

Empfehlungen zur Behandlung der obstruktiven Atemwegserkrankungen im Kindesalter (SGPP/PIA-CH 2009)

S. Roth, Bern; C. Barrazzone, Genf; J. Barben, St. Gallen; C. Casaulta Aebischer, Bern; P. Eigenmann, Genève; P. Eng, Aarau und Luzern; S. Guinand, Genf; G. Hafen, Lausanne; J. Hammer, Basel; B. Knöpfli, Davos; C. Kuehni, Bern; R. Lauener, Davos; A. Möller, Zürich; H. Oswald, Winterthur; N. Regamey, Bern; A. Regamey, Morges; M. Schöni, Bern; D. Trachsel, Basel; J. Wildhaber, Freiburg; M. Zanolari Calderari, Lugano; U. Frey, Bern

La version française de ce texte paraîtra dans le prochain numéro

Abkürzungen

BHR	bronchiale Hyperreagibilität
GINA	Global Initiative for Asthma
ERS	European Respiratory Society
HL	high level evidence
ICS	inhalative Steroide (inhaled corticosteroids)
LABA	lang-wirksame β 2-Mimetika (long acting β 2-agonists)
LL	low level evidence
LTRA	Leukotrienrezeptorantagonisten
PIA-CH	Gruppe der pädiatrischen Immunologen und Allergologen der Schweiz
PRACTALL	American and European Pediatric Asthma Group
OCS	orale Steroide (oral corticosteroids)
SABA	kurz-wirksame β 2-Mimetika (short acting β 2-agonists)
SAPP	Schweizerische Arbeitsgruppe für Pädiatrische Pneumologie
SGPP	Schweizerische Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie
SIT	spezifische Immuntherapie
VLL	very low level evidence

Einleitung

Die Schweizer Empfehlungen zur Therapie der obstruktiven Atemwegserkrankungen gehen auf das Jahr 2004 zurück¹. Seither sind, auf

Quellen	GRADE
randomisierte klinische Studien umfangreiche Daten	high level evidence
randomisierte klinische Studien begrenzte Datenlage	low level evidence
nicht-randomisierte klinische Studien Beobachtungsstudien	
empirische Daten Konsensus des verantwortlichen Panels	very low level evidence

Abb. 1: Beurteilung der Evidenz²⁾

Grund neuer evidenzbasierter wissenschaftlicher Erkenntnisse, (Abb. 1: Beurteilung der Evidenz²⁾), verschiedene neue internationale und nationale Guidelines publiziert worden. Insbesondere sind hier die Guidelines der Global Initiative for Asthma (GINA)³⁾, der European Respiratory Society⁴⁾ und der American and European Pediatric Asthma Group (PRACTALL)⁵⁾, letztere ohne schematisch erfasste Evidenzkategorie, zu nennen. Mit dem Vorliegen dieser neuen Erkenntnisse wird eine Anpassung der Schweizer Empfehlungen zur Behandlung der obstruktiven Atemwegserkrankungen im Kindesalter notwendig. Auf Grund des angegebenen Evidenzgrades können diese klarer gewichtet werden. Diese Richtlinien basieren auf der aktuellen internationalen, evidenzbasierten Studienlage und wurden in Zusammenarbeit von der SGPP und PIA-CH festgelegt, nachdem jede Gesellschaft je nach Fach die Besonderheiten der Behandlung der obstruktiven Atemwegserkrankungen beurteilt hat.

Die Medikamentenwahl erfolgt in Anpassung an die Altersgruppe, des Phänotypen und des Krankheitsverlaufes. Wichtig ist die Unterscheidung zwischen Schulalter und Vorschulalter (< 5 Jahre), wobei vor allem im Vorschulalter weiterhin wenig Evidenz vorliegt. Gegenüber den früheren Empfehlungen erfolgen Anpassungen insbesondere im Sinne eines Phänotyp-spezifischen Gebrauchs von inhalativen Steroiden (ICS), sowie durch Einführung eines etwas anderen Stellenwertes der Leukotrienrezeptorantagonisten (LTRA).

Diagnostik

Das Kernelement der Diagnostik der obstruktiven Atemwegserkrankungen im Kindesalter ist die Anamnese (Abb. 2: Schlüsselsymptome). Besonders wichtig ist hierbei die systematische Erfragung der Schlüsselsym-

- Husten, nächtlicher Husten
- Atemnot
- pfeifende Atmung (expiratorisch, hochfrequent, kontinuierlich, „wheezing“)
- Tachypnoe
- Einziehungen, Nasenflügeln, Einsatz der Atemhilfsmuskulatur
- Schlafstörungen
- Anstrengungsintoleranz

Abb. 2: Schlüsselsymptome

ptome, sowie des Zeitpunktes von deren Auftreten. Zur Unterscheidung der klinischen Phänotypen sind die Assoziation mit oberen Atemwegsinfekten, das Vorhandensein oder Fehlen von asymptomatischen Intervallen und die persönliche und familiäre Atopie-Situation genau zu erfragen. Auf die Erfassung einer Passivrauchexposition sollte grosses Gewicht gelegt werden, da diese sowohl bei prä- als auch bei postnataler Exposition ein wichtiger Trigger für obstruktive Atemprobleme darstellt (Abb. 3: Risikofaktoren für rezidivierende obstruktive Atemwegserkrankungen). Neben dem

- häufige virale Infekte im 1. Lebensjahr (z. B. RSV-Bronchiolitis)
- prä- und postnatale Tabakrauchexposition
- niedriges Geburtsgewicht und Gestationsalter
- früher Beginn der Symptome
- Schweregrad und Häufigkeit der Anfälle
- persistierende verminderte Lungenfunktion
- erhöhte bronchiale Hyperreaktivität (BHR)

Abb. 3: Risikofaktoren für rezidivierende obstruktive Atemwegserkrankungen

Ziel einer Phänotypisierung der obstruktiven Problematik sollte immer auch an mögliche andere Diagnosen gedacht, und diese allenfalls ausgeschlossen, werden (Abb. 4: wichtige Differentialdiagnosen). Im Kleinkindesalter sind die meisten Zusatzuntersuchungen

- Entwicklungsstörungen der Lunge
- St. n. Frühgeburtlichkeit, chronic lung disease
- Cystische Fibrose
- Gastro-Oesophageale Refluxerkrankung
- primäre ciliäre Dyskinesie
- neuromuskuläre Erkrankungen
- Aspiration
- Fremdkörperaspiration
- Laryngo- oder Tracheomalazie
- Immundefekte
- Bronchiektasen
- laryngeale oder Stimmbandproblematik
- akuter respiratorischer Infekt
- cardiale Ursachen

Abb. 4: Wichtige Differentialdiagnosen

im Rahmen solcher Abklärungen zu sehen. Eine Allergietestung, vor allem bei klinischem Verdacht auf eine atopische Komponente, ist jederzeit und frühzeitig sinnvoll. Mit zunehmendem Alter erhalten weiterführende

Untersuchungen (insbesondere Spirometrie) vermehrt Wichtigkeit. Die Beurteilung und das Management obstruktiver Atemwegserkrankungen im Kindesalter können unklar und schwierig sein. Wir empfehlen in solchen Situationen eine grosszügige Überweisung an den pädiatrischen Sub-Spezialisten (*Abb. 5: Kriterien für Überweisung an den pädiatrischen Spezialisten*).

- unklare Diagnose und / oder fehlendes therapeutisches Ansprechen
- seit Geburt bestehende Atemprobleme
- massive begleitende gastro-oesophageale Refluxerkrankung
- schwere begleitende obere Atemwegserkrankung
- Husten mit Auswurf
- positive Familienanamnese für schwere Lungenerkrankungen
- Gedeinstörung
- begleitende Polyposis nasi
- unerklärte Symptome
- hohe Steroiddosis (>400µg/d)
- ausgeprägte elterliche Angst
- begleitende allergische Erkrankungen

Abb. 5: Kriterien für Überweisung an den pädiatrischen Spezialisten

Kinder, welche einer dauernden Inhalationstherapie bedürfen, sollten ebenfalls regelmässig kontrolliert werden, damit die Therapie den teilweise ändernden Situationen angepasst werden kann. Ziel ist jeweils mit möglichst geringen therapeutischen Massnahmen eine normale Belastbarkeit zu erhalten, respektive zu erreichen.

Zusatzuntersuchungen

(*Abb. 6: Zusatzuntersuchungen*)

- Lungenfunktion (Spirometrie, Bodyplethysmographie)
- FeNO-Messung (Entzündungsmarker)
- Provokationsteste zur Erfassung der BHR
- Belastungstests
- Allergiediagnostik (Prick Hautteste, IgE)
- konventionell-radiologische Thoraxuntersuchung
- weitere

Abb. 6: Zusatzuntersuchungen

Spirometrie/Bodyplethysmographie

Die Dokumentation einer Atemwegsobstruktion und deren Reversibilität (positive Bronchospasmysektion = Anstieg des FEV1 > 12%, bzw. 200 ml) ist sinnvoll und je nach Kooperation ab etwa 5-jährig möglich. Die zusätzliche Information durch die Spirometrie oder Bodyplethysmographie, insbesondere die Dokumentation einer Überblähung, kann vor allem in unklaren Fällen diagnostisch hilfreich sein. Des Weiteren helfen lungenfunktionelle Untersuchungen

zur Verlaufsbeurteilung. Die Qualität der Untersuchung ist vor allem im Kleinkindesalter sehr abhängig von der Kooperation und der Motivation der Kinder, deshalb sollte sie in einem pädiatrisch geschulten Lungenfunktionslabor durchgeführt werden.

FeNO

Die Messung des fraktionierten Stickoxidgehaltes der Ausatemluft (FeNO) gewinnt als neue nicht invasive Messung zunehmend an Gewicht und kann mit der entsprechenden Erfahrung bereits beim Säugling erfolgen. Ein erhöhter Wert spricht für das Vorliegen einer allergischen eosinophilen Atemwegs-entzündung. Das Alter und verschiedene hereditäre und Umweltfaktoren können das FeNO beeinflussen, bei Werten im Grenzbe- reich sollte deshalb der diagnostische Wert mit Vorsicht interpretiert werden. Vor allem erhöhte Werte haben einen guten prädiktiven Wert bezüglich des Ansprechens auf ICS. In diesen Fällen kann die FeNO-Messung zur Erfolgskontrolle unter inhalativer Steroid-therapie genutzt werden. Der FeNO-Wert ist nur eine Komponente der Asthmadagnostik und muss im Kontext des klinischen Bildes interpretiert werden. Insbesondere sollte keine Therapie nur auf Grund von erhöhten FeNO-Messungen ohne klinische Symptome oder weiteren lungenfunktionellen Auffälligkeiten erfolgen. Ausserdem ist die FeNO-Messung in der differentialdiagnostischen Abgrenzung zur primären ciliären Dyskinesie (PCD) von grossem Nutzen. Diese geht mit pathologisch tiefen FeNO-Werten einher, wobei hier vor allem die nasale Messung aussagekräftig ist; auch bei der Cystischen Fibrose können tiefe Werte vorkommen. Während viralen Infekten können jedoch falsche Werte vorkommen.

Provokationstests

Provokationsteste spielen im Kindesalter eine geringere Rolle. In unklaren Fällen dienen Provokationsteste (direkt: Methacholin, Histamin, Carbachol etc.; indirekt: Belastungsprovokation, hypertone Kochsalzlösung, Mannitol etc.) der Erfassung der bronchialen Hyperreagibilität. Diese sind auch zur differentialdiagnostischen Abgrenzung gegenüber anderen Luftwegserkrankungen (z. B. Vocal Cord Dysfunction) und zur Verlaufsbeurteilung bei Kindern mit schwerer Symptomatik sinnvoll. Eine Aussagekraft ist auf Grund der Kooperation und fehlender Normwerte im Kleinkindesalter ab ca. 6 Jahren vorhanden.

Allergietestung

Eine Allergietestung ist bei klarem klinischem Verdacht auf eine Beziehung der Symptome mit einem allergischen Trigger in jedem Alter sinnvoll. Ausserdem können die Resultate weitere Informationen zur Abschätzung des Risikos der Entwicklung eines späteren Asthma bronchiale liefern, insbesondere auch zur Evaluation einer Therapie mit inhalativen Steroiden. Im Laufe der Entwicklung ändern sich die typischen atopischen Symptome. Beim Säugling und Kleinkind stehen vor allem kutane und gastrointestinale Symptome im Rahmen von Nahrungsmittelallergien im Vordergrund. Später gewinnen inhalative Allergene und respiratorische Symptome an Gewicht. Sinnvolle Untersuchungstechniken sind in erster Linie die Hauttestung und die Bestimmung spezifischer IgE im Blut. Der Nachweis einer Sensibilisierung im Kleinkindesalter erhöht die Wahrscheinlichkeit der Persistenz der Symptomatik und damit der Entwicklung eines Asthma bronchiale⁶. Wichtig ist hier die Betonung, dass die Tests lediglich eine Sensibilisierung nachweisen, was nicht gleichbedeutend mit einer klinisch relevanten Allergie ist.

Konventionell radiologische Untersuchung

Der Stellenwert des Röntgenbildes liegt primär im Ausschluss anderer pulmonaler Probleme. Ein Röntgenbild sollte bei unklaren oder schweren Fällen durchgeführt werden, mit der Frage nach anatomischen Auffälligkeiten, kardiovaskulären Strukturen oder Belüftungsstörungen. Speziell im Kleinkindesalter gibt es keine Evidenz für einen diagnostischen Stellenwert bezüglich obstruktiver Lungenproblematik.

Weitere Tests

Spezifische Tests und Abklärungen sind gezielt zum differentialdiagnostischen Ausschluss anderer Diagnosen empfohlen (z. B. Schweisstest zum Ausschluss einer Cystischen Fibrose) und sollten gezielt je nach klinischen Symptomen erfolgen.

Phänotypisierung

(*Abb. 7: Abklärungsschema*)⁷

In den letzten Jahren wurden mehrere Studien publiziert, die der Phänotyp-spezifischen Behandlung ein noch grösseres Gewicht zuschreiben. Insbesondere wurde die Unterscheidung der klinischen Phänotypen «epi-

sodische frühkindliche obstruktive Bronchitis» und «frühkindliches Asthma bronchiale» eingeführt, welche direkten Einfluss auf das therapeutische Management haben. Diese Unterscheidung ist für den klinischen Alltag wichtig, da die bisher gebräuchlichen Outcome-Phänotypen (transient, persistent und late-onset wheeze) häufig erst im längeren Verlauf festgelegt werden können. Letztere bleiben besonders für epidemiologische Studien wichtig.

Die Bezeichnung Asthma bronchiale bronchiale sollte im Vorschulalter eher zurückhaltend gebraucht werden, entspricht aber in etwa dem Begriff «frühkindliches Asthma bronchiale». Das klassische Asthma

bronchiale ist definiert als eine chronische Entzündung der Atemwege mit bronchialer Übererregbarkeit und konsekutiver variabler und reversibler Atemwegobstruktion. Diese Diagnose kann streng genommen erst bei grösseren Kindern, bei welchen obgenannte Kriterien gemessen werden können, gestellt werden.

Phänotyp A: episodische viral induzierte obstruktive Bronchitis (episodic viral wheeze)

Der Begriff «episodische viral induzierte obstruktive Bronchitis» beschreibt Kinder, welche explizit im Rahmen von viralen Infekten obstruktive Atemprobleme zeigen. Ein erhöhtes

Risiko zeigen Kinder nach Frühgeburtlichkeit und mit Tabakrauchexposition. Zwischen den Episoden zeigen diese Kinder keine Symptome, keine Einschränkungen der körperlichen Leistungsfähigkeit oder Schlafstörungen, und in der Regel auch keine Hinweise für eine bronchiale Übererregbarkeit oder entzündliche Veränderungen der Atemwege. Diese Gruppe macht den grössten Teil der Kleinkinder mit obstruktiven Atemproblemen aus und zeigt meist keine Progression in ein chronisches Asthma bronchiale.

Phänotyp B: (frühkindliches) Asthma bronchiale (multiple-trigger wheeze)

Im Gegensatz dazu ist das «frühkindliche Asthma bronchiale» durch das Vorkommen einer obstruktiven Atmung auch zwischen (interkurrenten) Infektepisoden definiert. Auslösend können hierbei, neben viralen Infekten, verschiedenste Trigger, wie zum Beispiel Anstrengung, Weinen, Lachen, feuchte oder kalte Luft, Passivrauchexposition, Allergenexposition oder Luftverschmutzung sein, insbesondere bei Vorliegen der obgenannten Risikofaktoren. Bei diesem Typus zeigt sich, vor allem bei Vorliegen einer atopischen Diathese, ein erhöhtes Risiko einer Symptompersistenz (Abb. 8: Risikofaktoren für Persistenz).

- Hauptkriterien
 - ≥ 3 Episoden mit obstruktiver Atmung in den letzten drei Monaten
 - Hospitalisation wegen Obstruktion der unteren Atemwege
 - ein oder beide Elternteile mit Asthma bronchiale
 - atopische Dermatitis
 - Nebenkriterien
 - Rhinorrhoe (ohne Infekt)
 - pfeifende Atmung (ohne Infekt)
 - Blut-Eosinophilie (≥ 5%)
 - männliches Geschlecht
- Frey, Barben adapted from Castro-Rodriguez, Martinez et al. AJRCCM 2000; 162: 1403-1408

Abb. 8: Risikofaktoren für Persistenz

Im internationalen Gebrauch wird der Begriff Asthma bronchiale im Vorschulalter nicht empfohlen, da wir den Kleinkindern nicht die Diagnose des Asthma bronchiale des Schulalters, mit den verbundenen Ängsten der Eltern, geben wollen. Das macht Sinn, da insbesondere im Vorschulalter die verschiedenen Phänotypen wechseln können und eine Langzeitprognose nicht sinnvoll ist. Die ERS hat den Begriff «multiple-trigger wheeze» vorgeschlagen, die SGPP findet jedoch, dass dieser Begriff im Deutschen schlecht verständlich ist. Rein phänomenologisch entspricht dieser Begriff dem Asthma bronchiale. Wichtig ist das Bewusstsein, dass dies im Vorschulalter nicht unbedingt eine Lanzeitpersistenz beinhaltet.

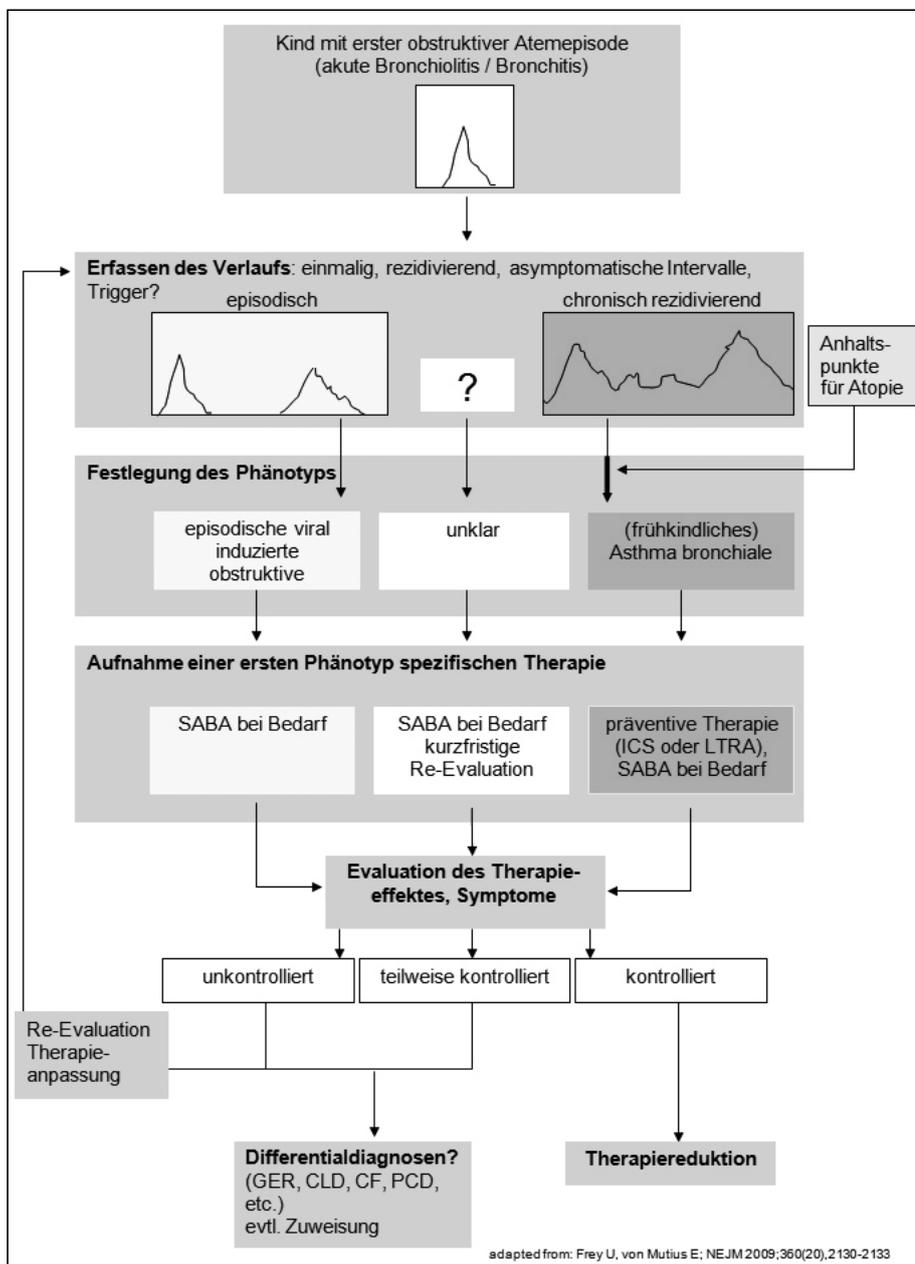


Abb. 7: Abklärungsschema⁷⁾

*Permission NEJM noch hängig!

Unklare und wechselnde Formen

Teilweise ist eine klare Zuteilung in die eine oder andere Gruppe schwierig, gemäss Verlauf der Symptomatik sollte die Phänotyp-Zuteilung jeweils kritisch hinterfragt werden. Es kann auch ein Wechsel der Gruppe bei Auftreten von neuen oder Änderung der Symptome erfolgen⁸⁾. Der Begriff «intermittent wheeze» wird in der Literatur häufig gefunden, ist aber relativ schlecht und variabel definiert. Entsprechend ist es schwierig, diese Gruppe therapeutisch klar einzuordnen und die Erfahrung des Klinikers spielt hier eine grosse Rolle. Sicher wichtig sind die Beurteilung des Leidensdruckes, die Langzeitbeobachtung des Patienten und ein kritisches Hinterfragen der Wirksamkeit der Therapieversuche (Abb. 9: Zeitliche Entwicklung obstruktiver Atemwegserkrankungen).

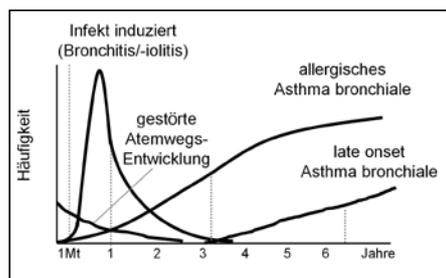


Abb. 9: Zeitliche Entwicklung obstruktiver Atemwegserkrankungen

Bronchiolitis im ersten Lebensjahr

Unter dem Begriff «Bronchiolitis» versteht man eine erste schwere obstruktive Episode mit Atemnotsyndrom nach oberem Atemwegsinfekt, die meist mit dem typischen Knisterrasseln, Tachydyspnoe, Überblähung und/oder Wheezing einhergeht, und ursächlich auf eine respiratorische Virusinfektion (z. B. RSV) zurückzuführen ist. Bei verschiedenen Cochrane-Reviews gilt das Wheezing als Einschlusskriterium. Typischerweise sind

dabei die kleinsten Atemwege mitbetroffen. Die Therapie ist in dieser Akutphase meist nur symptomatisch. Für die Therapie der akuten Bronchiolitis im ersten Lebensjahr wurden kürzlich separate Schweizerische Richtlinien publiziert⁹⁾.

Asthma-Schweregrad versus Asthma-Kontrolle

Grundlage der aktuellen Therapieempfehlungen stellt die «Asthma-Kontrolle» dar³⁾ (Abb. 10: Asthma-Kontrolle). Dies im Gegensatz zu früheren Empfehlungen, welche vor allem auf dem Schweregrad der Symptome basierten. Die Therapieanpassungen geschehen weiterhin in einem Stufenschema mit Stufenerhöhung bei ungenügender und Stufenreduktion bei guter Asthma-Kontrolle (Abb. 11: Therapieanpassung gemäss Asthma-Kontrolle). Dies bedingt das regelmässige, vor allem klinische, Monitoring der Symptome, damit die Therapie angepasst werden kann und möglichst wenige Medikamente gebraucht werden müssen. Des Weiteren haben neue Studien gezeigt, dass ICS zwar die Symptome gut kontrollieren, jedoch, entgegen früheren Erwartungen, die mögliche Entwicklung oder Persistenz eines Asthma bronchiale nicht verhindern können (kein «disease modifying effect»). Damit muss die optimale Therapie im Verlauf immer wieder hinterfragt werden. Bei stabiler Asthma-Kontrolle (sicherlich über 3 Monate) sollte immer eine Dosisreduktion, respektive auch ein Absetzen einer Dauertherapie vorgenommen werden. Je nach klinischem Verlauf gibt es Kinder, die eine längerdauernde vorbeugende Therapie brauchen. Nach einer akuten Exazerbation sollte die Therapie jeweils kritisch hinterfragt werden. Eine Stufenerhöhung ist jedoch nicht in jedem Fall notwendig. Eine Anpassung der Behandlung ist vor allem von der Sym-

ptomenkontrolle vor dem akuten Ereignis abhängig. Bei stabiler Asthmakontrolle vor der Exazerbation und klar erulierbarem Triggerfaktor kann unter Umständen auf eine Stufenerhöhung verzichtet werden.

Therapieempfehlungen

Therapieempfehlungen für das Asthma bronchiale des Schulalters

Die Therapieempfehlungen für das Schulalter orientieren sich grösstenteils an den Empfehlungen der SAPP 2004, jedoch angelehnt an die GINA-Guidelines³⁾. Gemäss Symptomatik kommt ein Stufenplan (Abb. 12: Stufenplan Asthma bronchiale Schulalter), gemäss welchem die Therapie bis zur Erreichung der Kontrolle angepasst wird, zum Einsatz. Im Vergleich mit den letzten Richtlinien erfolgt eine Reduktion der ICS-Dosen. Auch werden die LTRA neu in zweiter Wahl als Monotherapie schon auf Stufe 2 eingesetzt. LTRA haben gegenüber ICS ein deutlich vermindertes Wirkungsspektrum und sind in grossen Kollektiven im direkten Vergleich mit ICS klar weniger effizient. Hier zeigen sich jedoch teilweise sehr grosse interindividuelle Unterschiede¹⁰⁾. Auf Grund klinischer, lungenfunktioneller und laborchemischer Parameter kann ein besseres Ansprechen auf ICS oder LTRA abgeschätzt und somit eine Phänotyp-spezifische Behandlung erreicht werden. So zeigen erste Studien, dass Patienten mit erhöhten exhalierten NO-Werten, Eosinophilie, erhöhtem IgE und eingeschränkter Lungenfunktionsprüfung, insbesondere bei gutem Ansprechen und erhöhtem Bedarf an SABA, eher ein Ansprechen auf ICS zeigen. Im Gegensatz dazu ist bei jüngeren Kindern (< 10 Jahre) mit kürzerer Anamnese eher ein gutes Ansprechen auf LTRA zu erwarten. Als Medikament der 2. Wahl können orale LTRA auch bei ausgeprägter Kooperationsproble-

Eigenschaften Definition	kontrolliertes Asthma (alle der genannten Kriterien)	partiell kontrolliertes Asthma (jedes der folgenden Kriterien)	unkontrolliertes Asthma
Symptome während des Tages	keine / ≤ 2x / Woche (kurze Dauer, gutes Ansprechen auf SABA)	> 2x / Woche (kurze Dauer, gutes Ansprechen auf SABA)	> 3 der Kriterien des partiell kontrollierten Asthmas pro Woche
Einschränkung der körperlichen Aktivität	keine	jegliche Einschränkung	
nächtliche Symptome, nächtliches Erwachen	keine	jegliche Einschränkung	
Bedarf an „Reliever“ (SABA)	keine (2x / Woche)	> 2x / Woche	
Lungenfunktion (PEF oder FEV ₁) (ab Schulalter)	im Normbereich	< 80% des Sollwertes oder des persönlichen Bestwertes	
Exazerbationen	keine	eine oder mehr pro Jahr	

Abb. 10: Asthma-Kontrolle

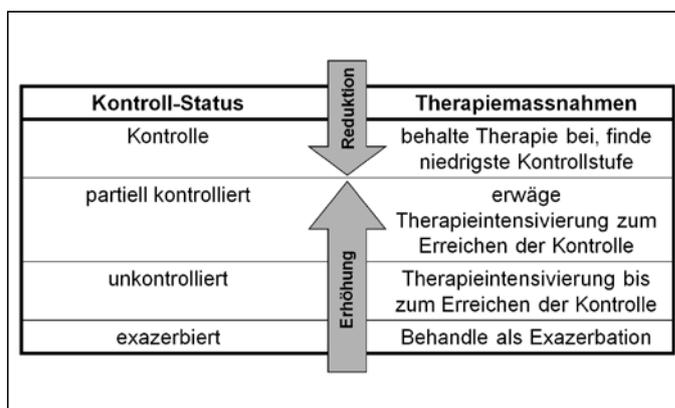


Abb. 11: Therapieanpassung gemäss Asthma-Kontrolle

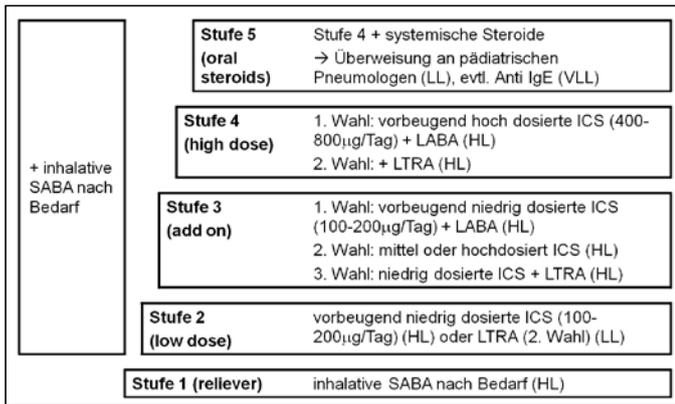


Abb. 12: Stufenplan Asthma bronchiale Schulalter

- **SABA ad inhalationem**
 - Salbutamol DA à 100mcg: < 6 Jahre: bis 6 Hübe
> 6 Jahre: bis 12 Hübe
 - oder Salbutamol Inhalationslösung: 5'000µg in 4ml NaCl 0.9%
 - Wiederholung nach 20 Minuten oder bei Bedarf
- **systemische Steroide**
 - Prednison (oder Aequivalent) 1-2mg / kg
- **zusätzliche Inhalation mit Ipratropiumbromid**
 - Ipratropiumbromid DA à 20mcg: < 6 Jahre: bis 4 Hübe
> 6 Jahre: bis 8 Hübe
 - vor allem in Frühphase synergistischer Effekt mit Salbutamol

Abb. 13: Asthmaanfall – Akut-Therapie

matik bei der Inhalationstherapie oder bei schwerer Steroidangst als Basistherapie in Erwägung gezogen werden. Die im Rahmen der globalen Guidelines teilweise eingesetzten Retard-Theophylline haben bei uns kaum eine Bedeutung. Bei schweren, auch unter optimaler Therapie nicht kontrollierten Symptomen, kann eine Therapie mit Anti-IgE ab dem 12. Lebensjahr, gemäss fachärztlicher Beurteilung, zum Einsatz kommen. Inhalative SABA werden auf allen Stufen zusätzlich nach Bedarf bei obstruktiven Symptomen eingesetzt und stellen damit den Grundpfeiler der Akuttherapie dar.

Akut-Therapie des schweren Asthmaanfalles im Schulalter

In der Akut-Therapie stehen die schnelle Behebung der Hypoxämie und damit die Sicherstellung einer genügenden Sauerstoffversorgung im Vordergrund (Abb. 13: Asthmaanfall – Akut-Therapie). Klinische Zeichen einer schweren Asthmaexazerbation sind pfeifende Atmung (Wheezing), sternale, intercostale und juguläre Einziehungen, Einsatz der akzessorischen Atemmuskeln und das Vorliegen einer Sprechdyspnoe (Abb. 14: Asthmaanfall – Schweregrad). Eine Sauerstoffgabe ist da-

bei immer sinnvoll. Die weitere Therapie zielt auf die schnelle Behebung der Atemwegsobstruktion. Der Erfolg ist grösser, je schneller und gezielter therapeutische Massnahmen erfolgen. Bei ungenügendem Ansprechen sollte die Therapie deshalb zügig intensiviert werden. Im Vordergrund stehen SABA; diese sollten vor allem in der Frühphase genügend hoch dosiert und wiederholt angewendet werden. Systemische Steroide zeigen eine gute Wirkung. Bei ungenügendem Ansprechen zeigt eine kombinierte Inhalation von SABA mit Ipratropiumbromid einen synergistischen Effekt. Bei fehlender Besserung unter diesen Massnahmen sollte eine notfallmässige Einweisung erfolgen.

Therapieempfehlungen für das Vorschulalter (<5 Jahre)^{4), 11)}

Hier ist festzuhalten, dass es im Vorschulalter weiterhin für keine Therapie hochgradige Evidenz gibt. Die Empfehlungen für das Vorschulalter beruhen meist auf nicht-randomisierten Anwendungen und Beobachtungen, sowie auf Expertenmeinungen. Für die Therapiefestlegung ist eine gründliche Anamnese mit dem Ziel der Festlegung des Phänotypen wichtig.

Weiterführende Abklärungen sollten nur im Hinblick auf differentialdiagnostische Fragestellungen durchgeführt werden. Die obgenannte Unterteilung in «episodische viral induzierte obstruktive Bronchitis» und «frühkindliches Asthma bronchiale» ist wichtig; jedoch teilweise auch schwierig; da die beiden Phänotypen therapeutisch unterschiedlich angegangen werden. Als Grundsatz ist festzuhalten, dass die meisten Kinder mit obstruktiven Episoden im Rahmen von viralen Infekten kein chronisch persistierendes Asthma entwickeln. Des Weiteren besteht momentan keine Therapie, die bei den gefährdeten Kindern eine Progression in ein Asthma bronchiale verhindern kann.

A) Phänotyp-spezifische Behandlung der episodischen viral induzierten obstruktiven Bronchitis (<5 Jahre)

Obwohl dieser Phänotyp im Schulalter auch vorkommen kann, sind die viral induzierten obstruktiven Bronchitiden vor allem häufig im Vorschulalter. In dieser Gruppe steht die symptomatische Therapie während der akuten Episode im Vordergrund (Abb. 15: Akut-Therapie der

Kriterium	leicht	mittel	schwer
Bewusstsein	normal	normal	agitiert, verwirrt, schläfrig
Atemnot	keine – normale Artikulation	mässig – Sprechen in Teilsätzen	Sprechdyspnoe
Atemhilfsmuskulatur	keine bis wenig, leichte Einziehungen	wenig bis mittel, intercostale und suprasternale Einziehungen	stark, evtl. Erschöpfung, schwere Einziehungen
O2-Sättigung	>95%	90-95%	<90%
Atemgeräusch	endexpiratorisches Pfeifen	in- und expiratorisches Pfeifen	abgeschwächt oder nicht hörbar, silent chest

Abb. 14: Asthmaanfall – Schweregrad

- Therapie nur während Episoden
- klinisches Ansprechen teilweise sehr individuell
 - Stop bei fehlendem Ansprechen
- inhalative SABA nach Bedarf erste Wahl (LL)
 - orale und iv SABA nur in Ausnahmefällen (Nebenwirkungen) (LL)
 - evtl. Kombination mit Ipratropiumbromid bei schweren obstruktiven Episoden (LL), Synergismus
- evtl. LTRA nach Bedarf bei Beginn der Symptome (LL)
- Reserve bei schweren hospitalisationsbedürftigen Exazerbationen: Systemische CS (LL), in der Praxis nicht empfohlen
- hochdosierte ICS schwacher Effekt, nicht empfohlen (LL)
- LABA → keine Daten vorhanden

ERS Task Force, ERJ 2008,32(4):1096-1110, adapted

Abb. 15: Akut-Therapie der episodischen viral induzierten obstruktiven Bronchitis im Vorschulalter

- wiederholte virale Episoden
- hoher Leidensdruck
- Versuch vorbeugende Therapie mit LTRA für 4-6 Wochen (Montelukast 4 mg/d)
- bei Vorliegen zusätzlicher Atopie-assoziiierter Faktoren Erwägung Therapie mit ICS (100-200µg/d)
- Re-Evaluation, Dosisreduktion oder Absetzen spätestens nach 3 Monaten

ERS Task Force, ERJ 2008,32(4): 1096-1110

Abb. 16: Vorbeugende Therapien bei wiederholten viral induzierten obstruktiven Bronchitiden

episodischen viral induzierten obstruktiven Bronchitis im Vorschulalter). Primäre Therapeutika während der akuten Episode einer obstruktiven Bronchitis sind die inhalativen SABA, welche gemäss Symptomatik mehrfach täglich angewendet werden können. Die enterale Gabe von SABA zeigt keine bessere Wirkung und wird auf Grund der vermehrten Nebenwirkungen nicht empfohlen. Bezüglich der LTRA gibt es Hinweise, dass diese einen positiven Effekt zeigen können, jedoch ist das Ansprechen individuell sehr unterschiedlich. Wird ein Therapieversuch vorgenommen, sollte der Effekt kritisch geprüft werden. ICS als Therapie der akuten Episode zeigen keinen relevanten Effekt und werden nicht empfohlen¹²⁾. Die Evidenz für systemische Steroide ist gering und diese werden ebenfalls nicht empfohlen. Bei schweren, hospitalisationsbedürftigen Episoden können systemische Steroide als Akut-Therapie («rescue-therapy») zum Einsatz kommen¹³⁾. LABA sind unter 4 Jahren nicht zugelassen.

Bei Kleinkindern mit gehäuften viral induzierten obstruktiven Bronchitiden und hohem Leidensdruck kann eine vorbeugende Therapie (Abb. 16: *Vorbeugende Therapien bei wiederholten viral induzierten obstruktiven Bronchitiden*) mit LTRA über einen Zeitraum von 4-8 Wochen versucht werden. Alternativ, vor allem bei Vorliegen zusätzlicher Atopie-assoziiierter Faktoren, ist eine vorbeugende Therapie mit ICS zu erwägen. Sowohl beim Einsatz von LTRA als auch von ICS empfiehlt sich eine Re-Evaluation und versuchsweise Dosisreduktion oder Absetzen der Therapie spätestens nach drei Monaten. Bei Säuglingen ist der Einsatz von ICS sehr restriktiv zu handhaben.

B) Phänotyp-spezifische Therapie des frühkindlichen Asthma bronchiale (< 5 Jahre)

In der Gruppe der Kinder unter 5 Jahren mit frühkindlichem Asthma bronchiale, welche auch zwischen Infektepisoden Symptome aufweisen, ist die Therapie grundsätzlich ähnlich der Asthma-Therapie im Schulalter. Ziel ist auch hier die Symptomen-Kontrolle, welche mittels Therapieanpassung innerhalb eines Stufenplanes erreicht werden sollte (Abb. 17: *Therapie des frühkindlichen Asthma bronchiale*). Die Unterschiede bezüglich der Therapieempfehlungen im Schulalter beziehen sich vor allem auf das Auslassen der add-on Therapie mit LABA, dies aufgrund fehlender Zulassung unter 4 Jahren bei praktisch fehlenden Studienresultaten. Analog der Therapieempfehlungen für das Schulalter soll mittels Anpassung der Therapieintensität eine Symptomen-Kontrolle bei möglichst geringem Medikamentenbedarf erreicht werden. Bei nur gelegentlicher Symptomatik kommen lediglich inhalative SABA zum Einsatz. Bei ungenügender Wirkung wird die Therapiestufe erhöht bis die Symptomen-Kontrolle erreicht ist. Bei ungenügender Wirkung empfehlen wir, vor der Aufnahme einer Therapie auf Stufe 3, eine Zuweisung zur fachärztlichen Beurteilung, insbesondere um eine Verschreibung möglichst geringer ICS-Dosen zu erreichen. Auf jeder Stufe behalten die inhalativen SABA als «reliever» ihren Stellenwert.

Weitere therapeutisch wichtige Faktoren

Das Vorhandensein rezidivierender Symptome oder einer chronischen Erkrankung hat teilweise schwerwiegende Auswirkungen auf die psychosoziale Entwicklung (Schlafproblematik, Schulabsenzen, familiäre Probleme etc.). Dies sollte in der Beratung

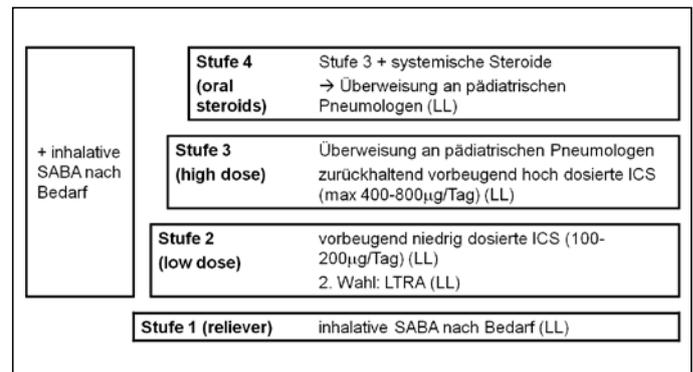


Abb. 17: Therapie des frühkindlichen Asthma bronchiale

angesprochen und bei den Therapieempfehlungen berücksichtigt werden. Bei zusätzlicher Adipositasproblematik ist eine Gewichtsreduktion anzustreben.

Umgebungsfaktoren und Allergen-Prävention¹⁴⁾

Mittlerweile gibt es hohe Evidenz, dass Passivrauchen einen negativen Einfluss auf die pulmonale Situation ausübt und deshalb eine Nikotinexposition umgangen werden sollte. Die empfohlenen Impfungen sollten auch bei hohem Atopierisiko normal durchgeführt werden, es konnte keine Zunahme der Asthmaentwicklung in diesem Zusammenhang gezeigt werden. Bezüglich Allergen-Prävention sind vor allem sekundäre Präventionsmassnahmen beim Vorliegen einer klinisch relevanten Sensibilisierung sinnvoll. Diese sollen pragmatisch und symptomorientiert erfolgen. In Bezug auf eine primäre Allergen-Prävention zur Verhinderung einer Sensibilisierung sind die aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisse bisher nicht konklusiv.

Spezifische Immuntherapie

Aufgrund der aktuellen Datenlage hat die allergen-spezifische Immuntherapie bei gewissen Formen des Asthmas einen günstigen Effekt hinsichtlich Reduktion der respiratorischen Symptome, des Asthma-Medikamentenverbrauchs sowie der bronchialen Hyperreaktivität. Profitieren können Kinder mit Sensibilisierung auf eines oder wenige Allergene, welche für das Auftreten der Asthmasymptome auch nachweislich verantwortlich sind. Bei ungenügendem Ansprechen oder Nebenwirkungen auf die medikamentöse Asthmatherapie trotz Allergenvermeidung oder Wunsch nach Absetzen der Pharmakotherapie kann eine Immuntherapie durchgeführt werden. Essentiell für deren Wirksamkeit ist neben

der Auswahl des geeigneten Patienten die Anwendung des richtigen Extraktes und Therapieprotokolls, weshalb die Indikation zur Immuntherapie durch den Spezialisten erfolgen soll. Bisher stellt die subkutane Immuntherapie die Methode der Wahl dar. Die sublinguale Form der Immuntherapie (SLIT) ist zwar patientenfreundlich und hat ein gutes Sicherheitsprofil, die bisherigen Daten sind aber noch nicht ausreichend zur Indikation der SLIT bei Asthma.

Neben der allergen-spezifischen Wirkung hat die subkutane Immuntherapie das Potential, den Verlauf der Allergie günstig zu beeinflussen. Damit sind Kinder eine wichtige Zielgruppe für eine frühe Immuntherapie. Wegen notwendiger Kooperation soll sie aber erst nach dem 5. Lebensjahr begonnen werden.

Anti-IgE

Anti-IgE sind zurzeit nur bei schwersten, sonst nicht behandelbaren Asthmaformen in Erwägung zu ziehen und können nur durch den Spezialisten indiziert werden.

Inhalationstechnik

Prinzipiell ist, um eine schnelle Wirkung bei minimaler systemischer Nebenwirkung zu erreichen, die inhalative Medikamentengabe einer enteralen Applikation vorzuziehen. Die Wirkung der Inhalation ist abhängig von technischen (Inhalationsgerät, Inhalationslösung, Inhalation mittels Maske oder Mundstück, Verwendung von Vorschaltkammern) und patientenabhängigen (Atemmuster, Kooperation, Alter, Art der Erkrankung) Faktoren. Der Wahl des optimalen Inhalationsdevices und der korrekten Instruktion kommen somit grosse Wichtigkeit zu. Die Inhalationstechnik kann durch gute Schulung und Abgabe von Instruktionmaterialien verbessert werden. Bei fehlendem oder ungenügendem Therapieansprechen empfehlen wir die Überprüfung der Inhalationstechnik. Zur Verhinderung von, vor allem lokalen, Nebenwirkungen sollte immer auch die Mundpflege nach der Inhalation mit ICS instruiert werden. Kinder unter einer Dauerinhalationstherapie mit ICS benötigen eine regelmässige Kontrolle des Wachstums um allfällige Nebenwirkungen diesbezüglich frühzeitig erfassen zu können (Abb. 18 & 19: ICS – Äquivalenzdosen³⁾, Medikamente Schweiz¹⁵⁾).

Dosieraerosole

Die Inhalation mit Dosieraerosolen, immer in Kombination mit einer passenden und

Generischer Name	Produktname	tiefe Dosis (µg/Tag)	mittlere Dosis (µg/Tag)	hohe Dosis (µg/Tag)
Fluticasone propionate	Axotide®	100-200	>200-500	>500
Budesonide	Pulmicort®, Miflonide®	100-200	>200-400	>400
Ciclesonide	Alvesco®	80-160	>160-320	>320
Mometasone furoate	Asmanex®	100-200	>200-400	>400

Abb. 18: ICS – Äquivalenzdosen³⁾, Medikamente Schweiz¹⁵⁾

kurz-wirksame β 2-Mimetika (SABA)			
Salbutamol	Ventolin®	ab Geburt	
	Ecovent®	ab Geburt	
	Salamol®	ab 6 Jahren	
Terbutalin	Bricanyl®	ab Geburt	kein Dosieraerosol
lang-wirksame β 2-Mimetika (LABA)			
Formoterol	Oxis®	ab 6 Jahren	kein Dosieraerosol
	Foradil®	ab 12 Jahren	
Salmeterol	Serevent®	ab 4 Jahren	
inhalative Corticosteroide (ICS)			
Budesonid	Pulmicort®	ab Geburt	
Fluticason	Axotide®	ab 1 Jahr	
Ciclesonid	Alvesco®	ab 6 Jahren	
Kombinationspräparate (LABA/ICS)			
Formoterol / Budesonid	Symbicort®	ab 6 Jahren	nur Turbuhaler
Formoterol / Budesonid	Vannair®	ab 6 Jahren	
Salmeterol / Fluticason	Seretide®	ab 4 Jahren	
Parasympatholytika			
Ipratropiumbromid	Atrovent®	ab 6 Jahren, unter 6 Jahren unter ärztlicher Aufsicht	
Leukotrienrezeptorantagonisten (LTRA)			
Montelukast	Singulair®	ab 6 Monaten	

Abb. 19: Medikamente Schweiz¹⁵⁾

altersgerechten Vorschaltkammer, stellt heute die Therapie der Wahl dar. Die Inhalation mit Dosieraerosolen ist bezüglich Therapieerfolg im Vergleich mit Kompressionsverneblern meist gleichwertig. Bei der Inhalation mit Masken müssen diese dicht aufliegen. Sobald möglich ist eine Inhalation mit Mundstück anzustreben, damit der erhebliche Wirkstoffverlust durch eine Deposition im Nasenrachenraum umgangen werden kann. Dies kann ab 2 Jahren versucht werden. Werden mehrere Stösse inhaliert, sollten diese einzeln in die Vorschaltkammer gegeben werden und möglichst sofort mit der Inhalation begonnen werden. Bei Kleinkindern jeweils 5 bis 10 Atemzüge, falls möglich mit anschliessender Atempause für 5 bis 10 Sekunden. Die Lungendeposi-

tion ist des Weiteren in erheblichem Masse abhängig vom Atemmuster; vor allem bei weinenden Kindern ist die Deposition sehr schlecht.

Bei Kunststoffvorschaltkammern sollte die elektrostatische Ladung, und damit ein Wirkstoffverlust, durch korrekte Pflege mit normalem Abwaschmittel ohne anschliessendes Ausspülen oder Abtrocknen vermindert werden.

Kompressionsvernebler

Der Vorteil der Kompressionsvernebler besteht in der grossen verfügbaren Medikamentenpalette und der Möglichkeit relativ hohe Aerosolkonzentrationen über längere Zeit erreichen zu können. Jedoch konnte in letzter Zeit gezeigt werden, dass Dosieraer-

rosale auch in Akutsituationen effektiver sind. Bei Kompressionsverneblern nachteilig sind sicherlich deren Grösse, die Abhängigkeit von einer Stromquelle, der grosse Medikamentenverlust und die lange Dauer der Inhalation.

Pulverinhalatoren

Pulverinhalatoren setzen einen minimalen inspiratorischen Flow und eine gute Kooperation voraus. Bei der Verschreibung muss festgestellt werden, ob der Gerätespezifische minimale inspiratorische Flow erreicht wird. Sie werden vorwiegend bei der Langzeittherapie ab dem Schulalter eingesetzt und zeigen bei korrekter Anwendung eine gute Lungendeposition. Für die Notfalltherapie eignen sie sich nicht, da bei Vorliegen einer akuten Obstruktion meist kein genügender Flow mehr erreicht werden kann.

Referenzen

1. SAPP. Empfehlungen zur Behandlung von obstruktiven Atemwegserkrankungen im Säuglings- und Kindesalter. *Paediatrica* 2004;15(1):13–28.
2. GRADE-Working-Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations; 10.1136/bmj.328.7454.1490. *BMJ* 2004; 328(7454):1490.
3. GINA. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. <http://www.ginasthma.com> 2007.
4. Brand PLP, Baraldi E, Bisgaard H, Boner AL, Castro-Rodriguez JA, Custovic A, et al. Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach; 10.1183/09031936.00002108. *Eur Respir J* 2008; 32(4):1096–1110.
5. L. B. Bacharier AB, K.-H. Carlsen, P. A. Eigenmann, T. Frischer, M. Götz, P. J. Helms, J. Hunt, A. Liu, N. Papadopoulos, T. Platts-Mills, P. Pohunek, F. E. R. Simons, E. Valovirta, U. Wahn, J. Wildhaber. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report. *Allergy*, 2008: 5–34.
6. Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD. A Clinical Index to Define Risk of Asthma in Young Children with Recurrent Wheezing. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000;162(4):1403–1406.
7. Frey U, von Mutius E. The Challenge of Managing Wheezing in Infants; 10.1056/NEJMe0902242. *N Engl J Med* 2009; 360(20): 2130–2133.
8. Frey U, von Mutius E. The Challenge of Managing Wheezing Infants. *NEJM*, 2009.
9. Barben J, SAPP. Behandlung der akuten Bronchiolitis im Säuglingsalter. *Paediatrica* 2004;14(6):18–21.
10. Szeffler SJ, Phillips BR, Martinez FD, Chinchilli VM, Lemanske J, Robert F., Strunk RC, et al. Characterization of within-subject responses to fluticasone and montelukast in childhood asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2005;115(2): 233–242.
11. GINA. GINA Pediatric Asthma Guidelines in Children 5 Years and Younger. www.ginasthma.com 2009;in press.
12. Ducharme FM, Lemire C, Noya FJ, Davis MG, Alos N, Leblond H, et al. Preemptive Use of High-Dose Fluticasone for Virus-Induced Wheezing in Young Children. *NEJM* 2009; 360(4): 339–353.
13. Panickar JR, Lakhanpaul M, Lambert PC, Kenia P, Stephenson T, Smyth A, et al. Oral Prednisone for Preschool Children with Acute Virus-Induced Wheezing. *NEJM* 2009; 360(4): 329–338.
14. Eigenmann PA, Lauener R, PIA-CH. Pädiatrische Allergie-Diagnostik. *Paediatrica* 2004;15(1): 31.
15. Documed. Arzneimittelkompendium der Schweiz. www.documed.ch 2009.

Korrespondenzadresse

Dr. med. Stefan Roth
Abteilung pädiatrische Pneumologie
Universitätsklinik für Kinderheilkunde
Inselspital
3010 Bern
stefan.roth@insel.ch