Hyperkapnie
- Fallender arterieller pH-Wert (Azidose)
- Erschöpfung
- Bewusstseinsstörung/Konfusion
- Koma oder Atemstillstand

Zum Stellenwert der nicht-invasiven mechanischen Beatmung (NIMV) kann zum gegenwärtigen Zeitpunkt keine gesicherte Aussage getroffen werden.

12.3. Management des Asthma-Anfalls bei Kindern über 2 Jahren

12.3.1. Mittelschwerer Anfall

12.3.1.1. Symptome

- PEF < 80% des Bestwertes
- Unvermögen einen längeren Satz während eines Atemzuges zu vollenden
- Atemfrequenz < 30/min.
- Herzfrequenz < 120/min.

12.3.1.2. Initialtherapie

- 2–4 Hübe eines kurzwirksamen β_2 -Sympathomimetikums alle 20 Minuten [195–198]
- evtl. 2–4 l/min. Sauerstoff über Maske oder Nasenonde (Ziel: SaO₂ > 92%) [199,200]
- evtl. 1 mg/kg KG Prednisolon-Äquivalent oral oder rektal [201–206]
- Selbsthilfetechniken: atemerleichternde Körperstellungen u. Lippenbremse

12.3.2. Schwerer Anfall

12.3.2.1. Symptome

- PEF < 50% des Bestwertes
- Unvermögen zu sprechen oder Nahrung aufzunehmen
- Gebrauch der akzessorischen Atemmuskulatur
- Atemfrequenz: > 5 Jahre > 30/min.; 2–5 Jahre > 40/min.
- Herzfrequenz: > 5 Jahre > 120/min.; 2–5 Jahre > 130/min.
- SaO₂ < 90% unter Raumluft

12.3.2.2. Initialtherapie

- 4–8 Inhalationen eines kurzwirksamen β_2 -Sympathomimetikums alle 10 min.
- 2–3 l/min Sauerstoff über Maske oder Nasenonde
- 2 mg/kg KG Prednisolon-Äquivalent i. v. (falls kein i. v.-Zugang möglich, auch oral oder rektal) [201–206]
- atemerleichternde Lagerung (sitzend, Unterarme unterlagert)

12.3.2.3. Hinweise auf eine lebensbedrohliche Situation

12.3.2.3.1. Stationäre Notfallaufnahme

Kinder und Jugendliche mit schwerem oder lebensbedrohlichem Asthma sind bei unzureichendem Ansprechen der Initialtherapie unter Notfallbedingungen in eine Klinik zu bringen, d. h. wenn sich der klinische Zustand nach Gabe eines β_2 -Sympathomimetikums (Dosis s. o.) nicht sofort deutlich gebessert hat (Evidenzstufe 1).

Während des Transportes besteht die Behandlung aus Sauerstoffgabe und β_2 -Sympathomimetika-Inhalation mittels Vernebler. Bei Kindern mit einem $\text{SaO}_2 < 92\%$ nach initialer medikamentöser Bronchodilatation sollte Sauerstoff über eine eng sitzende Gesichtsmaske oder eine Nasensonde in einer Dosierung appliziert werden, mit der eine normale Sauerstoffsättigung erreicht werden kann. Außerdem ist eine intensivmedizinische Behandlung zu erwägen.

12.3.2.3.2. Weitere Therapiemaßnahmen im Krankenhaus

- Weitere Sauerstoff-, β_2 -Sympathomimetika- (als Dosieraerosol maximal alle 10 min. oder als Dauerinhalation über Vernebler unter Monitorkontrolle) und Glucocorticosteroid-Gaben (1–2 mg/kg KG Prednisolonäquivalent alle 6 Stunden)
- Parenterale Flüssigkeitszufuhr in altersgemäß ausreichender Dosis
- Ipratropiumbromid 2–4 Inhalationen (20 μg /Dosierung) bzw. mittels Inhalationslösung über Vernebler (250 μg /Dosierung) alle 6 Stunden
- Azidoseausgleich bei pH-Werten $< 7,2$
- Evtl. Theophyllin-Bolus i. v. 5–6 mg/kg KG über 20 min. (bei vorheriger Gabe Dosisreduktion), dann Dauerinfusion mit 1 (0,7–1,3) mg/kg KG/h unter Drug-Monitoring [207]
- Evtl. β_2 -Sympathomimetika i. v. unter Herzfrequenzkontrolle (z. B. Reproterol: Initial Kurzinfusion (Säuglinge ab 3. Lebensmonat) mit 1 $\mu\text{g}/\text{kg KG}/\text{min}$ über 10 min.; nachfolgend Dauerinfusion über 36–48 Stunden (unter Herzfrequenzkontrolle; nicht > 200 Schläge/min.). Erhöhung der Dosis je nach Wirkung um 0,1 $\mu\text{g}/\text{kg KG}/\text{min}$ alle 10–30 Minuten. In Ausnahmefällen: Bolusinjektion 1,2 $\mu\text{g}/\text{kg KG}$ i. v. (über $\frac{1}{2}$ –1 Minute). Alternative: Fenoterol (Partusisten): 2 $\mu\text{g}/\text{kg KG}/\text{h}$ (für diese Indikation nicht zugelassen).
- Auf das Kind soll kontinuierlich beruhigend eingewirkt werden
- Eine sitzende Haltung mit unterlagerten Unterarmen (Paschasitz) sollte ermöglicht werden

12.3.3. β_2 -Sympathomimetika

- Inhalative β_2 -Sympathomimetika sind Mittel der ersten Wahl (Evidenzstufe 1)
- Treibgasdosieraerosole mit Spacer sind die bevorzugte Applikation bei leichtem bis mittelschwerem Asthma (Evidenzstufe 1) [208,209]
- Bei schwerem Verlauf ist alternativ die Verabreichung über Vernebler – wenn möglich O_2 betrieben – zu erwägen (Evidenzstufe 1)
- Die Dosierung hat unter Berücksichtigung von Schweregrad und Ansprechen auf die Behandlung individualisiert zu erfolgen (s. o.) (Evidenzstufe 2)

- Bei schweren Verläufen kann die zusätzliche Bolusgabe von Reproterol intravenös unter Kontrolle der Herzfrequenz eine wirksame Ergänzung sein (Dosierung s. u.) (Evidenzstufe 2) [210]

12.3.4. Glucocorticosteroide

- (Par-)Enterale Glucocorticosteroide sollten zur Behandlung eines Anfalls frühzeitig eingesetzt werden (Dosierung als Initialtherapie s. o.) (Evidenzstufe 1)

Als Erhaltungstherapie sollten 1–2 mg/kg KG alle 6 Stunden verabreicht werden. Bei Erbrechen sollte die orale Gabe wiederholt oder der Übergang zur intravenösen Applikation erwogen werden. Üblicherweise ist eine Behandlungsdauer bis zu 3 Tagen ausreichend. Die Behandlungsdauer kann in Abhängigkeit vom Eintreten der Remission verlängert werden.

12.3.5. Weitere Therapieformen

- Bei mangelndem Ansprechen auf die β_2 -Sympathomimetika-Therapie sollte frühzeitig und auch wiederholt zusätzlich Ipratropiumbromid zur Inhalation gegeben werden (20 μg /Hub als Dosieraerosol oder 250 μg /Dosierung als Fertiginhalat zusammengemischt mit der β_2 -Sympathomimetika-Inhalationslösung) (Evidenzstufe 1) [193,211]
- Theophyllin ist bei leichtem bis mittelschwerem akutem Asthma nicht indiziert (Evidenzstufe 1) [212,213]
- Bei Kindern mit schwerem oder lebensbedrohlichem Bronchospasmus trotz maximaler Dosierung von Bronchodilatoren und Glucocorticosteroiden kann unter stationären intensivmedizinischen Bedingungen die Gabe von Theophyllin erwogen werden (Evidenzstufe 3)
- Die routinemäßige Verabreichung von Antibiotika ist bei der Behandlung des akuten kindlichen Asthmas nicht indiziert [214]

12.4. Management des Asthma-Anfalls bei Kindern unter 2 Jahren

Die Erfassung eines Asthma-Anfalls bei Säuglingen und jungen Kleinkindern kann schwierig sein. Zu intermittierendem Giemen kommt es normalerweise im Rahmen von Virusinfektionen.

Die Differenzialdiagnose der Symptome umfasst:

- Aspirationspneumonie
- Pneumonie
- Bronchiolitis
- Tracheomalazie
- Komplikationen (z. B. kongenitaler Anomalien oder der Mukoviszidose)

Frühgeburtlichkeit und niedriges Geburtsgewicht sind Risikofaktoren für rezidivierendes Giemen.

12.4.1. Behandlung des Asthma-Anfalls

12.4.1.1. β_2 -Sympathomimetika

- Die orale Gabe von β_2 -Sympathomimetika ist bei Säuglingen und Kleinkindern nicht indiziert (Evidenzstufe 2) [215–221]
- Treibgasdosieraerosol mit Spacer ist die bevorzugte Applikationsform bei leichtem bis mittelschwerem Asthma (Evidenzstufe 1)

12.4.1.2. Glucocorticosteroide

- Die systemische Corticosteroidgabe sollte bei Säuglingen und Kleinkindern mit mittelschwerem bis schwerem Asthma früh erwogen werden (Evidenzstufe 2) [215, 219, 222]
- Die intravenöse Applikation ist für die Dauer von bis zu 3 Tagen in einer verlaufsorientierten Dosis die bevorzugte Darreichungsform

12.4.1.3. Weitere Therapieformen

- Bei schwereren Verläufen sollte die Inhalation von Ipratropiumbromid in Kombination mit β_2 -Sympathomimetika häufiger eingesetzt werden (Evidenzstufe 2) [223]

13. Asthma in der Schwangerschaft

Die Schwangerschaft kann den Asthmaverlauf sowohl positiv als auch negativ beeinflussen. In einem Drittel der Fälle tritt eine Verschlechterung während der Schwangerschaft auf, insbesondere bei weiblichen Foeten [224, 225]. Das Risiko eines geringen Geburtsgewichtes, einer vorzeitigen Entbindung sowie von Komplikationen wie der Präeklampsie ist bei schwangeren Asthmatikerinnen erhöht, insbesondere bei weiblichen Foeten. Ein Asthmaanfall tritt unter Geburt selten auf [226].

13.1. Beratung

Asthmatikerinnen sollte zu Beginn einer Schwangerschaft ein Beratungsgespräch zur Bedeutung und Sicherheit der während der Schwangerschaft fortzuführenden Asthmatherapie mit Ziel einer guten Asthmaeinstellung angeboten werden.

Rauchende Asthmatikerinnen sind über die Gefahr des Tabakrauchens, sowohl für die eigene Gesundheit als auch die der Kinder zu unterweisen und mit angemessener Hilfe zur Raucherentwöhnung zu versorgen.

13.2. Kontrolluntersuchungen

Schwangere Asthmatikerinnen sollten engmaschig kontrolliert werden, um bei jeglicher Verlaufsänderung die Therapie angemessen anpassen zu können.

Bei schwerem Asthma wird eine kontinuierliche Überwachung des Ungeborenen empfohlen. Frauen mit schlecht einstellbarem Asthma sollten vom Pneumologen und Gynäkologen gemeinsam in enger Abstimmung betreut werden.

13.3. Pharmakotherapie

Die Basistherapie sollte nicht geändert werden (inhalative Glucocorticosteroide, β_2 -Sympathomimetika, Theophyllin, Leukotrienrezeptor-Antagonisten). Eine spezifische Immuntherapie kann während der Schwangerschaft fortgesetzt werden, sollte jedoch nicht während der Schwangerschaft begonnen werden. Orale Glucocorticosteroide sind bei schwerem Asthma wie gewohnt anzuwenden, sie sollten, wenn indiziert, niemals aus Gründen der Schwangerschaft vorenthalten werden. Eine Therapie mit Leukotrienrezeptor-Antagonisten sollte während der Schwangerschaft nicht begonnen werden. Sie kann fortgeführt werden bei Frauen mit signifikantem Therapieerfolg vor der Schwangerschaft, der mit einer anderen Medikation nicht zu erreichen war.

13.4. Behandlung des Asthma-Anfalls

Die medikamentöse Therapie des Asthma-Anfalls in der Schwangerschaft erfolgt wie bei nichtschwangeren Asthmatikerinnen. Ein schwerer Asthma-Anfall in der Schwangerschaft ist als Notfall anzusehen und muss stationär behandelt werden. Wesentlich ist die frühzeitige Einleitung einer Sauerstoff-Behandlung mit dem Ziel, eine Sauerstoffsättigung der Schwangeren von mehr als 95% (pulsoxymetrisch) aufrecht zu erhalten.

13.4.1. Anfallsbewältigung während der Geburt

Bei den nur selten auftretenden schweren Asthma-Anfällen während der Entbindung kann Hydrokortison in 6–8-stündigen Intervallen in einer Dosis von 100 mg gegeben werden, wenn eine Vorbehandlung mit systemischen Steroiden von mehr als 7,5 mg Prednisolon pro Tag über mehr als 2 Wochen erfolgte. Falls Anästhetika erforderlich sind, ist die regionale Anästhesie der Allgemeinnarkose vorzuziehen. Prostaglandin F₂-Alpha sollte wegen bronchokonstriktorischer Effekte nach Möglichkeit vermieden werden.

13.5. Medikamentöse Therapie in der Stillzeit

Asthmatikerinnen sollen zum Stillen (> 6 Monate) angehalten werden.

14. Präventive Maßnahmen

14.1. Primärprävention

- Stillen sollte empfohlen werden.
- Eltern und werdende Eltern, die rauchen, sollten über die zahlreichen, für Kinder negativen Effekte des Rauchens unterrichtet werden. Ihnen sollten Raucherentwöhnungsmaßnahmen aktiv angeboten werden.
- Der Stellenwert einer Tierhaltung im 1. Lebensjahr ist derzeit nicht sicher einzuschätzen. Für Menschen ohne erhöhtes Allergierisiko besteht nach gegenwärtigem Kenntnisstand kein Grund für eine Empfehlung zur Einschränkung der Haustierhaltung aus Präventionsgründen. Bislang liegt keine ausreichende Evidenz vor, die eine völlige Abkehr von den bisherigen Präventionsempfehlungen für Risikopopulationen begründen könnte. Folgende differenzierte Aussagen können aber durch Daten begründet werden:
 - die Abschaffung von Feltieren als Präventionsmaßnahme ist nicht zu empfehlen
 - frühe Hundehaltung ist nach den vorliegenden Daten nicht mit einem höheren Allergierisiko verbunden
 - bei der Katzenhaltung überwiegen die Studien, die in der Haltung einen Risikofaktor sehen. Deshalb sollte in Risikopopulationen die Haltung von Katzen und Nagetieren vermieden werden

14.2. Sekundärprävention

- Allergenkarrenz empfohlen
- Hausstaubmilben: In belasteten Familien können Maßnahmen zur Minderung der Exposition gegenüber Hausstaubmilben hilfreich sein (Evidenzstufe 4)
- Haustiere: Für Personen mit Allergie empfiehlt sich Karrenz gegenüber federn- oder felltragenden Haustieren (Evidenzstufe 4)

- Rauchen: Aktives und passives Rauchen ist zu vermeiden (Evidenzstufe 1)
- Allergen-spezifische Immuntherapie (vgl. 14.4): Bei allergischer Rhinitis empfohlen, ansonsten ist der aktuelle Stellenwert der Immuntherapie nicht sicher einzuschätzen. Die spez. Immuntherapie sollte nur von einem allergologisch kompetenten Arzt durchgeführt werden.
- Meidung von Allergenen und Irritantien am Arbeitsplatz

14.3. Tertiärprävention

- Impfung: Asthma allein ist keine Indikation für eine Influenzaviren- und Pneumokokken-Schutzimpfung
- Allergen-spezifische Immuntherapie (vgl. 14.4). Die spez. Immuntherapie sollte nur von einem allergologisch kompetenten Arzt durchgeführt werden
- Sublinguale allergen-spezifische Immuntherapie: Mangels aussagekräftiger Studienergebnisse ist eine endgültige Empfehlung derzeit nicht möglich.

14.4. Allergen-spezifische subkutane Immuntherapie (SCIT)

Im Gegensatz zur Anwendung der SCIT bei allergischer Rhinokonjunktivitis ist deren Einsatz beim allergischen Asthma weiterhin Gegenstand kontroverser Diskussionen [227–229]. Die Bewertung der SCIT ist aus pneumologischer Sicht bisher uneinheitlich. Aufgrund zahlreicher Studien wird die SCIT aber mittlerweile beim intermittierenden (Schweregrad 1) und geringgradig persistierenden Asthma bronchiale (Schweregrad 2) unter strenger Indikationsstellung empfohlen [227, 228, 230–232] (Evidenzstufe 2). Als Begründung dient insbesondere eine mehrfach aktualisierte Metaanalyse der Cochrane Library mit 75 kontrollierten Studien: Nach SCIT waren Asthmasymptome, Medikamentenverbrauch und Ausmaß der spezifischen und unspezifischen Hyperreagibilität im Vergleich zu Placebo reduziert, die Lungenfunktionsparameter jedoch nicht verbessert [233, 234] (Evidenzstufe 1).

Studien an Kindern und Jugendlichen zeigen zunehmend den prophylaktischen Wert einer SCIT (Evidenzstufe 1): Bei allergischer Rhinitis kann die SCIT die Ausbildung von Asthmasymptomen und bronchialer Hyperreagibilität reduzieren [235] (Evidenzstufe 1) und bei Mono- und Oligosensibilisierung Neusensibilisierungen reduzieren [236] (Evidenzstufe 2). Vor allem junge Patienten mit einer allergischen Rhinokonjunktivitis, einer Mono- oder Oligosensibilisierung und einem klaren anamnestischen oder durch Provokation gesicherten Bezug von Asthma-Beschwerden und Allergenkontakt profitieren bevorzugt von einer SCIT. Ältere Patienten mit langjährigem Asthmaverlauf, allergen-unabhängigen Beschwerden und geringer Besserung auf anti-asthmatische Therapie profitieren hingegen kaum [231, 234] (Evidenzstufe 2), sondern stellen Risikopatienten im Hinblick auf unerwünschte Reaktionen dar [237] (Evidenzstufe 2).

Eine SCIT ist kein Ersatz für eine ausreichende anti-asthmatische Therapie. Aus Gründen der Sicherheit stellt zudem ein dauerhaftes bzw. unzureichend behandeltes Asthma mit einer FEV₁ unter 70% des Sollwertes eine Kontraindikation für eine SCIT dar [237] (Evidenzstufe 2). Zum Einsatz der sublingualen Immuntherapie (SLIT) beim allergischen Asthma bronchiale stehen, verglichen zur Zahl der Studien bei allergischer Rhinitis, weniger Daten zur Verfügung. Gezielte Untersuchungen zur Wirksamkeit der SLIT

ausschließlich bei Asthma sind nur vereinzelt durchgeführt worden. Die Ergebnisse sind uneinheitlich, so dass die SLIT zur Behandlung des allergischen Asthmas nicht routinemäßig eingesetzt werden sollte.

Zusammenfassend ist die SCIT bei intermittierendem und geringgradig persistierendem IgE-vermitteltem allergischen Asthma gut untersucht und als Therapieoption neben Allergenkarenz und Pharmakotherapie empfehlenswert (Evidenzstufe 1). Besonders bei Kindern und Jugendlichen werden präventive Aspekte bei der Indikation zur SCIT berücksichtigt, da sie den Etagenwechsel der allergischen Rhinokonjunktivitis zum Asthma und Neusensibilisierungen reduzieren kann (Evidenzstufe 2). Die spez. Immuntherapie sollte nur von einem allergologisch kompetenten Arzt durchgeführt werden.

15. Nichtmedikamentöse Maßnahmen

Die medikamentöse Therapie des Asthmas ist regelmäßig durch nicht-medikamentöse Therapiemaßnahmen zu ergänzen [1, 238].

15.1. Patientenschulung

Eine strukturierte und bei Kindern und Jugendlichen die Familie einbeziehende Patientenschulung führt zu einer klinisch bedeutsamen Verbesserung der Selbstmanagementfähigkeiten mit besserer Symptomkontrolle, Verringerung der Zahl von Asthmaanfällen und Notfallsituationen, Verbesserung der Lebensqualität sowie von Krankenhaus-, Arbeitsunfähigkeits- bzw. Schulfehltagen [239, 240]. Eine günstige Kosten-Nutzen-Relation ist nachgewiesen.

Diese positiven Effekte sind jedoch nur für Schulungsprogramme gesichert, bei denen Inhalte des Selbstmanagements wie Selbstkontrolle (Symptomatik und Peak Flow-Verlauf) und selbständige Anpassung der Medikation (Therapie- und Notfallplan) vermittelt werden, nicht hingegen für Programme mit reiner Wissensvermittlung ohne verhaltensmodifizierende Ansätze [240, 241].

Jeder Patient mit Asthma muss daher zeitnah nach der Diagnose Zugang zu einem strukturierten, evaluierten, zielgruppenspezifischen und qualitätsgesicherten Schulungsprogramm erhalten. Bei der Schulung von Kindern und Jugendlichen sind die Eltern regelhaft einzubeziehen. Regelmäßige Nachschulungen (nach ca. 2 Jahren) sind empfehlenswert. 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 Selbstanpassung der Therapie an den jeweiligen Schweregrad der Erkrankung ermöglichen. Der Erkrankte soll in die Lage versetzt werden, seine Symptome zu erkennen, zu werten und zu kontrollieren und Verschlechterungen durch eine rechtzeitige Therapieanpassung zu beherrschen. Er sollte seine Medikamente mit Wirkungen (Controller, Reliever) und unerwünschten Effekten kennen sowie in der Lage sein, diese korrekt anzuwenden (Training der Inhalationstechnik) und Selbsthilfemaßnahmen bei einem Asthmaanfall einzusetzen. Dazu gehören auch ein schriftlicher Therapie- und ein Notfallplan einschließlich der Be-

reitstellung der dafür erforderlichen Notfallmedikation sowie geeignete Instruktionen zu atemphysiotherapeutischen Selbsthilfemaßnahmen (atemerleichternde Körperstellungen, Lippenbremse) [242].

15.2. Körperliches Training

Geeignete körperliche Trainingsprogramme können zu einer Verringerung der Asthma-Symptomatik, zur Besserung der Belastbarkeit [243] und zur Verbesserung der Lebensqualität [244]/Verringerung der Morbidität beitragen. Daher sollte der behandelnde Arzt darauf hinwirken, dass der Patient geeignete Maßnahmen des körperlichen Trainings ergreift, (z. B. die Teilnahme an ambulanten Lungensportgruppen) [245]. Ist dies unter den häuslichen Bedingungen nicht möglich, sollte die Zuweisung in ein ambulantes oder stationäres Rehabilitationsprogramm erwogen werden.

Art und Umfang des körperlichen Trainings sollten einmal jährlich überprüft werden. Insbesondere sollte darauf hingewirkt werden, dass Schulkinder mit Asthma unter Berücksichtigung der individuellen und aktuellen Leistungsfähigkeit regelmäßig am Schulsport teilnehmen.

15.3. Atem- und Physiotherapie

Atem- und Physiotherapieformen können in Einzelfällen sinnvoll sein [246, 247] und werden im Rahmen von Rehabilitationsprogrammen regelhaft angewandt. Die Atemphysiotherapie stellt eine flankierende Maßnahme dar. Neben der medikamentösen Therapie hat sie das Ziel, den Patienten im Selbstmanagement der Erkrankung zu unterstützen, dyspnoebedingte Angst und Atemnot zu lindern und damit die Lebensqualität zu erhöhen.

Mittels physiotherapeutischer Techniken erlernen die Patienten, den in- und expiratorischen Atemfluss zu verlangsamen, den Pharynx zu erweitern wie auch die Atemwege bei forcierter Expiration offenzuhalten. Ziel ist die Reduktion erhöhter Atemarbeit.

Die Lippenbremse, eine positive Expiratory Pressure-Atmung, wirkt atemerleichternd aufgrund einer verzögerten, verlangsamten Expiration. Erfahrungsgemäß profitieren Patienten mit endobronchialer Obstruktion bei forcierter Expiration von dieser Technik, die zugleich auch eine intrabronchiale Druckerhöhung und einen expiratorisch gleichmäßigeren Druckabfall bewirkt. Atemerleichternde Körperstellungen (z. B. Abstützen der Arme an der Wand, Kutschersitz) reduzieren erhöhte Atemwegswiderstände durch das Anheben der Atemmittellage zum Inspirium. Sie unterstützen die Funktion der auxiliären Atemmuskulatur und entlasten den Thorax vom Gewicht des Schultergürtels. Die tiefere Inspiration unter Gähnansatz senkt die erhöhten Atemwegswiderstände durch Absenken des Mundbodens und des Larynx bei geschlossenen Lippen. Das regelmäßige Üben von vertieften abdominalen Atembewegungen führt zur Verringerung der dysfunktionalen Atmung. Auf Dauer ist damit eine Verbesserung der Lebensqualität festzustellen [247]. Hustenreiz dämpfende Hustentechniken vermindern unproduktiven, dyspnoefördernden Reizhusten.

Asthmakranke sollen diese Techniken zur Selbsthilfe im anfallsfreien oder beschwerdearmen Intervall erlernen, um diese bei

leichter bis mittelschwerer Dyspnoe automatisiert einsetzen zu können. Diese können altersgerecht im Rahmen von Patientenschulungen, bedeutend ausführlicher in einer individuellen atemphysiotherapeutischen Behandlung (incl. der Möglichkeit der Korrektur) vermittelt werden. Das Beherrschen der Selbsthilfetechniken mit einer verbesserten Symptom- und Körperwahrnehmung sind wesentliche Voraussetzungen für alltägliche und sportliche Aktivitäten. Bei Asthma des Schweregrads III und IV und im mittelschweren Anfall wirken zusätzlich tonussenkende Maßnahmen am Thorax (z. B. manuelle Techniken (Päckegriff) und Wärmetherapie (heiße Rolle)) atemerleichternd und beruhigend. Bei persistierender Erkrankung profitieren Asthmakranke erfahrungsgemäß von Maßnahmen zur Detonisierung bzw. Kräftigung der Atemmuskulatur wie auch von thoraxmobilisierenden Maßnahmen bei eingeschränkter Thoraxbeweglichkeit. Bei ausgeprägter Dyskrie unterstützen Atemtechniken mit deutlichen atemsynchronen Bronchialkaliberschwankungen und PEP-Atmung ± Oszillationen die Sekretmobilisation und den Sekrettransport.

15.4. Tabakentwöhnung

Tabakrauch verschlimmert das Asthma des Rauchers [248] und der passivrauchenden Erwachsenen, Kinder [249] und Jugendlichen. Die Dokumentation der Rauchgewohnheiten und der personenbezogene Rat zur Abstinenz gehört zu den Elementarpflichten des behandelnden Arztes. Für änderungsbereite Raucher sollen nichtmedikamentöse und medikamentöse Hilfen zur Raucherentwöhnung angeboten werden.

15.5. Psycho-soziale Krankheits- und Behandlungskonzepte

Psychosoziale Beeinträchtigungen durch krankheitsbedingte Behinderungen im privaten und beruflichen Bereich sind bei Asthmapatienten häufig. Bei Kindern/Jugendlichen betrifft dies insbesondere die Auswirkungen auf die körperlich/seelische Entwicklung und den psychosozialen Rahmen (familiäres und soziales Umfeld) [250]. Dies ist im Therapiekonzept in geeigneter Weise zu berücksichtigen.

15.6. Kontrolle des Körpergewichts

Übergewichtigen Asthmatikern ist eine Gewichtsreduktion zu empfehlen.

15.7. Rehabilitation

15.7.1. Rehabilitation bei Erwachsenen

Die ambulante oder stationäre pneumologische Rehabilitation [251–255] 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.

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 (Tab. 16). In Übereinstimmung mit §§ 3, 4 und 8 SGB IX formuliert das deutsche Renten-

Tab. 16 Trägerstruktur der medizinischen Rehabilitation

Gesetzliche Rentenversicherung (GRV) z. B. BfA, LVA	Gesetzliche Krankenversicherung (GKV) z. B. AOK, Ersatzkrankenkassen	Gesetzliche Unfallversicherung (GUV) z. B. Berufsgenossenschaften
Leistungen zur medizinischen Rehabilitation können einem Versicherten oder Rentner gewährt werden, wenn (§ 10 SGB VI) <ul style="list-style-type: none"> – 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 gewährt, (§§ 27, 40 SGB V) um <ul style="list-style-type: none"> – drohender Behinderung – Pflegebedürftigkeit vorzubeugen oder sie nach Eintritt – zu beseitigen, zu bessern, eine Verschlimmerung zu verhüten. 	Leistungen zur medizinischen Rehabilitation werden erbracht (§ 7 SGB VII) <ul style="list-style-type: none"> – 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.

In der medizinisch-schulischen und medizinisch-beruflichen Rehabilitation bei Kindern und Jugendlichen sind als weitere Kostenträger die Eingliederungshilfe (entsp. § 39 Bundessozialhilfegesetz, BSHG) und die Bundesagentur für Arbeit (Arbeitsförderungs-gesetz, Afö) zu nennen

Kranken- und Unfallversicherungsrecht für den chronisch Atemwegskranken, der Krankheitsfolgen aufweist, ausdrücklich einen Anspruch auf Rehabilitation.

Basierend auf dem bio-psycho-sozialen Krankheitsfolgenmodell der WHO (International Classification of Functioning, Disability and Health, ICF [256]) sollen durch die medizinische Rehabilitation persistierende krankheitsbedingte Fähigkeitsstörungen oder Beeinträchtigungen in der Teilhabe am schulischen, beruflichen und gesellschaftlichen Leben vermieden, beseitigt bzw. eine Verschlimmerung verhütet werden. Deshalb zielt die Rehabilitationsmedizin nicht nur auf die Beseitigung bzw. Kompensation der körperlichen Krankheitsaspekte, sondern zusätzlich auch auf die resultierenden psychischen und sozialen Krankheitsfolgen und ihre Bewältigung. Das systematische Erfassen 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, Auszubildenden, Hausfrauen und Rentnern. Daher stellt die kompetente Beratung von Asthmapatienten bezüglich Indikation und Zugangsweg zur medizinischen Rehabilitation [257,258] – unabhängig vom Versichertenstatus des Patienten – eine wichtige ärztliche Aufgabe dar.

15.7.1.1. Wesentliche Komponenten der Rehabilitation beim Asthma:

- Diagnosespezifizierung (u.a. sozialmedizinische Begutachtung, 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
- Atemphysiotherapie
- Sozialberatung
- Psychologische und ggf. psychotherapeutische Hilfen
- Klimatherapie/Expositions-karenz, incl. Beratung im Hinblick auf Allergien, Triggerfaktoren und Risikofaktoren bzgl. beruflicher und privater Aspekte
- Ernährungsberatung
- Strukturierte Tabakentwöhnung

Dafür sind ein multidimensionales Therapiekonzept und ein multiprofessionelles Reha-Team erforderlich, dem neben Ärzten u. a. auch Psychologen, Pflegepersonal, Sozialpädagogen, Sozialarbeiter, Physiotherapeuten, Sporttherapeuten, Ergotherapeuten und Ernährungsberater angehören.

15.7.1.2. Indikationen zur Rehabilitation

Die Indikation zur Rehabilitation ist gegeben, wenn trotz adäquater ambulanter ärztlicher Betreuung beeinträchtigende biopsycho-soziale Krankheitsfolgen drohen oder bestehen, die die Möglichkeiten zu normalen Aktivitäten und zur Partizipation am normalen beruflichen und privaten Leben behindern, insbesondere bei folgenden Konstellationen:

- Persistierende asthmatische Beschwerden bzw. Einschränkungen der Lungenfunktion
- krankheitsbedingte Gefährdung der Erwerbsfähigkeit/ eines geeigneten u. angemessenen Schulabschluss bzw. einer Berufsausbildung
- Drohende Pflege- und Hilfsbedürftigkeit
- Notwendigkeit von reha-spezifischen nicht-medikamentösen Therapieverfahren, wenn diese ambulant nicht im erforderlichen Ausmaß erfolgen können (z. B. Schulung, Physiotherapie, medizinische Trainingstherapie, Tabakentwöhnung, psychologische Hilfen, Allergen- und Schadstoffkarenz)

Notwendig ist die Einbindung von Rehabilitationsprogrammen in eine suffiziente Vor- und Nachsorge (z. B. ambulante Lungensportgruppen, ambulante Schulungen incl. Nachschulung) unter Berücksichtigung der Eigenverantwortung des Patienten.

Pneumologische Rehabilitation kann bewirken [244,259–267]:

- Verbesserung der klinischen Leitsymptome (Atemnot, Husten, Auswurf)
- Verbesserung der allgemeinen und krankheitsbezogenen Lebensqualität
- Verbesserung der (körperlichen) Leistungsfähigkeit
- Verbesserung der beruflichen und privaten Partizipationsfähigkeit (z. B. Erhalt der Erwerbsfähigkeit, Verhinderung von Pflegebedürftigkeit)
- Geringerer akutmedizinischer Ressourcenverbrauch (Krankenhaustage, Notfallbehandlungen)
- Verringerung psychosozialer/familiärer Auswirkungen

Tab. 17 Schweregradeinteilung des stabilen Asthmas bei Erwachsenen in Abhängigkeit von Vormedikation und Ansprechen auf die Therapie

Symptome und Lungenfunktion unter aktueller Therapie	Therapie nach Stufe*		
	Stufe 1: intermittierend	Stufe 2: geringgradig persistierend	Stufe 3: mittelgradig persistierend
	Schweregrad		
Stufe 1: intermittierend Symptome < 1 × /Woche kurze Exazerbationen nächtliche Symptome ≤ 2 × /Monat normale Lungenfunktion zwischen Episoden	intermittierend	geringgradig persistierend	mittelgradig persistierend
Stufe 2: geringgradig Symptome > 1 × /Woche, < 1 × /Tag nächtliche Symptome > 2 × /Monat, < 1 × /Woche normale Lungenfunktion zwischen Episoden	geringgradig persistierend	mittelgradig persistierend	schwergradig persistierend
Stufe 3: mittelgradig persistierend Symptome täglich Exazerbationen beeinträchtigen Aktivität und Schlaf nächtliche Symptome ≥ 1 × /Woche 60 % < FEV ₁ < 80 % des Solls oder 60 % PEF < 80 % des persönlichen Bestwertes	mittelgradig persistierend	schwergradig persistierend	schwergradig persistierend
Stufe 4: schwergradig persistierend Symptome täglich häufige Exazerbationen häufig nächtliche Asthmasymptome FEV ₁ ≤ 60 % des Solls oder PEF ≤ 60 % des persönlichen Bestwertes	schwergradig persistierend	schwergradig persistierend	schwergradig persistierend

* Therapiestufe vgl. Tab. 10 und Tab. 11

15.7.2. Rehabilitation bei Kindern und Jugendlichen

Ziel der Rehabilitation ist die Integration von Kindern und Jugendlichen in den normalen Alltag. Sie soll den Patienten und seiner Umgebung (Schule, Beruf, Freizeit) einen besseren Umgang mit dem Asthma ermöglichen. Rehabilitationsmaßnahmen können ambulant durchgeführt werden. Gelegentlich bedürfen sie eines stationären Aufenthaltes in entsprechenden Fachkliniken.

15.7.2.1. Ambulante Rehabilitation

Ziel ambulanter Rehabilitation ist, die nicht-medikamentösen 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/Jugendlichen nach für Kinder und Jugendliche evaluierten Modellen [268]. 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.

Grundsätzlich können Kinder/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. Ärztlicherseits ist die ambulante Rehabilitation in der Regel in die Stufe 2 des Disease Managements eingebettet. Ärzte dieser Versorgungsstufe müssen nicht zwingend alle Möglichkeiten vorhalten, sie müssen aber über die Möglichkeit entsprechender Vermittlung verfügen. In diesem Sinne kann ambulante Rehabilitation an vorhandene Spezialabteilungen und/oder an kompetente Pädiater angebunden werden. Regelmäßige Nachschulungen sind unerlässlich.

15.7.2.2. Stationäre Rehabilitation

Die Indikation zu einer stationären Rehabilitation 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 [269]. Beispiele hierzu sind (AWMF Leitlinien 2002):

- Ergänzungen und Erweiterung der bisherigen ambulanten Therapie
- Indikationsspezifische Diagnostik der Erkrankung durch einen medizinischen Reha-Spezialisten mit spezieller technischer Unterstützung
- Erfassung des Schweregrades und der Ausprägung der Erkrankung unter alltagsnahen Bedingungen
- Vorliegen einer Fähigkeitsstörung (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 [270]
- 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

16. Maßnahmen mit unzureichendem oder fehlendem Wirksamkeitsnachweis

Für die folgenden Maßnahmen kann gegenwärtig aufgrund einer unzureichenden Datenlage oder wegen unzureichender bzw. fehlender Wirksamkeit in Studien keine gesicherte Aussage hinsichtlich der Asthma-Kontrolle gemacht werden:

- Akupunktur
- „Alexander Technik“-Atemschulung
- Atemübungen/Relaxationstherapie (beinhaltet: progressive Relaxation nach Jacobson; Hypnotherapie; autogenes Training; Biofeedback-Training; transzendente Meditation)
- Buteyko Atemtechnik
- Chiropraxis
- Ernährungsmaßnahmen: Fischöl, Fettsäuren, Mineralstoff-supplementation bzw. -restriktion, Vitamin C-Gabe
- Hypnose
- Homöopathie
- Ionisierer (Raumluftreiniger)
- Luftfeuchtigkeitskontrolle
- Phytotherapeutika
- Speleotherapie
- Traditionelle Chinesische Medizin

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

17. Versorgungskoordination

Die Betreuung des chronischen Asthma-Patienten erfordert die Zusammenarbeit aller Sektoren (ambulant und stationär) und Einrichtungen. Eine qualifizierte Behandlung muss über die gesamte Versorgungskette gewährleistet sein.

17.1. Hausärztliche Versorgung

Die Langzeit-Betreuung des Patienten und deren Dokumentation im Rahmen eines strukturierten Behandlungsprogramms erfolgt grundsätzlich durch den Hausarzt.

Wenn medizinische Gründe es erfordern, sollte der Patient durch eine(n) pneumologisch besonders qualifizierte(n), an der fachärztlichen Versorgung teilnehmende(n) Arzt/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 Kinderärzte mit Zusatzbezeichnung Allergologie zu verstehen.

Bei Patienten, die sich in kontinuierlicher Betreuung des Facharztes/der qualifizierten Einrichtung befinden, hat dieser/diese bei einer Stabilisierung des Zustandes zu prüfen, ob eine Rücküberweisung an den Hausarzt möglich ist.

17.2. Kooperation zwischen behandelndem Arzt und qualifiziertem Facharzt bzw. qualifizierter Einrichtung

Insbesondere bei folgenden Indikationen/Anlässen ist zu prüfen, ob eine Kooperation zwischen behandelndem Arzt und qualifiziertem Facharzt bzw. qualifizierter Einrichtung zur Mitbehandlung und zur erweiterten Diagnostik von Patienten erfolgen soll:

- bei unzureichendem Therapieerfolg trotz intensiver Behandlung
- wenn eine Dauertherapie mit oralen Corticosteroiden erforderlich wird
- bei vorausgegangener Notfallbehandlung
- Beenden einer antientzündlichen Dauertherapie
- Begleiterkrankungen (z. B. COPD, chronische Sinusitis, rezidivierender Krupp)
- Verdacht auf berufsbedingtes Asthma
- Verschlechterung des Asthmas in der Schwangerschaft
- komplexe allergologische Diagnose

17.3. Einweisung in ein Krankenhaus

Bei folgenden Indikationen/Anlässen ist eine Einweisung in ein Krankenhaus notwendig:

- Hinweis auf lebensbedrohlichen Asthma-Anfall (Evidenzstufe 2)
- schwerer, trotz initialer Behandlung persistierender Anfall (Evidenzstufe 2)

Bei folgenden Indikationen/Anlässen ist bei Erwachsenen zu prüfen, ob und wann eine Einweisung in ein Krankenhaus notwendig wird. Bei Kindern sollte diese umgehend erfolgen:

- Verdacht auf schwere pulmonale Infektionen
- Bei Erwachsenen: Absinken des Peak Flow unter ca. 30% des persönlichen Bestwertes bzw. unter 100 l/min und/oder Atemfrequenz größer als ca. 25 pro Minute und/oder Sprech-Dyspnoe (Evidenzstufe 2)
- Bei Kindern: Peak Flow unter ca. 30% des persönlichen Bestwertes (soweit verfügbar), Sprech-Dyspnoe, Zunahme der Herz- und Atemfrequenz über das altersabhängige Soll, deutlicher Abfall der Sauerstoffsättigung (Evidenzstufe 1)
- Bei asthmakranken Schwangeren mit Verdacht auf Gefährdung des ungeborenen Kindes (Evidenzstufe 4)

Die Indikation für eine nachfolgende Anschlussheilbehandlung sollte geprüft werden.

18. Appendices

18.1. Schweregrade des Asthmas bei Patienten unter antiasthmatischer Therapie

Die Schweregradeinteilung bei Patienten unter antiasthmatischer Therapie muss die Intensität der Behandlung berücksichtigen (Tab. 17).

18.2. Asthma und Beruf

Man geht davon aus, dass etwa 9 bis 15% der Fälle von Asthma bei Erwachsenen berufliche (Teil)Ursachen haben [271,272]; Übersicht bei [273]. Es ist daher stets erforderlich, bei jeder Asthma-Erkrankung an berufliche Auslöser zu denken. Berufliche Auslöser können bei primärer Beschwerdefreiheit ein Asthma

Tab. 18 Tätigkeiten mit besonderer Gefährdung für die Entstehung eines Berufsasthmas (typische Beispiele)

Gefährdung vorrangig durch immunologisch wirkende Arbeitsstoffe

Bäckerei, Konditorei, Mühle, Landwirtschaft, Gärtnerei, Plantagen-, Dock- und Lagerarbeit, Küchenbetriebe (Fleischmürber), Obstverwertung, pharmazeutische Industrie, industrielle und Forschungs-Laboratorien, Veterinärwesen, Geflügel-farmen, Futter- und Nahrungsmittel-industrie, Imkerei, Polyurethan-weichschaum- und -hartschaumherstellung, Herstellung von Polyisocyanaten, Sägerei, Möbelindustrie, Friseurbetriebe

Gefährdungen vorrangig durch chemisch-irritativ oder toxisch wirkende Arbeitsstoffe

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

auslösen oder ein vorbestehendes (berufsunabhängiges) Asthma verschlimmern.

Man teilt die Auslöser des Berufsasthmas in immunologische und nicht-immunologische Auslöser (vgl. Tab. 18) ein:

Klinisch sind immunologische Ursachen dann wahrscheinlich, wenn zwischen Expositionsbeginn und Manifestation der Erkrankung eine Latenzperiode liegt und wenn die Re-Exposition gegenüber niedrigen Konzentrationen zum Wiederauftreten der Symptomatik führt. Die immunologisch vermittelten Ursachen werden wiederum in IgE-medierte (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.

Das nicht-immunologisch vermittelte Berufsasthma kann in Form des „Reactive Airways Dysfunction Syndrome“ auftreten, 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 [274].

Neben den genannten klassischen Berufsasthma-Formen ist die arbeitsplatzbezogene Verschlechterung eines vorbestehenden, primär nicht berufsbedingten Asthmas ein häufiges Phänomen. Arbeitsplatzbezogene Asthatrigger wie Stäube, Dämpfe, Rauche und kalte Luft können bei Patienten mit einem Asthma jedweder Ätiologie vermehrt zu Beschwerden führen. Gerade bei schweren Verlaufsformen des Asthmas im Erwachsenenalter spielen berufliche Auslöser eine wichtige und oft unterschätzte Rolle [275].

18.2.1. Anamnese

Die Anamnese gibt oft Hinweise auf eine berufliche Verursachung oder Triggerung der Asthmaerkrankung. Ein wichtiger Hinweis ist die Besserung der Asthmasymptome während Wochenenden und längerer arbeitsfreier Zeiten und eine Verschlechterung bei Wiederaufnahme der Tätigkeit. Bei Erkrankungen durch hochmolekulare Auslöser ist die Treffsicherheit von Schlüsselsymptomen dabei deutlich höher als bei Erkrankungen durch niedermolekulare Auslöser [276].

18.2.1.1. Arbeitsanamnese

- Jetzige Tätigkeitsbeschreibung
- Frühere Tätigkeitsbeschreibungen ggfs. lückenlos ab Schulabgang (einschließlich Wehrdienst, nicht-versicherten 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 Betriebsstörungen/Revisionen, Dämpfe, Verschütten größerer Chemikalienmengen)?

18.2.2. Symptome

- Art:
 - Rhinorrhoe, Konjunktivitis
 - Husten, Kurzluftigkeit, Pfeifen, Giemen
 - systemische Symptome (v.a. Fieber, Arthralgien, Myalgien – aus differenzialdiagnostischen Überlegungen)
- 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 Std. nach Tätigkeitsaufnahme, teilweise erst nach Arbeitsende?
 - Duale Reaktion?
 - Beschwerdefreiheit an arbeitsfreien Tagen, im Urlaub?

18.2.3. Weitere potenzielle Risikofaktoren

- Raucheranamnese
- Allergische Rhinitis/Asthma in der Vorgeschichte
- Allergische Erkrankungen in der Familienanamnese

18.2.4. Klinische Befunderhebung

Die klinischen Befunde weisen bei arbeits-assoziierten Asthmaformen keine Besonderheiten gegenüber anderen Formen eines Asthmas auf.

18.2.5. Funktionelle Diagnostik

Essenziell ist eine frühzeitige Lungenfunktionsdiagnostik, wobei eine normale Spirometrie ein Asthma keineswegs ausschließt. Vielmehr muss frühzeitig und noch unter Arbeitsplatzbedingungen eine zunächst unspezifische Provokationstestung (Histamin, Metacholin) veranlasst werden, beispielsweise beim niedergelassenen Lungenfacharzt oder in einer arbeitsmedizinischen Ambulanz. Ist die Basis-Lungenfunktion normal und die unspezifische Atemwegempfindlichkeit (zum Zeitpunkt, an dem der Patient am Arbeitsplatz noch exponiert ist!) regelrecht, ist in den meisten Fällen ein relevantes Berufsasthma weitgehend auszuschließen. Vorsicht geboten ist beim Isocyanatasthma, bei

Tab. 19 Darstellung des longitudinalen Lungenfunktionsverlaufs für die Dokumentation bei berufsbedingten obstruktiven Atemwegserkrankungen

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 *)	mg Metacholin				
...					
Exposition (was? wie viel? wobei?)					
Therapie (Name, Dosis, Uhrzeit)					

*) PD = diejenige Provokationsdosis eines unspezifischen Bronchokonstriktors (z. B. Methacholin), die zu einem 100%igen Anstieg des spezifischen Atemwegs-widerstands SRaw oder zu einem 20%igen Abfall der Einsekundenkapazität führt. Ein niedriger PD-Wert entspricht somit einer ausgeprägten bronchialen Hyperreagibilität.

welchem eine normale unspezifische Atemwegsempfindlichkeit gegeben sein kann.

Entscheidende Informationen liefert oft die longitudinale Dokumentation der Lungenfunktionswerte. Diese erfolgt entweder konventionell als serielle spirometrische Untersuchung vor und nach den angeschuldigten Arbeitsstoffexpositionen über einen längeren Zeitraum, oder als vom Patienten selbst mehrfach täglich durchzuführende Lungenfunktionsuntersuchung mithilfe portabler elektronischer Kleinspirometer, ggf. orientierend zunächst auch nur als Peak Flow-Messung. Auch die longitudinale Bestimmung der Metacholin-Empfindlichkeit kann wichtige diagnostische Hinweise geben, etwa wenn die unspezifische Atemwegsempfindlichkeit nach einer Arbeitswoche mit einem sensibilisierenden Arbeitsstoff höher ist als nach einer längeren expositionsfreien Zeit. Zur Dokumentation des longitudinalen Lungenfunktionsverlaufs ist eine Tabelle (vgl. Tab. 19) hilfreich.

Als Goldstandard der Sicherung der Diagnose eines allergischen Asthmas gilt die bronchiale Provokationstestung mit dem angeschuldigten Arbeitsstoff, die vom Aufwand her dem pneumologischen oder arbeitsmedizinischen Spezialisten vorbehalten ist (siehe 7.9) [277].

18.2.6. Allergologische Diagnostik

Die allergologische Diagnostik beinhaltet neben der Standard-Pricktestung auch die Prick- und ggf. 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. Die Bestimmung des Gesamt-IgE hilft meist nicht wesentlich weiter, denn es kann bei schmalen Sensibilisierungsspektrum normal sein und damit als „falsch negativer“ Befund in die Irre führen.

18.2.7. Entzündungsmonitoring

Die serielle Bestimmung der NO-Konzentration in der Ausatemluft ist ein neuer, vielversprechender Parameter zum Monitoring

der Atemwegsentzündung, dessen Wert nicht nur zur Verlaufsbeurteilung, sondern auch zur Kausalattribution allerdings noch in größeren Studien gezeigt werden muss.

Das Ausmaß der Sputum-Eosinophilie ist beim Berufsasthma durch hoch- wie auch teilweise durch niedermolekulare Substanzen erhöht. Die Kombination der seriellen Lungenfunktionsuntersuchung durch das Entzündungsmonitoring im Sputum ist geeignet, die Sensitivität der Diagnostik des Berufsasthma zu erhöhen.

18.2.8. Diagnostik des Berufsasthmas

Ein Ablaufdiagramm für eine sinnvolle diagnostische Abklärung bei Verdacht auf Berufsasthma ist in Abb. 4 zusammengefasst.

18.2.9. Verlauf, Prognose und Therapie

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 rhinokonjunktivische Beschwerden der Asthmamanifestation oft voraus.

Die Prognose des Berufsasthmas ist oftmals ungünstig, bei etwa 70% aller Patienten mit Berufsasthma persistiert die Symptomatik trotz Expositions-karenz, vielfach bleibt eine unspezifische Atemwegsüberempfindlichkeit bestehen.

Die Therapie erfolgt entsprechend dem Stufenschema für nicht-berufsbedingte Asthmaformen.

Es ist jedoch wichtig, bei Verdacht auf ungünstige berufliche Einflüsse am Arbeitsplatz keine überstürzte Tätigkeitsaufgabe vorzunehmen, bevor nicht die Abklärung sorgfältig und vollständig vorgenommen wurde.

18.2.10. Asthma als Berufskrankheit

Sobald der Arzt den begründeten Verdacht auf eine berufsbedingte obstruktive Atemwegserkrankung hat, ist er verpflichtet, dem Staatlichen Gewerbearzt oder dem Träger der Gesetzlichen

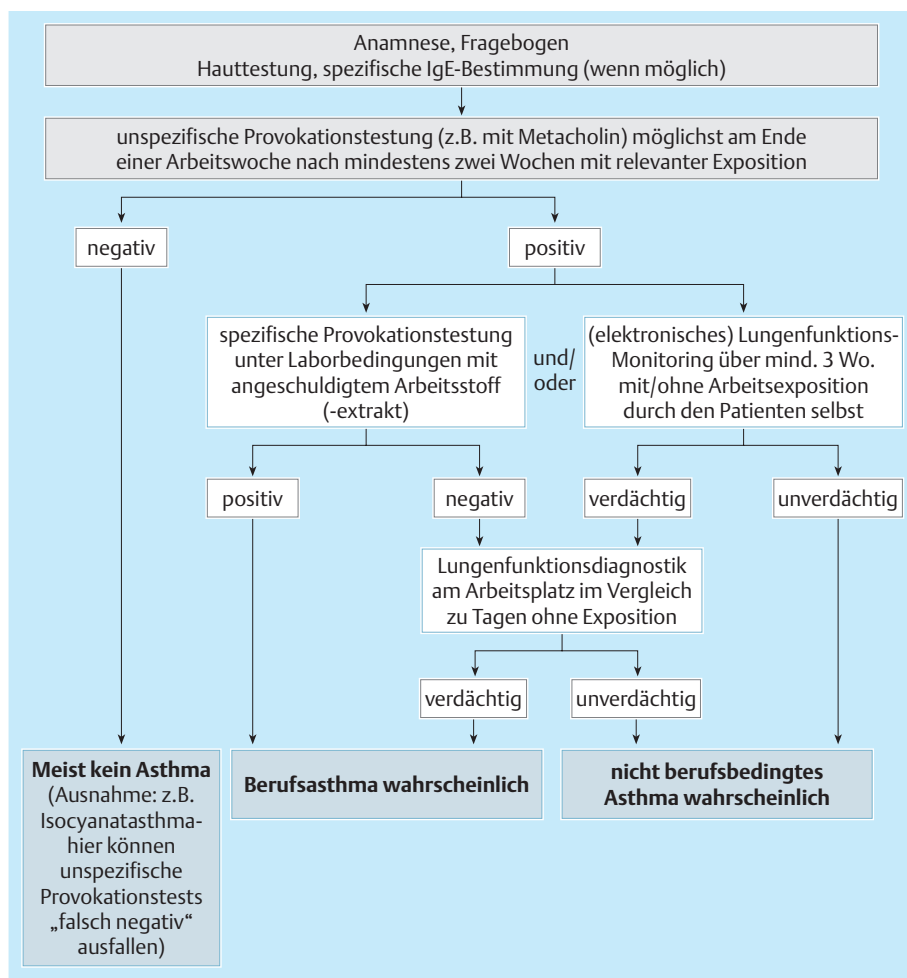


Abb. 4 Diagnostik des Berufsasthmas.

Unfallversicherung eine Ärztliche Anzeige über eine Berufskrankheit zu erstatten (Formulare im Internet unter www.hvbg.de).

Vorrangig kommen folgende Nummern der Berufskrankheiten-Liste in Betracht:

18.2.10.1. 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“.

18.2.10.2. 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“.

18.2.10.3. 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 ...“

18.2.11. Prävention

Das Schlüsselprinzip der Prävention des Berufsasthmas ist die Reduktion der Expositionskonzentration von Asthmaauslösern. 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 [278].

18.3. Abkürzungen

BHR = Bronchiale Hyperreagibilität (engl. bronchial hyper-responsiveness)
 BK = Berufskrankheit
 CO = Kohlenmonoxid
 COPD = Chronic Obstructive Pulmonary Disease (chron. obstruktive Lungenerkrankung)
 CS = Corticosteroid (vgl. ICS)
 DA = Dosieraerosol
 FEV₁ = Einsekundenkapazität
 FORM = Formoterol
 FRC = Funktionale Residualkapazität (engl. Functional Residual Capacity)
 HFA = Hydrofluoralkan, z. B. Norfluran (HFA 134a)
 HRCT = High Resolution CT
 ICS = Inhalatives Glucocorticosteroid
 IgE = Immunglobulin E
 ITGV = intrathorakales Gasvolumen
 KA = Kindesalter
 KG = Körpergewicht

LABA = Langwirksames β_2 -Sympathomimetikum
 Lsg. = Lösung
 LTRA = Leukotrienrezeptor-Antagonist
 MDI = Dosieraerosol (engl. Metered Dose Inhaler)
 MEF = Maximaler Expiratorischer Fluss (MEF 50 bzw. MEF 25–75: Maximaler expiratorischer Fluss bei 50% bzw. 25–75% der forcierten expiratorischen Vitalkapazität)
 MTD = Maximale Tagesdosis eines Medikamentes
 NSAR = Nicht-Steroidale Antirheumatika
 o. p. B. = ohne pathologischen Befund
 PEF = Peak Expiratory Flow
 Raw = Atemwegswiderstand
 SABA = Kurzwirksames β_2 -Sympathomimetikum
 SALM = Salmeterol
 SaO₂ = Sauerstoff-Sättigung
 SCIT = Allergen-spezifische subkutane Immuntherapie
 sRaw = spezifischer Atemwegswiderstand
 THEO = Theophyllin
 UAW = Unerwünschte Arzneimittelwirkungen
 VK = Vitalkapazität

18.4. Teilnehmer an der Konsensuskonferenz am 23. – 24. Juli 2004

Repräsentant	Name	Anschrift	Ort	Tel./Fax/E-mail
der Autoren	Prof. Dr. Dietrich Berdel	Marienhospital, Pastor-Jansen-Str. 8–38	46483 Wesel	Tel.: 0281/1 041 171 Fax: 0281/1 041 178 dietrich.berdel@marien-hospital-wesel.de
der Autoren	Prof. Dr. Roland Buhl	Universitätsklinikum, III. Medizinische Klinik und Poliklinik, Langenbeckstraße 1	55131 Mainz	Tel.: 06 131/177 270 Fax: 06 131/175 545 R.Buhl@3-med.klinik.uni-mainz.de
der Gerätehersteller	Dirk Bürger	BVMed (Bunderverband für Medizintechnologie) Tyco Healthcare Deutschland GmbH, Raffineriestr. 18 i	93333 Neustadt/Donau	Tel.: 09 445/959 179 Fax: 09 445/959 311 dirk.buerger@emea.tycohealthcare.com
Protokoll	Dr. Uta Butt	Deutsche Atemwegsliga, Bergstr. 13	57223 Kreuztal	Tel.: 02 732/769 470 Fax: 02 732/769 471 atemwegsliga.u.buttt@t-online.de
der Atemwegsliga	Prof. Dr. C.P. Criée	Ev. Krankenhaus Göttingen-Weende, Med. Klinik, Abtlg. Beatmungsmedizin/Schlaf Labor, Pappelweg 5	37120 Bovenden/Lengeln	Tel.: 0551/5 034 451 Fax: 0551/5 034 542 kontakt@ekweende.de
der Atemwegsliga	Dr. Peter Kardos	Scheffelstr. 33	60318 Frankfurt	Tel.: 069/553 611 Fax: 069/594 781 pkardos@aol.com
der DGAI	PD Dr. Jörg Kleine-Tebbe	Allergie & Asthma-Zentr. Westend, Schloßstr. 51	14059 Berlin	Tel.: 030–36 405 860 Fax: 030–36 405 861 kleine-tebbe@allergie-experten.de
der pharmazeutischen Industrie	Dr. Michael Köhler	Boehringer Ingelheim KG, Abt. Pneumologie I, Bingerstr.	55126 Ingelheim	Tel.: 06 132/773 462 Fax: 06 132/778 669 KOEHLEMI@ing.boehringer-ingelheim.com
der Patientenorganisationen	Marliese Köster	Warschauer Weg 15	67069 Ludwigshafen	Tel.: 0621/524 877 Fax: 0621/6 296 235 Marliese@rkoester.de
der pädiatrischen Pneumologen	Prof. Dr. Lindemann	Kinderklinik der Universität, Feulgenstr. 12	35385 Gießen	Tel.: 0641/99–43 430 Fax: 0641/99–43 439 hermann.lindemann@paediat.med.uni-giessen.de
der Physiotherapeuten	Dorothea Pfeiffer-Kascha	Deutscher Verband für Physiotherapie – Zentralverband der Physiotherapeuten/Krankengymnasten (ZVK) e. V., Deutzer Freiheit 72–74	50679 Köln	Tel.: 0202/313 802 Fax: 0202/4491 193 d.pfeiffer-kascha@wtal.de

Fortsetzung auf der nächsten Seite

18.4. Fortsetzung

Repräsentant	Name	Anschrift	Ort	Tel./Fax/E-mail
des Bundesverbandes der Pneumologen	Dr. Mathias Rolke	Nußbaumweg 3	63741 Aschaffenburg	Tel.: 06 021/858 515 Fax: 06 021/858 517 Rolke-Aschaffenburg@t-online.de
der pharmazeutischen Industrie	Axel Schmidt	GlaxoSmithkline GmbH & Co KG, Produktgruppenleiter Atemwege BU 1/6, Theresienhöhe 11	80339 München	Tel.: 089/360 448 149 Fax: 089/36 044 – 98 149 Axel.Schmidt@gsk.com
der Sektion Prävention und Rehabilitation der DGP	Dr. K. Schultz	Fachklinik Allgäu, Peter-Heel-Str. 29	87459 Pfronten	Tel.: 08 363/691211 Fax: 08 363/691 – 219 kschultz@ahg.de
Moderation	Dr. Helmut Sitter	Institut für Theoretische Chirurgie, Zentrum für Operative Medizin, Klinikum der Phillips-Universität Marburg, Baldingerstr. 1	35033 Marburg	Tel.: 06 421/28 622 31 Fax: 06 421/28 689 26 sitter@mail.uni-marburg.de
des Deutschen Hausärzterverbandes	Dr. D. Sturm	Weinkellerstr. 20	09337 Hohenstein-Ernstthal	Tel.: 03 723/7963 Fax: 03 723/411 197 HBFSturm@aol.com
der Autoren	Prof. Dr. D. Ukena	Klinikum Bremen-Ost, Klinik für Pneumologie, Züricher Str. 40	28235 Bremen	Tel.: 0421/408 – 1800 Fax: 0421/408 – 2801 Dieter.Ukena@Klinikum-Bremen-Ost.de pnduke@klinikum-bremen-ost.de
der pharmazeutischen Industrie	Dr. H. von Gilgenheimb	ALK-SCHERAX Arzneimittel GmbH, Dr. Hentschel v. Gilgenheimb, Sülldorfer Landstr. 128	22589 Hamburg	Tel.: 040/870 70 715 Fax: 040/870 88 016 Hildegard.gilgenheimb@schering.de
der Autoren	Prof. Dr. Heinrich Worth	Med. Klinik I/Klinikum Fürth, Jakob-Henle-Str. 1	90766 Fürth	Tel.: 0911/7 580 101 Fax: 0911/7 589 141 med1@klinikum-fuerth.de

Literatur

- Global Initiative for Asthma (GINA). NHLBI/WHO workshop report. National Heart, Lung and Blood Institute, National Institutes of Health. Bethesda, Md., www.ginasthma.com, updated October 2005
- Harbour R, Miller J. A new system for grading recommendations in evidence based guidelines. *Br Med J* 2001; 323: 334 – 336
- Harju T, Keistinen T, Tuuponen T et al. Seasonal variation in childhood asthma hospitalisations in Finland, 1972 – 1992. *Eur J Pediatr* 1997; 156: 436 – 439
- Mitakakis TZ, Tovey ER, Xuan W et al. Personal exposure to allergenic pollen and mould spores in inland New South Wales, Australia. *Clin Exp Allergy* 2000; 30: 1733 – 1739
- O'Hollaren MT, Yunginger JW, Offord KP et al. Exposure to an aeroallergen as a possible precipitating factor in respiratory arrest in young patients with asthma. *N Engl J Med* 1991; 324: 359 – 363
- Gibson PG, Dolovich J, Denburg J et al. Chronic cough: eosinophilic bronchitis without asthma. *Lancet* 1989; 1: 1346 – 1348
- Corrao WM, Braman SS, Irwin RS. Chronic cough as the sole presenting manifestation of bronchial asthma. *N Engl J Med* 1979; 300: 633 – 637
- Irwin RS, Curley FJ, French CL. Chronic cough. The spectrum and frequency of causes, key components of the diagnostic evaluation, and outcome of specific therapy. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 640 – 647
- Kardos P, Cegla U, Gillissen A et al. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit akutem und chronischem Husten. *Pneumologie* 2004; 58: 570 – 602
- Fujimura M, Ogawa H, Nishizawa Y et al. Comparison of atopic cough with cough variant asthma: is atopic cough a precursor of asthma? *Thorax* 2003; 58: 14 – 18
- Dow L. Asthma in older people. *Clin Exp Allergy* 1998; 28 Suppl 5: 195 – 202
- Weiner P, Magadle R, Waizman J et al. Characteristics of asthma in the elderly. *Eur Respir J* 1998; 12: 564 – 568
- Morris MJ. Difficulties with diagnosing asthma in the elderly. *Chest* 1999; 116: 591 – 593
- Quadrelli SA, Roncoroni AJ. Is asthma in the elderly really different? *Respiration* 1998; 65: 347 – 353
- Burrows B, Halonen M, Barbee RA et al. The relationship of serum immunoglobulin E to cigarette smoking. *Am Rev Respir Dis* 1981; 124: 523 – 525
- Tracey M, Villar A, Dow L et al. The influence of increased bronchial responsiveness, atopy, and serum IgE on decline in FEV₁. A longitudinal study in the elderly. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 656 – 662
- Kroegel C, Mock B, Machnik A et al. Medikamenten-induziertes Churg-Strauss-Syndrom: Eine neue Krankheitsentität? *Arzneimitteltherapie* 2001; 19: 285 – 295
- Mutius E von, Martinez FD, Fritzsche C et al. Prevalence of asthma and atopy in two areas of West and East Germany. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 358 – 364
- Beasley R, Keil U, Mutius E von et al. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. *Lancet* 1998; 351: 1225 – 1232
- Nowak D, Heinrich J, Jorres R et al. Prevalence of respiratory symptoms, bronchial hyperresponsiveness and atopy among adults: West and East Germany. *Eur Respir J* 1996; 9: 2541 – 2552
- Heinrich J, Richter K, Frye C et al. Die europäische Studie zu Atemwegserkrankungen bei Erwachsenen [European Community Respiratory Health Survey in Adults (ECRHS)]. *Pneumologie* 2002; 56: 297 – 303
- Nowak D, Suppli UC, Mutius E. Asthma and atopy: has peak prevalence been reached? *Eur Respir J* 2004; 23: 359 – 360
- Nowak D, Mutius E von. Asthma bronchiale im Kindes- und Erwachsenenalter: Risikofaktoren, Diagnose, Standardtherapie. *Dtsch Med Wochenschr* 2004; 129: 509 – 516
- Chinn S, Jarvis D, Burney P et al. Increase in diagnosed asthma but not in symptoms in the European Community Respiratory Health Survey. *Thorax* 2004; 59: 646 – 651
- Braun-Fahrlander C, Gassner M, Grize L et al. No further increase in asthma, hay fever and atopic sensitisation in adolescents living in Switzerland. *Eur Respir J* 2004; 23: 407 – 413

- ²⁶ Akinbami LJ, Schoendorf KC. Trends in childhood asthma: prevalence, health care utilization, and mortality. *Pediatrics* 2002; 110: 315–322
- ²⁷ Ronchetti R, Villa MP, Barreto M et al. Is the increase in childhood asthma coming to an end? Findings from three surveys of schoolchildren in Rome, Italy. *Eur Respir J* 2001; 17: 881–886
- ²⁸ Kalyoncu AF, Selcuk ZT, Enunlu T et al. Prevalence of asthma and allergic diseases in primary school children in Ankara, Turkey: two cross-sectional studies, five years apart. *Pediatr Allergy Immunol* 1999; 10: 261–265
- ²⁹ Fleming DM, Sunderland R, Cross KW et al. Declining incidence of episodes of asthma: a study of trends in new episodes presenting to general practitioners in the period 1989–98. *Thorax* 2000; 55: 657–661
- ³⁰ Verlato G, Corsico A, Villani S et al. Is the prevalence of adult asthma and allergic rhinitis still increasing? Results of an Italian study. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 1232–1238
- ³¹ Weiland SK, Pearce N. Asthma prevalence in adults: good news? *Thorax* 2004; 59: 637–638
- ³² Suissa S, Ernst P. Inhaled corticosteroids: impact on asthma morbidity and mortality. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 937–944
- ³³ Nowak D, Volmer T, Wettengel R. Asthma bronchiale – eine Krankheitskostenanalyse. *Pneumologie* 1996; 50: 364–371
- ³⁴ Schramm B, Ehlik B, Smala A et al. Cost of illness of atopic asthma and seasonal allergic rhinitis in Germany: 1-yr retrospective study. *Eur Respir J* 2003; 21: 116–122
- ³⁵ Bousquet J, Jeffery PK, Busse WW et al. Asthma. From bronchoconstriction to airways inflammation and remodeling. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1720–1745
- ³⁶ Jones PW. Quality of life measurement in asthma. *Eur Respir J* 1995; 8: 885–887
- ³⁷ Ryan G, Latimer KM, Dolovich J et al. Bronchial responsiveness to histamine: relationship to diurnal variation of peak flow rate, improvement after bronchodilator, and airway calibre. *Thorax* 1982; 37: 423–429
- ³⁸ O'Byrne P, Cuddy L, Taylor DW et al. The clinical efficacy and cost benefit of inhaled corticosteroids as therapy in patients with mild asthma in primary care practice. *Can Respir J* 1996; 3: 169–175
- ³⁹ Essen-Zandvliet EE, Hughes MD, Waalkens HJ et al. Effects of 22 months of treatment with inhaled corticosteroids and/or beta-2-agonists on lung function, airway responsiveness, and symptoms in children with asthma. The Dutch Chronic Non-specific Lung Disease Study Group. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 547–554
- ⁴⁰ Criée C-P, Berdel D, Heise D et al. Empfehlungen der Deutschen Atemwegsliga zur Spirometrie. München – Orlando: Dustri-Verlag Dr. Karl Feistle, 2006: 1–17
- ⁴¹ American Thoracic Society. Standardization of Spirometry, 1994 Update. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1107–1136
- ⁴² European Respiratory Society. Standardized lung function testing. *Eur Respir J Suppl* 1993; 16: 1–100
- ⁴³ American Thoracic Society. Lung function testing: selection of reference values and interpretative strategies. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 1202–1218
- ⁴⁴ Tattersfield AE, Postma DS, Barnes PJ et al. Exacerbations of asthma: a descriptive study of 425 severe exacerbations. The FACET International Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 594–599
- ⁴⁵ Gibson PG, Wong BJ, Hepperle MJ et al. A research method to induce and examine a mild exacerbation of asthma by withdrawal of inhaled corticosteroid. *Clin Exp Allergy* 1992; 22: 525–532
- ⁴⁶ Kendrick AH, Higgs CM, Whitfield MJ et al. Accuracy of perception of severity of asthma: patients treated in general practice. *Br Med J* 1993; 307: 422–424
- ⁴⁷ Killian KJ, Watson R, Otis J et al. Symptom perception during acute bronchoconstriction. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 490–496
- ⁴⁸ Nowak RM, Pensler MI, Sarkar DD et al. Comparison of peak expiratory flow and FEV₁ admission criteria for acute bronchial asthma. *Ann Emerg Med* 1982; 11: 64–69
- ⁴⁹ Quanjer PH, Lebowitz MD, Gregg I et al. Peak expiratory flow: conclusions and recommendations of a Working Party of the European Respiratory Society. *Eur Respir J Suppl* 1997; 24: 2S–8S
- ⁵⁰ Sawyer G, Miles J, Lewis S et al. Classification of asthma severity: should the international guidelines be changed? *Clin Exp Allergy* 1998; 28: 1565–1570
- ⁵¹ Reddel HK, Marks GB, Jenkins CR. When can personal best peak flow be determined for asthma action plans? *Thorax* 2004; 59: 922–924
- ⁵² D'Souza WJ, Te KH, Fox C et al. Long-term reduction in asthma morbidity following an asthma self-management programme. *Eur Respir J* 1998; 11: 611–616
- ⁵³ Venables KM, Chan-Yeung M. Occupational asthma. *Lancet* 1997; 349: 1465–1469
- ⁵⁴ 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: 323–330
- ⁵⁵ Reddel HK, Salome CM, Peat JK et al. Which index of peak expiratory flow is most useful in the management of stable asthma? *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 1320–1325
- ⁵⁶ Kamps AW, Roorda RJ, Brand PL. Peak flow diaries in childhood asthma are unreliable. *Thorax* 2001; 56: 180–182
- ⁵⁷ Lebowitz MD. The use of peak expiratory flow rate measurements in respiratory disease. *Pediatr Pulmonol* 1991; 11: 166–174
- ⁵⁸ Niggemann B, Friedrichs F, Brosi W et al. Arbeitsgemeinschaft Lungenfunktion der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie: Unspezifische Provokationsverfahren in der pneumologischen Diagnostik. *Monatsschr Kinderheilkd* 1999; 147: 601–609
- ⁵⁹ Lindemann H, Leupold W. Bronchiale Provokation. Lungenfunktionsdiagnostik bei Kindern. Stuttgart: Kohlhammer, 2003: 162–173
- ⁶⁰ Lindemann H, Leupold W. Lungenfunktionsdiagnostik im frühen Kindesalter. Lungenfunktionsdiagnostik bei Kindern. Stuttgart: Kohlhammer, 2003: 174–193
- ⁶¹ O'Byrne P. Bronchial challenges by pharmacological agents. In: Clark TJH, Godfrey S, Lee TH, Thomson NC (Hrsg). *Asthma*. London: Arnold, 2000: 92–103
- ⁶² Leitlinien für die Durchführung bronchialer Provokationstests mit pharmakologischen Substanzen. *Pneumologie* 1998; 52: 214–220
- ⁶³ Ramsdale EH, Morris MM, Roberts RS et al. Asymptomatic bronchial hyperresponsiveness in rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1985; 75: 573–577
- ⁶⁴ Haren EH van, Lammers JW, Festen J et al. The effects of the inhaled corticosteroid budesonide on lung function and bronchial hyperresponsiveness in adult patients with cystic fibrosis. *Respir Med* 1995; 89: 209–214
- ⁶⁵ Ramsdale EH, Morris MM, Roberts RS et al. Bronchial responsiveness to methacholine in chronic bronchitis: relationship to airflow obstruction and cold air responsiveness. *Thorax* 1984; 39: 912–918
- ⁶⁶ Matthys H, Hamm H. Bronchial challenge tests: different answers due to differences in site and magnitude of airway obstruction. In: Oehling AK, Huerta Lopez JG (Hrsg). *Progress in Allergy and Clinical Immunology*. Volume 4, Cancun. Berlin-Toronto-Bern-Göttingen: Hogrefe & Huber, 1997: 263–268
- ⁶⁷ Brooks LJ, Cloutier MM, Afshani E. Significance of roentgenographic abnormalities in children hospitalized for asthma. *Chest* 1982; 82: 315–318
- ⁶⁸ Gershel JC, Goldman HS, Stein RE et al. The usefulness of chest radiographs in first asthma attacks. *N Engl J Med* 1983; 309: 336–339
- ⁶⁹ Pizzichini MM, Popov TA, Efthimiadis A et al. Spontaneous and induced sputum to measure indices of airway inflammation in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 866–869
- ⁷⁰ Kharitonov S, Alving K, Barnes PJ. Exhaled and nasal nitric oxide measurements: recommendations. The European Respiratory Society Task Force. *Eur Respir J* 1997; 10: 1683–1693
- ⁷¹ Horvath I, Barnes PJ. Exhaled monoxides in asymptomatic atopic subjects. *Clin Exp Allergy* 1999; 29: 1276–1280
- ⁷² Mok Q, Piesowicz AT. Foreign body aspiration mimicking asthma. *Intensive Care Med* 1993; 19: 240–241
- ⁷³ Place R, Morrison A, Arce E. Vocal cord dysfunction. *J Adolesc Health* 2000; 27: 125–129
- ⁷⁴ Kardos P, Brutsche M, Buhl R et al. Sowohl Asthma, als auch COPD: Eine Kombination beider Erkrankungen. *Pneumologie* 2006 (im Druck)
- ⁷⁵ Lenney W. The burden of pediatric asthma. *Pediatr Pulmonol* 1997; 15 Suppl: 13–16
- ⁷⁶ Juniper EF. Quality of life in adults and children with asthma and rhinitis. *Allergy* 1997; 52: 971–977
- ⁷⁷ Rabe KF, Vermeire PA, Soriano JB et al. Clinical management of asthma in 1999: the Asthma Insights and Reality in Europe (AIRE) study. *Eur Respir J* 2000; 16: 802–807
- ⁷⁸ Juniper EF, Guyatt GH, Ferrie PJ et al. Measuring quality of life in asthma. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 832–838

- ⁷⁹ Juniper EF, Buist AS, Cox FM et al. Validation of a standardized version of the Asthma Quality of Life Questionnaire. *Chest* 1999; 115: 1265–1270
- ⁸⁰ Hyland ME. The Living with Asthma Questionnaire. *Respir Med* 1991; 85 Suppl B: 13–16
- ⁸¹ Mühlig S. Diagnostik und Beurteilung der psychischen Leistungsfähigkeit von Atemwegserkrankten. In: Petro W (Hrsg.). *Pneumologische Prävention und Rehabilitation*. Berlin: Springer, 2000: 316–332
- ⁸² Schandry R, Duschek S. Fragebogen für Asthma-Patienten. In: Schumacher J, Klaiberg A, Brähler E (Hrsg.). *Diagnostische Verfahren zu Lebensqualität und Wohlbefinden*. Göttingen: Hogrefe-Verlag, 2003: 111–115
- ⁸³ Mühlig S, Teeling H, Petermann F. Der Fragebogen zur Lebensqualität bei Asthma und Chronisch-obstruktiver Bronchitis. In: Schumacher J, Klaiberg A, Brähler E (Hrsg.). *Diagnostische Verfahren zu Lebensqualität und Wohlbefinden*. Göttingen: Hogrefe-Verlag, 2003: 135–140
- ⁸⁴ Juniper EF, Guyatt GH, Feeny DH et al. Measuring quality of life in children with asthma. *Qual Life Res* 1996; 5: 35–46
- ⁸⁵ Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J et al. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 836–844
- ⁸⁶ Barnes NC. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 830–831
- ⁸⁷ Platts-Mills TAE. Allergen avoidance in the treatment of asthma and rhinitis. *N Engl J Med* 2003; 349: 207–208
- ⁸⁸ Platts-Mills TA, Tovey ER, Mitchell EB et al. Reduction of bronchial hyperreactivity during prolonged allergen avoidance. *Lancet* 1982; 2: 675–678
- ⁸⁹ Kerrebijn KF, Essen-Zandvliet EE, Neijens HJ. Effect of long-term treatment with inhaled corticosteroids and beta-agonists on the bronchial responsiveness in children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1987; 79: 653–659
- ⁹⁰ Haahtela T, Järvinen M, Kava T et al. Comparison of a β -2-agonist, terbutaline, with an inhaled corticosteroid, budesonide, in newly detected asthma. *N Engl J Med* 1991; 325: 388–392
- ⁹¹ Barnes PJ, Pedersen S. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids in asthma. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: S1–S26
- ⁹² Jeffery PK, Godfrey RW, Adelroth E et al. Effects of treatment on airway inflammation and thickening of basement membrane reticular collagen in asthma. A quantitative light and electron microscopic study. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 890–899
- ⁹³ Djukanovic R, Wilson JW, Britten KM et al. Effect of an inhaled corticosteroid on airway inflammation and symptoms in asthma. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 669–674
- ⁹⁴ Gardiner PV, Ward C, Booth H et al. Effect of eight weeks of treatment with salmeterol on bronchoalveolar lavage inflammatory indices in asthmatics. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 1006–1011
- ⁹⁵ Laitinen LA, Laitinen A, Haahtela T. A comparative study of the effects of an inhaled corticosteroid, budesonide, and a β 2-agonist, terbutaline, on airway inflammation in newly diagnosed asthma: A randomized, double-blind, parallel-group controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90: 32–42
- ⁹⁶ Anderson SD, Rozea PJ, Dolton R et al. Inhaled and oral bronchodilator therapy in exercise induced asthma. *Aust NZ J Med* 1975; 5: 544–550
- ⁹⁷ Shaw RJ, Waller JF, Hetzel MR et al. Do oral and inhaled terbutaline have different effects on the lung? *Br J Dis Chest* 1982; 76: 171–176
- ⁹⁸ Masoli M, Weatherall M, Beasley R. Optimal starting dose of inhaled corticosteroids in adult asthma: why has it taken so long? *Thorax* 2005; 60: 93–94
- ⁹⁹ Powell H, Gibson PG. Initial starting dose of inhaled corticosteroids in adults with asthma: a systematic review. *Thorax* 2004; 59: 1041–1045
- ¹⁰⁰ Godfrey S, Bar-Yishay E. Exercised-induced asthma revisited. *Respir Med* 1993; 87: 331–344
- ¹⁰¹ Palmqvist M, Persson G, Lazer L et al. Inhaled dry-powder formoterol and salmeterol in asthmatic patients: onset of action, duration of effect and potency. *Eur Respir J* 1997; 10: 2484–2489
- ¹⁰² Weinberger M, Hendeles L. Theophylline in asthma. *N Engl J Med* 1996; 334: 1380–1388
- ¹⁰³ Haahtela T, Järvinen M, Kava T et al. Effects of reducing or discontinuing inhaled budesonide in patients with mild asthma. *N Engl J Med* 1994; 331: 700–705
- ¹⁰⁴ Simons FE. A comparison of beclomethasone, salmeterol, and placebo in children with asthma. Canadian Beclomethasone Dipropionate-Salmeterol Xinafoate Study Group. *N Engl J Med* 1997; 337: 1659–1665
- ¹⁰⁵ Lazarus SC, Boushey HA, Fahy JV et al. Long-acting beta2-agonist monotherapy vs continued therapy with inhaled corticosteroids in patients with persistent asthma: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 2583–2593
- ¹⁰⁶ Lemanske RF, Sorkness CA, Mauger EA et al. Inhaled corticosteroid reduction and elimination in patients with persistent asthma receiving salmeterol: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 2594–2603
- ¹⁰⁷ Pauwels RA, Pedersen S, Busse WW et al. Early intervention with budesonide in mild persistent asthma: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2003; 361: 1071–1076
- ¹⁰⁸ Powell H, Gibson PG. Inhaled corticosteroid doses in asthma: an evidence-based approach. *Med J Aust* 2003; 178: 223–225
- ¹⁰⁹ Wilson JW, Djukanovic R, Howarth PH et al. Inhaled beclomethasone dipropionate downregulates airway lymphocyte activation in atopic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 86–90
- ¹¹⁰ The Childhood Asthma Management Program Research Group. Long-term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. *N Engl J Med* 2000; 343: 1054–1063
- ¹¹¹ Suissa S, Ernst P, Benayoun S et al. Low-dose inhaled corticosteroids and the prevention of death from asthma. *N Engl J Med* 2000; 343: 332–336
- ¹¹² Reed CE, Offord KP, Nelson HS et al. Aerosol beclomethasone dipropionate spray compared with theophylline as primary treatment for chronic mild-to-moderate asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101: 14–23
- ¹¹³ Evans DJ, Taylor DA, Zetterström O et al. A comparison of low-dose inhaled budesonide plus theophylline and high-dose inhaled budesonide for moderate asthma. *N Engl J Med* 1997; 337: 1412–1418
- ¹¹⁴ Tinkelman DG, Reed CE, Nelson HS et al. Aerosol beclomethasone dipropionate compared with theophylline as primary treatment of chronic, mild to moderately severe asthma in children. *Pediatrics* 1993; 92: 64–77
- ¹¹⁵ Ukena D, Harnest U, Sakalauskas R et al. Comparison of addition of theophylline to inhaled steroid with doubling of the dose of inhaled steroid in asthma. *Eur Respir J* 1997; 10: 2754–2760
- ¹¹⁶ Lim S, Jatakanon A, Gordon D et al. 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: 837–841
- ¹¹⁷ Busse W, Nelson H, Wolfe J et al. Comparison of inhaled salmeterol and oral zafirlukast in patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 1075–1080
- ¹¹⁸ Nelson HS, Busse WW, Kerwin E et al. Fluticasone propionate/salmeterol combination provides more effective asthma control than low-dose inhaled corticosteroid plus montelukast. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: 1088–1095
- ¹¹⁹ Fish JE, Israel E, Murray JJ et al. Salmeterol powder provides significantly better benefit than montelukast in asthmatic patients receiving concomitant inhaled corticosteroid therapy. *Chest* 2001; 120: 423–430
- ¹²⁰ Ringdal N, Eliraz A, Pruzinec R et al. The salmeterol/fluticasone combination is more effective than fluticasone plus oral montelukast in asthma. *Respir Med* 2003; 97: 234–241
- ¹²¹ Bjermer L, Bisgaard H, Bousquet J et al. Montelukast and fluticasone compared with salmeterol and fluticasone in protecting against asthma exacerbation in adults: one year, double blind, randomised, comparative trial. *Br Med J* 2003; 327: 891–895
- ¹²² Davies B, Brooks G, Devoy M. The efficacy and safety of salmeterol compared to theophylline: meta-analysis of nine controlled studies. *Respir Med* 1998; 92: 256–263
- ¹²³ Shah L, Wilson AJ, Gibson PG et al. Long acting beta-agonists versus theophylline for maintenance treatment of asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; Issue 3: Art. No.: CD001281
- ¹²⁴ Pauwels RA, Löfdahl C-G, Postma DS et al. Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. *N Engl J Med* 1997; 337: 1405–1411
- ¹²⁵ Pearlman DS, Chervinsky P, LaForce C et al. A comparison of salmeterol with albuterol in the treatment of mild-to-moderate asthma. *N Engl J Med* 1992; 327: 1420–1425
- ¹²⁶ Kesten S, Chapman KR, Broder I et al. A three-month comparison of twice daily inhaled formoterol versus four times daily inhaled albuterol

- rol in the management of stable asthma. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 622–625
- 127 Wenzel SE, Lumry W, Manning M et al. Efficacy, safety, and effects on quality of life of salmeterol versus albuterol in patients with mild to moderate persistent asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998; 80: 463–470
- 128 Shrewsbury S, Pyke S, Britton M. Meta-analysis of increased dose of inhaled steroid or addition of salmeterol in symptomatic asthma (MIASMA). *Br Med J* 2000; 320: 1368–1373
- 129 Chapman KR, Ringdal N, Backer V et al. Salmeterol and fluticasone propionate (50/250 µg) administered via combination diskus inhaler: as effective as when given via separate diskus inhalers. *Can Respir J* 1999; 6: 45–51
- 130 Aubier M, Pieters WR, Schlosser NJ et al. Salmeterol/fluticasone propionate (50/500 microg) in combination in a Diskus inhaler (Sere-tide) is effective and safe in the treatment of steroid-dependent asthma. *Respir Med* 1999; 93: 876–884
- 131 Bateman E. Salmeterol/fluticasone propionate combination. *Drugs* 1999; 57: 941–943
- 132 Berg NJ van den, Ossip MS, Hederos CA et al. Salmeterol/fluticasone propionate (50/100 microg) in combination in a Diskus inhaler (Sere-tide) is effective and safe in children with asthma. *Pediatr Pulmonol* 2000; 30: 97–105
- 133 Nelson HS, Chapman KR, Pyke SD et al. Enhanced synergy between fluticasone propionate and salmeterol inhaled from a single inhaler versus separate inhalers. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 29–36
- 134 Zetterström O, Buhl R, Mellem H et al. Improved asthma control with budesonide/formoterol in a single inhaler, compared with budesonide alone. *Eur Respir J* 2001; 18: 262–268
- 135 Cates CC, Bara A, Crilly JA et al. Holding chambers versus nebulisers for beta-agonist treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; Issue 3: Art. No.: CD000052
- 136 Bisgaard H. A metal aerosol holding chamber devised for young children with asthma. *Eur Respir J* 1995; 8: 856–860
- 137 Williamson IJ, Matusiewicz SP, Brown PH et al. Frequency of voice problems and cough in patients using pressurized aerosol inhaled steroid preparations. *Eur Respir J* 1995; 8: 590–592
- 138 Selroos O, Halme M. Effect of a volumatic spacer and mouth rinsing on systemic absorption of inhaled corticosteroids from a metered dose inhaler and dry powder inhaler. *Thorax* 1991; 46: 891–894
- 139 Brown PH, Greening AP, Crompton GK. Large volume spacer devices and the influence of high dose beclomethasone dipropionate on hypothalamo-pituitary-adrenal axis function. *Thorax* 1993; 48: 233–238
- 140 Laviolette M, Malmstrom K, Lu S et al. Montelukast added to inhaled beclomethasone in treatment of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1862–1868
- 141 Virchow JC, Prasse A, Naya I et al. Zafirlukast improves asthma control in patients receiving high-dose inhaled corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 578–585
- 142 Price DB, Hernandez D, Magyar P et al. Randomised controlled trial of montelukast plus inhaled budesonide versus double dose inhaled budesonide in adult patients with asthma. *Thorax* 2003; 58: 211–216
- 143 Vaquerizo MJ, Casan P, Castillo J et al. Effect of montelukast added to inhaled budesonide on control of mild to moderate asthma. *Thorax* 2003; 58: 204–210
- 144 Persson G, Baas A, Knight A et al. One month treatment with the once daily oral β_2 -agonist bambuterol in asthmatic patients. *Eur Respir J* 1995; 8: 34–39
- 145 Crompton GK, Ayres JG, Basran G et al. Comparison of oral bambuterol and inhaled salmeterol in patients with symptomatic asthma and using inhaled corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 824–828
- 146 Wallaert B, Brun P, Ostinelli J et al. A comparison of two long-acting beta-agonists, oral bambuterol and inhaled salmeterol, in the treatment of moderate to severe asthmatic patients with nocturnal symptoms. *Respir Med* 1999; 93: 33–38
- 147 Greening AP, Ind PW, Northfield M et al. Added salmeterol versus higher-dose corticosteroid in asthma patients with symptoms on existing inhaled corticosteroid. *Lancet* 1994; 344: 219–224
- 148 Woolcock A, Lundback B, Ringdal N et al. Comparison of addition of salmeterol to inhaled steroids with doubling of the dose of inhaled steroids. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 1481–1488
- 149 Busse WW, Chervinsky P, Condemi J et al. Budesonide delivered by turbuhaler is effective in a dose-dependent fashion when used in the treatment of adult patients with chronic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101: 457–463
- 150 Szefer SJ, Martin RJ, King TS et al. Significant variability in response to inhaled corticosteroids for persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 410–418
- 151 Lipworth BJ. Systemic adverse effects of inhaled corticosteroid therapy: A systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 1999; 159: 941–955
- 152 Toogood JH, Baskerville JC, Jennings B et al. Influence of dosing frequency and schedule on the response of chronic asthmatics to the aerosol steroid, budesonide. *J Allergy Clin Immunol* 1982; 70: 288–298
- 153 Rivington RN, Boulet LP, Cote J et al. Efficacy of Uniphyl, salbutamol, and their combination in asthmatic patients on high-dose inhaled steroids. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 325–332
- 154 Harrison BD, Stokes TC, Hart GJ et al. Need for intravenous hydrocortisone in addition to oral prednisolone in patients admitted to hospital with severe asthma without ventilatory failure. *Lancet* 1986; 1: 181–184
- 155 O'Driscoll BR, Kalra S, Wilson M et al. Double-blind trial of steroid tapering in acute asthma. *Lancet* 1993; 341: 324–327
- 156 Mash B, Bheekie A, Jones PW. Inhaled vs oral steroids for adults with chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; Issue 1: Art. No. CD002160
- 157 Dunlap NE, Fulmer JD. Corticosteroid therapy in asthma. *Clin Chest Med* 1984; 5: 669–683
- 158 Toogood JH, Baskerville J, Jennings B et al. Bioequivalent doses of budesonide and prednisone in moderate and severe asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 84: 688–700
- 159 American College of Rheumatology Task Force on Osteoporosis Guidelines. Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 1791–1801
- 160 Eastell R, Reid DM, Compston J et al. A UK Consensus Group on management of glucocorticoid-induced osteoporosis: an update. *J Intern Med* 1998; 244: 271–292
- 161 Otulana BA, Varma N, Bullock A et al. High dose nebulized steroid in the treatment of chronic steroid-dependent asthma. *Respir Med* 1992; 86: 105–108
- 162 Hill JM. Nebulised corticosteroids in the treatment of patients with asthma. *Thorax* 1999; 54: 661–663
- 163 Buhl R. Anti-IgE antibodies for the treatment of asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2005; 11: 27–34
- 164 Hill JM, Tattersfield AE. Corticosteroid sparing agents in asthma. *Thorax* 1995; 50: 577–582
- 165 Shiner RJ, Nunn AJ, Chung KF et al. Randomised, double-blind, placebo-controlled trial of methotrexate in steroid-dependent asthma. *Lancet* 1990; 336: 137–140
- 166 Mullarkey MF, Lammert JK, Blumenstein BA. Long-term methotrexate treatment in corticosteroid-dependent asthma. *Ann Intern Med* 1990; 112: 577–581
- 167 Davies H, Olson L, Gibson P. Methotrexate as a steroid sparing agent for asthma in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; Issue 2: Art. No.: CD000391
- 168 Simon HU, Seelbach H, Ehmann R et al. Clinical and immunological effects of low-dose IFN-alpha treatment in patients with corticosteroid-resistant asthma. *Allergy* 2003; 58: 1250–1255
- 169 Howarth PH, Babu KS, Arshad HS et al. Tumour necrosis factor (TNF- α) as a novel therapeutic target in symptomatic corticosteroid dependent asthma. *Thorax* 2005; 60: 1012–1018
- 170 Lock SH, Kay AB, Barnes NC. Double-blind, placebo-controlled study of cyclosporin A as a corticosteroid-sparing agent in corticosteroid-dependent asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 509–514
- 171 Bernstein IL, Bernstein DI, Dubb JW et al. A placebo-controlled multicenter study of auranofin in the treatment of patients with corticosteroid-dependent asthma. *Auranofin Multicenter Drug Trial. J Allergy Clin Immunol* 1996; 98: 317–324
- 172 Nierop G, Gijzel WP, Bel EH et al. Auranofin in the treatment of steroid dependent asthma: a double blind study. *Thorax* 1992; 47: 349–354
- 173 Aaron SD, Dales RE, Pham B. Management of steroid-dependent asthma with methotrexate: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Respir Med* 1998; 92: 1059–1065
- 174 Marin MG. Low-dose methotrexate spares steroid usage in steroid-dependent asthmatic patients: a meta-analysis. *Chest* 1997; 112: 29–33
- 175 Menz G, Buhl R, Gillissen A et al. Schwieriges Asthma: Klinische Phänotypen und Prinzipien der Therapie. *Pneumologie* 2002; 56: 132–137

- 176 Ducharme FM. Anti-leukotrienes as add-on therapy to inhaled glucocorticoids in patients with asthma: systematic review of current evidence. *Br Med J* 2002; 324: 1545–1551
- 177 Bleecker ER, Welch MJ, Weinstein SF et al. Low-dose inhaled fluticasone propionate versus oral zafirlukast in the treatment of persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 1123–1129
- 178 Sharek PJ, Bergman DA. The effect of inhaled steroids on the linear growth of children with asthma: a meta-analysis. *Pediatrics* 2000; 106: E8
- 179 Tan S, Hall IP, Dewar J et al. Association between beta-adrenoceptor polymorphism and susceptibility to bronchodilator desensitisation in moderately severe stable asthmatics. *Lancet* 1997; 350: 995–999
- 180 Martinez FD. Safety of long-acting beta-agonists – an urgent need to clear the air. *N Engl J Med* 2005; 353: 2637–2639
- 181 Wechsler ME, Pauwels R, Drazen JM. Leukotriene modifiers and Churg-Strauss syndrome: adverse effect or response to corticosteroid withdrawal? *Drug Saf* 1999; 21: 241–251
- 182 Wechsler ME, Finn D, Gunawardena D et al. Churg-Strauss syndrome in patients receiving montelukast as treatment for asthma. *Chest* 2000; 117: 708–713
- 183 Lilly CM, Churg A, Lazarovich M et al. Asthma therapies and Churg-Strauss syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: S1–19
- 184 Newman SP. A comparison of lung deposition patterns between different asthma inhalers. *J Aerosol Med* 1995; 8 Suppl 3: S21–S26
- 185 Dolovich M. New delivery systems and propellants. *Can Respir J* 1999; 6: 290–295
- 186 Leach CL. Improved delivery of inhaled steroids to the large and small airways. *Respir Med* 1998; 92 Suppl A: 3–8
- 187 Harrison LI, Soria I, Cline AC et al. Pharmacokinetic differences between chlorofluorocarbon and chlorofluorocarbon-free metered dose inhalers of beclomethasone dipropionate in adult asthmatics. *J Pharm Pharmacol* 1999; 51: 1235–1240
- 188 Agertoft L, Laulund LW, Harrison LI et al. Influence of particle size on lung deposition and pharmacokinetics of beclomethasone dipropionate in children. *Pediatr Pulmonol* 2003; 35: 192–199
- 189 Dewar AL, Stewart A, Cogswell JJ et al. 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: 421–423
- 190 Powell CV, Maskell GR, Marks MK et al. Successful implementation of spacer treatment guideline for acute asthma. *Arch Dis Child* 2001; 84: 142–146
- 191 Matthys H. Praxis der Aerosoltherapie. In: Scheuch G (Hrsg). *Aerosole in der Inhalationstherapie II*. München-Deisenhofen: Dustri-Verlag Dr. Karl Feistle, 1998: 52–56
- 192 Gibson PG, Powell H. Written action plans for asthma: an evidence-based review of the key components. *Thorax* 2004; 59: 94–99
- 193 Rodrigo GJ, Castro-Rodriguez JA. Anticholinergics in the treatment of children and adults with acute asthma: a systematic review with meta-analysis. *Thorax* 2005; 60: 740–746
- 194 Silverman RA, Osborn H, Runge J et al. IV magnesium sulfate in the treatment of acute severe asthma: a multicenter randomized controlled trial. *Chest* 2002; 122: 489–497
- 195 Schuh S, Parkin P, Rajan A et al. High-versus low-dose, frequently administered, nebulized albuterol in children with severe, acute asthma. *Pediatrics* 1989; 83: 513–518
- 196 Schuh S, Reider MJ, Canny G et al. Nebulized albuterol in acute childhood asthma: comparison of two doses. *Pediatrics* 1990; 86: 509–513
- 197 Robertson CF, Smith F, Beck R et al. Response to frequent low doses of nebulized salbutamol in acute asthma. *J Pediatr* 1985; 106: 672–674
- 198 Schuh S, Johnson DW, Stephens D et al. Comparison of albuterol delivered by a metered dose inhaler with spacer versus a nebulizer in children with mild acute asthma. *J Pediatr* 1999; 135: 22–27
- 199 Connett GJ, Lenney W. Use of pulse oximetry in the hospital management of acute asthma in childhood. *Pediatr Pulmonol* 1993; 15: 345–349
- 200 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: 1236–1241
- 201 Rowe BH, Spooner CH, Ducharme FM et al. Corticosteroids for preventing relapse following acute exacerbations of asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; Issue 1: Art. No. CD000195
- 202 Rowe BH, Spooner C, Ducharme FM et al. Early emergency department treatment of acute asthma with systemic corticosteroids. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; Issue 1: Art. No. CD002178
- 203 Manser R, Reid D, Abramson M. Corticosteroids for acute severe asthma in hospitalised patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; Issue 1: Art. No. CD001740
- 204 Becker JM, Arora A, Scarfone RJ et al. Oral versus intravenous corticosteroids in children hospitalized with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 586–590
- 205 Barnett PL, Caputo GL, Baskin M et al. Intravenous versus oral corticosteroids in the management of acute asthma in children. *Ann Emerg Med* 1997; 29: 212–217
- 206 Langton HS, Hobbs J, Reid F et al. Prednisolone in acute childhood asthma: clinical responses to three dosages. *Respir Med* 1998; 92: 541–546
- 207 Yung M, South M. Randomised controlled trial of aminophylline for severe acute asthma. *Arch Dis Child* 1998; 79: 405–410
- 208 Khine H, Fuchs SM, Saville AL. Continuous vs intermittent nebulized albuterol for emergency management of asthma. *Acad Emerg Med* 1996; 3: 1019–1024
- 209 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: 1479–1486
- 210 Travers A, Jones AP, Kelly K et al. Intravenous beta2-agonists for acute asthma in the emergency department. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; Issue 1: Art. No. CD002988
- 211 Plotnick LH, Ducharme FM. Acute asthma in children and adolescents: should inhaled anticholinergics be added to beta(2)-agonists? *Am J Respir Med* 2003; 2: 109–115
- 212 Goodman DC, Littenberg B, O'Connor GT et al. Theophylline in acute childhood asthma: a meta-analysis of its efficacy. *Pediatr Pulmonol* 1996; 21: 211–218
- 213 Parameswaran K, Belda J, Rowe BH. Addition of intravenous aminophylline to beta2-agonists in adults with acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; Issue 4: Art. No. CD002742
- 214 Graham V, Lasserson TJ, Rowe BH. Antibiotics for acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; Issue 2: Art. No. CD002741
- 215 Fox GF, Marsh MJ, Milner AD. Treatment of recurrent acute wheezing episodes in infancy with oral salbutamol and prednisolone. *Eur J Pediatr* 1996; 155: 512–516
- 216 Closa RM, Ceballos JM, Gomez-Papi A et al. Efficacy of bronchodilators administered by nebulizers versus spacer devices in infants with acute wheezing. *Pediatr Pulmonol* 1998; 26: 344–348
- 217 Wildhaber JH, Devadason SG, Hayden MJ et al. Aerosol delivery to wheezy infants: a comparison between a nebulizer and two small volume spacers. *Pediatr Pulmonol* 1997; 23: 212–216
- 218 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: 264–269
- 219 Daugbjerg P, Brenoe E, Forchhammer H et al. 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: 547–551
- 220 Bentur L, Canny GJ, Shields MD et al. Controlled trial of nebulized albuterol in children younger than 2 years of age with acute asthma. *Pediatrics* 1992; 89: 133–137
- 221 Prah P, Petersen NT, Hornsleth A. Beta 2-agonists for the treatment of wheezy bronchitis? *Ann Allergy* 1986; 57: 439–441
- 222 Tal A, Levy N, Bearman JE. Methylprednisolone therapy for acute asthma in infants and toddlers: a controlled clinical trial. *Pediatrics* 1990; 86: 350–356
- 223 Everard ML, Bara A, Kurian M. Anti-cholinergic drugs for wheeze in children under the age of two years. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; Issue 3: Art. No. CD001279
- 224 Schatz M, Harden K, Forsythe A et al. The course of asthma during pregnancy, post partum, and with successive pregnancies: a prospective analysis. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 81: 509–517
- 225 Murphy VE, Gibson PG, Smith R et al. Asthma during pregnancy: mechanisms and treatment implications. *Eur Respir J* 2005; 25: 731–750
- 226 Stenius-Aarniala BS, Hedman J, Teramo KA. Acute asthma during pregnancy. *Thorax* 1996; 51: 411–414
- 227 Bergmann K-C. Spezifische Immuntherapie bei allergischem Asthma. *Pneumologie* 2003; 57: 84–90
- 228 Gillissen A, Bergmann K-C, Kleine-Tebbe J et al. Die Bedeutung der spezifischen Immuntherapie beim allergischen Asthma bronchiale. *Dtsch Med Wochenschr* 2003; 128: 204–209

- 229 Buhl R, Beeh KM. Spezifische Immuntherapie bei Asthma bronchiale? *Pneumologie* 2003; 57: 69–70
- 230 Kleine-Tebbe J, Fuchs T, Klimek L et al. Die spezifische Immuntherapie (Hyposensibilisierung) mit Allergenen. Positionspapier der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie, inhaltlich abgestimmt mit dem Ärzteverband Deutscher Allergologen. *Pneumologie* 2001; 55: 438–444
- 231 Bousquet J. Specific immunotherapy in asthma. *Allergy* 1999; 54 Suppl 56: 37–38
- 232 Bousquet J, Lockey R, Malling HJ. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. A WHO position paper. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 558–562
- 233 Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; Issue 4: Art. No. CD001186
- 234 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: 1737–1738
- 235 Möller C, Dreborg S, Ferdousi HA et al. Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT-study). *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 251–256
- 236 Pajno GB, Barberio G, De Luca F et al. Prevention of new sensitizations in asthmatic children monosensitized to house dust mite by specific immunotherapy. A six-year follow-up study. *Clin Exp Allergy* 2001; 31: 1392–1397
- 237 Bousquet J, Michel FB. Safety considerations in assessing the role of immunotherapy in allergic disorders. *Drug Saf* 1994; 10: 5–17
- 238 British Guideline on the Management of Asthma. *Thorax* 2003; 58 Suppl 1: 1–94
- 239 Gibson PG, Powell H, Coughlan J et al. Self-management education and regular practitioner review for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; Issue 1: Art. No. CD 001117
- 240 Gibson PG, Powell H, Coughlan J et al. Limited (information only) patient education programs for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; Issue 1: Art. No. CD001005
- 241 Powell H, Gibson PG. Options for self-management education for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; Issue 3: Art. No. CD004107
- 242 Petro W, Wettengel R, Worth H. Empfehlungen zum strukturierten Patiententraining bei obstruktiven Atemwegserkrankungen. *Med Klin* 1995; 90: 515–519
- 243 Ram FS, Robinson SM, Black PN. Physical training for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; Issue 4: Art. No. CD001116
- 244 Emtner M, Herala M, Stalenheim G. High-intensity physical training in adults with asthma. A 10-week rehabilitation program. *Chest* 1996; 109: 323–330
- 245 Worth H, Meyer A, Folgering H et al. Empfehlungen der Deutschen Atemwegsliga zum Sport und körperlichen Training bei Patienten mit obstruktiven Atemwegserkrankungen. *Pneumologie* 2000; 54: 61–67
- 246 Holloway E, Ram FS. Breathing exercises for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; Issue 1: Art. No. CD001277
- 247 Thomas M, McKinley RK, Freeman E et al. Breathing retraining for dysfunctional breathing in asthma: a randomised controlled trial. *Thorax* 2003; 58: 110–115
- 248 Siroux V, Pin I, Oryszczyn MP et al. 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: 470–477
- 249 Ehrlich RI, Du TD, Jordaan E et al. Risk factors for childhood asthma and wheezing. Importance of maternal and household smoking. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 681–688
- 250 Pantou J, Barley EA. Family therapy for asthma in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; Issue 2: Art. No. CD000089
- 251 American Thoracic Society. Pulmonary rehabilitation 1999. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1666–1682
- 252 Pulmonary rehabilitation. *Thorax* 2001; 56: 827–834
- 253 American College of Chest Physicians. American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. Pulmonary rehabilitation: joint ACCP/AACVPR evidence-based guidelines. ACCP/AACVPR Pulmonary Rehabilitation Guidelines Panel. *Chest* 1997; 112: 1363–1396
- 254 Bergmann KC, Fischer J, Schmitz M et al. Die stationäre pneumologische Rehabilitation für Erwachsene: Zielsetzung – diagnostische und therapeutische Standards – Forschungsbedarf. *Pneumologie* 1997; 51: 523–532
- 255 VDR Reha-Kommission: Kommission zur Weiterentwicklung der Rehabilitation in der gesetzlichen Rentenversicherung. Abschlussberichte – Band III, Teilband 2: Krankheitsspezifische Konzepte. Frankfurt: VDR, 1991: 483–484
- 256 World Health Organisation. International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF). 2001
- 257 Bundesversicherungsanstalt für Angestellte. Rehabilitationsbedürftigkeit und indikationsübergreifende Problembereiche – Leitlinien für den Beratungsärztlichen Dienst der BfA. 2002
- 258 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. *Bundesanzeiger* 2004; 63: 6769
- 259 Cambach W, Wagenaar RC, Koelman TW et al. 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: 103–111
- 260 Cambach W, Chadwick-Straver RV, Wagenaar RC et al. The effects of a community-based pulmonary rehabilitation programme on exercise tolerance and quality of life: a randomized controlled trial. *Eur Respir J* 1997; 10: 104–113
- 261 Bauer CP, Petermann F, Kiosz D et al. Langzeiteffekt der stationären Rehabilitation bei Kindern und Jugendlichen mit mittelschwerem und schwerem Asthma bronchiale. *Pneumologie* 2002; 56: 478–485
- 262 Fischer J, Raschke F. Zielorientierte Messung von kurz-, mittel- und langfristigen Effekten in der pneumologischen Rehabilitation. *Pneumologie* 2000; 54: 458–463
- 263 Foglio K, Bianchi L, Bruletti G et al. Long-term effectiveness of pulmonary rehabilitation in patients with chronic airway obstruction. *Eur Respir J* 1999; 13: 125–132
- 264 Cox NJ, Hendricks JC, Binkhorst RA et al. A pulmonary rehabilitation program for patients with asthma and mild chronic obstructive pulmonary diseases (COPD). *Lung* 1993; 171: 235–244
- 265 de Vries U. Asthma – Patientenschulung im Rahmen ambulanter und stationärer Rehabilitation. Regensburg: Roderer Verlag, 2004
- 266 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: 539–544
- 267 Petermann F, Gulyas A, Niebank K et al. Rehabilitationserfolge bei Kindern und Jugendlichen mit Asthma und Neurodermitis. *Allergologie* 2000; 23: 492–502
- 268 Worth H, Petro W. Vorschläge zu Struktur und Inhalten von Train-the-Trainer-Seminaren für die Schulung von Patienten mit chronisch obstruktiven Atemwegserkrankungen. *Pneumologie* 1998; 52: 473–474
- 269 Spindler T, Rank M, Otto J. Veränderte psychosoziale Rahmenbedingungen erfordern Umdenken in der Rehabilitation. *Kinder- und Jugendmedizin* 2001; 5: 35–38
- 270 Pörings B, Spindler T. Elternschulung als Bestandteil der stationären Rehabilitation von Asthma. *Kinder- und Jugendarzt* 2002; 33: 473–476
- 271 Blanc PD, Toren K. How much adult asthma can be attributed to occupational factors? *Am J Med* 1999; 107: 580–587
- 272 Balmes J, Becklake M, Blanc P et al. American Thoracic Society Statement: Occupational contribution to the burden of airway disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 787–797
- 273 Mapp CE, Boschetto P, Maestrelli P et al. Occupational asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 280–305
- 274 Nowak D. Chemosensory irritation and the lung. *Int Arch Occup Environ Health* 2002; 75: 326–331
- 275 Le Moual N, Siroux V, Pin I et al. Asthma severity and exposure to occupational asthmagens. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 440–445
- 276 Vandenplas O, Ghezzi H, Munoz X et al. What are the questionnaire items most useful in identifying subjects with occupational asthma? *Eur Respir J* 2005; 26: 1056–1063
- 277 Baur X, Haamann F, Heutelbeck A et al. Arbeitsplatzbezogener Inhalationstest (AIT). Arbeitsmedizinische Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin. *Arbeitsmedizin Sozialmedizin Umweltmedizin* 2005; 40: 260–267
- 278 Nicholson PJ, Cullinan P, Taylor AJ et al. Evidence based guidelines for the prevention, identification, and management of occupational asthma. *Occup Environ Med* 2005; 62: 290–299