

Medikamente zur Therapie des Asthma bronchiale im Kindesalter

Tobias Ankermann, Kathrin Brendel-Müller, Marcus O. Klein

Klinik für Allgemeine Pädiatrie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel

Einleitung

Das Asthma bronchiale wird heute als chronisch entzündliche Erkrankung, die durch eine bronchiale Hyperreagibilität und eine variable Atemwegsobstruktion charakterisiert ist, verstanden. Elemente der Therapie sind Pharmakotherapie (medikamentöse Therapie) und nichtmedikamentöse Maßnahmen (u. a. Allergenkarenz, Physiotherapie, Schulung, körperliches Training, Gewichtsreduktion bei Adipositas, Tabakrauchentwöhnung). Der Beitrag gibt einen Überblick über die zur

Pharmakotherapie zur Verfügung stehenden Wirkstoffe (Medikamente) und die Empfehlungen zu Durchführung und Steuerung der medikamentösen Therapie. Die spezifische Immuntherapie als Therapieoption des Asthma bronchiale (SIT) ist nicht Gegenstand der Übersicht.

Ziel der Pharmakotherapie ist es, durch eine Reduktion der Atemwegsentzündung und der dadurch verminderten bronchialen Hyperreagibilität und Atemwegsobstruktion u. a. Symptombefreiheit, normale Leistungsfähigkeit und eine nor-

male psychomentele, körperliche und soziale Entwicklung der Kinder bei Fehlen von unerwünschten Wirkungen zu erreichen. Bei den zur Pharmakotherapie eingesetzten Wirkstoffen werden unabhängig von der pharmakologischen Substanzgruppe Langzeittherapeutika („Controller“, Dauermedikamente) von den zur Behandlung akuter Exazerbationen eingesetzten Bedarfsmedikamenten („Reliever“) abgegrenzt [1–3]. Abb. 1 gibt einen Überblick über Bedarfsmedikamente, Abb. 2 einen Überblick über die Langzeittherapeutika.

Übersicht über Bedarfsmedikamente zur Therapie des Asthma bronchiale bei Kindern und Jugendlichen

(modifiziert [1–3])

Inhalative rasch wirksame β_2 -Sympathomimetika

Kurz wirksame β_2 -Sympathomimetika (Salbutamol, Fenoterol, Terbutalin)

Lang wirksame β_2 -Sympathomimetika mit raschem Wirkungseintritt (Formoterol)

Inhalative Anticholinergika

Ipratropiumbromid

Kombination aus kurz wirksamen β_2 -Sympathomimetika und inhalativen Anticholinergika

Fenoterol/Ipratropiumbromid

Theophyllin

Peroral und intravenös applizierbare β_2 -Sympathomimetika

Systemisch applizierbare Glukokortikoide

Übersicht über Langzeittherapeutika zur Therapie des Asthma bronchiale bei Kindern und Jugendlichen

(modifiziert [1–3])

Inhalative Glukokortikoide (Inhalative Kortikosteroide, ICS)

Beclometason Budesonid Fluticason

Mometason Ciclesonid

Inhalative lang wirksame β_2 -Sympathomimetika (LABA)

Formoterol Salmeterol

Leukotrienrezeptorantagonisten

Montelukast

Inhalative Kombinationspräparate

Formoterol/Beclometason

Formoterol/Budesonid

Salmeterol/Fluticason

Systemisch applizierbare Glukokortikoide

Monoklonaler Anti-IgE-Antikörper

Omalizumab

Theophyllin

Abb. 1

Abb. 2

Grade der Asthmakontrolle (modifiziert nach GINA)

Die Einstufung erfolgt nach dem höchsten Grad der Nichtkontrolle.
Die Angaben beziehen sich auf eine beliebige Woche innerhalb der letzten vier Wochen.

Kriterium	Kontrolliertes Asthma (alle Kriterien erfüllt)	Teilweise kontrolliertes Asthma (ein bis zwei Kriterien innerhalb einer Woche erfüllt)	Unkontrolliertes Asthma
Symptome tagsüber	keine ($\leq 2x$ pro Woche)	$> 2x$ pro Woche	drei oder mehr Kriterien des „teilweise kontrollierten Asthmas“ innerhalb einer Woche erfüllt
	keine	irgendein/e	
Einschränkung von Aktivitäten im Alltag	keine	irgendein/e	
Nächtliche/s Symptome/Erwachen	kein/e	irgendein/e	
Einsatz einer Bedarfsmedikation/ Notfallbehandlung	kein/e ($\leq 2x$ pro Woche)	$> 2x$ pro Woche	
	keine	irgendein/e	
Lungenfunktion (PEF oder FEV ₁)	normal	$< 80\%$ des Sollwertes (FEV ₁) oder des persönlichen Bestwertes (PEF)	
Exazerbationen * / **	keine	eine oder mehrere pro Jahr	eine pro Woche

* Jegliche Exazerbation in einer Woche bedeutet definitionsgemäß ein „unkontrolliertes Asthma“.

** Exazerbation: Episode mit Zunahme von Atemnot, Husten, pfeifenden Atemgeräuschen und/oder Brustenge, die mit einem Abfall von PEF oder FEV₁ einhergeht.

Gilt nur für Erwachsene

Gilt nur für Kinder und Jugendliche

Allgemeine Empfehlungen

Abb. 3

Therapieführung und Asthmakontrolle

Die vorliegenden neueren Strukturparapiere bzw. Leitlinien machen klinische und Lungenfunktionskriterien, die unter dem Begriff „Asthmakontrolle“ zusammengefasst werden, zur Grundlage der Therapieführung (Beispiel Abb. 3) [1–4]. Die Lungenfunktionskriterien (Veränderung der Parameter PEF und FEV₁) sind bei jüngeren Kindern nicht immer anwendbar, da bei einer obstruktiven Ventilationsstörung bei Kindern Peak-Flow (PEF) und Einsekundenkapazität (FEV₁) nicht oder nur sehr gering verändert sein können. Bei unzureichender Asthmakontrolle (siehe Abb. 3) ist eine Eskalation bzw. stufenweise Anpassung der Therapie durchzuführen (Stufentherapie nach NVL Asthma bronchiale siehe Abb. 4 [1]). Die Indikation zur Dauertherapie mit antientzündlichen Substanzen wird bei unbehandelten Patienten bei teilweise kontrolliertem Asthma (Beginn der Therapie auf Stufe 2) bzw. bei unkontrolliertem Asthma (Beginn mit Stufe 3)

unter Bedarfstherapie gesehen [1]. Die Stufentherapie ist für alle Kinder gültig. Bei Säuglingen und Kleinkindern kann zur Indikationsstellung zur Dauertherapie eine phänotypische Unterscheidung zwischen zwei Verlaufsformen sinnvoll sein. So unterscheidet eine Arbeitsgruppe der ERS vor dem sechsten Jahr Kinder mit isoliert infektiinduzierten obstruktiven Ventilationsstörungen, die im Intervall beschwerdefrei sind („episodic viral wheeze“, „Infektasthma“), von Kindern, bei denen obstruktive Ventilationsstörungen durch Infekte, körperliche Belastung, Allergenexposition und unspezifische Reize ausgelöst werden („multi-trigger wheeze“, „Asthma bronchiale vor dem sechsten Jahr“) [5]. Bei Kindern vor dem sechsten Jahr mit isoliert infektiinduzierten obstruktiven Ventilationsstörungen, die im Intervall beschwerdefrei sind („episodic viral wheeze“, „Infektasthma“), sollte eine Dauertherapie nicht primär mit inhalativen Glukokortikoiden, sondern zunächst mit Leukotrienantagonisten begonnen werden [5]. Andere Expertenmeinungen [2] nehmen die-

se Unterscheidung nicht vor und empfehlen auch zwischen dem zweiten und sechsten Jahr Leukotrienantagonisten und inhalative Glukokortikoide als gleichrangige Alternativen für die antientzündliche Therapie.

Inhalationsgeräte

Bei der medikamentösen Therapie des Asthma bronchiale sollte in jedem Alter der inhalativen Applikation der Vorzug vor dem peroralen und anderen Applikationswegen gegeben werden, da hiermit die beste pulmonale Deposition erreicht wird und das Verhältnis Wirkung zu unerwünschten systemischen Nebenwirkungen günstiger ist [1–3, 5]. Bei Säuglingen und Kleinkindern vor dem sechsten Jahr sollte die Inhalation mit einem Dosieraerosol und Spacer erfolgen. Ab etwa dem Schulalter können Pulverinhalatoren und eventuell atemzuggetriggerte Dosieraerosole ohne Spacer verwendet werden. In jedem Lebensalter ist theoretisch die Anwendung von Düsenverneblern möglich, sollte aber aufgrund

Stufenschema: Medikamentöse Langzeittherapie des Asthmas bei Kindern und Jugendlichen (aus der NVL Asthma bronchiale)

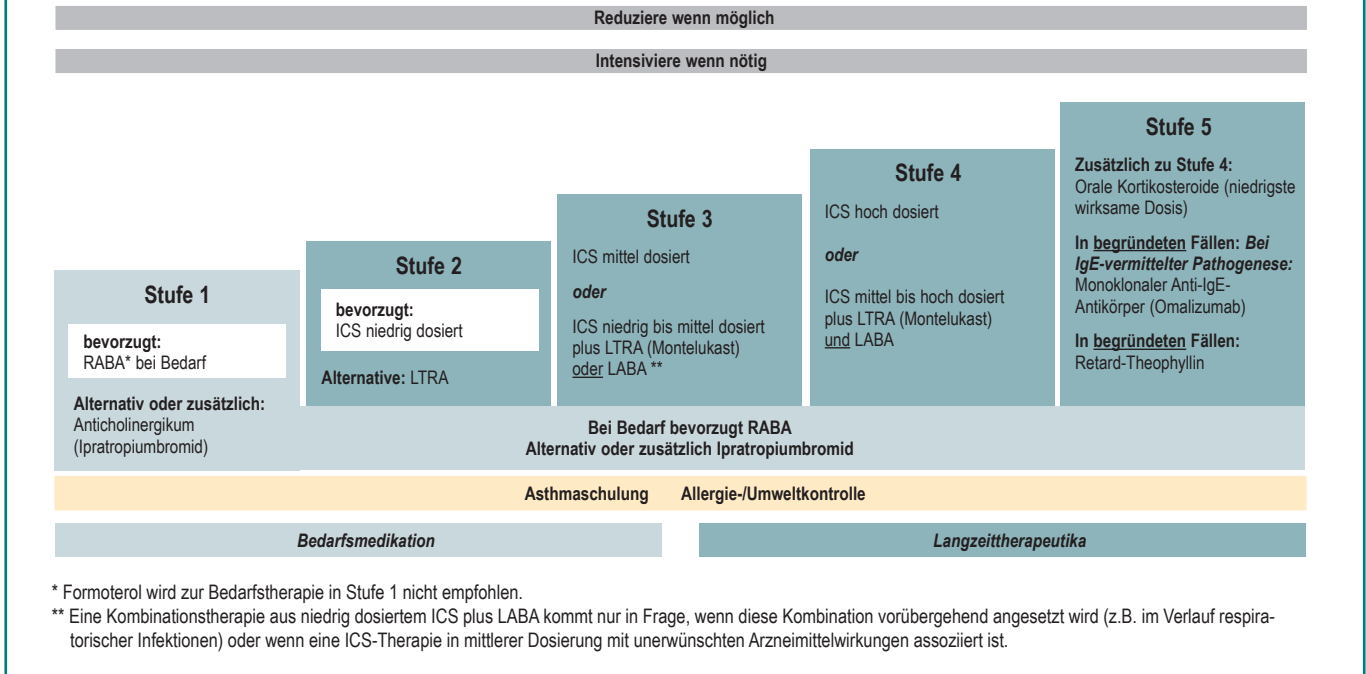


Abb. 4

der besseren Effektivität der Kombination Dosieraerosol/Spacer und des aufwändigen Inhalationsvorganges auch vor dem sechsten Jahr nur in besonderen Fällen zur Therapie des Asthma bronchiale angewendet werden [6]. Systematische Untersuchungen, die verschiedene Dosieraerosol/Spacer-Kombinationen oder verschiedene Pulverinhalatoren miteinander vergleichen, fehlen im Kindesalter. Abb. 5 gibt einen Überblick über die derzeitigen

Empfehlungen zur Anwendung verschiedener Inhalationsgeräte in Abhängigkeit vom Lebensalter [7–12].

Medikamente zur Bedarfstherapie

Inhalative kurz wirksame β_2 -Sympathomimetika

Inhalative kurz wirksame β_2 -Sympathomimetika sind in jedem Lebensalter das Mittel der Wahl zur Behandlung akuter Asthmaexazerbationen und zur Vorbeugung belastungsinduzierter obstruktiver Ventilationsstörungen [1–3]. β_2 -Sympathomimetika wirken über zellmembranständige Rezeptoren, deren Aktivierung die Adenylatzyklase stimuliert, die wiederum eine Öffnung von K^+ -Kanälen und Katalysierung von cAMP hervorruft. Der pharmakodynamische Effekt ist eine Relaxierung glatter Musku-

latur, eine Reduktion der Gefäßpermeabilität und eine Reduktion der Mukussekretion [13, 14]. Die klinischen Effekte kurz wirksamer β_2 -Sympathomimetika zeigen eine Altersabhängigkeit: Die Wirkung ist im ersten Lebensjahr geringer (aber vorhanden!) und nimmt vom ersten bis fünften Lebensjahr zu [15, 16]. Nach inhalativer Anwendung ist ein Wirkungseintritt nach drei bis zehn Minuten zu erwarten, die Wirkdauer beträgt vier bis sechs Stunden mit einem maximalen Effekt nach ein bis zwei Stunden [13, 14]. Unerwünschte Wirkungen sind dosisabhängig und reichen von Tachykardie, Tremor und Unruhe bis hin zu Hypokaliämie, Hyperglykämie und EKG-Veränderungen bei Anwendung sehr hoher Dosen [17, 18]. Bei Kindern vor dem 6. Lebensjahr sind paradoxe Reaktionen (wie Zunahme der obstruktiven Ventilationsstörung, Abfall der Sauerstoffsättigung) möglich [15, 19–21]. Die Langzeitanwendung kann zur Wirkungsabschwächung (Toleranz, Tachyphylaxie) führen [22]. Kurz wirksame β_2 -Sympathomimetika sollten

Inhalationsgeräte in Abhängigkeit vom Lebensalter

Alter	Inhalationssystem
< 2. Jahr	Dosieraerosol mit Spacer (+ Maske) (evtl. Düsenvernebler mit Kompressor)
2.–6. Jahr	Dosieraerosol mit Spacer (+ Maske, wenn möglich über Mundstück) (evtl. Düsenvernebler mit Kompressor)
≥ 6. Jahr	Dosieraerosol mit Spacer, Pulverinhalator, evtl. atemzuggetriggertes Dosieraerosol

Abb. 5

nicht über längere Zeiträume (Monate) in hohen Dosen als Monotherapie gegeben werden. Epidemiologische Untersuchungen haben eine erhöhte Morbidität und Sterblichkeit bei Langzeitanwendung hoher Dosen gezeigt [23, 24]. Beim Absetzen nach Langzeitanwendung ist eine erhöhte bronchiale Hyperreagibilität beobachtet worden [25]. In Deutschland sind Präparationen mit Salbutamol, Terbutalin und Fenoterol (siehe Anhang 1) im Handel.

Inhalative lang wirksame β_2 -Sympathomimetika mit raschem Wirkungseintritt

Lang wirksame β_2 -Mimetika wirken wie kurz wirksame β_2 -Mimetika über den membranständigen β_2 -Rezeptor. Durch lipophile Seitenketten werden die Interaktionen mit Zellmembran und β_2 -Rezeptor so verändert, dass eine längere Wirkung resultiert [26, 27]. Die Stärke des bronchodilatatorischen Effektes ist bei beiden Substanzen mit dem kurz wirksamer β_2 -Mimetika vergleichbar [28]. Klinisch erwünschte Wirkungen und Nebenwirkungen sind mit denen kurz wirksamer β_2 -Mimetika vergleichbar [29]. Im Vergleich zu Salmeterol tritt die bronchodilatatorische Wirkung von Formoterol schneller ein [3, 28, 30–34]. Der Wirkungseintritt von Formoterol nach inhalativer Anwendung ist gegenüber Salbutamol im Hinblick auf eine Bronchodilatation nur gering verzögert [35–37]. Mit einem bronchodilatatorischen Effekt von Formoterol ist bei inhalativer Anwendung nach zehn (bis 20) Minuten zu rechnen [31]. Die Anwendung von Formoterol sollte nicht vor dem vierten Lebensjahr und nur bei Kindern erfolgen, die eine antientzündliche Therapie mit inhalativen Glukokortikoiden als Dauertherapie erhalten. Eine Monotherapie mit lang wirksamen β_2 -Sympathomimetika sollte nicht durchgeführt werden [38–40]. Systematische Studien zur Anwendung von Formoterol als Bedarfstherapie bei Kindern liegen nicht vor. Eine Anwendung von Formoterol als Bedarfsmedikament sollte daher trotz der pharmakologischen Eigenschaften bei Kindern nicht erfolgen [1, 3, 5]. In Deutschland ist als lang wirksames

β_2 -Sympathomimetika mit raschem Wirkungseintritt nur Formoterol im Handel (siehe Anhang 2).

Inhalative Anticholinergika und Kombination aus inhalativen kurz wirksamen β_2 -Sympathomimetika und inhalativen Anticholinergika

Anticholinergika hemmen durch Blockade der Interaktion von Acetylcholin mit dem Muscarin-Rezeptor die Fortleitung vagaler Efferenzen. Klinische Effekte sind eine Bronchodilatation, Hemmung der Mukussekretion und Reduktion der Hustenrezeptorempfindlichkeit [41]. Ein Effekt auf die Früh- oder Spätreaktion und die entzündliche Reaktion nach Allergenprovokation konnte bisher nicht nachgewiesen werden [42]. Der Wirkungseintritt ist langsam, ein maximaler Effekt nach 30–60 Minuten zu erwarten, der Effekt hält sechs bis acht Stunden an [43]. Nebenwirkungen inhalativer Anticholinergika sind Mundtrockenheit und Geschmackssensationen. In Studien konnte bei Erwachsenen aber keine Reduktion des Speichelflusses bei Anwendung von Ipratropiumbromid mit Dosieraerosol ohne Spacer nachgewiesen werden [44]. Aufgrund des relativ verzögerten Wirkungseintrittes der Bronchodilatation, aber längerer Wirkung von Anticholinergika gegenüber kurz wirksamen β_2 -Sympathomimetika wird eine Indikation in der Kombination bei der Behandlung akuter Exazerbationen bei Schulkindern und Jugendlichen gesehen [45, 46]. Es gibt Hinweise darauf, dass die Kombination aus inhalativen kurz wirksamen β_2 -Sympathomimetika und inhalativen Anticholinergika vor dem zweiten Jahr bei schweren obstruktiven Ventilationsstörungen wirksam ist, größere systematische Untersuchungen für diese Altersgruppe fehlen aber [47]. In den Bewertungen und Expertenmeinungen sind Anticholinergika und Kombinationen mit Anticholinergika Mittel der zweiten Wahl zur Bedarfstherapie [1, 3, 5, 14]. In Deutschland ist Ipratropiumbromid als Monopräparat im Handel. Als fixe Kombination wird Fenoterol/Ipratropiumbromid angeboten (siehe Anhang 1).

Theophyllin

Theophyllin und Derivate wirken durch eine unspezifische Hemmung der Phosphodiesterase und nicht selektive Antagonisierung von an der Zelloberfläche lokalisierten Adenosin-Rezeptoren [48]. Nicht alle Effekte sind durch die bisher identifizierten molekularen Mechanismen erklärt [49]. Klinische Wirkungen sind eine Bronchodilatation, geringe antiinflammatorische und immunmodulierende Effekte, Steigerung der Zwerchfellkontraktilität, Verbesserung des Atemantriebes bei Hypoxie, Verbesserung der mukoziliären Clearance und die Senkung der bronchialen Hyperreagibilität [50]. Die Wirkung ist vom Serumspiegel abhängig (Zielspiegel 10–20 mg/l). Die Pharmakokinetik von Theophyllin ist altersabhängig [51]. Zudem beeinflussen z. B. Fieber und Co-Medikation die Serumkonzentration und Wirksamkeit. Bei Serumspiegeln unterhalb von 10 mg/l konnte keine klinische Wirksamkeit nachgewiesen werden [52].

Nebenwirkungen können auch bei therapeutischen Dosierungen und erwünschten Serumkonzentrationen auftreten. Berichtet sind Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen, Tachykardie und kardiale Arrhythmien sowie Verhaltensauffälligkeiten, Schlafstörungen, Lernprobleme u. a. [14]. Systematische Kurz- und Langzeitstudien einer Theophyllinanwendung bei Vorschul- und Schulkindern konnten allerdings keinen Effekt auf Lernen und Verhalten nachweisen [53].

In der Bedarfstherapie wird für Theophyllin eine Indikation bei der i. v.-Anwendung im Rahmen der stationären Versorgung bei Kindern mit schweren oder lebensbedrohlichen Asthmaanfällen trotz maximaler Dosierung von Bronchodilatoren und Glukokortikoiden gesehen. Die Anwendung sollte nach i. v. Sättigungsdosis (3–6 mg/kg KG als Einzeldosis) durch eine Dauerinfusion (1 mg/kg KG/h) unter Spiegelkontrolle erfolgen. Theophyllin-Einzeldosen ohne Dauerinfusion haben in einer randomisierten plazebokontrollierten Untersuchung bei Kindern im Vorschulalter keine oder nur unzureichende Effekte gezeigt [54]. Einen Überblick über die in Deutschland im Handel befindlichen Theophyllinpräparate gibt

Anhang 3. Kombinationen mit Ambroxol sind in Anhang 4 dargestellt.

Peroral und intravenös applizierbare kurz wirksame β_2 -Sympathomimetika

Die orale Applikation von kurz wirksamen β_2 -Sympathomimetika ist wirksam, sollte aber wegen systemischer Nebenwirkungen nur bei Kindern angewendet werden, bei denen eine inhalative Anwendung nicht möglich ist [55, 56]. Wirkungsmechanismus, erwünschte Wirkungen und Nebenwirkungen der oralen und intravenösen Applikation gleichen den Effekten der inhalativen Anwendung kurz wirksamer β_2 -Sympathomimetika, sind bei systemischer Anwendung (i. v., p. o.) aber ausgeprägter. Der Wirkungseintritt ist bei oraler Anwendung langsamer zu erwarten als bei inhalativer Anwendung [57]. Nach oraler Anwendung kurz wirksamer β_2 -Sympathomimetika ist kein vorbeugender Effekt gegen belastungsinduzierte obstruktive Ventilationsstörungen zu erwarten [58].

Bei sehr schweren obstruktiven Ventilationsstörungen ist die intravenöse Gabe kurz wirksamer β_2 -Sympathomimetika zu erwägen, ein Vorteil der intravenösen gegenüber der inhalativen Anwendung ist erst zu erwarten, wenn stündliche inhalative Gaben ohne therapeutischen Erfolg bleiben [59]. Die i. v.-Gabe kann mit Reproterol bei stationärer Therapie mit Sättigungsdosis als Kurzinfusion (1 $\mu\text{g}/\text{kg KG}$ über 10 min) und Dauerinfusion (0,2 (-2) $\mu\text{g}/\text{kg KG}/\text{min}$) unter Kontrolle der Herzfrequenz (< 200/min) durchgeführt werden. Die orale und intravenöse Anwendung kurz wirksamer β_2 -Sympathomimetika sollte nach vorliegenden Bewertungen und Expertenmeinungen besonderen Situa-

tionen vorbehalten sein. Zur oralen Anwendung sind in Deutschland Präparationen mit Salbutamol, Terbutalin, Clenbuterol und Bambuterol im Handel. Zur intravenösen Anwendung sind Terbutalin und Reproterol in Deutschland im Handel (siehe Anhang 5, Kombinationspräparate Anhang 4).

Systemisch applizierbare Glukokortikoide

Systemisch (i. v., p. o. und rektal) applizierbare Glukokortikoide wirken antiinflammatorisch und verbessern die Wirkung von kurz wirksamen β_2 -Sympathomimetika [60]. Die rektale Applikation sollte aufgrund der unsicheren Resorptionsraten und der Tatsache, dass nur Einzeldosen von 100 mg in Deutschland handelsüblich sind, nicht unkritisch angewendet werden. Die präklinische Anwen-

dung von systemischen Glukokortikoiden kann die Anzahl der stationären Aufnahmen senken [61]. Bei stationär behandelten Kindern führt die Gabe bei akuten Exazerbationen zur Verkürzung des Krankenhausaufenthaltes und zur Verringerung von Exazerbationen in der Folge des stationären Aufenthaltes [62, 63]. Die Gabe sollte passager für maximal 14 Tage (z. B. Prednisolon 0,5 (-2) mg/kg/d) erfolgen. Grundsätzlich sollten die Dosis so niedrig wie möglich, die Gabe so kurz wie möglich erfolgen [64, 65].

Medikamente zur Langzeittherapie

Inhalative Glukokortikoide (ICS)

Inhalative Glukokortikoide sind die am stärksten wirksamen, am besten untersuchten und kosteneffektivsten Medikamente in der Dauertherapie des Asthma bronchiale bei Kindern und Jugendlichen [2, 5, 66–70] (Abb. 7). Die Wirkung von Glukokortikoiden beruht auf multiplen antientzündlichen und immunmodulatorischen Effekten [71]. Am besten untersucht sind Beclometason, Budesonid und Fluticason. Für Ciclesonid liegen weniger Daten zur Anwendung im Kindes- und Jugendalter vor. Ciclesonid hat als prodrug, das erst intrapulmonal durch Esterasen in eine wirksame Form überführt wird, theoretische Vorteile. Der Stellenwert in der Therapie ist gegenwärtig nicht klar [72–74]. Für Mometason liegen keine Langzeitdaten für Kinder vor. Valide vergleichende Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit der inhalativen Glukokortikoide, die eine sichere Empfehlung eines bestimmten Wirkstoffes möglich machen, fehlen.

Die Wahrscheinlichkeit topischer (z. B. Heiserkeit, Zahnerosionen, verstärkte Pilzkolonisation) und systemischer (z. B. Suppression

Tagesdosen verschiedener inhalativer Glukokortikoide für Kinder und Jugendliche (in μg) (modifiziert [1–3])

Wirkstoff	niedrige Dosis	mittlere Dosis	hohe Dosis
Beclometason	100–200	200–400	> 400
Budesonid	100–200	200–400	> 400
Ciclesonid	80	160	–
Fluticason	< 200	200–250	250
Mometason	200	200–400	> 400

Abb. 6

Wirkstoffe bzw. Wirkstoffgruppen, die zur Dauertherapie des Asthma bronchiale eingesetzt werden, und ausgewählte Eigenschaften im Vergleich

Wirkstoffe	Antiinflammatorische Wirkung	Wirkung auf bronchiale Hyperreagibilität	Bronchialerweiternde Wirkung
Glukokortikoide	+++	+++	–
Lang wirksame β_2 -Mimetika	(–)	(+)	+++
Montelukast	+	+	+
Cromone (DNCG, Nedocromil)	(+)	+	–
Theophyllin	+	+	+

Abb. 7

der Nebennierenrinde, Katarakt, Verzögerung des Längenwachstums) Nebenwirkungen steigt mit der Dosis an [75]. Die Dosis-Wirkungs-Beziehung von inhalativen Glukokortikoiden ist in mittleren bis hohen Dosierungen nicht linear. Bei einer interindividuell unterschiedlichen Dosiserhöhung wird kein zusätzlicher klinischer Effekt erreicht, das Risiko von lokalen und auch systemischen Nebenwirkungen steigt. Die Dosis ist daher immer so zu wählen, dass mit der kleinsten möglichen Dosis der gewünschte Effekt erzielt wird. Einen Anhalt für Dosisbereiche inhalativer Glukokortikoide gibt Abb. 6 [1, 3, 76]. Die vorliegenden Daten zeigen, dass bei Anwendung in niedrigen bis mittleren Dosisbereichen nicht mit unerwünschten Effekten zu rechnen ist. Unter Therapie mit mittleren und hohen Dosen ist eine engmaschige klinische Überwachung notwendig. Insbesondere sind Kontrollen des Längenwachstums (Perzentilenkurve mit Wachstumsgeschwindigkeit), des Körpergewichtes und bei längerer hoch dosierter Therapie (länger als ein Jahr, hohe Dosis siehe Abb. 6) auch augenärztliche Kontrollen notwendig. Die vorliegenden Daten zeigen aber, dass eine Katarakt oder eine Suppression des Längenwachstums oder andere Nebenwirkungen bei adäquater Dosierung des Glukokortikoids und adäquater Anwendung des Inhalationsgerätes seltene Ereignisse sind [77]. Andere ernste klinisch manifeste Nebenwirkungen wie eine arterielle Hypertension, Steroiddiabetes, Morbus Cushing und psychische Alterationen sind lediglich kasuistisch bei unsachgemäßer Anwendung und sehr hohen Dosen außerhalb der Empfehlungen (siehe Abb. 6) sowie bei Medikamenteninteraktionen berichtet. Nach längerer Anwendung hoher Dosen ist beim Absetzen an die Möglichkeit einer Nebennierenrindeninsuffizienz zu denken [78].

Bei Therapieeinleitung mit inhalativen Glukokortikoiden ist aktiv auf mögliche Vorbehalte gegenüber „Cortison“ einzugehen; mögliche Nebenwirkungen und Daten zur Langzeitsicherheit sind zu erläutern. Im Fall einer „off-label“-Verordnung z. B. bei jüngeren Kindern unterhalb des Zulassungsalters erscheint es wich-

tig, initial bei Therapiebeginn darauf hinzuweisen.

Lang wirksame β_2 -Sympathomimetika (Formoterol, Salmeterol)

Die Eigenschaften lang wirksamer β_2 -Sympathomimetika sind oben erläutert. Die Indikation dieser Wirkstoffe (Formoterol und Salmeterol) ist in der Langzeittherapie die add-on-Therapie zu inhalativen Glukokortikoiden. Effekt ist eine Verbesserung der Lungenfunktion. Eine aktuelle Metaanalyse konnte keinen Effekt der add-on-Therapie mit lang wirksamen β_2 -Sympathomimetika auf die Exazerbationsrate zeigen [79]. Aufgrund der annähernd fehlenden antientzündlichen Aktivität sollten diese Substanzen nicht als Monotherapie, sondern nur zusammen mit inhalativen Glukokortikoiden eingesetzt werden [28, 30, 80, 81]. Systematische Vergleiche von Formoterol versus Salmeterol als add-on-Therapie zu inhalativen Glukokortikoiden liegen für Kinder nicht vor.

Leukotrienantagonisten

In Deutschland ist der peroral applizierbare Leukotrien-/LTD4-Rezeptorantagonist Montelukast zugelassen. Leukotrienantagonisten haben bronchodilatatorische Effekte, senken die bronchiale Hyperreagibilität und haben antiinflammatorische Wirkung [82] (siehe Abb. 7). Relevante Nebenwirkungen sind auch bei der Therapie im Vorschulalter nicht berichtet [83]. Mehrere randomisierte Studien zeigen, dass Montelukast wirksamer als Placebo zur Kontrolle eines gering- bis mittelgradigen persistierenden Asthma bronchiale im Kindes- und Jugendalter ist [83–86]. Montelukast ist im Hinblick auf die Häufigkeit der Anwendung einer Bedarfsmedikation, die Abschwächung der bronchialen Hyperreagibilität und im Hinblick auf die Patientenzufriedenheit wirksamer als DNCG [87, 88]. Montelukast ist schwächer wirksam als Glukokortikoide (Abb. 7) [66, 88, 89].

Die Indikation zur Anwendung von Montelukast in der Dauertherapie wird zurzeit unterschiedlich bewertet. In der Expertenmeinung „PRACTALL“ werden

Leukotrienantagonisten als gleichwertige Alternative zu inhalativen Glukokortikoiden in der antientzündlichen Basistherapie gesehen [2]. In der nationalen Versorgungsleitlinie Asthma bronchiale (NVL) [1] wird eine bevorzugte Anwendung von inhalativen Glukokortikoiden in Stufe 2 empfohlen. Montelukast ist in Deutschland ab einem Alter von 15 Jahren nicht zur Monotherapie zugelassen.

Eine weitere Indikation wird in der add-on-Therapie zu inhalativen Glukokortikoiden gesehen [90]. Daten, die die Kombinationstherapie ICS + Leukotrienantagonisten versus ICS + lang wirksame β_2 -Mimetika systematisch bei Kindern vergleichen, fehlen zurzeit. Aufgrund der vorliegenden Daten, die an Erwachsenen erhoben wurden, sollten bei Kindern und Jugendlichen lang wirksame β_2 -Mimetika als add-on-Therapie in Stufe III und IV eingesetzt werden [91, 92]. Bei Kindern vor dem sechsten Jahr sollten Leukotrienantagonisten (e.g. Montelukast) den lang wirksamen β_2 -Mimetika zur add-on-Therapie zu inhalativen Glukokortikoiden vorgezogen werden. Patienten mit stabilem Asthma und allergischer Rhinokonjunktivitis profitieren möglicherweise von der add-on-Therapie mit Montelukast [93]. Für Erwachsene liegen Daten vor, die zeigen, dass unter einer Monotherapie mit Leukotrienantagonisten im Vergleich zu einer Monotherapie mit inhalativen Glukokortikoiden häufiger Exazerbationen mit der Notwendigkeit einer systemischen Bedarfstherapie mit Prednison auftreten [94]. Obwohl solche Daten für Kinder nicht vorliegen, sollte daher bei Asthma bronchiale eine Monotherapie mit Montelukast zurückhaltend eingesetzt werden. Der Gemeinsame Bundesausschuss (GBA) hat 2008 in einem Therapiehinweis (veröffentlicht im Bundesanzeiger 51 am 3.4.2008) zur wirtschaftlichen Verordnungsweise von Montelukast angemerkt, dass eine Monotherapie mit Montelukast nur dann wirtschaftlich sei, wenn eine Inhalation mit Glukokortikoiden nicht möglich oder mit unzumutbaren Nebenwirkungen verbunden ist. Die Beobachtung vieler Pädiater, dass einzelne Patienten nicht von Montelukast profitieren, ist möglicher-

weise genetischen Faktoren zuzuordnen [95].

Inhalative Kombinationspräparate

Fixe Kombinationen aus inhalativen Glukokortikoiden und lang wirksamen β_2 -Mimetika (z. B. Budesonid/Formoterol, Fluticason/Salmeterol) oder DNCG und kurz wirksamen β_2 -Mimetika stehen neben den genannten Medikamenten mit einem Wirkstoff zur Verfügung. Den denkbaren Vorteilen einer fixen Kombination dieser Wirkstoffe (z. B. Dosisreduktion der Glukokortikoide, möglicher additiver Effekt, verbesserte Compliance) stehen Nachteile gegenüber (z. B. durch lang wirksame β_2 -Mimetika maskierte Zunahme des Entzündungsprozesses, erschwerte Therapieanpassung bei Erreichen/Nichterreichen von Asthmakontrolle/Therapiezielen). Denkbare Indikation für fixe Kombinationen ist die Dauertherapie bei stabilem Verlauf bei Kindern nach dem sechsten Jahr in Stufe III und IV (siehe Abb. 4). Eine Studie, die bei Kindern eine Monotherapie mit inhalativen Glukokortikoiden mit Kombinationstherapien (add-on mit Montelukast, add-on mit lang wirksamen β_2 -Sympathomimetika) verglich, konnte keinen Vorteil einer Kombinationstherapie bei moderatem Asthma bei Kindern zeigen [96]. Für die fixe Kombination von DNCG und kurz wirksamen β_2 -Mimetika wird auf der Basis älterer Untersuchungen allenfalls eine Indikation bei belastungsinduziertem Asthma gesehen [97].

Systemisch applizierbare Glukokortikoide

Die systemische Anwendung von Glukokortikoiden ist in der Langzeittherapie von Kindern nur dann zu erwägen, wenn unter hoch dosierten inhalativen Glukokortikoiden mit add-on-Therapie mit lang wirksamen β_2 -Sympathomimetika und Leukotrienantagonisten keine Kontrolle zu erreichen ist. Die Therapie kann intermittierend für akute Episoden, in Einzelfällen auch langfristig erfolgen [14]. Bei der systemischen Anwendung in der Langzeittherapie ist dosisabhängig mit Nebenwirkungen zu rechnen (Nebennierenin-

suffizienz, Wachstumshemmung, Katarakt, Morbus Cushing, arterielle Hypertonie usw.) [1].

Monoklonaler Anti-IgE-Antikörper

Omalizumab, ein humanisierter monoklonaler Anti-IgE-Antikörper, wirkt durch Komplexbildung mit dem Serum-IgE. Haupteffekt ist die Reduktion von Exazerbationen eines Asthma bronchiale. Kinder mit schwerem unkontrolliertem Asthma bronchiale trotz mittel bis hoch dosierter Therapie mit inhalativen Glukokortikoiden profitieren vom Einsatz als add-on-Therapie [98, 99]. Nebenwirkungen sind lokale Reaktionen bei der subkutanen Gabe und sehr selten allergische Reaktionen. Omalizumab ist in Deutschland im Handel und ab dem sechsten Jahr zugelassen. Der Gemeinsamen Bundesausschuss (GBA) hat Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise dieses teuren Antikörpers herausgegeben [100].

Theophyllin

Die Indikation von Theophyllin in der Langzeittherapie ist als Mittel der zweiten Wahl die add-on-Therapie. Aufgrund der schmalen therapeutischen Breite und empfindlichen Pharmakokinetik sollte Theophyllin nur eingesetzt werden, wenn unter ICS, lang wirksamen β_2 -Mimetika und Leukotrienantagonisten keine Asthmakontrolle (siehe Abb. 3) erreicht werden kann [1, 101]. Theophyllin kann in retardierter Form ab Stufe drei (siehe Abb. 4) bei unzureichender Therapiekontrolle unter mittel bis hoch dosierten ICS als add-on-Therapie erwogen werden.

Cromone (Dinatriumchromoglycat (DNCG), Nedocromil)

Cromone sind nicht mehr Bestandteil der Leitlinien. Der Einsatz von Cromonen (Dinatriumchromoglycat (DNCG), Nedocromil) zur Dauertherapie ist umstritten. Argumente gegen den Einsatz sind zum einen die deutlich schwächere anti-entzündliche Wirkung im Vergleich zu inhalativen Glukokortikoiden und zum anderen die schlechte Compliance beim DNCG, das in vier Dosen/Tag via Düsenvernebler inhaliert werden muss. Die vorliegenden

Daten zeigen zudem, dass in einigen untersuchten Kollektiven ein Teil der Patienten keinen messbaren Therapieeffekt zeigt [69, 88, 102–104].

Antihistaminika

Ketotifen wird als Antihistaminikum in der Roten Liste noch unter den Antiasthmata geführt. Antihistaminika sind nicht mit anderen Wirkstoffen und Therapien des Asthma bronchiale verglichen. Gegenwärtig wird ihnen kein Stellenwert bei der Asthmatherapie beigemessen. In einzelnen Studien wurden Effekte nachgewiesen [105]. Eine Übersicht der verfügbaren Präparate gibt Anhang 5.

Zusammenfassung

Entscheidend für die Effektivität der zur Therapie des Asthma bronchiale eingesetzten Medikamente ist neben spezifischen pharmakologischen Eigenschaften die Compliance/Adhärenz und aktive Beteiligung von Familie und Patient an der Behandlung (Nutzwert_{Intervention} = Wirksamkeit x Compliance/Adhärenz).

Die Behandlung sollte anhand der Therapieziele entsprechend Kriterien der Asthmakontrolle dynamisch angepasst werden. Immer sollte die Entscheidung zur Therapieveränderung danach getroffen werden, ob die Therapieziele erreicht worden sind. Ist das nicht der Fall, ist nach Überprüfung von Compliance, Inhalationstechnik u. a. eine Anpassung der Therapie entsprechend dem Schweregrad zum nächsthöheren Schweregrad notwendig („Step-up“; Abb. 4). Ebenso ist natürlich eine Verringerung der Therapie („Step-down“) durchzuführen.

Korrespondenzadresse:

*PD Dr. med. Tobias Anker mann
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein,
Campus Kiel
Klinik für Allgemeine Pädiatrie
Arnold-Heller-Str. 3, Haus 9, 24105 Kiel
E-Mail: anker mann@pediatrics.uni-kiel.de*

Literatur beim Verfasser und auf der Homepage der GPA, www.gpaev.de (→ Die Zeitschrift).

Anhang 1

Übersicht über die zur Bedarfstherapie des Asthma bronchiale im Kindesalter zur Verfügung stehenden Präparate

ohne Theophyllinpräparate (siehe Anhang 3), nicht retardierte peroral applizierbare β_2 -Sympathomimetika (siehe Anhang 4 und 5) und systemisch applizierbare Glukokortikoide

[Rote Liste Stand 2009, Auskunft der medizinischen/wissenschaftlichen Abteilungen der Hersteller, Stand 14.1.2010]

Wirkstoff/Präparat	Applikationsform	Angenommene Einzeldosis	Zulassungsalter	Preis (Euro/ Packung)	Preis/Dosis (Euro)
Salbutamol					
Apsomol Fertiginh. 1,25 mg/2,5 ml	Düsenvernebler	1 Kapsel	ab 6. Jahr	23,34	0,47
Apsomol N	Dosieraerosol	1 Hub	ab 4. Jahr	14,80	0,07
Broncho Fertiginhal. 1,25 mg/2,5 ml	Düsenvernebler	1 Kapsel	ab 6. Jahr	23,34	0,47
Broncho Inhalat	Düsenvernebler	5 Tropfen	Keine Einschränkung	14,15	0,24
Bronchospray	Autohaler	1 Hub	ab 4. Jahr	20,83	0,10
Bronchospray novo	Dosieraerosol	1 Hub	ab 4. Jahr	16,18	0,08
Cyclocaps Salbutamol 200	Cyclohaler	1 Kapsel	ab 4. Jahr	21,85	0,11
Cyclocaps Salbutamol 400	Cyclohaler	1 Kapsel	ab 16. Jahr	28,94	0,14
Pädiamol Fertiginhalat	Düsenvernebler	1 Kapsel	ab 6. Jahr	23,25	0,47
Pädiamol Inhalationslösung	Düsenvernebler	5 Tropfen	Keine Einschränkung	12,67	0,32
Pentamol Fertiginhalat	Düsenvernebler	1 Kapsel	ab 6. Jahr	19,19	0,38
SALBUBRONCH Inhalationslösung	Düsenvernebler	5 Tropfen	Keine Einschränkung	11,78	0,29
SALBU-Fatol Inhalationslösung	Düsenvernebler	5 Tropfen	Keine Einschränkung	12,71	0,32
SalbuHEXAL 0,1	Easyhaler	1 Hub	ab 4. Jahr	16,72	0,08
SalbuHEXAL 0,2	Easyhaler	1 Hub	ab 16. Jahr	21,54	0,11
SalbuHEXAL Fertiginhalat	Düsenvernebler	1 Kapsel	ab 6. Jahr	19,22	0,38
SalbuHEXAL Inhalationslösung	Düsenvernebler	5 Tropfen	Keine Einschränkung	11,78	0,29
SalbuHEXAL N	Dosieraerosol	1 Hub	Keine Einschränkung	14,80	0,07
Salbulair N	Autohaler	1 Hub	ab 4. Jahr	19,72	0,10
Salbulair N	Dosieraerosol	1 Hub	ab 4. Jahr	15,54	0,08
Salbulair N Easi-Breathe	Druckgasinhal.	1 Hub	Keine Einschränkung	19,72	0,10
Salbu	Novolizer	1 Hub	ab 4. Jahr	17,36	0,09
SalbuSandoz 0,1 mg	Easyhaler	1 Hub	ab 4. Jahr	16,72	0,08
SalbuSandoz 0,2 mg	Easyhaler	1 Hub	ab 16. Jahr	21,54	0,11
Salbutamol AL Fertiginhalat	Düsenvernebler	1 Kapsel	ab 6. Jahr	19,22	0,38
Salbutamol AL Inhalat	Düsenvernebler	5 Tropfen	Keine Einschränkung	11,78	0,29
Salbutamol-CT	Dosieraerosol	1 Hub	ab 4. Jahr	14,80	0,07
Salbutamol ratiopharm Fertiginhalat	Düsenvernebler	1 Kapsel	Keine Einschränkung	19,22	0,38
Salbutamol-ratiopharm Inh.lösung	Düsenvernebler	5 Tropfen	Keine Einschränkung	11,78	0,29
Salbutamol-ratiopharm N	Dosieraerosol	1 Hub	Keine Einschränkung	14,83	0,07
Salbutamol Sandoz 100 µg	Dosieraerosol	1 Hub	Keine Einschränkung	14,80	0,07
Salbutamol STADA Fertiginhalat	Düsenvernebler	1 Hub	ab 6. Jahr	19,22	0,38
Salbutamol STADA Inhalat 5 mg/ml	Düsenvernebler	5 Tropfen	ab 6. Jahr	11,78	0,29
Salbutamol STADA N	Dosieraerosol	1 Hub	ab 4. Jahr	14,80	0,07
Salbutamol Trom Fertiginhalat	Düsenvernebler	1 Kapsel	ab 6. Jahr	23,34	0,47
Salbutamol Trom Inhalationslösung	Düsenvernebler	5 Tropfen	ab 6. Jahr	12,71	0,32
Sultanol	Dosieraerosol	1 Hub	Keine Einschränkung	15,95	0,08

Sultanol Fertiginhalat	Düsenvernebler	1 Kapsel	ab 6. Jahr	23,34	0,47
Sultanol forte Fertiginhalat	Düsenvernebler	1 Kapsel	ab 6. Jahr	20,96	0,52
Sultanol Inhalationslösung	Düsenvernebler	5 Tropfen	Keine Einschränkung	12,71	0,32
Ventilastin	Novolizer	1 Hub	ab 6. Jahr	17,36	0,09
Ipratropiumbromid					
Atrovent Fertiginh. 250 µg/2 ml	Düsenvernebler	1 Kapsel	Keine Einschränkung	39,27	0,79
Atrovent Fertiginh. 500 µg/2 ml	Düsenvernebler	1 Kapsel	Keine Einschränkung	52,54	1,05
Atrovent LS	Düsenvernebler	10 Hub	Keine Einschränkung	18,03	0,90
Atrovent N	Dosieraerosol	1 Hub	Keine Einschränkung	29,90	0,15
Ipratropiumbromid/Fenoterol					
Berodual LS Inhalationslösung	Düsenvernebler	10 Hub	ab 6. Jahr	18,52	0,93
Berodual N	Dosieraerosol	1 Hub	ab 6. Jahr	29,79	0,15
Berodual Respimat 20/50 µg	Respimat	1 Hub	ab 6. Jahr	37,16	0,31
Terbutalin					
Aerodur*	Turbohaler	1 Hub	ab 5. Jahr	23,85	0,12
Fenoterol					
Berotec N 100 µg	Dosieraerosol	1 Hub	ab 4. Jahr	16,65	0,08

Bei der Angabe des Packungspreises wurde die günstigste Alternative gewählt. Der angegebene Packungspreis entspricht somit bei vielen Präparaten nicht der kleinsten Abgabemenge.

Cave:

Die Angaben sind mit größtmöglicher Sorgfalt zusammengestellt. Eine Gewähr für die Richtigkeit und Vollständigkeit kann dennoch nicht gegeben werden.

Die angegebenen Dosen stellen keine Dosierungsempfehlung dar! Die Angabe dient nur dem Vergleich der Therapiekosten!

Effizienz und Therapieeffekt werden nicht nur von der zugrunde gelegten Wirkstoffdosis beeinflusst. Die Therapiekosten sind somit nur ein Anhalt.

Die Angaben zum Zulassungsalter entsprechen den Fachinformationen bzw. der telefonischen Auskunft der Hersteller (Stand 14.1.2010). Aus einzelnen Fachinformationen geht das Zulassungsalter nicht hervor.

Anhang 2

Übersicht über die zur Langzeittherapie des Asthma bronchiale im Kindesalter zur Verfügung stehenden Mono-Präparate und Kombinationspräparate

Theophyllinpräparate (siehe Anhang 3), systemisch applizierbare Glukokortikoide, der monoklonale Anti-IgE-Antikörper Omalizumab und peroral applizierbare lang wirksame β_2 -Mimetika sind nicht aufgeführt.

[Rote Liste, Stand 2009, Auskunft der medizinischen/wissenschaftlichen Abteilungen der Hersteller Stand 14.1.2010]

Wirkstoff/Präparat	Applikationsform	Angenommene Tagesdosis	Zulassungsalter	Preis (Euro/ Packung)	Tagestherapiekosten (Euro)
Beclometason					
Becl HEXAL 0,1 mg	Pulverinhalator	2 x 100 µg	ab 6. Jahr	31,05	0,32
Becl HEXAL 0,2 mg	Pulverinhalator	2 x 200 µg	ab 6. Jahr	38,13	0,38
Becl HEXAL 0,4 mg	Pulverinhalator	2 x 400 µg	ab 6. Jahr	38,13	0,38
Beclometason-CT 0,05 mg	Dosieraerosol	2 x 50 µg	Keine Einschränkung	26,51	0,13
Beclometason-CT 0,1 mg	Dosieraerosol	2 x 100 µg	Keine Einschränkung	38,89	0,19
Beclometason-CT 0,2 mg	Dosieraerosol	2 x 100 µg	Keine Einschränkung	54,63	0,27
Beclometason-ratiopharm 0,05 mg	Dosieraerosol	2 x 50 µg	Keine Einschränkung	25,29	0,13
Beclometason-ratiopharm 0,1 mg	Dosieraerosol	2 x 100 µg	Keine Einschränkung	36,50	0,18
Beclometason-ratiopharm 0,2 mg	Dosieraerosol	2 x 200 µg	Keine Einschränkung	66,81	0,33
Beclometason-ratiopharm 0,25 mg	Dosieraerosol	2 x 250 µg	Keine Einschränkung	56,88	0,28
Becl-Sandoz	Dosieraerosol	2 x 100 µg	ab 7. Jahr	31,05	0,31
Becl-Sandoz	Pulverinhalator	2 x 200 µg	ab 6. Jahr	66,81	0,33

Bronchocort novo	Dosieraerosol	2 x 100 µg	ab 5. Jahr	45,98	0,23
Cyclocaps beclometason 100 µg	Pulverinhalator	2 x 100 µg	ab 6. Jahr	30,23	0,30
Cyclocaps beclometason 200 µg	Pulverinhalator	2 x 200 µg	ab 6. Jahr	42,38	0,42
Cyclocaps beclometason 400 µg	Pulverinhalator	2 x 400 µg	ab 12. Jahr	62,63	0,63
Junik junior Autohaler	Dosieraerosol Autohaler	2 x 50 µg	ab 5. Jahr	22,12	0,22
Junik Autohaler	Dosieraerosol Autohaler	2 x 100 µg	ab 5. Jahr	48,00	0,24
Junik	Dosieraerosol	2 x 100 µg	ab 5. Jahr	48,00	0,24
Sanasthmax 250 µg	Dosieraerosol	2 x 250 µg	Keine Altersbeschränkung	77,12	0,38
Sanasthmax 400 µg/1 ml	Inhalationslösung	2 x 400 µg	Keine Altersbeschränkung	65,06	3,25
Sanasthmax Junior 50 µg	Dosieraerosol	2 x 50 µg	Keine Altersbeschränkung	31,99	0,16
Sanasthmyl Rotadisk	Pulverinhalator	2 x 200 µg	ab 4. Jahr	30,95	0,51
Ventolair 50 µg	Dosieraerosol (Easi-Breathe)	2 x 50 µg	Keine Altersbeschränkung	22,12	0,22
Ventolair 100 µg	Dosieraerosol (Easi-Breathe)	2 x 100 µg	Keine Altersbeschränkung	48,00	0,24
Ventolair 250 µg	Dosieraerosol (Easi-Breathe)	2 x 250 µg	ab 12. Jahr	77,12	0,39
Ventolair mite 50 µg	Dosieraerosol	2 x 50 µg	ab 5. Jahr	22,12	0,22
Ventolair mite 100 µg	Dosieraerosol	2 x 100 µg	ab 5. Jahr	48,00	0,24
Ventolair mite 50 µg	Dosieraerosol (Autohaler)	2 x 50 µg	ab 5. Jahr	22,12	0,22
Ventolair 100 µg	Dosieraerosol (Autohaler)	2 x 100 µg	ab 5. Jahr	48,00	0,24
Ventolair 250 µg	Dosieraerosol (Lsg.)	2 x 250 µg	ab 12. Jahr	77,12	0,39
Budesonid					
Budecort 200	Pulverinhalator	2 x 200 µg	ab 6. Jahr	35,60	0,36
Budecort 400	Pulverinhalator	2 x 400 µg	ab 6. Jahr	32,65	0,33
Budenobronch 0,5 mg/2 ml	Inhalationslösung	2 x 500 µg	nach 6. Lebensmonat	111,11	3,70
Budenobronch 1,0 mg/2 ml	Inhalationslösung	2 x 1000 µg	nach 6. Lebensmonat	155,54	5,18
Budes 0,1 mg	Pulverinhalator	2 x 100 µg	ab 6. Jahr	25,98	0,26
Budes 0,2 mg	Pulverinhalator	2 x 200 µg	ab 6. Jahr	67,14	0,22
Budes 0,4 mg	Pulverinhalator	2 x 400 µg	ab 6. Jahr	29,65	0,59
Budesonid-CT	Pulver	2 x 200 µg	ab 4. Jahr	50,84	0,25
Budesonid ratiopharm	Pulver	2 x 200 µg	ab 4. Jahr	50,84	0,25
Budesonid Sandoz 0,1 mg	Pulverinhalator	2 x 100 µg	ab 6. Jahr	25,98	0,26
Budesonid Sandoz 0,2 mg	Pulverinhalator	2 x 200 µg	ab 6. Jahr	50,84	0,25
Budesonid Sandoz 0,4 mg	Pulverinhalator	2 x 400 µg	ab 6. Jahr	29,92	0,60
Budair	Dosieraerosol	2 x 200 µg	ab 6. Jahr	74,98	0,25
Cyclocaps Budesonid 100 µg	Pulver	2 x 100 µg	ab 6. Jahr	25,99	0,26
Cyclocaps Budesonid 200 µg	Pulver	2 x 200 µg	ab 6. Jahr	35,60	0,36
Cyclocaps Budesonid 400 µg	Pulver	2 x 400 µg	ab 12. Jahr	50,85	0,51
Cyclocaps Budesonid 800 µg	Pulver	2 x 800 µg	ab 12. Jahr	74,14	0,74
Miflonide 200 µg	Pulver	2 x 200 µg	ab 6. Jahr	33,22	0,37
Miflonide 400 µg	Pulver	2 x 400 µg	ab 6. Jahr	47,35	0,53
Novopulmon 200 µg	Pulverinhalator	2 x 200 µg	ab 6. Jahr	74,96	0,25
Novopulmon 400 µg	Pulverinhalator	2 x 200 µg	ab 6. Jahr	67,56	0,45
Pulmicort 0,5 mg/2 ml	Inhalationslösung	2 x 250 µg (Verbr. 2 x 1 Amp.)	nach 6. Lebensmonat	91,70	4,59
Pulmicort 1,0 mg/2 ml	Inhalationslösung	2 x 500 µg (Verbr. 2 x 1 Amp.)	nach 6. Lebensmonat	124,21	6,21
Pulmicort Turbohaler 200 µg*	Pulverinhalator	2 x 200 µg	ab 5. Jahr	38,94	0,39
Pulmicort Turbohaler 400 µg*	Pulverinhalator	2 x 400 µg	ab 5. Jahr	55,76	0,56

Ciclesonid					
Alvesco 80 µg/Hub*	Dosieraerosol	2 x 80 µg	ab 12. Jahr	61,14	1,01
Alvesco 160 µg/Hub*	Dosieraerosol	1 x 160 µg	ab 12. Jahr	68,89	0,57
Mometason					
Asmanex 200 µg*	Pulverinhalator	2 x 200 µg	ab 12. Jahr	52,49	1,75
Asmanex 400 µg*	Pulverinhalator	1 x 400 µg	ab 12. Jahr	73,38	1,22
Fluticason					
Atemur junior 50 Diskus*	Pulverinhalator	2 x 50 µg	ab 4. Jahr	16,23	0,54
Atemur mite 100 Diskus*	Pulverinhalator	2 x 100 µg	ab 4. Jahr	28,36	0,47
Atemur 250 Diskus*	Pulverinhalator	2 x 250 µg	ab 16. Jahr	44,46	0,74
Atemur forte 500 Diskus*	Pulverinhalator	2 x 500 µg	ab 16. Jahr	65,33	1,09
Flutide junior 50 Diskus*	Pulverinhalator	2 x 50 µg	ab 4. Jahr	16,23	0,54
Flutide mite 100 Diskus*	Pulverinhalator	2 x 100 µg	ab 16. Jahr	28,36	0,47
Flutide 250 Diskus*	Pulverinhalator	2 x 250 µg	ab 16. Jahr	44,46	0,74
Flutide forte 500 Diskus*	Pulverinhalator	2 x 500 µg	ab 16. Jahr	65,33	1,09
Flutide mite 50*	Dosieraerosol	2 x 100 µg	ab 4. Jahr	21,35	0,36
Flutide 125*	Dosieraerosol	2 x 125 µg	ab 16. Jahr	46,25	0,38
Flutide forte 250*	Dosieraerosol	2 x 250 µg	ab 16. Jahr	71,45	0,60
Flutide 0,5 mg/2 ml	Inhalationslösung	2 x 500 µg	ab 4. Jahr	120,02	4,00
Flutide 2 mg/2 ml	Inhalationslösung	2 x 2000 µg	ab 4. Jahr	149,95	5,00
Montelukast					
Singulair mini 4 mg	Granulat	1 x 4 mg	nach 6. Lebensmonat	62,94	2,24
Singulair mini 4 mg	Kautabletten	1 x 4 mg	ab 2. Jahr	107,12	2,14
Singulair junior 5 mg	Kautabletten	1 x 5 mg	ab 6. Jahr	191,91	1,92
Singulair	Filmtabletten	1 x 10 mg	ab 15. Jahr	204,67	2,05
Montelubronch 5 mg	Kautablette	1 x 5 mg	ab 6. Jahr	189,66	1,90
Salmeterol/Fluticason					
atmadisc mite 50/100 µg	Pulverinhalator	2 x 1 Sog	ab 4. Jahr	149,07	1,66
atmadisc 50/250 µg	Pulverinhalator	2 x 1 Sog	ab 12. Jahr	223,48	2,48
atmadisc forte 50/500 µg	Pulverinhalator	2 x 1 Sog	ab 12. Jahr	349,96	3,89
atmadisc mite 25/50 µg	Dosieraerosol	2 x 1 Hub	ab 4. Jahr	56,50	0,94
atmadisc 25/125 µg	Dosieraerosol	2 x 1 Hub	ab 12. Jahr	81,22	1,35
atmadisc forte 25/250 µg	Dosieraerosol	2 x 1 Hub	ab 12. Jahr	123,36	2,06
Viani 50/100 µg	Pulverinhalator	2 x 1 Sog	ab 4. Jahr	149,07	1,66
Viani 50/250 µg	Pulverinhalator	2 x 1 Sog	ab 12. Jahr	223,48	2,48
Viani 50/500 µg	Pulverinhalator	2 x 1 Sog	ab 12. Jahr	349,96	3,89
Viani 25/50 µg	Dosieraerosol	2 x 1 Hub	ab 4. Jahr	56,50	0,94
Viani 25/125 µg	Dosieraerosol	2 x 1 Hub	ab 12. Jahr	81,22	1,35
Viani 25/250 µg	Dosieraerosol	2 x 1 Hub	ab 12. Jahr	123,36	2,06
Formoterol/Budesonid					
Symbicort 4,5/80 µg	Pulverinhalator	2 x 1 Sog	ab 6. Jahr	197,35	1,10
Symbicort 4,5/160 µg	Pulverinhalator	2 x 1 Sog	ab 12. Jahr	231,06	1,28
Symbicort 9/320 µg	Pulverinhalator	2 x 1 Sog	ab 12. Jahr	231,06	1,28
Beclomeatason/Formoterol					
Foster	Dosieraerosol	2 x 1 Hub	ab 18. Jahr	109,60	0,91
Inuvair	Dosieraerosol	2 x 1 Hub	ab 18. Jahr	109,60	0,91

Cromoglicinsäure (DNCG)					
Cromo-CT	Inhalationslösung	4 x 20 mg	ab 2. Jahr	39,60	1,58
CromoHEXAL	Inhalationslösung	4 x 20 mg	Keine Einschränkung	39,60	1,58
CromoHEXAL N	Dosieraerosol	4 x 2 Hub	Keine Einschränkung	27,62	0,28
Cromopp	Inhalationslösung	4 x 20 mg	ab 2. Jahr	56,58	1,53
Cromo-ratiopharm	Inhalationslösung	4 x 20 mg	ab 2. Jahr	39,60	1,58
DNCG iso	Inhalationslösung	4 x 20 mg	ab 2. Jahr	74,65	1,49
DNCG PPS	Inhalationslösung	4 x 20 mg	ab 2. Jahr	38,70	1,55
DNCG STADA	Inhalationslösung	4 x 20 mg	ab 2. Jahr	38,70	1,55
DNCG Trom	Inhalationslösung	4 x 20 mg	ab 2. Jahr	39,89	1,60
Flui-DNCG	Inhalationslösung	4 x 20 mg	ab 2. Jahr	39,89	1,60
Intal 1 %*	Inhalationslösung	4 x 20 mg	ab 2. Jahr	43,89	1,75
Intal N Aerosolol	Dosieraerosol	4 x 20 mg	ab 2. Jahr	29,51	0,30
Intal Pulver	Pulver	4 x 20 mg	ab 2. Jahr	k.A.	k.A.
Pädiacrom	Inhalationslösung	4 x 20 mg	ab 2. Jahr	65,25	1,31
Cromoglicinsäure/Reproterol					
Aarane	Dosieraerosol	4 x 2 Hübe	ab 2. Jahr	98,14	1,31
Allergospasmin	Dosieraerosol	4 x 2 Hübe	Keine Einschränkung	98,14	1,31

Bei den mit * gekennzeichneten Präparaten liegt der Packungspreis über dem Festbetrag, wodurch Zuzahlungen nötig werden.

Bei der Angabe des Packungspreises wurde die günstigste Alternative gewählt. Der angegebene Packungspreis entspricht somit bei vielen Präparaten nicht der kleinsten Abgabemenge.

Cave:

Die Angaben sind mit größtmöglicher Sorgfalt zusammengestellt. Eine Gewähr für die Richtigkeit und Vollständigkeit kann dennoch nicht gegeben werden.

Die angegebenen Dosen stellen keine Dosierungsempfehlung dar! Die Angabe dient nur dem Vergleich der Therapiekosten!

Effizienz und Therapieeffekt werden nicht nur von der zugrunde gelegten Wirkstoffdosis beeinflusst. Die Tagestherapiekosten sind somit nur ein Anhalt.

Die Angaben zum Zulassungsalter entsprechen den Fachinformationen bzw. der telefonischen Auskunft der Hersteller (Stand 14.1.2010). Aus einzelnen Fachinformationen geht das Zulassungsalter nicht hervor.

Anhang 3

Übersicht über die Theophyllinpräparate zur Therapie des Asthma bronchiale im Kindesalter

[Rote Liste, Stand 2009, telefonische Auskunft der medizinischen/wissenschaftlichen Abteilungen der Hersteller Stand 14.1.2010]

Wirkstoff/Präparat	Applikationsform	Zulassungsalter	Preis (Euro/Packung)
Theophyllin			
Aerobin mite 200 mg	Hartkapseln	ab 6. Jahr	11,85/20 Kps
Aerobin normo 300 mg	Hartkapseln	ab 12. Jahr	12,50/20 Kps
Aerobin forte 400 mg	Hartkapseln	ab 16. Jahr	13,08/20 Kps
Afonilum Bio-R 375 mg Theophyllin	Retardkapseln	ab 12. Jahr	12,58/20 Kps
Afonilum retard mite 125 mg Theophyllin	Retardkapseln	ab 1. Jahr	11,27/20 Kps
Afonilum retard 250 mg Theophyllin	Retardkapseln	ab 6. Jahr	12,17/20 Kps
Afonilum retard forte 375 mg Theophyllin	Retardkapseln	ab 12. Jahr	12,94/20 Kps
Afpred forte THEO 200 mg	Lösung	nach 6. Lebensmonat	13,36/6 Amp
Bronchoparat 1 Amp: 200 mg Theophyllin	Lösung	nach 6. Lebensmonat	12,74/5 Amp
Bronchoretard 100 junior	Retardkapseln	ab 1. Jahr	11,04/20 Kps
Bronchoretard 200 mite	Retardkapseln	ab 6. Jahr	11,85/20 Kps
Bronchoretard 350	Retardkapseln	ab 12. Jahr	12,80/20 Kps
Bronchoretard 500 forte	Retardkapseln	ab einem Körpergewicht von 60 kg	13,61/20 Kps

Bronchoretard Tag 200	Retardkapseln	ab 12. Jahr	12,35/20 Kps
Bronchoretard Nacht 350	Retardkapseln	ab 12. Jahr	12,35/20 Kps
Euphylong 125 mg	Hartkapseln	Grundsätzlich besteht keine Altersbeschränkung, Dosierung gewichts- und altersabhängig	11,27/20 Kps
Euphylong 200 mg	Hartkapseln	Grundsätzlich besteht keine Altersbeschränkung, Dosierung gewichts- und altersabhängig	19,31/100 Kps
Euphylong 250 mg	Hartkapseln	Grundsätzlich besteht keine Altersbeschränkung, Dosierung gewichts- und altersabhängig	12,17/20 Kps
Euphylong 300 mg	Hartkapseln	Grundsätzlich besteht keine Altersbeschränkung, Dosierung gewichts- und altersabhängig	22,21/100 Kps
Euphylong 375 mg	Hartkapseln	Grundsätzlich besteht keine Altersbeschränkung, Dosierung gewichts- und altersabhängig	12,94/20 Kps
Euphylong 500 mg	Hartkapseln	Grundsätzlich besteht keine Altersbeschränkung, Dosierung gewichts- und altersabhängig	27,10/100 Kps
<i>Euphylong 200 1 Amp: 200 mg Theophyllin</i>	<i>Injektionslösung i.v.</i>	<i>Grundsätzlich besteht keine Altersbeschränkung, Dosierung gewichts- und altersabhängig</i>	<i>12,74/5 Amp</i>
<i>Solosin 1 Amp: 624 mg Theophyllin</i>	<i>Infusionslösungskonzentrat</i>	<i>nach 6. Lebensmonat</i>	<i>19,31/5 Amp</i>
Solosin retard mite 135 mg	Retardtabletten	ab 1. Jahr	11,34/20 Kps
Solosin retard 270 mg	Retardtabletten	ab 12. Jahr	12,33/20 Kps
Solosin 1 ml: 104 mg Theophyllin	Tropfen	nach 6. Lebensmonat	12,57/20 ml
Theo-CT 125 mg	Retardkapseln	ab 1. Jahr	10,54/20 Kps
Theo-CT 250 mg	Retardkapseln	ab 6. Jahr	11,03/20 Kps
Theophyllin AL 200 retard	Retardierte Hartkapseln	ab 6. Jahr	10,86/20 Kps
Theophyllin AL 300 retard	Retardierte Hartkapseln	ab 12. Jahr	11,21/20 Kps
Theophyllin HEXAL 200 mg	Hartkapseln, retardiert	Gewichts- und altersabhängige Dosierung	10,86/20 Kps
Theophyllin HEXAL 300 mg	Hartkapseln, retardiert	Gewichts- und altersabhängige Dosierung	11,21/20 Kps
Theophyllin HEXAL 400 mg	Hartkapseln, retardiert	Gewichts- und altersabhängige Dosierung	11,54/20 Kps
Theophyllin retard-ratiopharm 125 mg	Retardkapseln	ab 1. Jahr	10,54/20 Kps
Theophyllin retard-ratiopharm 250 mg	Retardkapseln	ab 6. Jahr	11,03/20 Kps
Theophyllin retard-ratiopharm 375 mg	Retardkapseln	ab 16. Jahr	11,45/20 Kps
Theophyllin retard-ratiopharm 500 mg	Retardkapseln	ab 16. Jahr	11,82/20 Kps
Theophyllin Sandoz 200 mg	Retardkapseln	ab 6. Jahr	10,86/20 Kps
Theophyllin Sandoz 300 mg	Retardkapseln	ab 12. Jahr	11,21/20 Kps
Theophyllin Sandoz 400 mg	Retardkapseln	ab 18. Jahr	11,54/20 Kps
Theophyllin STADA 200 mg retard	Hartkapseln, retardiert	ab 6. Jahr	10,86/20 Kps
Theophyllin STADA 300 mg retard	Hartkapseln, retardiert	ab 12. Jahr	11,21/20 Kps
Theophyllin STADA 400 mg retard	Hartkapseln, retardiert	ab 18. Jahr	11,54/20 Kps
Tromphyllin retard 300	Retardtabletten	ab 12. Jahr	12,50/20 Tbl
Tromphyllin retard 600	Retardtabletten	ab 18. Jahr, 60–70 kg	14,11/20 Tbl
Uniphyllin 300 mg	Retardtabletten	ab 12. Jahr	14,02/20 Tbl
Uniphyllin 400 mg*	Retardtabletten	ab 18. Jahr	14,92/20 Tbl
Uniphyllin 600 mg*	Retardtabletten	ab 18. Jahr	16,42/20 Tbl

Anm.: Der Wirkstoff Theophyllin hat keine Altersbeschränkung. Aufgrund der altersabhängig unterschiedlichen körperrgewichtbezogenen Theophyllin-ausscheidungen ist eine individuelle Dosierung erforderlich. Das z.T. divergierende Zulassungsalter ergibt sich aus der Darreichungsform bzw. aus den Anträgen der einzelnen Firmen.

Theophyllin-Ethylendiamin			
Aminophyllin 125 mg	Tabletten	ab 6. Jahr	22,04/100 Tbl

Anmerkungen ►

Bei der Angabe des Packungspreises wurde die günstigste Alternative gewählt. Der angegebene Packungspreis entspricht somit bei vielen Präparaten nicht der kleinsten Abgabemenge.

Cave:

Die Angaben sind mit größtmöglicher Sorgfalt zusammengestellt. Eine Gewähr für die Richtigkeit und Vollständigkeit kann dennoch nicht gegeben werden. Die angegebenen Dosen stellen keine Dosierungsempfehlung dar! Die Angabe dient nur dem Vergleich der Therapiekosten! Effizienz und Therapieeffekt werden nicht nur von der zugrunde gelegten Wirkstoffdosis beeinflusst. Die Tagestherapiekosten sind somit nur ein Anhalt. Die Angaben zum Zulassungsalter entsprechen den Fachinformationen bzw. der telefonischen Auskunft der Hersteller (Stand 14.1.2010). Aus einzelnen Fachinformationen geht das Zulassungsalter nicht hervor.

Anhang 4

Übersicht über die Kombinationspräparate mit Adrenozeptor-Agonisten bzw. mit Theophyllin und Derivaten zur Therapie des Asthma bronchiale im Kindesalter

[Rote Liste, Stand 2009, telefonische Auskunft der medizinischen/wissenschaftlichen Abteilungen der Hersteller Stand 14.1.2010]

Wirkstoffe/Präparate	Applikationsform	Zulassungsalter	Preis (Euro/Packung)
Clenbuterol u. Ambroxol			
Spasmo-Mucosolvan Tabletten Clenbuterol-HCl 0,02 mg, Ambroxol-HCl 30 mg	Tabletten	ab 12. Jahr	17,93/20 Tbl
Spasmo-Mucosolvansaft 5 ml: Clenbuterol-HCl 0,005 mg, Ambroxol-HCl 7,5 mg	Saft	keine Altersbeschränkung	16,56/100 ml
Theophyllin u. Ambroxol			
Broncho-Euphyllin retard Theophyllin 350 mg, Ambroxol-HCl 30 mg	Hartkapseln, retardiert	ab 12. Jahr	62,87/100 Kps

Bei der Angabe des Packungspreises wurde die günstigste Alternative gewählt. Der angegebene Packungspreis entspricht somit bei vielen Präparaten nicht der kleinsten Abgabemenge.

Cave:

Die Angaben sind mit größtmöglicher Sorgfalt zusammengestellt. Eine Gewähr für die Richtigkeit und Vollständigkeit kann dennoch nicht gegeben werden. Die angegebenen Dosen stellen keine Dosierungsempfehlung dar! Die Angabe dient nur dem Vergleich der Therapiekosten! Effizienz und Therapieeffekt werden nicht nur von der zugrunde gelegten Wirkstoffdosis beeinflusst. Die Tagestherapiekosten sind somit nur ein Anhalt. Die Angaben zum Zulassungsalter entsprechen den Fachinformationen bzw. der telefonischen Auskunft der Hersteller (Stand 14.1.2010). Aus einzelnen Fachinformationen geht das Zulassungsalter nicht hervor.

Anhang 5

Übersicht über systemisch anzuwendende Medikamente zur Therapie des Asthma bronchiale im Kindesalter

[Rote Liste, Stand 2009, telefonische Auskunft der medizinischen/wissenschaftlichen Abteilungen der Hersteller Stand 14.1.2010]

Wirkstoffe/Präparate	Applikationsform	Zulassungsalter	Preis (Euro/Packung)
Salbutamol			
Salbubronch Elixier	Lösung	nach 2. Lebensmonat	13,21/20 ml
Terbutalin			
Bricanyl 0,5 mg	Injektionslösung	ab 12. Jahr	19,62/10 Amp
Bricanyl-Duriles Terbutalinsulfat 7,5 mg	Retardtabletten	ab 18. Jahr	19,98/50 Tbl
Terbul 2,5	Tabletten	ab 3. Jahr	16,49/50 Tbl
Terbul retard Terbutalinsulfat 7,5 mg	Retardkapseln	ab 18. Jahr	14,60/20 Kps
Terbutalin AL 2,5	Tabletten	ab 3. Jahr	13,63/50 Tbl
Terbutalin AL retard Terbutalinsulfat 7,5 mg	Retardierte Hartkapseln	ab 18. Jahr	16,36/50 Kps
Terbutalin-ratiopharm 7,5 mg Retardkapseln	Retardkapsel	ab 18. Jahr	12,86/20 Kps
Bambuterol			
Bambec Tabletten Bambuterol-HCl 10 mg	Tabletten	ab 2. Jahr	19,53/20 Tbl

Toluboterol			
Brelomax Sirup 5 ml: Tulobuterol-HCl 1 mg	Sirup	Zulassung zurückgenommen Publikation in press	23,01/150 ml
Reproterol			
Bronchospasmin Injektionslösung	Injektionslösung	nach 3. Lebensmonat	14,20/5 Amp
Clenbuterol			
Spiropent Tabletten Clenbuterol-HCl 0,02 mg	Tabletten	ab 12. Jahr	34,94/100 Tbl
Spiropent Tropfen 1 ml: Clenbuterol-HCl 0,059 mg	Tropfen	ab 2. Jahr	72,78/30 ml
Ketotifen			
Ketof 1 mg/5 ml Sirup	Sirup	nach 6. Lebensmonat	12,95/100 ml
Ketof 1 mg Ketotifen	Hartkapseln	ab 3. Jahr	12,33/20 Kps
Ketotifen STADA 1mg	Hartkapseln	ab 3. Jahr	12,33/20 Kps
Ketotifen STADA 1 mg/5 ml Sirup	Sirup	nach 6. Lebensmonat	15,48/200 ml
Pädiatifen Tropfen 1 mg Ketotifen/1 ml	Tropfen	ab 3. Jahr	12,05/50 ml
Zaditen Sirup* 1 ml: 0,2 mg Ketotifen	Sirup	nach 6. Lebensmonat	15,89/100 ml

Bei der Angabe des Packungspreises wurde die günstigste Alternative gewählt. Der angegebene Packungspreis entspricht somit bei vielen Präparaten nicht der kleinsten Abgabemenge.

Cave:

Die Angaben sind mit größtmöglicher Sorgfalt zusammengestellt. Eine Gewähr für die Richtigkeit und Vollständigkeit kann dennoch nicht gegeben werden.

Die angegebenen Dosen stellen keine Dosierungsempfehlung dar! Die Angabe dient nur dem Vergleich der Therapiekosten!

Effizienz und Therapieeffekt werden nicht nur von der zugrunde gelegten Wirkstoffdosis beeinflusst. Die Tagestherapiekosten sind somit nur ein Anhalt.

Die Angaben zum Zulassungsalter entsprechen den Fachinformationen bzw. der telefonischen Auskunft der Hersteller (Stand 14.1.2010). Aus einzelnen Fachinformationen geht das Zulassungsalter nicht hervor.

Literatur

- [1] Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF): Nationale Versorgungsleitlinie (NVL) Asthma, 2. Auflage, Langfassung Version 1.0. <http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/asthma>; 2009.
- [2] Bacharier LB, Boner A, Carlsen KH, Eigenmann PA, Frischer T, Gotz M, Helms PJ, Hunt J, Liu A, Papadopoulos N, Platts-Mills T, Pohunek P, Simons FE, Valovirta E, Wahn U, Wildhaber J: Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report. *Allergy* 2008; 63 (1): 5–34.
- [3] GINA. Global Strategy of Asthma Management and prevention. 2009 ed; 2009.
- [4] Roth S, Barrazone C, Barben J, Casaulta Aebischer C, Eigenmann P, Eng P, Guinand S, Hafen G, Hammer J, Knöpfli B, Kuehni CE, Lauener R, Möller A, Oswald H, Regamey A, Regamey N, Schöni M, Trachsel D, Wildhaber J, Zanolari M, Frey U: Empfehlungen zur Behandlung der obstruktiven Atemwegserkrankungen im Kindesalter. *Paediatrica* 2009; 20 (3): 44–51.
- [5] Brand PL, Baraldi E, Bisgaard H, Boner AL, Castro-Rodriguez JA, Custovic A, de Blic J, de Jongste JC, Eber E, Everard ML, Frey U, Gappa M, Garcia-Marcos L, Grigg J, Lenney W, Le Souef P, McKenzie S, Merkus PJ, Midulla F, Paton JY, Piacentini G, Pohunek P, Rossi GA, Seddon P, Silverman M, Sly PD, Stick S, Valiulis A, van Aalderen WM, Wildhaber JH, Wennergren G, Wilson N, Zivkovic Z, Bush A: Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach. *Eur Respir J* 2008; 32 (4): 1096–1110.
- [6] Castro-Rodriguez JA, Rodrigo GJ: Beta-agonists through metered-dose inhaler with valved holding chamber versus nebulizer for acute exacerbation of wheezing or asthma in children under 5 years of age: a systematic review with meta-analysis. *J Pediatr* 2004; 145 (2): 172–177.
- [7] O'Callaghan C, Barry PW: How to choose delivery devices for asthma. *Arch Dis Child* 2000; 82 (3): 185–187.
- [8] Bisgaard H: Delivery of inhaled medication to children. *J Asthma* 1997; 34 (6): 443–467.
- [9] Pedersen S: Inhalers and nebulizers: which to choose and why. *Respir Med* 1996; 90 (2): 69–77.
- [10] Dolovich MB, Ahrens RC, Hess DR, Anderson P, Dhand R, Rau JL, Smaildone GC, Guyatt G: Device selection and outcomes of aerosol therapy: Evidence-based guidelines: American College of Chest Physicians/ American College of Asthma, Allergy, and Immunology. *Chest* 2005; 127 (1): 335–371.
- [11] Zar HJ, Weinberg EG, Binns HJ, Gallie F, Mann MD: Lung deposition of aerosol—a comparison of different spacers. *Arch Dis Child* 2000; 82 (6): 495–498.
- [12] Cates CJ, Crilly JA, Rowe BH: Holding chambers (spacers) versus nebulizers for beta-agonist treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 (2): CD000052.
- [13] Jenne J, Kelly H: Beta-2-Agonists. In: Murphy S, Kelly H (editors): *Pediatric Asthma*. New York Basel: Marcel Dekker Inc. 1999, 279–326.
- [14] Landau L, Martinez F: Treatment (Asthma). In: Tausig L, Landau L (editors): *Pediatric Respiratory Medicine*. 2nd ed. Philadelphia: Mosby Elsevier 2008, 829–844.
- [15] Prendiville A, Green S, Silverman M: Airway responsiveness in wheezy infants: evidence for functional beta adrenergic receptors. *Thorax* 1987; 42 (2): 100–104.
- [16] Turner DJ, Landau LI, LeSouef PN: The effect of age on bronchodilator responsiveness. *Pediatr Pulmonol* 1993; 15 (2): 98–104.
- [17] Skoner DP, Greos LS, Kim KT, Roach JM, Parsey M, Baumgartner RA: Evaluation of the safety and efficacy of levalbuterol in 2-5-year-old patients with asthma. *Pediatr Pulmonol* 2005; 40 (6): 477–486.
- [18] Dawson KP, Penna AC, Manglick P: Acute asthma, salbutamol and hyperglycaemia. *Acta Paediatr* 1995; 84 (3): 305–307.
- [19] Hofhuis W, van der Wiel EC, Tiddens HA, Brinkhorst G, Holland WP, de Jongste JC, Merkus PJ: Bronchodilation in infants with malacia or recurrent wheeze. *Arch Dis Child* 2003; 88 (3): 246–249.
- [20] Ho L, Collis G, Landau LI, Le Souef PN: Effect of salbutamol on oxygen saturation in bronchiolitis. *Arch Dis Child* 1991; 66 (9): 1061–1064.
- [21] Seidenberg J, Mir Y, von der Hardt H: Hypoxaemia after nebulised salbutamol in wheezy infants: the importance of aerosol acidity. *Arch Dis Child* 1991; 66 (6): 672–675.
- [22] Plummer AL: The development of drug tolerance to beta2 adrenergic agents. *Chest* 1978; 73 (6 Suppl): 949–957.
- [23] Crane J, Pearce N, Flatt A, Burgess C, Jackson R, Kwong T, Ball M, Beasley R: Prescribed fenoterol and

- death from asthma in New Zealand, 1981–83: case-control study. *Lancet* 1989; 1 (8644): 917–922.
- [24] Ernst P, Habbick B, Suissa S, Hemmelgarn B, Cockcroft D, Buist AS, Horwitz RI, McNutt M, Spitzer WO: Is the association between inhaled beta-agonist use and life-threatening asthma because of confounding by severity? *Am Rev Respir Dis* 1993; 148 (1): 75–79.
- [25] Vathenen AS, Knox AJ, Higgins BG, Britton JR, Tattersfield AE: Rebound increase in bronchial responsiveness after treatment with inhaled terbutaline. *Lancet* 1988; 1 (8585): 554–558.
- [26] Anderson GP, Linden A, Rabe KF: Why are long-acting beta-adrenoceptor agonists long-acting? *Eur Respir J* 1994; 7 (3): 569–578.
- [27] Rabe KF, Linden A: Mechanisms of Duration of Action of inhaled long-acting beta2-Adrenoreceptor Agonists. In: Pauwels R, O'Byrne PM (editors): *Beta2-Agonists in asthma treatment*. New York Basel Hong Kong: Marcel Dekker Inc. 1997, 131–160.
- [28] van Noord JA, Smeets JJ, Raaijmakers JA, Bommer AM, Maesen FP: Salmeterol versus formoterol in patients with moderately severe asthma: onset and duration of action. *Eur Respir J* 1996; 9 (8): 1684–1688.
- [29] Bennett JA, Smyth ET, Pavord ID, Wilding PJ, Tattersfield AE: Systemic effects of salbutamol and salmeterol in patients with asthma. *Thorax* 1994; 49 (8): 771–774.
- [30] Greenstone I, Ni CM, Masse V, Danish A, Magdalinos H, Zhang X, Ducharme F: Combination of inhaled long-acting beta2-agonists and inhaled steroids versus higher dose of inhaled steroids in children and adults with persistent asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 4: CD005533.
- [31] Boulet LP: Long- versus short-acting beta 2-agonists. Implications for drug therapy. *Drugs* 1994; 47 (2): 207–222.
- [32] Palmqvist M, Persson G, Lazer L, Rosenborg J, Larsson P, Lotvall J: Inhaled dry-powder formoterol and salmeterol in asthmatic patients: onset of action, duration of effect and potency. *Eur Respir J* 1997; 10 (11): 2484–2489.
- [33] Nielsen KG, Bisgaard H: Bronchodilation and bronchoprotection in asthmatic preschool children from formoterol administered by mechanically actuated dry-powder inhaler and spacer. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164 (2): 256–259.
- [34] Bussamra MH, Stelmach R, Rodrigues JC, Cukier A: A randomized, comparative study of formoterol and terbutaline dry powder inhalers in the treatment of mild to moderate asthma exacerbations in the pediatric acute care setting. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009; 103 (3): 248–253.
- [35] Becker AB, Simons FE: Formoterol, a new long-acting selective beta 2-adrenergic receptor agonist: double-blind comparison with salbutamol and placebo in children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 84 (6 Pt 1): 891–895.
- [36] Bisgaard H, Le Roux P, Bjamer D, Dymek A, Vermeulen JH, Hultquist C: Budesonide/formoterol maintenance plus reliever therapy: a new strategy in pediatric asthma. *Chest* 2006; 130 (6): 1733–1743.
- [37] von Berg A, Berdel D: Formoterol and salbutamol metered aerosols: comparison of a new and an established beta-2-agonist for their bronchodilating efficacy in the treatment of childhood bronchial asthma. *Pediatr Pulmonol* 1989; 7 (2): 89–93.
- [38] Bisgaard H, Szefer S: Long-acting beta2 agonists and paediatric asthma. *Lancet* 2006; 367 (9507): 286–288.
- [39] Martinez FD: Safety of long-acting beta-agonists – an urgent need to clear the air. *N Engl J Med* 2005; 353 (25): 2637–2639.
- [40] Nelson HS, Weiss ST, Bleecker ER, Yancey SW, Dorinsky PM: The Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial: a comparison of usual pharmacotherapy for asthma or usual pharmacotherapy plus salmeterol. *Chest* 2006; 129 (1): 15–26.
- [41] Gross NJ: Ipratropium bromide. *N Engl J Med* 1988; 319 (8): 486–494.
- [42] Morris HG: Review of ipratropium bromide in induced bronchospasm in patients with asthma. *Am J Med* 1986; 81 (5A): 36–44.
- [43] Ruffin RE, Fitzgerald JD, Rebeck AS: A comparison of the bronchodilator activity of Sch 1000 and salbutamol. *J Allergy Clin Immunol* 1977; 59 (2): 136–141.
- [44] Thomas VE, O'Connell F, Harrison AJ, Fuller RW: Ipratropium bromide delivered orally by metered dose inhaler does not decrease salivary flow in normal subjects. *Br J Clin Pharmacol* 1992; 34 (3): 266–268.
- [45] 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 (9): 740–746.
- [46] Schuh S, Johnson DW, Callahan S, Canny G, Levi-son H: Efficacy of frequent nebulized ipratropium bromide added to frequent high-dose albuterol therapy in severe childhood asthma. *J Pediatr* 1995; 126 (4): 639–645.
- [47] Everard ML, Bara A, Kurian M, Elliott TM, Ducharme F, Mayowe V: Anticholinergic drugs for wheeze in children under the age of two years. *Cochrane Database Syst Rev* 2005 (3): CD001279.
- [48] Weinberger M, Hendeles L: Theophylline in asthma. *N Engl J Med* 1996; 334 (21): 1380–1388.
- [49] Howell RE: Multiple mechanisms of xanthine actions on airway reactivity. *J Pharmacol Exp Ther* 1990; 255 (3): 1008–1014.
- [50] Pauwels RA: New aspects of the therapeutic potential of theophylline in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 83 (2 Pt 2): 548–553.
- [51] Grygiel JJ, Birkett DJ: Effect of age on patterns of theophylline metabolism. *Clin Pharmacol Ther* 1980; 28 (4): 456–462.
- [52] Suessmuth S, Freihorst J, Gappa M: Low-dose theophylline in childhood asthma: a placebo-controlled, double-blind study. *Pediatr Allergy Immunol* 2003; 14 (5): 394–400.
- [53] Blake K: Theophylline. In: Murphy S, Kelly HW (editors): *Pediatric Asthma*. New York Basel: Marcel Dekker Inc. 1999, 363–431.
- [54] D'Avila RS, Piva JP, Marostica PJ, Amantea SL: Early administration of two intravenous bolus of aminophylline added to the standard treatment of children with acute asthma. *Respir Med* 2008; 102 (1): 156–161.
- [55] Fox GF, Marsh MJ, Milner AD: Treatment of recurrent acute wheezing episodes in infancy with oral salbutamol and prednisolone. *Eur J Pediatr* 1996; 155 (6): 512–516.
- [56] Bengtsson B, Fagerstrom PO: Extrapulmonary effects of terbutaline during prolonged administration. *Clin Pharmacol Ther* 1982; 31 (6): 726–732.
- [57] Williams SJ, Winner SJ, Clark TJ: Comparison of inhaled and intravenous terbutaline in acute severe asthma. *Thorax* 1981; 36 (8): 629–631.
- [58] Fuglsang G, Hertz B, Holm EB: No protection by oral terbutaline against exercise-induced asthma in children: a dose-response study. *Eur Respir J* 1993; 6 (4): 527–530.
- [59] Browne GJ, Penna AS, Phung X, Soo M: Randomised trial of intravenous salbutamol in early management of acute severe asthma in children. *Lancet* 1997; 349 (9048): 301–305.
- [60] Kamada AK, Szefer S: Glucocorticoids. In: Murphy S, Kelly HW (editors): *Pediatric Asthma*. New York Basel: Marcel Dekker Inc. 1999, 327–363.
- [61] Tal A, Levy N, Bearman JE: Methylprednisolone therapy for acute asthma in infants and toddlers: a controlled clinical trial. *Pediatrics* 1990; 86 (3): 350–356.
- [62] Smith M, Iqbal S, Elliott TM, Everard M, Rowe BH: Corticosteroids for hospitalised children with acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2003 (2): CD002886.
- [63] Fox GF, Marsh MJ, Milner AD: Treatment of recurrent acute wheezing episodes in infancy with oral salbutamol and prednisolone. *Eur J Pediatr* 1996; 155 (6): 512–516.
- [64] Harris JB, Weinberger MM, Nassif E, Smith G, Milavetz G, Stillerman A: Early intervention with short courses of prednisone to prevent progression of asthma in ambulatory patients incompletely responsive to bronchodilators. *J Pediatr* 1987; 110 (4): 627–633.
- [65] Scarfone RJ, Fuchs SM, Nager AL, Shane SA: Controlled trial of oral prednisone in the emergency department treatment of children with acute asthma. *Pediatrics* 1993; 92 (4): 513–518.
- [66] Ostrom NK, Decotis BA, Incourt WR, Edwards LD, Hanson KM, Carranza Rosenzweig JR, Crim C: Comparative efficacy and safety of low-dose fluticasone propionate and montelukast in children with persistent asthma. *J Pediatr* 2005; 147 (2): 213–220.
- [67] Navarro RP, Parasuraman B: Cost effectiveness of asthma controller therapies: influence of disease severity and other variables. *Manag Care Interface* 2005; 18 (6): 31–40.
- [68] Garcia Garcia ML, Wahn U, Gilles L, Swern A, Tozzi CA, Polos P: Montelukast, compared with fluticasone, for control of asthma among 6- to 14-year-old patients with mild asthma: the MOSAIC study. *Pediatrics* 2005; 116 (2): 360–369.
- [69] Long-term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. The Childhood Asthma Management Program Research Group. *N Engl J Med* 2000; 343 (15): 1054–1063.
- [70] Bisgaard H, Allen D, Milanowski J, Kalev I, Willits L, Davies P: Twelve-month safety and efficacy of inhaled fluticasone propionate in children aged 1 to 3 years with recurrent wheezing. *Pediatrics* 2004; 113 (2): e87–94.
- [71] Kamada AK, Szefer SJ: Glucocorticoids. In: Murphy S, Kelly HW (editors): *Pediatric Asthma*. New York Basel: Marcel Dekker Inc. 1999, 327–362.
- [72] Agertoft L, Pedersen S: Short-term lower-leg growth rate and urine cortisol excretion in children treated with ciclesonide. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115 (5): 940–945.

- [73] Pedersen S, Engelstatter R, Weber HJ, Hirsch S, Barkai L, Emeryk A, Weber H, Vermeulen J: Efficacy and safety of ciclesonide once daily and fluticasone propionate twice daily in children with asthma. *Pulm Pharmacol Ther* 2009; 22 (3): 214–220.
- [74] Manning P, Gibson PG, Lasserson TJ: Ciclesonide versus other inhaled steroids for chronic asthma in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2008 (2): CD007031.
- [75] Covar RA, Leung DY, McCormick D, Steelman J, Zeidler P, Spahn JD: Risk factors associated with glucocorticoid-induced adverse effects in children with severe asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106 (4): 651–659.
- [76] Randell TL, Donaghy KC, Ambler GR, Cowell CT, Fitzgerald DA, van Asperen PP: Safety of the newer inhaled corticosteroids in childhood asthma. *Paediatr Drugs* 2003; 5 (7): 481–504.
- [77] Lipworth BJ: Systemic adverse effects of inhaled corticosteroid therapy: A systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 1999; 159 (9): 941–955.
- [78] Sim D, Griffiths A, Armstrong D, Clarke C, Rodda C, Freezer N: Adrenal suppression from high-dose inhaled fluticasone propionate in children with asthma. *Eur Respir J* 2003; 21 (4): 633–636.
- [79] Ni Chroinin M, Lasserson TJ, Greenstone I, Ducharme FM: Addition of long-acting beta-agonists to inhaled corticosteroids for chronic asthma in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2009 (3): CD007949.
- [80] Ni CM, Greenstone I, Danish A, Magdolinos H, Masse V, Zhang X, Ducharme F, Ni Chroinin M: Long-acting beta2-agonists versus placebo in addition to inhaled corticosteroids in children and adults with chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2005 (4): CD005535.
- [81] Rodrigo GJ, Moral VP, Marcos LG, Castro-Rodriguez JA: Safety of regular use of long-acting beta agonists as monotherapy or added to inhaled corticosteroids in asthma. A systematic review. *Pulm Pharmacol Ther* 2009; 22 (1): 9–19.
- [82] Lipworth BJ: Leukotriene-receptor antagonists. *Lancet* 1999; 353 (9146): 57–62.
- [83] Knorr B, Franchi LM, Bisgaard H, Vermeulen JH, LeSouef P, Santanello N, Michele TM, Reiss TF, Nguyen HH, Bratton DL: Montelukast, a leukotriene receptor antagonist, for the treatment of persistent asthma in children aged 2 to 5 years. *Pediatrics* 2001; 108 (3): E48.
- [84] Bisgaard H, Zielen S, Garcia-Garcia ML, Johnston SL, Gilles L, Menten J, Tozzi CA, Polos P: Montelukast reduces asthma exacerbations in 2- to 5-year-old children with intermittent asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171 (4): 315–322. Epub 2004 Nov 2012.
- [85] Knorr B, Matz J, Bernstein JA, Nguyen H, Seidenberg BC, Reiss TF, Becker A: Montelukast for chronic asthma in 6- to 14-year-old children: a randomized, double-blind trial. *Pediatric Montelukast Study Group. Jama* 1998; 279 (15): 1181–1186.
- [86] Straub DA, Moeller A, Minocchieri S, Hamacher J, Sennhauser FH, Hall GL, Wildhaber JH: The effect of montelukast on lung function and exhaled nitric oxide in infants with early childhood asthma. *Eur Respir J* 2005; 25 (2): 289–294.
- [87] Volovitz B, Tabachnik E, Nussinovitch M, Shtaf B, Blau H, Gil-Ad I, Weizman A, Varsano I: Montelukast, a leukotriene receptor antagonist, reduces the concentration of leukotrienes in the respiratory tract of children with persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104 (6): 1162–1167.
- [88] Stelmach I, Majak P, Jerzynska J, Stelmach W, Kuna P: Comparative effect of triamcinolone, nedocromil and montelukast on asthma control in children: A randomized pragmatic study. *Pediatr Allergy Immunol* 2004; 15 (4): 359–364.
- [89] Ng D, Salvio F, Hicks G: Anti-leukotriene agents compared to inhaled corticosteroids in the management of recurrent and/or chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2004 (2): CD002314.
- [90] Simons FE, Villa JR, Lee BW, Teper AM, Lyttle B, Arizabal G, Laessig W, Schuster A, Perez-Frias J, Sekerel BE, Menten J, Leff JA: Montelukast added to budesonide in children with persistent asthma: a randomized, double-blind, crossover study. *J Pediatr* 2001; 138 (5): 694–698.
- [91] Ram FS, Cates CJ, Ducharme FM: Long-acting beta2-agonists versus anti-leukotrienes as add-on therapy to inhaled corticosteroids for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2005 (1): CD003137.
- [92] Ducharme FM, Lasserson TJ, Cates CJ: Long-acting beta2-agonists versus anti-leukotrienes as add-on therapy to inhaled corticosteroids for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 (4): CD003137.
- [93] Currie GP, Lee DK, Srivastava P: Long-acting bronchodilator or leukotriene modifier as add-on therapy to inhaled corticosteroids in persistent asthma? *Chest* 2005; 128 (4): 2954–2962.
- [94] Ducharme FM: Inhaled glucocorticoids versus leukotriene receptor antagonists as single agent asthma treatment: systematic review of current evidence. *Bmj* 2003; 326 (7390): 621.
- [95] Whelan GJ, Blake K, Kissoon N, Duckworth LJ, Wang J, Sylvester JE, Lima JJ: Effect of montelukast on time-course of exhaled nitric oxide in asthma: influence of LTC4 synthase A(-444)C polymorphism. *Pediatr Pulmonol* 2003; 36 (5): 413–420.
- [96] Sorkness CA, Lemanske RF, Jr., Mauger DT, Boehmer SJ, Chinchilli VM, Martinez FD, Strunk RC, Szeffler SJ, Zeiger RS, Bacharier LB, Bloomberg GR, Covar RA, Guilbert TW, Heldt G, Larsen G, Mellon MH, Morgan WJ, Moss MH, Spahn JD, Taussig LM: Long-term comparison of 3 controller regimens for mild-moderate persistent childhood asthma: the Pediatric Asthma Controller Trial. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119 (1): 64–72.
- [97] Gibson P, Powell H, Ducharme F: Long-acting beta2-agonists as an inhaled corticosteroid-sparing agent for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2005 (4): CD005076.
- [98] Walker S, Monteil M, Phelan K, Lasserson TJ, Walters EH: Anti-IgE for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 (2): CD003559.
- [99] Lanier B, Bridges T, Kulus M, Taylor AF, Berhane I, Vidaurre CF: Omalizumab for the treatment of exacerbations in children with inadequately controlled allergic (IgE-mediated) asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124 (6): 1210–1216.
- [100] Gesundheit Bf: Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Omalizumab. *Bundesanzeiger* 2008; 57: 1341.
- [101] Shah L, Wilson AJ, Gibson PG, Coughlan J: Long acting beta-agonists versus theophylline for maintenance treatment of asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2003 (3): CD001281.
- [102] Edwards A, Stevens M, Holgate S, Iikura Y, Aberg N, König P, Reinhardt D, Stenius-Aarniala B, Warner J, Weinberg E, Callaghan B, Howell J: Inhaled sodium cromoglycate in children with asthma. *Thorax* 2002; 57 (3): 282.
- [103] Tasche MJ, Uijen JH, Bernsen RM, de Jongste JC, van der Wouden JC: Inhaled disodium cromoglycate (DSCG) as maintenance therapy in children with asthma: a systematic review. *Thorax* 2000; 55 (11): 913–920.
- [104] Leflein JG, Szeffler SJ, Murphy KR, Fitzpatrick S, Cruz-Rivera M, Miller CJ, Smith JA: Nebulized budesonide inhalation suspension compared with cromolyn sodium nebulizer solution for asthma in young children: results of a randomized outcomes trial. *Pediatrics* 2002; 109 (5): 866–872.
- [105] Schwarzer G, Bassler D, Mitra A, Ducharme FM, Forster J: Ketotifen alone or as additional medication for long-term control of asthma and wheeze in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2004 (1): CD001384.