

Inhalative Kortikosteroide in der Therapie des kindlichen Asthma: Fakten und Mythen

Alexander Möller, Zürich

Asthma bronchiale ist die häufigste chronische Erkrankung im Kindesalter mit einer Prävalenz in West-Europa von 8–10%. Zahlreiche Untersuchungen legen nahe, dass es sich beim «Asthma» um eine Gruppe verschiedener Entitäten (Phäno- und Endotypen) handelt mit unterschiedlichen biologischen Grundlagen, Risikofaktoren, Triggern und Genetik und weniger um eine einzelne wohldefinierte Erkrankung. Dabei sind die pathophysiologischen Grundpfeiler dieselben: Chronische Atemwegsentszündung, bronchiale Hyperreagibilität und variable Atemwegsobstruktion. Die Entzündung der Atemwege verursacht dabei eine Limitierung des Atemflusses über vier Mechanismen: Akute Bronchokonstriktion, Ödem und Schwellung der Atemwegswand, Entstehung von Schleimpfropfen im Bereich der Atemwege und struktureller Umbau der Atemwegswände.

Das Minimalziel der Asthma-Behandlung ist eine optimale und das Maximalziel eine totale Asthmakontrolle¹⁾. Asthmakontrolle bedeutet, dass das Kind keine Symptome hat (weder tagsüber noch nachts), eine uneingeschränkte körperliche Aktivität zeigt und keine Exazerbationen mit systemischem Steroidbedarf oder Hospitalisationen erleidet. Gleichzeitig sollten die bestmöglichen Lungenfunktionswerte erzielt und im weiteren Verlauf erhalten werden. So bestehen die besten Voraussetzungen, damit eine regelrechte Atemwegs- und Lungenentwicklung gewährleistet ist. Das Erreichen dieser Ziele bedingt eine angepasste Langzeitbehandlung. Neben der medikamentösen Therapie gibt es weitere wichtige Aspekte, die Teil eines ganzheitlichen Asthma-Managements sind. Dies sind Prävention, rehabilitative Massnahmen sowie die Asthma-Schulung. Die medikamentöse Langzeitbehandlung birgt aufgrund ihrer zeitlichen Dauer ein – wenn auch geringes – Risiko der Medikamenten-Nebenwirkungen.

Die inhalativen Steroide (ICS) bilden aufgrund ihrer effektiven anti-inflammatorischen Wirkung die Basis der Asthma-Behandlung²⁾. Am besten etabliert sind die folgenden synthetischen Steroide: Beclometason dipropionat (BDP), Budesonid (BUD) und Fluticason pro-

prionat (FP) und in der letzten Zeit Ciclesonid (Cic). Präventiv inhalierte Steroide vermindern bei allergischem Asthma effektiv Symptome und Asthmaepisoden³⁾. Die ICS sind effektiver als alle anderen Controller-Monotherapien bezüglich des Erreichens der Symptomkontrolle, der Reduktion der bronchialen Hyperreagibilität, einer Verbesserung, respektive Erhalt der Lungenfunktion und der Reduktion des Exazerbations-Risikos. Zudem sind die ICS die einzigen Langzeit-Controller-Medikamente, die mit einer Reduktion der Asthma-Mortalität assoziiert sind.

Eine beträchtliche Fraktion der inhalativ verabreichten Medikamente wird oropharyngeal deponiert und kann enteral absorbiert werden. Wenn das Kind während der Inhalation schreit, kann diese Fraktion bis zu 20% der abgegebenen Dosis erreichen. Die oropharyngeale und konsekutiv geschluckte Fraktion unterliegt der first-pass Inaktivierung durch die Leber (oral bioverfügbare Fraktion). Bei Inhalation mit Maske werden zwischen 3.5 bis 19% perioral auf der Gesichtshaut deponiert und können kutane Nebenwirkungen verursachen. Bei einem Maskenleck kommt es zur konjunktivalen Deposition. Deshalb sollte, wenn immer möglich, mit Mundstück inhaliert werden. Dies ist ab dem Alter von ca. 2 Jahren anzustreben. Die peripher pulmonal deponierte Fraktion kann direkt in den systemischen Kreislauf gelangen. Die systemisch absorbierte Fraktion ist abhängig von der Lungendeposition und grösser bei kleinen Partikeln. Die nicht von der Leber inaktivierte und die pulmonal absorbierte Fraktion sind verantwortlich für die systemischen Nebenwirkungen der ICS. Die verschiedenen ICS haben in Abhängigkeit von der Inhalationsart (Nassinhalation vs. Applikation per Dosieraerosol resp. Trockenpulver) eine sehr unterschiedliche Lungendeposition, systemische Clearance und orale Bioverfügbarkeit. Beclamethason propionat, das billigste ICS, hat eine orale Bioverfügbarkeit von 40%, eine hohe systemische Clearance, gleichzeitig aber auch eine sehr hohe Lungendeposition. Ciclesonid hat bei einer vergleichbaren Lungendeposition eine orale Bioverfügbarkeit von < 1%. Für Budeso-

nid liegt die oral verfügbare Fraktion bei 11%, für Fluticason propionat ist diese < 1%. Die letzteren beiden haben eine vergleichbare Rate der Lungendeposition, aber Fluticason propionat hat eine deutlich längere Halbwertszeit. Diese Faktoren erklären zum Teil die unterschiedlichen Ergebnisse der Kurz- und Langzeitstudien, welche systemische Nebenwirkungen von ICS untersuchten.

Wachstum und Knochendichte

Bei der Beurteilung von Studien, welche den Einfluss von ICS auf das Wachstum untersuchen, müssen wichtige Prinzipien berücksichtigt werden: Die Studienlänge muss 12 Monate überschreiten, die Körperlänge muss korrekt mit geeichten Stadiometern gemessen werden, eine Kontrollgruppe wird benötigt und Confounder müssen berücksichtigt werden. Das untersuchte ICS kann gegen ein Placebo, ein nicht-steroidales Medikament oder gegen ein anderes ICS verglichen werden. Die Studie muss als primären Outcome entweder die Wachstumsgeschwindigkeit oder die adulte Endgrösse haben. Es gibt daneben noch die nicht ganz idealen «Real-life-Studien», welche retrospektive oder prospektive Beobachtungsstudien sind und die «normale Asthmathherapie» untersuchen. Die Prevention of Early Asthma in Kids (PEAK) Studie⁴⁾ zeigte, dass die asthmatischen Vorschulkinder unter Fluticason propionate (FP; 176µg/d) im Vergleich zu Placebo weniger Symptome, einen geringeren Betamimetikumbedarf und weniger Exazerbationen zeigten. Diese Effekte aber hielten nur solange an, wie das FP inhaliert wurde (24 Monate), das heisst die Therapie hatte keinen langfristig Krankheits-modifizierenden Effekt. In den 2 Jahren Studienlaufzeit wuchsen die FP behandelten Kinder um 1.1 cm weniger als die Placebo-behandelten. Dieser Effekt auf das Wachstum war aber nur bei den Kindern signifikant, die bei Einschluss 2 Jahre alt und leichter als 15 kg waren, nicht aber bei den 3-jährigen Kindern. Zwei Jahre nach Therapie-Ende war das lineare Wachstum vergleichbar mit der Placebogruppe⁵⁾. Eine von Martinez et al. 2011 publizierte Studie untersuchte, ob eine intermittierende «Bedarfs»-Therapie mit Beclomethason (BDP; 80µg/d) während symptomatischen Phasen ähnlich wirksam ist, wie eine Dauertherapie. Im Vergleich zur prophylaktischen Dauertherapie mit BDP war die intermittierende Therapie weniger effektiv bezüglich Verhinderung von Episoden, Asthma-freien Tagen und Lungenfunktion, aber

immer noch besser als Salbutamol als Bedarfstherapie alleine. Nach der Studienlaufzeit von 48 Wochen waren aber die Kinder mit BDP-Dauertherapie $1.1 (\pm 0.3)$ cm kleiner als die Kinder mit intermittierender oder Placebo-Therapie⁶⁾. Eine Metaanalyse von 2000 zeigte einen klaren negativen Effekt von BDP auf das Wachstum. Aus diesem Grund sollte trotz der für Kinder geeigneten Partikelgrösse und des tiefen Preises BDP nicht eingesetzt werden. Agertoft et al.⁷⁾ verglich Asthmatiker mit ($n=142$) und ohne ($n=18$) inhalative Budesonid-Therapie (BUD; 412ug/d, range 110–877ug/d) und 51 gesunde Geschwister nach dem Wachstumsabschluss. Die BUD-Therapieadauer war dabei im Schnitt 9.2 Jahre. In den ersten Therapiejahren zeigte sich eine reduzierte Wachstumsrate bei der BUD-Gruppe, aber diese Unterschiede verschwanden nach dem Wachstumsabschluss. Es zeigten sich bei der BUD-Gruppe keine signifikanten Unterschiede im Vergleich der erreichten Grösse und der errechneten Zielgrösse und keine Unterschiede zu den Geschwisterkindern. Die Endgrösse war abhängig von der Grösse bei Studieneinschluss. Die Children's Asthma Management Program (CAMP) Studie⁸⁾ untersuchte den Effekt einer kontinuierlichen inhalativen Therapie mit BUD (400ug/d) im Vergleich zu Nedocromil (16mg/d) oder Placebo bei 1041 Kindern (Alter 5–13 Jahre) mit mildem bis moderatem Asthma. Während der Studienlaufzeit von 4–6 Jahren führte die BUD-Therapie zu weniger Hospitalisationen, Notfallvisiten, weniger systemischen Steroiden und weniger Salbutamol-Bedarf und zu einer Abnahme der bronchialen Hyperreagibilität⁸⁾. Das Längenwachstum während der Studie war in der BUD-Gruppe 1.1 cm geringer als in den Vergleichsgruppen. Am Ende der Behandlungsperiode waren das Knochenalter, die errechnete Endgrösse und das Tannerstadium in den drei Gruppen identisch. Bei 84 % der initialen Kohorte (nur präpubertäre Kinder bei Einschluss) wurde die Knochendichte der LWS mittels DEXA seriell gemessen⁹⁾. Orale Steroid-Gaben bei Asthma-Episoden führten bei den Knaben – nicht aber bei den Mädchen zu einer Dosis-abhängigen Reduktion der Knochendichtezunahme und zu einem erhöhten Risiko einer Osteopenie. Es zeigte sich zudem, ebenfalls nur bei den Knaben, eine Assoziation zwischen der kumulativen ICS Dosis und einer leicht verminderten Knochendichtezunahme. Eine neuere Follow-up Untersuchung dieser Kohorte zeigte, dass nur Patienten mit einer reduzierten Serum 25-Hydroxyvitamin-D Konzentration diese Dosis-

abhängige Reduktion der Knochendichtezunahme aufwiesen. Andere Studien haben keinen Effekt einer ICS Therapie auf die Knochendichte, Osteopenie oder Frakturen gefunden, aber diese Studien waren alle mit tiefen bis mittleren ICS-Dosen durchgeführt worden¹⁰⁾. Dazu im Gegensatz stehen die vor 4 Jahren publizierten Resultate der Helsinki Early Intervention Childhood Asthma Study. Präpubertäre Kinder mit Asthma inhalierten über 1 Monat 800ug BUD pro Tag, gefolgt von 5 Monaten mit 400ug BUD/Tag. Danach wurden die Kinder in drei Gruppen randomisiert: 200ug BUD, Placebo oder Natrium-Chromoglycate. Während Asthmaepisoden erhielten alle Patienten über 14 Tage 400ug BUD/Tag. Die Kinder mit regelmässiger BUD-Therapie zeigten im Verlauf der Studie eine signifikant geringere Zunahme der Knochendichte. Die intermittierende BUD-Therapie führte hingegen zu keiner Beeinflussung der Knochendichteteentwicklung¹¹⁾.

Über 90 % (943/1041) der Teilnehmer der originalen CAMP-Studie wurden im durchschnittlichen Alter von 24.9 Jahren nachuntersucht und die adulte Grösse wurde mittels eines Stadiometers genau gemessen¹²⁾. Patienten der BUD-Gruppe waren im Vergleich zur Placebogruppe 1.2 cm (95 % Konfidenzintervall -1.9 bis -0.5 cm) kleiner. Das Defizit war bei Frauen grösser (-1.8 cm; 95 % CI -2.9 bis -0.7) als bei Männern (-0.8 cm; 95 % CI -1.8 bis 0.2), aber der Test für die Interaktion bestätigte den Geschlechtseffekt auf die adulte Grösse in der BUD-Gruppe nicht ($p=0.10$). Das Wachstumsdefizit entwickelte sich in den ersten 2 Therapiejahren und die Wachstumsgeschwindigkeit war nach diesen 2 Jahren identisch in allen drei Therapiegruppen. Diese initiale Reduktion des Wachstums war vor allem bei den präpubertären Kindern zu beobachten. Es zeigte sich zudem ein Dosisseffekt mit einer Längenreduktion von 0.1 cm pro ug/kg täglicher BUD-Dosis. Eine längere Dauer des Asthmas vor Studienbeginn und das Vorhandensein einer allerg. Sensibilisierung, ein Vitamin-D-Mangel und ein erhöhter BMI waren ebenfalls Risikofaktoren für eine reduzierte adulte Grösse. Warum es nur in den ersten zwei Therapiejahren zu einer negativen Beeinflussung des Wachstums kommt und dieser Effekt im Verlauf nicht anhält, ist unklar. Es ist auch nicht klar, ob eine immer wieder über längere Zeit unterbrochene Therapie allenfalls repetitiv zu dieser «initialen Wachstumshemmung» führen könnte. Sicher muss gesagt werden, dass man nicht von einer «Reduktion pro Jahr Therapie» sprechen

kann, da im Verlauf der Therapie die Wachstumsgeschwindigkeit sich normalisiert.

Endokrine Funktion

Die Suppression der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrindenachse (HPAS) ist eine Nebenwirkung, die wegen der ausgeprägten Tagesschwankungen und der leichten Beeinflussbarkeit, schwierig zu erfassen ist. Es wurde lange angenommen, dass die HPAS unter ICS-Therapie insgesamt selten ist. Methodologische Probleme und die Verwendung unterschiedlicher, teils ungenügend sensitiver Testverfahren sind sicher ein Grund für die teils widersprüchlichen Studienergebnisse. Eine kürzlich publizierte Metaanalyse zeigte klar, dass verschiedenste Faktoren, wie die Art der Inhalation, die Dosis, die Sensitivität des verwendeten Assays, die Studienpopulation (gesunde Probanden vs Asthmatiker mit unterschiedlichem Schweregrad der Erkrankung), aber auch die statistischen Methoden die Ergebnisse stark beeinflussen¹³⁾. Zöllner et al. untersuchte bei 143 asthmatischen Kindern mit und ohne ICS ($\pm$ nasalen Steroide (NS)) Therapie das morgendliche Cortisol und die Resultate eines overnight Metirapontests. Von den mit ICS oder ICS+NS behandelten Kindern wiesen rund 6 % ein tiefes (< 83 nmol/l) basales Morgen-Cortisol auf. Die postmetirapon Resultate zeigten eine Suppression der Hypothalamus-Hypophysenfunktion (HPS) in 22.2 %, Zeichen der Beeinflussung der Nebennierenrindenfunktion in 32.3 %, eine HPAS in 16.3 % respektive eine der oben genannten HPA-Achsen Dysfunktion bei rund 65 % der Kinder. Prädiktive Faktoren waren die Verwendung von NS, der BMI und die Therapieadhärenz¹⁴⁾. Die klinische Relevanz dieser Befunde ist nicht vollständig geklärt. Sicher muss an die HPAS gedacht werden und ein Kind entsprechend endokrinologisch beurteilt werden, wenn sich unter einer ICS- (und oder NS) Therapie eine Auffälligkeit des Wachstums zeigt. Es gibt Einzelfall-Erfahrungen akuter Addison-Krisen. An eine solche muss gedacht werden bei einer unklaren klinischen Verschlechterung eines Kindes unter einer ICS-Therapie und eine ärztliche Kontrolle mit Messung des Blutzuckers erfolgen.

Verhalten

Elterliche Befürchtungen sind ein wichtiger Grund für die Non-Adhärenz. Rund 20 % der gemeldeten Nebenwirkungen von ICS betref-

fen Verhaltensauffälligkeiten unterschiedlichster Art¹⁵⁾. Interessanterweise gibt es dazu kaum Studien. Die Prävalenz von Hyperaktivität, Aufmerksamkeits-Störung, Impulsivität, ADHS und oppositionellem Verhalten bei 409 Kindern mit Asthma wurde mit 157 gesunden Kinder verglichen. Dabei zeigte sich insgesamt kein Unterschied. Bei einer zusätzlichen Gabe von Montelukast zur ICS-Therapie zeigte sich aber eine Assoziation mit Hyperaktivität und Kinder mit oppositionellem Verhalten erhielten gehäuft eine Kombinationstherapie von ICS und LABA¹⁶⁾. Eine weitere Studie zeigte ebenfalls eine höhere Prävalenz von oppositionellem Verhalten bei Kindern unter Asthmatherapie, aber auch hier war ein signifikanter Unterschied nur bei Kindern mit einer Kombinationstherapie von ICS und Montelukast zu finden. In einer weiteren Studie beantworteten Eltern von 81 Vorschulkindern mit Asthma mit täglicher ICS-Therapie die Child Behaviour Checklist (CBCL). Die Resultate wurden mit einer publizierten gesunden Referenzpopulation verglichen. Es zeigten sich keine Unterschiede für den totalen CBCL-Score von asthmatischen Kindern mit ICS-Therapie und der Referenzgruppe. Kinder mit Asthma berichteten über mehr somatische Beschwerden, aber weniger ängstliche/depressive Symptome als die Referenzgruppe. Die CBCL-Scores waren nicht assoziiert mit der in der Studie elektronisch gemessenen Therapieadhärenz¹⁷⁾.

Fazit

Inhalative Steroide haben Nebenwirkungen, aber sie sind auch sehr effektiv und verbessern die Symptomatik, Lungenfunktion und Lebensqualität der Asthma-betroffenen Kinder. Es sterben immer noch Kinder an Asthma und viele Kinder sind durch eine ungenügende Asthmakontrolle in ihrem Alltag beeinträchtigt, erleiden Exazerbationen, verlieren Schultage und die Eltern Arbeitstage. Dies oft aufgrund einer ungenügenden Therapie oder fehlenden Behandlungs-Adhärenz. Aus diesem Grund ist es wichtig, dass alle Ärzte, die Kinder mit Asthma behandeln, das Risiko der Nebenwirkungen einer Asthmatherapie aber auch die Benefits verstehen und richtig einschätzen und die Eltern und Patienten entsprechend balanciert beraten können. Dass die ICS das Wachstum beeinflussen ist nicht neu, aber die kürzlich publizierte CAMP-Studie ist die einzige randomisierte und Placebo-kontrollierte Langzeitstudie, die den Effekt auf die adulte Grösse bei einer grossen Anzahl

Patienten untersucht hat. Die Resultate bestätigen einerseits, was bekannt war, andererseits sind sie sehr beruhigend, denn sie zeigen drei Punkte klar auf: Die Wachstumsverzögerung ist auf die erste Zeit der Therapie beschränkt und eine jahrelange weitere Therapie führt nicht zu einer zunehmenden Abweichung und das schlussendliche Defizit ist klein. Natürlich gibt es Kinder, bei denen die Abweichung grösser ist. Diese müssen frühzeitig erkannt werden. Aus diesem Grund ist es essentiell, dass Kinder unter einer ICS-Therapie, vor allem aber auch diejenigen Kinder, die immer wieder orale Steroide benötigen, mindestens alle 6 Monate kontrolliert und die Länge genau gemessen sowie der Perzentilenverlauf nachgeführt wird. Die meisten Studien und dazu gehört auch die CAMP-Studie, wurden mit höheren ICS-Dosen, als die in den 2009 revidierten schweizerischen Empfehlungen¹⁸⁾ vorgeschlagenen Dosierungen durchgeführt. Das Ziel ist es, eine optimale Asthmakontrolle mit der minimalen Dosis zu erreichen. Asthma ist eine Krankheit mit variablem Verlauf. Das heisst die ICS-Dosen müssen der aktuellen Krankheits-Situation regelmässig angepasst werden. Deshalb sollten Kinder mit Asthma optimalerweise alle drei Monate vom Kinderarzt gesehen werden und die Familien die Therapie gemäss eines gut instruierten Asthma-Therapieplans eigenverantwortlich modifizieren können. Systemische Steroidgaben sollen, wenn immer möglich, verhindert werden. Dazu ist eine gute Therapiesteuerung notwendig.

Praktisch alle bisher publizierten Studien, welche die Effekte einer ICS-Therapie auf Wachstum oder Knochendichte evaluierten, untersuchten Kinder mit mildem bis moderatem Asthma. Ob die Krankheitskontrolle bei Patienten mit moderatem bis schwerem Asthma die negativen Nebenwirkungen einer ICS-Therapie nicht ausgleichen, ist unklar. Asthma selber, aber auch Allergien können das Wachstum negativ beeinflussen, dies zeigte auch die CAMP-Studie, bei welcher die Atopie und die Dauer der Asthmaerkrankung vor Studienbeginn beides unabhängige Risikofaktoren für eine reduzierte Erwachsenengrösse waren.

Bei vorwiegend Infekt-bedingten Episoden soll eine intermittierende ICS-Therapie angestrebt werden. Dies betrifft vor allem Vorschulkinder. Gerade in diesem Alter sollten keine hochdosierten ICS verwendet werden. Kinder, die unter einer Langzeittherapie mit moderater ICS-Dosis keine Symptomkontrol-

le erreichen, sollten einem Kinderpneumologen zugewiesen werden. Sehr häufig sind Ko-Morbiditäten, eine persistierende Allergenexposition oder alternative Diagnosen der Grund, wie zum Beispiel eine induzierbare laryngeale Obstruktion (Vocal Cord Dysfunction) für die fehlende Symptomenkontrolle. Wenn tiefdosierte ICS nicht ausreichen, soll vor einer Steigerung der ICS-Dosis eine Kombinationstherapie mit Montelukast und/oder langwirksamen Betamimetika (LABA) eingeführt werden. Bei klinisch relevanter inhalativer Allergie sollte unbedingt eine Immuntherapie in Betracht gezogen werden, da damit oft eine bessere Asthmakontrolle erreicht werden kann. Bei ungenügender Symptomenkontrolle eines allergischen Asthmas unter einer hochdosierten Therapie, oder wenn diese nicht reduziert werden kann, sollte eine Anti-IgE-Therapie (Omalizumab) diskutiert werden.

Nicht alle Kinder, die husten, haben Asthma und Asthma bronchiale ist keine banale Krankheit, sondern eine sich in unterschiedlichen Phänotypen und in Verlauf und Ausprägung variabel präsentierende Erkrankung, welche mit einer relevanten Morbidität und Reduktion der Lebensqualität der Betroffenen assoziiert ist. Kinder mit Asthma brauchen eine adäquate Therapie, aber der einfache Griff in den Medikamentenschrank oder zum Rezeptbuch zur Verordnung einer ICS-Therapie muss überlegt sein und vor allem frühzeitig bei ungenügendem Ansprechen hinterfragt werden.

Referenzen

- 1) National Asthma Education and Prevention Program, Expert Panel Report. Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma: Update on Selected Topics, 2002. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110S (Suppl.): 141-219.
- 2) Stoloff SW1, Kelly HW. Updates on the use of inhaled corticosteroids in asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2011 Aug; 11 (4): 337-44.
- 3) Pedersen S. Long-term outcomes in paediatric asthma. *Allergy*. 2002; 57 Suppl 74: 58-74. Review.
- 4) Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, Mauger DT, Boehmer SJ, Szefer SJ, Bacharier LB, Lemanske RF Jr, Strunk RC, Allen DB, Bloomberg GR, Heldt G, Krawiec M, Larsen G, Liu AH, Chinchilli VM, Sorkness CA, Taussig LM, Martinez FD. Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma. *N Engl J Med*. 2006 May 11; 354 (19): 1985-97.
- 5) Guilbert TW, Mauger DT, Allen DB, Zeiger RS, Lemanske RF Jr, Szefer SJ, Strunk RC, Bacharier LB, Covar R, Sorkness CA, Taussig LM, Martinez FD; Childhood Asthma Research and Education Network of the National Heart, Lung, and Blood Institute. Growth of preschool children at high risk for asthma 2 years after discontinuation of fluticasone. *J Allergy Clin Immunol*. 2011 Nov; 128 (5): 956-63.
- 6) Martinez FD1, Chinchilli VM, Morgan WJ, Boehmer SJ, Lemanske RF Jr, Mauger DT, Strunk RC, Szefer

- SJ, Zeiger RS, Bacharier LB, Bade E, Covar RA, Friedman NJ, Guilbert TW, Heidarian-Raissy H, Kelly HW, Malka-Rais J, Mellon MH, Sorkness CA, Taussig L. Use of beclomethasone dipropionate as rescue treatment for children with mild persistent asthma (TREXA): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2011 Feb 19; 377 (9766): 650–7.
- 7) Agertoft L1, Pedersen S. Effect of long-term treatment with inhaled budesonide on adult height in children with asthma. *N Engl J Med*. 2000 Oct 12; 343 (15): 1064–.
 - 8) Childhood Asthma Management Program Research Group. Long-term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. *New Eng J Med*. 2000; 343: 1054–1063.
 - 9) Kelly HW1, Van Natta ML, Covar RA, Tonascia J, Green RP, Strunk RC; CAMP Research Group. Effect of long-term corticosteroid use on bone mineral density in children: a prospective longitudinal assessment in the childhood Asthma Management Program (CAMP) study. *Pediatrics*. 2008 Jul; 122 (1): e53–61.
 - 10) Fuhlbrigge AL, Kelly HW. Inhaled corticosteroids in children: effects on bone mineral density and growth. *Lancet Respir Med*. 2014 Apr 8. pii: S2213-2600 (14) 70024–4. doi: 10.1016/S2213-2600 (14) 70024–4. [Epub ahead of print].
 - 11) Turpeinen M, Pelkonen AS, Nikander K, et al. Bone mineral density in children treated with daily or periodical inhaled budesonide: the Helsinki Early Intervention Childhood Asthma study. *Pediatr Res* 2010; 68: 169–73.
 - 12) Kelly HW, Sternberg AL, Lescher R., et al CAMP Research Group. Effect of inhaled glucocorticoids on adult height. *N Engl J Med* 2012; 367: 904–12.
 - 13) Fan Y1, Ma L, Pippins J, Limb S, Xu Y, Sahajwalla CG. Impact of study design on the evaluation of inhaled and intranasal corticosteroids' effect on hypothalamic-pituitary-adrenal axis function, part I: general overview of HPA axis study design. *J Pharm Sci*. 2013 Oct; 102 (10): 3513–27.
 - 14) Zöllner EW1, Lombard CJ, Galal U, Hough FS, Irusen EM, Weinberg E. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis suppression in asthmatic school children. *Pediatrics*. 2012 Dec; 130 (6): e1512–9.
 - 15) de Vries TW1, de Langen-Wouterse JJ, van Puijenbroek E, Duiverman EJ, de Jong-Van den Berg LT. Reported adverse drug reactions during the use of inhaled steroids in children with asthma in the Netherlands. *Eur J Clin Pharmacol*. 2006 May; 62 (5): 343–6.
 - 16) Saricoban HE1, Ozen A, Harmanci K, Razi C, Zahmacioglu O, Cengizlier MR. Common behavioral problems among children with asthma: is there a role of asthma treatment? *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2011 Mar; 106 (3): 200–4.
 - 17) Quak W1, Klok T, Kaptein AA, Duiverman EJ, Brand PL. Preschool children with high adherence to inhaled corticosteroids for asthma do not show behavioural problems. *Acta Paediatr*. 2012 Nov; 101 (11): 1156–60.
 - 18) Roth S, Amacher A, Barazzzone C, Barben J, Birrer P, Casaulta Aebischer C, Eng P, Guinand S, Hafen G, Hammer J, Knöpfli B, Kuehni C, Möller A, Oswald H, Regamey N, Spescha H, Wildhaber J, Zanolari Calderari M, Frey U (2009). Update zur Behandlung der obstruktiven Atemwegserkrankungen im Kindesalter (SGPP/PIA-CH 2009). *Paediatrica* 20: 44–51.

Korrespondenzadresse

PD Dr. med. Alexander Möller
Präsident SGPP
Leitender Arzt Pneumologie
Universitäts-Kinderkliniken Zürich
alexander.moeller@kispi.uzh.ch

Der Autor hat keine finanzielle Unterstützung und keine anderen Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.