

¹ Universitäts-Kinderspital beider Basel, Basel² Ostschweizer Kinderspital, St. GallenUrs Frey¹, Jürg Barben^{1,2}, Jürg Hammer¹

Obstruktive Atemwegserkrankungen im Kindesalter

Obstruktive Atemwegserkrankungen bei Kindern zeigen sich je nach Alter in verschiedener phenotypischer Ausprägung. Bei Säuglingen und Vorschulkindern treten diese Erkrankungen häufig während viral induzierten Episoden auf und werden oft als obstruktive Bronchitis bezeichnet. Sie sind häufig transient. Jedoch etwa 10 % aller Kinder entwickeln eine chronische Form von rezidivierenden obstruktiven Symptomen, die durch eine Vielzahl von Auslösern wie Viren, Luftschadstoffen oder Allergene ausgelöst werden. Diese Form wird häufig als Asthma bronchiale bezeichnet und ist therapeutisch anders anzugehen als die gewöhnliche obstruktive Bronchitis. Hier ist vor allem die vorbeugende antientzündliche inhalative Therapie in Kombination mit einer atemwegserweiternden Therapie im Vordergrund. Bei obstruktiven Bronchitiden, die vorwiegend während viralen Episoden auftreten werden dagegen meist nur Bronchodilatoren nach Bedarf eingesetzt. Die aktuelle Review zeigt auf, wie diese verschiedenen Erkrankungen unterschieden werden können und wie sie gemäß nationalen und internationalen Richtlinien phenotyp-spezifisch behandelt werden sollten.

Einleitung

Asthma bronchiale und rezidivierende, obstruktive Bronchitiden gehören zu den häufigsten Erkrankungen im Kindesalter (ca. 8–10 %). Die Behandlung dieser Erkrankungen hat sich in den letzten 10 Jahren stark verändert [1–4]. Gemäß den schweizerischen Empfehlungen zur Behandlung von Asthma bronchiale und obstruktiven Atemwegserkrankungen im Kindesalter werden die Medikamente der Altersgruppe, dem Krankheitsverlauf und dem Phänotyp angepasst [5–8]. Voraussetzung dafür ist eine genaue klinische Phänotypisierung dieser akuten und rezidivierenden obstruktiven Atemwegserkrankungen im Kindesalter.

Einteilung der obstruktiven Atemwegserkrankungen im Vorschulalter (Phänotypisierung)

Vor allem im Vorschulalter ist die Abgrenzung des Asthma bronchiale zur Virus induzierten obstruktiven Bronchitis bzw. akuten Bronchiolitis [5, 9,

10] oder zum alltäglichen erkältungsbedingten Husten ist oft schwierig und erst im Verlauf beurteilbar. Insbesondere bei kleinen Kindern gibt es keinen spezifischen Test, der Asthma eindeutig beweist bzw. eine Schweregradeinteilung ermöglichen würde [11, 12]. Die

klinische Beurteilung und die anamnestischen Angaben bieten für den Praktiker dennoch eine wichtige Hilfestellung, wobei insbesondere die Erfassung der Risikofaktoren, des Alters, der Schlüsselsymptome und des Krankheitsverlaufes im Vordergrund stehen. Obwohl jedes Kind einen individuellen Verlauf zeigen wird, können aufgrund dieser Parameter verschiedene Phänotypen der obstruktiven Atemwegserkrankungen eingegrenzt und die Therapie entsprechend initialisiert werden (Abb. 1). Tritt der erwünschte therapeutische Erfolg nicht ein muss aufgrund dieses Nicht-Ansprechens auf die Therapie die Situation neu evaluiert werden (Abb. 2) [13].

Aufgrund epidemiologischer Studien werden folgende Gruppen unterschieden:

Erstens: Die episodisch auftretenden, meist transienten Formen von obstruktiver, pfeifender Atmung („a) viral wheeze“, obstruktive Bronchitis). Sie treten bei 15–20 % aller Säuglinge und Kleinkinder unter 2 Jahren auf, und sind meist mit viralen Infekten assozii-

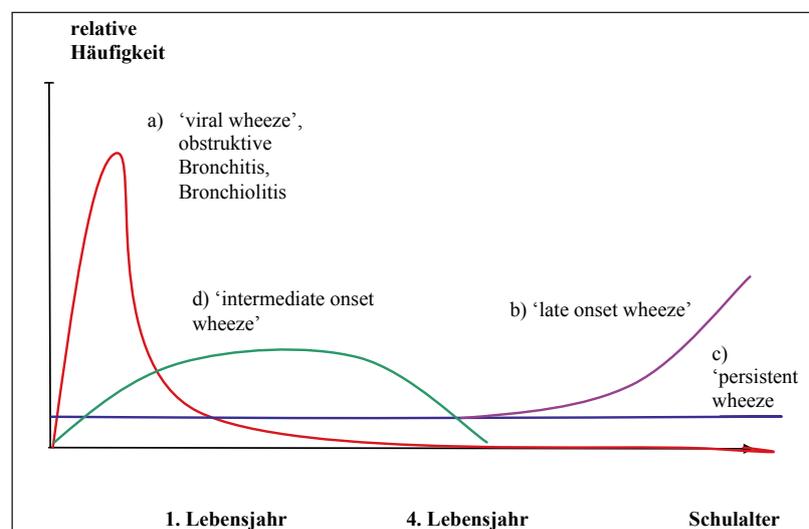


Abbildung 1 Wheezing im Vorschulalter

Schematische Darstellung der relativen Häufigkeit von verschiedenen Phänotypen von obstruktiven Atemwegserkrankungen in Abhängigkeit vom Alter. Mehrere größere epidemiologische Studien sind sich in dieser empirischen Einteilung einig.

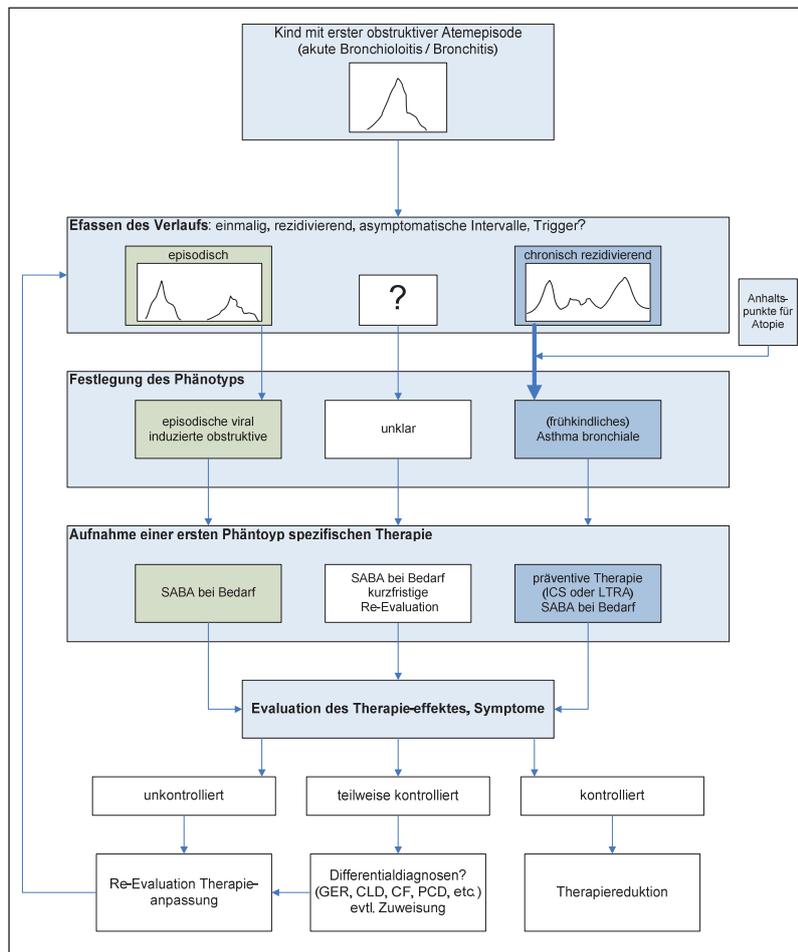


Abbildung 2 Schematische Darstellung des Entscheidungsbaum von obstruktiven Lungenerkrankungen für die tägliche Praxis.

iert. Bei diesen Formen gehören die Symptome pfeifende Atmung (= wheeze), Atemnot, Husten und pulmonale Überblähung zum klinischen Bild. Die pfeifende Atmung muss jedoch nicht immer vorhanden sein. Klassischerweise beginnt diese Erkrankung mit einem viralen Infekt der oberen Luftwege, mündet dann nach einigen Tagen in eine obstruktive Episode, welche sich innerhalb von 2 Wochen wieder ausheilt. In der interkurrenten Phase (zwischen den Infektexazerbationen) besteht keine persistierende Entzündung oder bronchiale Hyperreaktivität (BHR). Beim Säugling kann eine BHR jedoch nach gewissen Infekten (z. B. RSV) über Monate bestehen blei-

ben. Diese Erkrankungen treten meist transient auf, d. h. typischerweise im Vorschulalter, und verschwinden im Schulalter. Die Prävalenz dieser Episoden ist vorwiegend durch die Exposition mit Virusinfektionen geprägt (Geschwister, Krippe). Risikofaktoren, wie die prä- und postnatale Tabakexposition, Luftschadstoffbelastung, das männliche Geschlecht, Früh- und Mangelgeburtlichkeit prädestinieren zudem für häufigere Episoden. Diese Gruppe von Säuglingen spricht in der Regel schlecht auf eine präventive anti-entzündliche Therapie mit inhalativen Steroiden an [6, 14, 15]. Bei ehemaligen frühgeborenen Kindern ist die Datenlage immer noch ungenügend um klare

therapeutische Empfehlungen zu formulieren.

Die akute Bronchiolitis – eine Viruserkrankung (meist durch RSV ausgelöst) im Säuglingsalter – gehört im weitesten Sinne ebenso zur Gruppe der episodischen obstruktiven Atemwegserkrankungen. Die klinische Manifestation ist jedoch sehr speziell, da vor allem die peripheren Atemwege befallen sind. Sie ist charakterisiert durch entzündliche Veränderungen der Bronchiolen mit Schleimhautschwellung, vermehrtem Mukus, intraluminaler Zeldesquamation und Nekrose. In der Folge kommt es zur funktioneller Obstruktion sowie schwerer Überblähung, was zur typischen Klinik mit inspiratorischem Entfaltungsknistern (Knisterrasseln) und Tachypnoe führt. Systematische Metaanalysen kommen heute zum Schluss, dass weder inhalative noch orale anti-entzündliche Medikamente den natürlichen Verlauf der akuten Bronchiolitis beeinflussen, noch die Dauer einer Hospitalisation oder Sauerstoffgabe verkürzen [9, 10, 16, 17]. Zweitens: Weniger häufig sind wiederkehrende Formen („un-remitting“, „re-current“) die je nach Verlauf in verschiedene Untergruppen unterteilt werden. Bei ca. 2 – 5 % aller Kleinkinder treten rezidivierende obstruktive Episoden vor allem spät nach dem 4. Lebensjahr auf. („b) late onset wheeze“) und ca. 5 – 7 % aller Säuglinge zeigen persistierende Formen („c) persistent wheeze“) vom Säuglings- bis ins Schulalter. Je nach Verlauf werden diese Formen im deutschen Sprachraum als Asthma bronchiale bezeichnet. (Abb. 1). Vor allem die persistierenden und spät auftretenden Formen sind mit Atopie vergesellschaftet (Tab. 1). Interessanterweise stehen virale Auslöser bei allen Formen im Vordergrund, bei rezidivierenden Formen liegen jedoch meist zusätzlich andere (z. B. allergische) Trigger vor. Typischerweise haben diese Kinder auch interkurrente Symptome mit persistierender Entzün-

derung der Atemwege, auch zwischen den Episoden. Anamnestische Hinweise für interkurrente Symptome können Leistungseinschränkung, Trinkschwäche und Gedeihstörungen beim Kleinkind, persistierender Husten, nächtliche Symptome mit Schlafstörungen oder klinische Zeichen einer BHR (Husten, Dyspnoe oder wheezing bei unspezifischen Reizen (Kälte, Rauch und Schadstoffexposition etc.) im infektfreien Intervall sein. Gerade diese Kinder sprechen gut auf eine präventive Therapie mit inhalativen Steroiden an, wobei diese einzig die Symptome aber nicht die Langzeitprognose beeinflussen [18].

Drittens: Oft ist die klinische Zuteilung schwierig und es existieren Zwischenformen. Bei ca. 2–4 % der Kleinkinder treten die Symptome immer wieder in den ersten 2–4 Lebensjahren auf („d intermediate onset wheeze“) und verschwinden dann wieder. Oftmals kann bei einer einmaligen Konsultation aufgrund der Klinik und Risikofaktoren keine eindeutige Zuordnung zu den einzelnen Phänotypen getroffen werden und die Verlaufsbeurteilung durch den gleichen Arzt ist entscheidend. Die Phänotypisierung ist jedoch trotzdem von größter Bedeutung, da nicht alle Phänotypen auf eine vorbeugende, anti-inflammatorische aber auch eine Akut-Therapie gleichermaßen ansprechen. Mithilfe eines guten Monitorings des Krankheitsverlaufes, eine Beobachtung der Therapieadhärenz und des Ansprechens auf die Therapie kann der Arzt in einem schrittweisen, adaptiven Verfahren die optimale Betreuung und Therapie der Kinder gewährleisten (Abb. 2) [8, 13].

Ebenso ist die Erfassung des Alters für die Einteilung der verschiedenen Phänotypen wichtig. Während transiente, vor allem viral assoziierte, episodische obstruktive Atemwegserkrankungen häufig im ersten Lebensjahr auftreten, ist die relative Wahrscheinlichkeit größer, dass ein rezidivierender Verlauf, welcher bis ins Schulalter persistiert,

der Ausdruck eines exogen allergischen Asthma bronchiales ist. Das Gleiche gilt für Erkrankungen, die erst nach dem Säuglingsalter – meist nach dem 3. Lebensjahr – neu auftreten („late onset asthma“): Bei obstruktiven Atemwegserkrankungen, die im ersten Lebensmonat auftreten, ist immer eine angeborene Erkrankung in Erwägung zu ziehen.

Nur ein kleinerer Teil der Asthmaformen im Kindesalter sind allergischen Ursprungs; die häufigsten Auslöser sind vor allem virale Infekte. Anstrengung, Wetterwechsel, kalte trockene Luft, Tabakexposition, Luftschadstoffe und Stresssituationen können weitere Auslöser sein.

Diagnostik

Auch heute ist Asthma immer noch eine vorwiegend klinische Diagnose, die durch die Beobachtung des Verlaufs der Erkrankung erhärtet wird [12]. Bei Kindern mit chronischen Luftwegsproblemen mit Husten und pfeifenden Atemgeräuschen (Giemen) und/oder Atemnot ist ein Asthma in Erwägung zu ziehen; hingegen ist das alleinige Auftreten von Husten („cough variant asthma“) in den wenigsten Fällen Ausdruck eines Asthma bronchiale [12, 19, 20]. Leistungsverminderung kann bei Kindern ein erstes Zeichen von Asthma bronchiale sein. Sehr oft können Eltern Atemgeräusche wie Stridor, Wheezing, behinderte Nasenatmung oder Rausperhusten nicht recht auseinander halten, weshalb Videoaufnahmen zur Beurteilung sehr hilfreich sind [21, 22]. Bei älteren Kindern können zusätzliche diagnostische Mittel zur Diagnose eines Asthma bronchiales hinzugezogen werden:

Spirometrie/Bodyplethysmographie

Schwere klinische Verläufe sind häufig mit einer persistierenden schlechten Lungenfunktion vergesellschaftet. Die Durchführung einer Spirometrie zur

Dokumentation einer Luftwegsobstruktion bzw. der Luftwegsvariabilität (positive Broncholysereaktion = Anstieg des $FEV_1 \geq 12\%$ bzw. 200 ml) aber auch zur Abgrenzung anderer Lungenerkrankungen ist sinnvoll. Bei unklaren Fällen ist zur Beurteilung der gesamten Atemmechanik eine Bodyplethysmographie hilfreich, da bei Kindern die Obstruktion klinisch oft unterbewertet wird (z. B. bei pulmonaler Überblähung mit vorwiegender Hustenproblematik). Lungenfunktionen können – je nach Kooperation der Kinder – zuverlässig ab dem Alter von etwa 5–6 Jahren durchgeführt werden, ist jedoch bei jungen Kindern stark kooperationsabhängig. Die Messung der Lungenfunktion ist heute standardisiert, auch im Vorschul- und Säuglingsalter, in hochspezialisierten Zentren möglich. Sie wird jedoch klinisch nur bei wenigen sehr speziellen Fragestellungen oder in der Forschung eingesetzt. Die alleinige Erfassung von peak flow (PEF) oder FEV_1 für die Beurteilung des Schweregrades der Obstruktion kann täuschen. Schwere Asthmaexazerbationen können bei Kindern auch bei vorgängig normale FEV_1 -Werten beobachtet werden. Die Lungenfunktion muss immer im Kontext des klinischen Bildes interpretiert werden. Abklärungen in einem pädiatrischen Lungenfunktionslabor sind insbesondere bei unklarer Diagnose bzw. fehlendem Ansprechen auf eine Therapie angezeigt.

FeNO

Die Messung des fraktionierten Stickoxidgehaltes in der Ausatemluft (FeNO) ist eine neue nicht invasive Technik am Anfang der klinischen Anwendbarkeit für Kinder und Säuglinge [23]. FeNO ist bei allergisch entzündeten Luftwegen erhöht und nach Steroidgabe rasch regredient. Zur Diagnostik eines Asthma bronchiales ist ein erhöhter FeNO-Wert nicht beweisend. Dies gilt insbesondere bei Grenzwerten. Der Stellenwert für den Routineeinsatz ist noch nicht vollständig geklärt und

die Interpretation der Werte muss immer im Kontext des klinischen Bildes und der Auslöser erfolgen. Stark erhöhte FeNO-Werte die mit dem klinischen Bild eines allergischen Asthma konkordant sind, unterstützen die Diagnose eines eosinophilen Asthmas oder helfen in der Abgrenzung der Zilienfunktionsstörungen. Das FeNO kann zur Erfolgsbeurteilung einer Steroidtherapie bzw. beim Absetzen einer solchen, hilfreich sein [24, 25]. Das FeNO kann heute auch zuverlässig bei Säuglingen und Vorschulkindern gemessen werden.

Provokationstests

Die Erfassung der bronchialen Hyperreaktivität (BHR) mittels direkten Provokationstests (Methacholin, Histamin, Carbachol, usw.) oder indirekten Tests (Ergometrie, Mannitol, hypertone Kochsalzlösung, usw.) ist vor allem bei unklaren Fällen hilfreich und kann die Diagnose Asthma unterstützen bzw. ausschließen [26, 27]. Eine Persistenz der BHR ist meistens mit dem Schweregrad und Persistenz der Asthmasymptomatik assoziiert, weswegen Provokationsteste auch zur Abklärung des Schweregrades und der Verlaufsbeurteilung in den spezialärztlichen pädiatrisch-pneumologischen Kliniken verwendet werden. Ein Anstrengungsasthma kann auch mittels standardisierten Belastungstests (Laufband bzw. Fahrradergometrie, „free running tests“) erfasst werden. Provokationsteste sind bei Kindern < 6 Jahren bei häufig ungenügender Kooperation, schwieriger Interpretation und großem personellen Aufwand nur in Ausnahmesituation an spezialisierten Zentren zu empfehlen.

Allergietests

Bei anamnestischen Hinweisen für eine allergische Ursache der Symptome bzw. zur Risikoabschätzung (z.B. Erwägung einer Langzeittherapie mit inhalativen Steroiden) ist eine Allergieabklärung zu empfehlen [28]. In erster Linie ist eine Hauttestung (Pricktest)

bzw. eine Bestimmung der Spezifischen IgE im Blut (Kinder < 3 Jahre: Screeningtest auf Nahrungsmittelallergene; Kinder > 3 Jahre: Screeningtest auf inhalative Allergene, z.B. Phadiatop) sinnvoll. Die Bestimmung des Gesamt-IgE ist wenig hilfreich und sehr oft falsch negativ. Die Sensitivität und insbesondere die Spezifität dieser Tests sind limitiert und muss immer in Zusammenhang mit der Klinik interpretiert werden. Eine Sensibilisierung bedeutet noch nicht, dass eine klinisch relevante Allergie vorliegt.

Weitere Tests

Je nach klinischen Symptomen sind weitere Tests zum Ausschluss von alternativen Diagnosen notwendig (z.B. Schweißtest bei CF, spezifische immunologische Abklärungen bei humoralen Immundefekten, usw.). Differentialdiagnostische Überlegungen können aus Tabelle 2 abgeleitet werden.

Die Kriterien für eine spezialärztliche pädiatrisch-pneumologische Beurteilung wurden in den Richtlinien festgelegt (Tab. 3).

Verlaufsbeurteilung/Monitoring

Die Häufigkeit der Therapiekontrollen hängt vom Schweregrad (Abb. 3 und 4) und Stabilität des Asthmas sowie von der Therapie-Compliance ab. Empfohlen wird eine 3–6 monatliche Kontrolle bei gut eingestelltem Asthma. Bei schwerem Asthma mit Bedarf an regelmäßigen hochdosierten inhalativen Kortikosteroiden empfiehlt sich zusätzlich eine 6–12 monatliche spezialärztliche Beurteilung. Die Beurteilung des Verlaufs sollte stets den Grad der Asthmakontrolle, der Therapieadhärenz, des psychosozialen Umfelds und der Lebensqualität inklusive Aktivität, Schlafqualität und schulisches Verhalten beinhalten. Lungenfunktion und Messung von Entzündungsmarkern können ergänzend hilfreich sein [29].

Psychosoziales Umfeld, Patientinnen und Elternschulung, Medikamentenangst

Der Einfluss des kindlichen Asthmas auf seine psychische, soziale Entwicklung, die Eingliederung in die Schule, den Einfluss auf die Familie und das Schlafverhalten des Kindes werden oft unterschätzt und sollten aktiv mit der Familie angesprochen und Lösungsansätze gesucht werden. Eine Unterstützung kann oft die Lebensqualität der Kinder nachhaltig verbessern. Therapieversagen und fehlende Therapieadhärenz sind häufig die Folge eines mangelnden Krankheits- und Therapieverständnisses (Inhalationstechnik), sowie von Ängsten gegenüber Medikamenten (z.B. Kortikosteroide). Der Wunsch nach begleitenden alternativmedizinischen Therapien sollte aktiv mit den Eltern besprochen werden. Wichtig ist die konstante, auf Vertrauen basierende Begleitung der Familien.

Therapie des akuten Asthma

Zur Sicherstellung der Sauerstoffversorgung aller lebenswichtigen Organe ist die rasche Sauerstoffgabe zur Behebung der Hypoxämie bei schwerem Asthmaanfall vorrangig (Ziel: SaO₂ ≥ 92–94%). Leichte Asthmaexazerbationen gehen trotz Dyspnoe, Husten und pfeifender Atmung noch mit einer transkutanen Sauerstoffsättigung (SaO₂) über 92% einher. Zeichen für eine schwere Asthmaexazerbation sind zusätzlich sternale und interkostale Einziehungen, der Gebrauch von akzessorischen Atemmuskeln, Sprechdyspnoe oder Hypoxämie (transkutane SaO₂ < 92%). Als absolute Kriterien für eine schwere lebensbedrohliche Asthmaexazerbation gelten Zyanose, Bewusstseinstörung oder „silent chest“ (schwere pulmonale Überblähung mit Abdämpfung der Atemgeräusche).

Tabelle 2 Risikofaktoren für rezidivierende, obstruktive Lungenerkrankungen

Klinische Hinweise	Mögliche Differentialdiagnosen
Anamnese	
Symptome seit Geburt	Zystische Fibrose, CLD, Ziliendyskinesie Entwicklungsstörungen der Lunge Gastro-oesophagealer Reflux
Familienanamnese von ungewöhnlichen Atemproblemen	Zystische Fibrose, CLD neuromuskuläre Erkrankungen Entwicklungsstörungen der Lunge
Akutes Auftreten ohne vorbestehende Probleme	Fremdkörperaspirationen
Symptome	
Fieber, obere Atemwegssymptome	Akuter respiratorischer Infekt (Bronchitis, Bronchiolitis, Bronchopneumonie)
Erbrechen mit Husten, Dysphagie	Gastro-oesophagealer Reflux, Aspiration
Abnorme Stimme oder Heiserkeit	Laryngeale oder Stimmbandproblematik
In- und/oder expiratorischer Stridor	Laryngitis, Tracheitis Laryngo- oder Tracheomalazie
Gedeihstörung	Zystische Fibrose, CLD, Immundefekt Entwicklungsstörungen der Lunge Gastro-oesophagealer Reflux
Vorwiegend Nachtsymptome	Obere Atemwegsproblematik (Syndrôme descendente, post nasal drip) Gastro-oesophagealer Reflux
Radiologische Veränderungen	
fokale oder persistierende radiologische Abnormitäten	Entwicklungsstörungen der Lunge Gastro-oesophagealer Reflux mit Aspiration Postinfektiöse Störungen Fremdkörperaspiration, Bronchiektasen

Die medikamentöse Behandlung eines Asthmaanfalles beinhaltet eine rasche Eskalation der Behandlungsstufen:

1. Gabe von Salbutamol via Nassvernebler (5 mg bzw. 20 Tropfen in 2 mL NaCl 0.9%) oder mittels Dosieraerosole (DA) und Vorschaltkammer (z.B. Ventolin®-DA à 100 µg; Kinder < 6 Jahre: 4–6 Hübe pro Dosis, Kinder > 6 Jahre: 8–12 Hübe), wobei die DA-Hübe nacheinander (und nicht alle auf einmal) appliziert werden sollten. Wiederholung nach 10–15 Minuten je nach klinischem Ansprechen, später je nach Bedarf 3–6-stündlich.
2. Sofortige Gabe von systemischen Steroiden (Prednisolon 1–2 mg/kg/Dosis bzw. Betnesol® 0.2 mg/kg/Dosis) per os, falls nicht möglich legen
- einer i.v. Leitung und intravenöse Gabe (z.B. Methylprednisolon 1–2 mg/kg oder Dexamethason 0.2 mg/kg). Systemische Steroide werden bei einem akuten Asthmaanfall in der Regel für 3–5 Tage gegeben und müssen nicht ausgeschlichen werden.
3. Bei schwerem Asthmaanfall zusätzliche Inhalation von Ipratropiumbromid via Nassvernebler (Atrovent® 20 Tropfen = 1 ml = 250 µg) oder mittels Dosieraerosole via Vorschaltkammer (Atrovent®-DA à 20 µg; Kinder < 6 Jahre: bis 4 Hübe, Kinder > 6 Jahre: bis 8 Hübe). Wiederholung nach 20 und 40 Minuten; nachher ist die Wirksamkeit nicht dokumentiert.
4. Falls nach der 2. oder 3. Gabe von inhalativen β_2 -Mimetika kein Erfolg eintritt, evtl. Versuch einer Dauerinhalation mit Salbutamol-Lösung (2 ml pur in Vernebler) und anschließend Verlegung ins Spital bzw. Intensivstation.

Patienten mit ungenügendem Ansprechen auf die oben erwähnte Therapie bzw. Kinder mit schwerem oder lebensbedrohlichen Asthmaanfall müssen sofort in eine Notfallstation eingewiesen werden. Der Entscheid für die Einweisung sollte früh gefällt werden, wenn besondere anamnesticke Hinweise vorliegen. Dies sind nächtliche, schwere Anfällen, ungünstige Überwachungsmöglichkeiten, weite Distanzen zum Spital, Überforderungssituation der Familie, und die Anamnese von schweren hospitalisationsbedürftigen Anfällen. Aus klinischer Erfahrung

Tabelle 3 Kriterien für Überweisung zur pädiatrisch pneumologischen Spezialabklärung

• Unklare Diagnose oder fehlendes Ansprechen auf Therapie
• Atemprobleme seit Geburt bestehend
• Massiver begleitender Gastro-oesophagealer Reflux
• Schwere begleitenden obere Atemwegsprobleme
• Husten mit Auswurf
• Positive Familienanamnese für bekannte schwere Lungenerkrankungen
• Gedeihstörung
• Unerklärte Symptome wie abnorme Stimme, Heiserkeit, Dysphagie, Stridor sowie fokale Veränderungen im Thorax Röntgen
• Ausgeprägte elterliche Angst
• Hohe Steroiddosis (Budesonid $\geq 800 \mu\text{g}/\text{Tag}$ bzw. Fluticason $\geq 400\text{-}500 \mu\text{g}/\text{Tag}$)

können in der Regel mehr als 4-stündliche Inhalationen zu Hause nicht mehr bewältigt werden. Bleiben Sie beim Patienten bis die Ambulanz kommt oder begleiten Sie den Patienten mit der Möglichkeit Sauerstoff zu geben und inhalieren zu können. Häufige Behandlungsfehler beim schweren Asthma sind die oft verspätete Gabe von systemischen Steroiden (inhalative Steroide nützen im akuten Anfall nicht viel) sowie die zu niedrig, oder falsch applizierten inhalativen Medikamente. Allgemein gilt, dass auch hohen Dosen von β_2 -Mimetika von Kindern (NW: Tachykardie) sehr gut toleriert werden. Die Gabe von peroralen Aminophylline oder Ketotifen ist heute obsolet.

Langzeittherapie

Im Gegensatz zu früheren Empfehlungen [30] erfolgt die medikamentöse Therapie des Asthma heute differenziert je nach Alter, Risikofaktoren und Phänotyp. Dabei ist die Unterteilung in folgende Therapiegruppen hilfreich: (1) Asthma bronchiale im Schulalter, (2) rezidivierende, obstruktive Bronchitiden und Asthma bronchiale im Säuglings- und Vorschulalter sowie (3) akute episodische, infektinduzierte ob-

struktive Luftwegserkrankungen (obstruktive Bronchitis, Bronchiolitis, „viral wheeze“).

Therapie des Asthma bronchiale im Schulalter (> 5 Jahre)

Als neues Konzept hat sich das Stufenkonzept (Abb. 5) mit Anpassung der Medikamentenwahl und Dosierung an den jeweiligen Schweregrad der Erkrankung durchgesetzt. Das neue Stufenkonzept ist im Einklang mit internationalen Richtlinien [1, 2, 31 – 33].

Ganz allgemein steht für die Medikamentenwahl die Therapiekontrolle im

Vordergrund, der Schweregrad der klinischen Symptome bestimmt jedoch die Anfangsstufe der Behandlung. Wenn ein Kind auf einer entsprechenden Stufe symptomfrei ist (> 3 Monate), sollte eine Stufenreduktion unter Berücksichtigung der Risikofaktoren, Saisonalität und der Compliance erfolgen. Ausschlaggebend ist das Erreichen einer Asthmakontrolle (Abb. 5). Die Dosisreduktion der inhalativen Steroide empfiehlt sich in kleinen Schritten (25–50 % der Dosis). Der Hauptgrund für ein Nichtansprechen der Therapie ist in der Regel eine falsche Inhalationstechnik, eine Non-Compliance oder eine nicht stufengerechte Therapie. Bei jeder schweren Exazerbation des Kindes muss – nach Überprüfung der Compliance und Inhalationstechnik – der Therapieplan neu überdacht werden. Patientinnen mit inhalativer oder gar peroraler Kortikosteroidtherapie sollten regelmäßig bezüglich Nebenwirkungen kontrolliert werden. Bei diesen Patienten sind gelegentliche pädiatrische pneumologische spezialisierte Kontrollen empfohlen (alle 6–12 Monate).

Stufe 1: Die kurzwirkenden β_2 -Mimetika (z. B. Salbutamol, Terbutalin) werden generell nur noch nach Bedarf bei Symptomen („reliever therapy“) eingesetzt. Eine länger dauernde alleinige Inhala-

Kriterium	Leicht	Mittel	Schwer
Bewusstsein	Normal	Normal	Agitiert, verwirrt, schläfrig
Atemnot	Keine – spricht in ganzen Sätzen	Mässig - spricht in Teilsätzen	Schwer - nur einzelne Wörter oder verwirrt
Atemhilfsmuskulatur	Keine bis wenig nur leichte Einziehungen	Wenig bis mittel Intercostale und suprasternale Einziehungen	Stark, evtl. Erschöpfung, schwere Einziehungen
O ₂ -Sättigung	> 95%	90-95%	< 90%
Atemgeräusch	endexpiratorisches Pfeifen	in- und expiratorisches Pfeifen	abgeschwächt oder nicht hörbarer Atem

Abbildung 3 Einteilung des Asthma-Schweregrad im Notfall

Eigenschaften Definition	kontrolliertes Asthma (alle der genannten Kriterien)	partiell kontrolliertes Asthma (jedes der folgenden Kriterien)	unkontrolliertes Asthma
Symptome während des Tages	keine (≤ 2x / Woche)	> 2x / Woche	> 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	
Exacerbationen	keine	eine oder mehr pro Jahr	eine pro Woche

Abbildung 4 Therapiekontrolle beim Kindlichen Asthma: Ausschlaggebend für die Anpassung der Medikamenten Dosierung ist das Erreichen der Therapiekontrolle. Falls ein Kind vollständig kontrolliert ist, sollte in sanften Schritten eine Dosisreduktion versucht werden, um die minimal wirksame therapeutische Dosis in iterativen Schritten zu erreichen.

tionstherapie mit kurzwirkenden β₂-Mimetika ist nicht empfohlen. Die oralen β₂-Mimetika sollten nur bei signifikanten Compliance-Problemen mit der Inhalationstechnik verwendet werden.

Stufe 2: Bei nicht beherrschbaren Symptomen bzw. zu häufiger Anwendung von kurzwirksamen β₂-Mimetika ist eine vorbeugende, niedrig dosierte, vorbeugende antientzündliche Therapie („preventer therapy“) – insbesondere bei vorhandener Atopie (Tab. 1) – zu erwägen. Diese beginnt meistens mit der minimalen effektiven Dosis

(z. B. Budesonid 200 µg/d oder Fluticason 100 – 125 µg/d); der Einstieg mit hohen Dosen bringt außer bei Exazerbation wenig Vorteile. Die Dosierung ist initial 2x täglich, jedoch kann nach Erreichen der Kontrolle eine 1x tägliche Gabe der ganzen Steroiddosis am Morgen erwogen werden. Eine zusätzliche regelmäßige vorbeugende Gabe von inhalativen kurzwirkenden β₂-Mimetika ohne Symptome hat keine therapeutische Wirkung und wird nicht mehr empfohlen. Kurzwirkende β₂-Mimetika werden nur noch bei Symptomen zusätzlich nach Bedarf

eingesetzt: Bei zu häufigen zusätzlichem Bedarf (mehr als 3x pro Woche über mehrere Wochen) sollte eine Stufenerhöhung in Erwägung gezogen werden. Leukotrien-Rezeptor-Antagonisten haben gegenüber inhalativen Steroiden ein deutlich vermindertes Wirkungsspektrum und sind im direkten Vergleich mit inhalativen Steroiden weniger antientzündlich wirksam [34]. Als Medikament der 2. Wahl kann diese orale Medikationsform jedoch bei schwerer Kooperationsproblematik bei der Inhalationstherapie oder bei schwerer Steroidangst in Erwägung gezogen werden. Nedocromil und orale Theophilline werden wegen deutlich verminderter Wirksamkeit in der Schweiz kaum mehr angewendet; Chromoglycate und Antihistaminika (z. B. Ketotifen) sind als vorbeugende Medikamente unwirksam.

Stufe 3: Reicht die Stufe 2 zur Beherrschung der Symptome nicht aus, kann zusätzlich zu den niedrig-dosierten inhalativen Kortikosteroiden ein langwirksames β₂-Mimetikum oder ein Leukotrien-Rezeptor-Antagonist beigefügt werden („add on therapy“). Bei stabilen Verläufen sind Kombinationspräparate (Seretide® bzw. Symbicort®) sinnvoll, in der Schweiz sind sie ab dem Alter von 4 Jahren zugelassen. Wenn eine „add on“ Therapie keinen Effekt zeigt, kann bzw. sollte diese wieder abgesetzt werden. Leukotrien-Rezeptor-Antagonisten wirken nicht bei allen PatientInnen, weswegen diese bereits bei einem Nicht-Ansprechen nach 2–4 Wochen abgesetzt werden sollten. Kurzwirksame β₂-Mimetika werden wie bei Stufe 2 nur nach Bedarf gegeben – eine „reliever“ Therapie kann und soll bei Exazerbationen und zusätzlichen Symptomen immer gegeben werden.

Stufe 4 unterscheidet sich zur Stufe 3 einzig in der Erhöhung der inhalativen Steroide. Bei ungenügendem Ansprechen von Stufe 4 sollte der Patient immer einem Kinderpneumologen (Adressen unter: <http://www.sgpp-schweiz.ch/go2/de/betroffene>) zugewiesen wer-

Tabelle 1 Risikofaktoren für die Persistenz von Asthma bronchiale

Hauptkriterien:	1) ≥ 3 Episoden mit pfeifenden Atemgeräuschen während den letzten 6 Monate
	2) Hospitalisation wegen Obstruktion der unteren Atemwege
	3) Ein oder zwei Elternteile mit Asthma
	4) Atopische Dermatitis
Nebenkriterien:	5) Rhinorrhoe (ohne Infekt)
	6) Pfeifende Atmung (ohne Infekt)
	7) Blut-Eosinophilie ≥ 5%
	8) Männliches Geschlecht

Das Risiko für ein persistierendes allergisches Asthma bronchiale ist hoch, wenn zwei Hauptkriterien oder Hauptkriterium 1) oder 2) in Verbindung mit zwei Nebenkriterien vorliegen.

den (siehe auch Tab. 3). Nach eingehender Abklärung werden dann evtl. IgE-Antikörper (Xolair) oder systemische Steroide eingesetzt (Stufe 5).

Therapie des Asthma bronchiale im Vorschulalter (< 5 Jahre)

Bei der Therapie von Asthma im Vorschulalter gilt ebenfalls das Stufenschema, wobei jedoch die Stufe 3 („add on“ therapy) ausgelassen wird (vgl. Abb. 3), da deren Wirksamkeit in diesem Alter noch ungenügend nachgewiesen ist. Insgesamt gelten die gleichen Grundsätze wie bei der Asthmatherapie bei > 5-jährigen Kindern, wobei der Einsatz von inhalativen Kortikosteroiden besonders sorgfältig indiziert und die Wirksamkeit klinisch gut überprüft werden sollte. Inhalative Steroide werden gemäß dem Stufenkonzept nur noch prophylaktisch über längere Zeit und nicht mehr zur Therapie der akuten Exazerbation angewendet. Es gibt zu wenig Evidenz für die Wirkung einer vorübergehende Steigerung der inhalativen Steroide während Infektepisoden [35]. In der akuten Exazerbation sind kurzzeitig verabreichte, systemische Steroide (Prednisolon 1–2 mg/kg/Tag für 3–5 Tage) gegenüber den inhalativen Steroiden deutlich überlegen [36, 37]. Werden systemische Steroide eingesetzt, muss evtl. die Be-

handlungsstufe (nach Überprüfung der Compliance und der Inhalationstechnik) nach oben angepasst werden.

Therapie der episodischen, transienten, akuten obstruktiven Bronchitiden (meist im Säuglings- und Vorschulalter)

Die Therapie der akuten obstruktiven Bronchitiden („viral wheeze“) ohne interkurrente Symptome basiert vorwiegend auf symptomatischer Therapie (Antipyrese, Nasenpflege, Feuchtluft, bei Bedarf Sauerstoffgabe etc.) sowie dem Therapieversuch mit kurzwirkenden β_2 -Mimetika nach Bedarf, wobei diese mehrmals täglich gegeben werden können. Inhalative Steroide haben bei den infekassozierten, episodisch auftretenden obstruktiven Bronchitiden keine vorbeugende Wirkung [6, 15] und werden auch in der Akutphase aufgrund der ungenügenden Wirkung nicht mehr eingesetzt [1]. Der Einsatz von systemischen Steroiden bei schweren Exazerbation ist generell nicht empfohlen, in Rescue Situationen oder Hospitalisationen (z.B. Intensivbehandlung) können Steroide in Erwägung gezogen werden (Betnesol 0.2 mg/kg/Tag bzw. Prednisolon 1–2 mg/kg/Tag für 3–5 Tage) und zum Einsatz kommen [36].

Die Therapie der akuten Bronchiolitis im Säuglingsalter ist ebenso rein symp-

tomatisch, wobei hier zusätzliche Medikamente wie inhalative β_2 -Mimetika oder Steroide überhaupt keinen Effekt auf den Verlauf dieser speziellen Viruserkrankung haben. Eine ausführliche Beschreibung dieses Krankheitsbildes und seiner Therapie wurde vor kurzem publiziert [5, 9, 10, 17].

Inhalationstechnik

Einer der wichtigsten Gründe für das Versagen der Asthmatherapie ist die mangelnde Inhalationstechnik. Der Inhalationsinstruktion sollte in der Therapiebegleitung eine wichtige Rolle beigemessen werden. Organisationen wie die Schweizerische Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie (<http://www.sgpp-schweiz.ch>) und die Lungeliga (www.lung.ch) und bieten Informationsmaterial, Hilfestellung und Kurse in diesem Bereich an. Ganz allgemein muss die Inhalationstechnik dem Schweregrad und den Kooperationsmöglichkeiten des Kindes angepasst werden. Beim Vorliegen von größeren Sekretmengen sollte die Inhalation mit einer Atemphysiotherapie kombiniert werden. Nach der Inhalation von inhalativen Steroiden muss immer der Mund gespült und bei Maskeninhalation das Gesicht gewaschen werden.

Kompressionsvernebelung

Inhalationen mit dem Kompressionsvernebler werden heute vorwiegend in der Notfallbehandlung eingesetzt. Als Nachteil ist vor allem der große Zeitaufwand (rund 10 Minuten) und der damit verbundene negative Einfluss auf die Patienten-Compliance sowie die Stromabhängigkeit und das konsequente Einhalten von Hygienevorschriften (Besiedelung der Apparate mit *P. aeruginosa*) zu erwähnen. Je nach Technik gelangen nur 5–15 % des Medikamentes in die Lunge. Aus diesem Grunde sollte sobald wie möglich (ab ca. 3–4 Jahren) mit dem Mundstück inhaliert werden. Bei Verwendung der

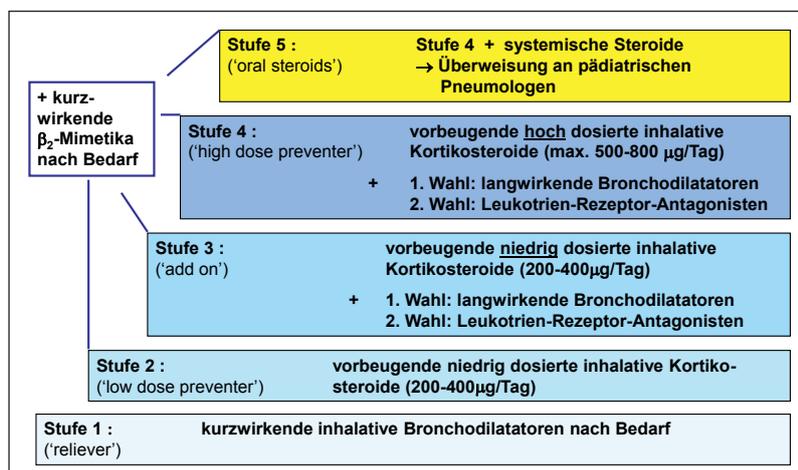


Abbildung 5 Stufenschema bei Kindern > 5 Jahre

Maske muss diese ganz dicht am Gesicht anliegen. Das optimale Füllvolumen (Medikament und Trägerlösung) sollte 2 ml nicht unter- (Verlust im System zu hoch) und 3–4 ml nicht überschreiten (Aerosolisierung schlecht, Inhalationsdauer zu lange). Für eine adäquate Tröpfchengröße braucht es einen Flow von 6–8 L/min. Eine regelmäßige Wartung des Gerätes alle 6–12 Monate durch den Hersteller oder die Lungenliga ist wichtig.

Dosieraerosole

Dosieraerosole in Kombination mit einer Vorschaltkammer (VK) sind heute die Therapie der Wahl für die Langzeittherapie bei Kindern. Sie werden auch immer häufiger im Notfall eingesetzt, da die Handhabung sehr einfach ist und viel weniger Zeit benötigt. Die Lungendeposition der Medikamente beträgt unter Anwendung von Vorschaltkammern rund 25–40 %, weswegen die Medikamentendosis im Vergleich zu derjenigen beim Nassvernebler rund 3x geringer ist. Der einzige Nachteil ist, dass nicht alle Medikamente als Dosieraerosole zur Verfügung stehen und die VK immer dabei sein muss. Da sich die Teilchenwolke erst rund 10 cm vor dem Spray bildet, können Kinder (und Erwachsene) nie effizient direkt mit dem Dosieraerosol in den Mund inhalieren. Vor der Auslösung muss das Spray geschüttelt werden und es wird immer nur ein Spraystoss aufs mal inhaliert. Nach Auslösen des Spraystosses sollte möglichst sofort mit der Inhalation begonnen werden; bei kleinen Kindern in 5–10 langsamen Atemzügen, die älteren Kinder mit anschließender Atempause (ca. 5–10 Sek.).

Die Vorschaltkammer wird entsprechend dem Alter und (teilweise) des verwendeten Präparates ausgewählt: Bis 3-jährig eignet sich der orange bzw. gelbe *Aerochamber*[®] oder der *Vortex*[®] (für alle Produkte), über 3-jährig der blaue *Aerochamber*[®] bzw. *Vortex*[®] (für alle Produkte). Für alle Vorschaltkammern

gibt es für Kinder < 3 Jahren entsprechende Masken, die immer satt auf dem Gesicht aufliegen müssen. Vorschaltkammern aus Kunststoff (*Babyhaler*[®], *Aerochamber*[®] usw.) sollten mit Seifenwasser einmal pro Woche ausgespült, dann auf ein trockenes Tuch zum Trocknen ausgelegt und nicht ausgereiben werden (Wände werden elektrostatisch aufgeladen und ziehen das Aerosol an).

Pulverinhalatoren

Inhalationen mit Trockenpulver sind vorwiegend für die vorbeugende Langzeittherapie ab dem Schulalter geeignet. Die Inhalatoren sind sehr klein und handlich, weswegen diese im Schulalter (ab ca. 6 Jahre) bevorzugt werden. Die Lungendeposition entspricht etwa derjenigen der Dosieraerosole mit VK. Trockenpulverinhalatoren werden häufig für Bedarfsmedikamente (z. B. vor Sport) bzw. von älteren Schulkindern auch als Notfallmedikation für leichtere Exazerbationen verwendet. Bei kleineren Kindern sind sie wegen reduziertem oder fast fehlendem Inspirationsfluss ungeeignet, da – je nach device – ein minimaler inspiratorischer Spitzenfluss von 30–40 L/min notwendig ist. Die Anwendung der Trockenpulverinhalatoren benötigt eine gute Kooperation, weshalb die Kinder gut geschult werden müssen. Dies ist insbesondere für Notfallsituationen wichtig, da bei starker Obstruktion auch die nötige Flussrate für die Inhalatoren nicht erreicht werden kann.

Spezielle Therapien

Allergen-Präventionsmaßnahmen

Die Angaben in der Literatur bezüglich Maßnahmen zur primären Allergieprävention (Verhinderung einer Sensibilisierung) sind kontrovers, weshalb keine schlüssigen Empfehlungen gemacht werden können. Unumstritten sind jedoch die Effekte von sekundären Allergiepräventionsmaßnahmen. Die-

se erfolgen, falls das Kind bereits sensibilisiert ist oder sogar allergische Symptome nach Kontakt mit dem Allergen aufweist. In diesem Fall gilt es, im Sinne einer Allergiekarenz und Expositionsprophylaxe das auslösende Allergen zu vermeiden oder zu entfernen. Im klinischen Alltag empfiehlt sich oft ein pragmatisches symptom-orientiertes Vorgehen. Detailliertere Empfehlungen werden von der Schweizerischen Arbeitsgruppe für Pädiatrische Immunologie und Allergologie gemacht [28, 38].

Umgebungsfaktoren/Rauchen

Pränatale und postnatale Tabakexposition können einen Einfluss auf die Allergieentwicklung haben, beeinflussen jedoch sicher die Lungenentwicklung und sind klar mit häufigeren obstruktiven Bronchitiden vor allem bei Kleinkindern assoziiert. Aus diesem Grunde ist ein striktes Vermeiden von Rauchen bei Schwangeren sowie in Haushalten mit Kindern empfohlen [1]. Ebenso erhöht aktives Rauchen im Adoleszentenalter das Risiko für die Entwicklung eines Asthma bronchiale und weiteren Erkrankungen [39].

Spezifische Immuntherapie bei Asthma (SIT, Hypo-, Desensibilisierung)

Effekte einer Immuntherapie bei Pollen-, Hausstaubmilben-, Tierepithelien- und Pilzallergien sind in der Literatur nachgewiesen. Eine Immuntherapie kann bei Kindern mit einem schmalen Spektrum an saisonalen und perennialen Allergien mit leichtem bis mittelschwerem Asthma in Betracht gezogen werden. Bei Kindern mit multiplen Sensibilisierungen und keinem klaren Zusammenhang zwischen Allergenexposition und Asthmasymptomen ist eine Immuntherapie nicht geeignet. Es gibt bis heute jedoch wenig klare Kriterien welche Kinder von einer Immuntherapie profitieren werden. Eine spezifische Immuntherapie (SIT, Hypo-, Desensibilisierung) sollte nach Abschätzen von Alter, Aufwand, Kosten/Nutzen und Invasivität bei der Indika-

tionsstellung erfolgen. Da der Erfolg dieser aufwendigen Maßnahmen von der richtigen Patientenauswahl abhängt, ist eine spezialärztliche Beratung, Abklärung und Therapieeinleitung empfohlen. Detailliertere Empfehlungen können den Empfehlungen der Schweizerischen Gesellschaft für Immunologie und Allergologie entnommen werden [40].

Patientenschulung und Broschüren

Kenntnisse über Pathogenese und Behandlung des Asthmas bei Eltern und Kindern sind ein wichtige Voraussetzung für den Therapieerfolg. Die regionalen Lungenligen bieten Kurse für jede Altersgruppe an und Ausbildungsmaterial ist über die Lungenliga Schweiz verfügbar. Besonders empfehlenswert ist die Broschüre „Husten, husten, Husten“ für Eltern mit Kindern unter 3 Jahren mit rezidivierenden obstruktiven Bronchitiden. Fürs Schulalter ist neu ein Lerncomic „Auf Spurensuche im Feriencamp“ für Asthmatiker erschienen, welcher anhand von einer einfachen Geschichte, und Lernboxen den jungen asthmatischen Kindern die Asthmagenese, Therapie und optimale Verhaltensweisen für den Alltag näherbringt. Informationsbroschüren (erhältlich auch auf www.sgpp-schweiz.ch/go2/de/betroffene/publikationen) können mithelfen, Ängste zu vermindern, ersetzen aber ein ärztliches Gespräch nicht.

Obstructive air way disease in infants and children

Obstruktive airway disease in children are a heterogeneous entity of different age specific phenotypes. In infants and preschoolers, episodically occurring viral induced wheezing episodes are frequent and often transient. Approximately 10 % of children, however, develop a more chronic form of obstructive airway symptoms, often

triggered by multiple factors such as viruses, pollutants and/or aeroallergens. The latter form, commonly referred as bronchial asthma, requires a different therapeutic approach using combined therapy with a preventive anti-inflammatory therapy as well as additional bronchodilator therapy. Whereas purely viral induced forms of wheezing disorders require only bronchodilator therapy on demand. The current review provides strategies to clinically identify these various phenotypes and describes phenotype specific treatment recommendations based on national and international guidelines.

Literatur

- Brand PL, Baraldi E, Bisgaard H et al. Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach. *Eur Respir J* 2008; 32: 1096 – 1110.
- British Thoracic Society Scottish Intercollegiate Guidelines Network. British Guideline on the Management of Asthma. *Thorax* 2008; 63 (Suppl 4): iv1 – iv121.
- Kelly HW. Update on the treatment of childhood asthma. *Curr Pediatr Rev* 2006; 2: 155 – 164.
- Pedersen SE, Hurd SS, Lemanske RF Jr et al. Global strategy for the diagnosis and management of asthma in children 5 years and younger. *Pediatr Pulmonol* 2011; 46: 1 – 17.
- Barben J, Hammer J. Behandlung der akuten Bronchiolitis. *Schweiz Med Forum* 2004; 4: 251 – 253.
- Bisgaard H, Hermansen MN, Lolland L et al. Intermittent inhaled corticosteroids in infants with episodic wheezing. *N Engl J Med* 2006; 354: 1998 – 2005.
- Kaditis A, Winnie G, Syrogiannopoulos GA. Anti-inflammatory pharmacotherapy for wheezing in preschool children. *Pediatr Pulmonol* 2007; 42: 407 – 420.
- Schweizerische Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie, PIA-CH. Empfehlungen zur Behandlung der obstruktiven Atemwegserkrankungen im Kindesalter. *Paediatrica* 2009; 20: 44 – 51.
- American Academy of Pediatrics. Diagnosis and management of bronchiolitis. *Pediatrics* 2006; 118: 1774 – 1793.
- Barben J, Kuehni CE, Trachsel D et al. Management of acute bronchiolitis – Can evidence-based guidelines alter clinical practice? *Thorax* 2008; 63 (12): 1103 – 1109.
- Fuhlbrigge AL. Asthma severity and asthma control: symptoms, pulmonary function, and inflammatory markers. *Curr Opin Pulm Med* 2003; 10: 1 – 6.
- Bush A. Diagnosis of asthma in children under five. *Prim Care Respir J* 2007; 16: 7 – 15.
- Frey U, von Mutius E. The challenge of managing wheezing in infants. *N Engl J Med* 2009; 360: 2130 – 2133.
- Murray CS, Woodcock A, Langley SJ et al. Secondary prevention of asthma by the use of Inhaled Fluticasone propionate in Wheezy Infants (IFWIN): double-blind, randomised, controlled study. *Lancet* 2006; 368: 754 – 762.
- Panickar JR, Grigg J. Controversies in the management of preschool viral wheeze. *Paediatr Respir Rev* 2006; 7: 293 – 298.
- Barben J, Hammer J. Current management of acute bronchiolitis in Switzerland. *Swiss Med Wkly* 2003; 133: 9 – 15.
- Wainwright C. Acute viral bronchiolitis in children – a very common condition with few therapeutic options. *Paediatr Respir Rev* 2010; 11: 39 – 45.
- Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS et al. Long-term inhaled corticosteroids

- teroids in preschool children at high risk for asthma. *N Engl J Med* 2006; 354: 1985–1997.
19. McKenzie SA, Bush A. Difficult asthma in children. *Thorax* 2002; 57: 915–916.
 20. Chang AB. Isolated cough: probably not asthma. *Arch Dis Child* 2003; 80: 211–213.
 21. Cane RS, Ranganathan SC, McKenzie SA. What do parents of wheezy children understand by “wheeze”? *Arch Dis Child* 2000; 82: 327–332.
 22. Cane RS, McKenzie SA. Parents' interpretations of children's respiratory symptoms on video. *Arch Dis Child* 2001; 84: 31–34.
 23. Taylor DR, Pijnenburg MW, Smith AD et al. Exhaled nitric oxide measurements: clinical application and interpretation. *Thorax* 2006; 61: 817–827.
 24. Pijnenburg MW, Hofhuis W, Hop WC et al. Exhaled nitric oxide predicts asthma relapse in children with clinical asthma remission. *Thorax* 2005; 60: 215–218.
 25. Zacharasiewicz A, Erin EM, Bush A. Noninvasive monitoring of airway inflammation and steroid reduction in children with asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006; 6: 155–160.
 26. Barben J, Riedler J. Measurement of bronchial responsiveness in children. In: Hammer J, Eber E, editors. *Paediatric pulmonary function testing*. Basel: Karger, 2005: 125–137.
 27. Barben J, Kuehni CE, Strippoli MP et al. Mannitol dry powder challenge in comparison with exercise testing in children. *Pediatr Pulmonol* 2011; 46: 842–848.
 28. Eigenmann PA, Atanaskovic-Markovic M, O'B Hourihane J et al. Testing children for allergies: why, how, who and when: an updated statement of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) Section on Pediatrics and the EAACI-Clemens von Pirquet Foundation. *Pediatr Allergy Immunol* 2013; 24: 195–209.
 29. Frey U, Suki B. Complexity of chronic asthma and chronic obstructive pulmonary disease: implications for risk assessment, and disease progression and control. *Lancet* 2013; 372: 1088–1099.
 30. Schweizerische Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Pneumologie (SAPP). *Asthma bronchiale bei Säuglingen, Kindern und Jugendlichen: Consensus statement*. Paediatrica 1999; 10.
 31. Executive Summary of the NAEPP Expert Panel Report. Guidelines for the diagnosis and management of asthma – Update on selected topics 2002. Bethesda MD 20824-0105: NHLBI Health Information Network, 2007.
 32. Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie (GPP). *DAS Stufenkonzept der Asthmatherapie der Gesellschaft für pädiatrische Pneumologie*. Zeitschrift der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie 2005; 48–57.
 33. Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ et al. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. *Eur Respir J* 2013; 31: 143–178.
 34. Garcia Garcia ML, Wahn U, Gilles L et al. Montelukast, compared with fluticasone, for control of asthma among 6- to 14-year-old patients with mild asthma: the MOSAIC study. *Pediatrics* 2005; 116: 360–369.
 35. Fitz Gerald JM, Becker A, Sears MR et al. Doubling the dose of budesonide versus maintenance treatment in asthma exacerbations. *Thorax* 2004; 59: 550–556.
 36. Csonka P, Kaila M, Laippala P et al. Oral prednisolone in the acute management of children age 6 to 35 months with viral respiratory infection-induced lower airway disease: a randomized, placebo-controlled trial. *J Pediatr* 2003; 143: 725–730.
 37. Schuh S, Dick PT, Stephens D et al. High-dose inhaled fluticasone does not replace oral prednisolone in children with mild to moderate acute asthma. *Pediatrics* 2005; 118: 644–650.
 38. Ernährungskommission der Schweizerischen Gesellschaft für Pädiatrie (EK-SGP), Arbeitsgruppe der pädiatrischen Immunologen und Allergologen der Schweiz (PIACH). *Empfehlungen zur Primärprävention von Allergien für Neugeborenen und Säuglinge mit erhöhtem Atopierisiko*. *Pädiatrica* 2005; 16: 10–11.
 39. Le Souëf PN. Pediatric origins of adult lung diseases. 4. Tobacco related lung diseases begin in childhood. *Thorax* 2000; 55: 1063–1067.
 40. Kleine-Tebbe J, Bufe A, Ebner C et al. Die spezifische Immuntherapie (Hyposensibilisierung) bei IgE-vermittelten allergischen Erkrankungen. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI), und der Oesterreichischen (ÖGAI) und Schweizerischen Gesellschaft für Allergologie und Immunologie (SGAI). *Allergo J* 2009; 18: 508–537.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med Urs Frey
 Universitäts-Kinderspital beider Basel, UKBB
 Spitalstraße 33
 Postfach
 4031 Basel
 urs.frey@ukbb.ch