

Asthma

Diagnose und stufenweise Anpassung der Therapie in der Praxis

Die Asthmdiagnose kann bei den meisten Patienten durch wenige diagnostische Schritte gesichert werden. Es sollte periodisch reevaluiert werden, ob die Patienten mit der bestehenden Therapie eine gute Asthmakontrolle erreicht haben. Je nach erreichter Kontrolle soll die Therapie stufenweise angepasst werden. Auf die ebenfalls wichtige Patientenschulung wird in diesem Artikel nicht eingegangen.

SALOME SCHAFROTH TÖRÖK, JÖRG D. LEUPPI

Asthma bronchiale ist eine häufige Erkrankung, die sich durch eine chronische Entzündung der Atemwege verbunden mit einer bronchialen Übererregbarkeit auszeichnet. Die klinischen Symptome gehen mit einer variablen Obstruktion der Atemwege einher, die entweder spontan oder unter Therapie reversibel ist. Die Krankheit kann Phasen weitestgehender Beschwerdefreiheit beinhalten (1, 2). Schwierig ist die Diagnosestellung vor allem bei Patienten, die zum Zeitpunkt der Abklärungen beschwerdefrei sind oder unter atypischen Beschwerden leiden (z.B. ausschliesslich chroni-

schem Husten), sowie bei denjenigen, die trotz noch nicht gesicherter Diagnose schon unter einer antiasthmatischen Behandlung stehen.

Die Diagnose wird im Wesentlichen gestellt durch die Anamnese, die körperliche Untersuchung und eine Lungenfunktionsprüfung vor und nach Inhalation eines Bronchodilatators. Bei normaler Lungenfunktionsprüfung ist die Durchführung eines Bronchoprovokationstests (z.B. Methacholintest) als weitere diagnostische Massnahme notwendig. Durch diese Untersuchungen kann die Asthmdiagnose in über 90 Prozent der Fälle gestellt werden (3).

Detaillierte Anamnese

Die typischen Symptome sind anfallsartig auftretende Atemnot, ein thorakales Engegefühl, Husten und ein pfeifendes Atemgeräusch (1, 4). Die Beschwerden treten oft nachts respektive in den frühen Morgenstunden auf und können von Intervallen vollständiger Beschwerdefreiheit gefolgt sein. Anamnestisch sollten auslösende Faktoren erfragt werden, wie ein saisonales Auftreten der Beschwerden oder die Abhängigkeit von speziellen Tätigkeiten oder Aufenthaltsorten (z. B. Arbeitsplatz, Hobbies). Häufige Trigger für das Auftreten der Symptome können zum Beispiel körperliche Anstrengung, kalte Luft, staubige Umgebung oder virale Infekte sein. Medikamente können ebenfalls Auslöser für Asthmaanfälle sein (insbes. Betablocker, Aspirin und weitere nicht steroidale Antirheumatika [NSAR]). Hinweise auf eine bekannte Allergie oder eine positive Familienanamnese für eine Atopie können hilfreiche Zusatzinformationen sein (2, 4). Bei entsprechender Anamnese kann eine spätere allergologische Abklärung im Hinblick auf eine Allergenprophylaxe oder eine allfällige Desensibilisierung sinnvoll sein. Ebenfalls gefragt werden sollte nach Komorbiditäten, wie einer chronischen Rhinitis oder Sinusitis (post-nasal drip) oder einer gastroösophagealen Refluxerkrankung (GERD). Diese Krankheiten können Asthma verschlimmern und sollten deshalb mitbehandelt werden. Ebenfalls nicht unterschätzt werden darf, dass ein Drittel der Asthmatiker raucht. Rauchende Asthmatiker sind schlechter kontrolliert und sprechen teilweise auch weniger gut auf inhalative Kortikosteroide (ICS) an (5, 6). Zur Einschätzung des Schweregrads sollte nach der Häufigkeit der Symptome gefragt werden, aber auch nach nächtlichen Symptomen oder Einschränkungen im Alltag (siehe Tabelle 1).

Dass eine genaue Anamnese lohnenswert ist, konnte eine grosse Schweizer Kohortenstudie (SAPALDIA) an über 9000 Personen zeigen. Obwohl respiratorische Symptome

Merksätze

- ❖ Mittels Anamnese, Spirometrie mit Reversibilitätstest und Bronchoprovokationstest kann die Diagnose in über 90 Prozent der Fälle gestellt werden.
- ❖ Das Asthma wird anhand klinischer und lungenfunktioneller Kriterien eingeteilt in kontrolliertes, teilweise kontrolliertes und unkontrolliertes Asthma.
- ❖ Ziel der Therapie ist das Erreichen einer guten Asthmakontrolle.
- ❖ Die Therapie soll bis zum Erreichen dieses Ziels stufenweise angepasst werden.
- ❖ Die Basistherapie besteht aus einem inhalativen Kortikosteroid.
- ❖ Langwirksame Beta-2-Sympathomimetika sollten nicht als alleinige Therapie verwendet werden, sondern nur in Kombination mit inhalativen Steroiden.

insgesamt unspezifisch sind, erwies die Kombination aus einem pfeifenden Atemgeräusch mit 2 nächtlichen Asthmasymptomen (nächtlicher Husten, nächtliche Atemnot, nächtliches thorakales Engegefühl) eine Sensitivität von immerhin 80 Prozent und eine Spezifität von 86 Prozent für das Vorliegen von Asthma (7). Schwieriger wird die Beurteilung der Anamnese, wenn die Symptome nicht alle oder nicht in typischer Form vorliegen. Nicht selten manifestiert sich Asthma beispielsweise mit chronischem Husten als einzigem Symptom (8). In diesen Situationen ist es teilweise schwierig, Asthma von anderen pulmonalen oder auch kardialen Erkrankungen zu unterscheiden.

Körperliche Untersuchung

In der körperlichen Untersuchung können sich Zeichen einer Atemwegsobstruktion zeigen. In der Lungenauskultation können in diesem Fall kontinuierliche Nebengeräusche (wie Giemen, Pfeiffen, Brummen) sowie ein verlängertes Expirium vorhanden sein. Bei sehr schwerer Obstruktion kann sich auch ein sehr leises Atemgeräusch (silent chest) finden. Sämtliche pathologischen Befunde können im Intervall jedoch auch fehlen, und der körperliche Untersuchungsbefund kann sich vollständig unauffällig präsentieren.

Die körperliche Untersuchung dient ausserdem zum Ausschluss anderer Erkrankungen. Neben der Lungenauskultation sollte sie deshalb insbesondere den oberen Respirationstrakt, das kardiovaskuläre System, die Schilddrüse und den Lymphknotenstatus beinhalten (2).

Lungenfunktionsprüfung mit Reversibilitätstest

Die Durchführung einer Spirometrie mit Darstellung der Fluss-Volumen-Kurve gehört neben Anamnese und Status zur Diagnostik eines Asthma bronchiale. Sie hilft, andere pulmonale Erkrankungen abzugrenzen (z.B. restriktive Lungenfunktionsstörung), und wird auch zur Einteilung des Schwe-

regrades respektive zur Beurteilung der Asthmakontrolle gemäss den GINA-Richtlinien benötigt. Bei Nachweis einer Obstruktion sollte die Spirometrie nach Inhalation eines kurzwirksamen Bronchodilatators wiederholt werden, um eine mindestens partielle Reversibilität (d.h. eine Verbesserung des Erstsekundenvolumens [FEV₁] und/oder der forcierten Vitalkapazität um mindestens 200 ml und mehr als 12% des Ausgangswerts) zu dokumentieren. Bei passendem klinischem Bild und Nachweis einer Obstruktion in der Spirometrie mit partieller oder vollständiger Reversibilität nach Inhalation eines kurzwirksamen Bronchodilatators kann die Asthmdiagnose als gesichert angesehen werden (1–3).

Bronchoprovokationstests

Bei klinischem Verdacht auf Asthma, aber unauffälliger Spirometrie empfiehlt sich die Durchführung eines Bronchoprovokationstests (z.B. mit Methacholin, Mannitol oder körperlicher Belastung) zum Nachweis einer bronchialen Hyperreagibilität.

Bronchoprovokationstests sind für das Vorliegen eines Asthma bronchiale sensitiv, das heisst, ein negativer Bronchoprovokationstest macht ein Asthma bronchiale bei Patienten, die nicht schon unter einer antiasthmatischen Therapie stehen, sehr unwahrscheinlich (1, 9, 10). Die Spezifität eines positiven Tests hingegen ist limitiert, da ein positiver Befund im Bronchoprovokationstest auch bei anderen Krankheiten (z.B. allergische Rhinitis, COPD, zystische Fibrose) auftreten kann (1, 9, 10).

In einer kanadischen Studie mit 540 Patienten konnte mittels Spirometrie (vor und nach Bronchodilatation) und einmaligem Methacholintest bei über 90 Prozent der Patienten die Diagnose eines Asthma bronchiale gesichert werden (3). Bei Patienten, die schon unter einer antiasthmatischen Medikation stehen und darum eine normale Spirometrie aufweisen, gestaltet sich die Diagnosesicherung etwas schwieriger. In

Tabelle 1:

Grad der Asthmakontrolle

Kriterium*	Kontrolliertes Asthma	Teilweise kontrolliertes Asthma	Unkontrolliertes Asthma
	alle Kriterien erfüllt	1 bis 2 Kriterien innerhalb einer Woche erfüllt	3 oder mehr Kriterien des teilweise kontrollierten Asthmas erfüllt
Symptome tagsüber	≤ 2 x pro Woche	> 2 x pro Woche	
Einschränkung von Aktivitäten im Alltag	nein	irgendeine	
nächtliche Symptome.	nein	ja	
Erwachen			
Bedarfs- bzw. Notfallmedikation	≤ 2 x pro Woche	> 2 x pro Woche	
Lungenfunktion (PEF oder FEV ₁)	normal	< 80% des Sollwertes (FEV ₁) oder des persönlichen Bestwertes (PEF)	

modifiziert nach GINA-Richtlinien (1)

*Jegliche Exazerbation in einer Woche bedeutet definitionsgemäss «unkontrolliertes Asthma».

dieser Situation empfiehlt dieselbe Studie die Durchführung eines Methacholin-Provokationstests, und falls dieser negativ ist das langsame Ausschleichen der antiasthmatischen Medikation mit jeweils Wiederholung des Provokationstests nach 2 bis 3 Wochen. Zeigt sich dann im Verlauf eine bronchiale Hyperreagibilität, kann das Asthma als bewiesen angesehen werden. Lassen sich die Medikamente ohne Nachweis einer Obstruktion vollständig ausschleichen, ist das Asthma weitestgehend ausgeschlossen (3, 11). Einschränkungen bei diesem Vorgehen bestehen insbesondere bei Patienten, die nur im Rahmen von bestimmten Umweltfaktoren unter Asthma leiden (z. B. rein saisonales Asthma, berufliche Exposition). Diese würden gemäss diesem Algorithmus im beschwerdefreien Intervall möglicherweise keine bronchiale Hyperreagibilität zeigen und somit als Nicht-Asthmatiker bewertet werden.

Peak expiratory flow (PEF)

Die Messung eines einzelnen PEF ist zur Asthmadagnostik ungeeignet, da die PEF-Messung stark von der Mitarbeit des Patienten (Compliance, Technik) abhängig ist. Zudem sind verschiedene PEF-Meter unterschiedlich kalibriert, sodass die Werte von verschiedenen Geräten nicht genau übereinstimmen. Zur Diagnostik des Asthma ist somit eine Lungenfunktionsprüfung vorzuziehen. Wenn ein PEF-Meter benutzt wird, sollte ein Patient für die Messungen über längere Zeit immer dasselbe Gerät benutzen. Eine zirkadiane Variabilität

der PEF-Werte von über 20 Prozent spricht für das Vorliegen eines Asthma bronchiale. Geeigneter ist die Benutzung eines PEF-Meters nach einer entsprechenden Patientenschulung zur selbständigen Verlaufskontrolle, wobei auch hier eine Variabilität der PEF-Werte von über 20 Prozent für ein ungenügend kontrolliertes Asthma spricht (1, 2, 12).

Stickstoffmonoxid (NO) in der Ausatemluft

Der Stellenwert von Stickstoffmonoxid (NO) in der Ausatemluft als nicht invasiver Biomarker zur Diagnose eines Asthmas wird kontrovers diskutiert. Ein erhöhtes NO in der Atemluft korreliert mit einer durch eosinophile Granulozyten dominierten Entzündung der Bronchialschleimhaut und weist somit auf ein Ansprechen auf Steroide hin. Die Messung erfolgt nicht invasiv und gestaltet sich einfach und reproduzierbar. Die verschiedenen Studien ergeben aber kontroverse Resultate. Ein deutlich erhöhtes NO spricht jedoch für ein Asthma. Bei ausgewählten Patienten kann somit die NO-Messung für Asthmadagnostik und -management hilfreich sein (12, 14).

Klassifikation des Asthmas

Im Gegensatz zu früheren Richtlinien, bei denen das Asthma in 4 Schweregrade eingeteilt wurde, wird das Asthma in den aktuellen GINA-Richtlinien (Global Initiative for Asthma [1]) nach der Asthmakontrolle in ein kontrolliertes, ein teilweise kontrolliertes und ein unkontrolliertes Asthma eingeteilt. Diese neue Klassifikation beruht wie auch die frühere Schweregrad-Einteilung auf einfach zu erfassenden klinischen Kriterien, dem Gebrauch von Notfallmedikamenten sowie lungenfunktionellen Parametern (Tabelle 1). Die Abkehr von der bisherigen Einteilung beruht auf der Überlegung, dass der klinische Schweregrad keine unveränderliche Eigenschaft des Asthmas eines Patienten ist, sondern sich spontan (z.B. bei wechselnder Allergenexposition) oder unter Therapie ändern kann. Das Asthma soll dementsprechend nicht nur bei Diagnosestellung bezüglich seiner Kontrolle beurteilt werden, sondern die Evaluation der Asthmakontrolle soll auch im Verlauf immer wieder durchgeführt und die Therapie entsprechend angepasst (intensiviert/reduziert) werden. Neben dem Grad der Asthmakontrolle sollte auch das Risiko eines Patienten, eine Exazerbation oder eine rasche lungenfunktionelle Verschlechterung zu erleiden oder unter Medikamentennebenwirkungen zu leiden, in den Therapieentscheid einbezogen werden.

Medikamentöse Therapie

Die Asthmatherapie kann über mehrere Therapiestritte gesteigert respektive reduziert werden (siehe Tabelle 2). Der Grad der Asthmakontrolle bestimmt hierbei das weitere Vorgehen. Das Therapieziel ist das Erreichen einer guten Asthmakontrolle über einen längeren Zeitraum. Wenn ein Asthma unter der bestehenden Therapie für mehr als 3 Monate kontrolliert ist, kann versucht werden, die Therapie stufenweise bis zur niedrigstmöglichen Therapiestufe zu reduzieren (Step-down). Bei einem unkontrollierten Asthma sollte die Therapiestufe erhöht werden (Step-up). Bei einem teilweise kontrollierten Asthma ist ebenfalls die Erhöhung der Therapiestufe zu erwägen, jeweils unter Abwägen der noch vorhandenen Therapieoptionen und Nebenwirkungen der Therapie.

Tabelle 2:

Stufenschema der medikamentösen Therapie des Asthmas beim Erwachsenen

Stufe 1	Stufe 2	Stufe 3	Stufe 4	Stufe 5
Bedarfsmedikation: inhalative, kurz wirksame Beta-2-Agonisten				
	bevorzugt: ICS niedrig dosiert	bevorzugt: ICS niedrig dosiert plus LABA	bevorzugt: ICS mittel oder hoch dosiert plus LABA	zusätzlich zu Stufe 4: orale Kortikosteroide
	Alternative: LTRA	Alternative: ICS mittel bis hoch dosiert oder ICS niedrig dosiert plus LTRA oder ICS niedrig dosiert plus Retard-Theophyllin	Alternative: Zusätzlich zu Stufe 3: LTRA oder Retard-Theophyllin	in speziellen Fällen: monoklonaler Anti-IgE-Antikörper (Omalizumab)

modifiziert nach GINA-Richtlinien (1)

ICS = inhalative Kortikosteroide; LTRA = Leukotrienrezeptor-Antagonisten; LABA = langwirksame Beta-2-Agonisten

Therapiestufe 1: Ausschliesslich Bedarfs-/Notfallmedikation Die Asthmatherapie beinhaltet bei allen Patienten ein kurzwirksames Beta-2-Sympathomimetikum (SABA) als Notfallrespektive Bedarfsmedikation. Bei Patienten, die nur selten Beschwerden haben, oder zur Prophylaxe bei seltenen anstrengungsinduzierten Symptomen kann der alleinige Einsatz einer solchen Bedarfsmedikation erwogen werden.

Sollten diese Notfallmedikamente häufiger (> 2 x pro Woche) benötigt werden, muss die Therapie eskaliert werden (Stufe 2). Die alleinige Therapie mit einem langwirksamen Beta-2-Sympathomimetikum (LABA) inklusive solchen mit einem raschen Wirkungseintritt, wie dem Formoterol, darf nicht verwendet werden, da eine Monotherapie mit LABA zu einer Verschlechterung der Asthmakontrolle führen kann und mit einer erhöhten Mortalität der Patienten assoziiert wurde (1, 2, 15, 16).

Therapiestufe 2: Zusätzlich Basistherapie mit inhalativem Kortikosteroid. Sämtliche Patienten, die mehr als 2-mal pro Woche ihr Notfallmedikament benötigen, brauchen zusätzlich zur Bedarfsmedikation eine antiinflammatorische Basistherapie, die üblicherweise aus einem inhalativen Kortikosteroid (ICS) besteht. Bei Patienten mit einem nur geringgradig-persistierenden Asthma reicht als Basistherapie ein inhalatives Steroid in niedriger Dosierung, welches zu einer Verminderung der Anzahl Exazerbationen und der Asthmasymptome führt. Bei diesem Patientenkollektiv führt der zusätzliche Einsatz eines langwirksamen Beta-2-Sympathomimetikums zu keiner weiteren Verbesserung, so dass das ICS als Monotherapie ausreicht (17). Alternativ kann ein Leukotrienrezeptorantagonist (LTRA; Montelukast [Singulair®]) als Basistherapie eingesetzt werden, der im direkten Vergleich zu den ICS jedoch eher etwas weniger wirksam ist (18).

Therapiestufe 3 bis 4: Zusätzlich langwirksame Beta-2-Sympathomimetika und Steigerung der inhalativen Kortikosteroiddosis. Bei Patienten, die unter einem niedrig dosierten ICS weiterhin symptomatisch bleiben, bringt die Kombination mit einem LABA eine weitere Verbesserung der Symptomatik. Alternativ kann die ICS-Dosis gesteigert werden (1, 17, 19).

Als Alternativen zur Verschreibung von 2 Einzelpräparaten können die ICS mit den LABA als fixe Kombinationspräparate verabreicht werden. Verfügbar sind die Kombinationen Fluticason/Salmeterol (Seretide®) und Budesonid/Formoterol (Symbicort®, Vannair™). Der Vorteil liegt an der einfacheren Handhabung für die Patienten mit nur einem Inhalationsgerät und der Vermeidung einer Monotherapie mit dem LABA unter selbständigem Absetzen der ICS. Wird die Kombination Budesonid/Formoterol verwendet, die sich durch den raschen Wirkungseintritt des LABA Formoterol auszeichnet, kann diese Kombination auch anstelle eines kurzwirksamen Beta-2-Sympathomimetikums als Bedarfsmedikation eingesetzt werden (20, 21).

In den GINA-Richtlinien werden als Alternative zum Einsatz eines LABA die Kombinationen von ICS mit einem Leukotrienrezeptorantagonisten oder mit einem Slow-Release-(SR)-Theophyllin erwähnt. Diese Optionen sind in speziellen Fällen in Erwägung zu ziehen, sind jedoch weniger effektiv als die Kombination ICS/LABA. Ausserdem müssen die enge therapeutische Breite und das Nebenwirkungsprofil des Theophyllins beim Therapieentscheid in Betracht gezogen werden (22, 23).

Therapiestufe 5: Zusätzliche Optionen. Wird mit den Therapiestufen 1 bis 4 keine adäquate Asthmakontrolle erreicht, empfehlen sich die Beurteilung durch einen Spezialisten und eine Überprüfung der Diagnose.

Der Einsatz von oralen Kortikosteroiden bleibt schwersten Asthmatikern respektive schweren Exazerbationen vorbehalten und sollte aufgrund der Nebenwirkungen möglichst zeitlich begrenzt sein. Ebenfalls nur für eine kleine Subgruppe von schweren allergischen Asthmatikern und durch den Facharzt zu indizieren ist die Therapie mit einem monoklonalen Anti-IgE-Antikörper (Omalizumab; Xolair®).

Nicht medikamentöse Therapie

Auf nicht medikamentöse Aspekte wie die Patientenschulung, insbesondere auch die Schulung der Inhalationstechnik, kann im Rahmen dieses Artikels nicht weiter eingegangen werden. Sie stellen jedoch ebenfalls einen wichtigen Bestandteil einer erfolgreichen Asthmatherapie dar (24, 25).

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Salome Schafroth Török

Universitätsspital Basel

Petersgraben 4

4031 Basel

E-Mail: SchafrothS@uhbs.ch

Interessenkonflikte: keine deklariert

Das Literaturverzeichnis ist in der Onlinefassung zu finden: www.arsmedici.ch

KORRIGENDUM

ARS MEDICI 2/2011, Seite 46

Im Beitrag «Asthma und Allergieabklärung» hatte sich in die Tabelle 1 (Sensibilisierungshäufigkeiten) zusätzlich ein Satz aus der Tabelle eines anderen Beitrags (Blutdruck) eingeschlichen. Wir bitten diesen Fehler zu entschuldigen und haben unter www.arsmedici.ch die korrekte Version aufgeschaltet.

Redaktion ARS MEDICI

Literatur:

1. Global Initiative for Asthma (GINA) report. Global strategy for asthma management and prevention. Updated 2009 [http://www.ginasthma.org]
2. National Heart Lung and Blood Institute. National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. Available from: www.hlnh.gov/guidelines/asthma/asthgdlnhtm Full Report 2007.
3. Luks VP, Vandemheen KL, Aaron SD: Confirmation of asthma in an era of overdiagnosis. *Eur Respir J*; 36: 255–260.
4. British guideline on the management of asthma. *Thorax* 2003; 58 Suppl 1: i1–94.
5. Leuppi JD, Steurer-Stey C, Peter M, Chhajed PN, Wildhaber JH, Spertini F: Asthma control in Switzerland: a general practitioner based survey. *Curr Med Res Opin* 2006; 22: 2159–2166.
6. Taegtmeyer AB, Steurer-Stey C, Spertini F et al.: Allergic rhinitis in patients with asthma: the Swiss LARA (Link Allergic Rhinitis in Asthma) survey. *Curr Med Res Opin* 2009; 25: 1073–1080.
7. Sistek D, Tschopp JM, Schindler C et al.: Clinical diagnosis of current asthma: predictive value of respiratory symptoms in the SAPALDIA study. Swiss Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults. *Eur Respir J* 2001; 17: 214–219.
8. Dicipinigaitis PV: Chronic cough due to asthma: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006; 129: 75S–79S.
9. Cockcroft DW, Murdock KY, Berscheid BA, Gore BP: Sensitivity and specificity of histamine PC20 determination in a random selection of young college students. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 89: 23–30.
10. Crapo RO, Casaburi R, Coates AL et al.: Guidelines for Methacholine and Exercise Challenge Testing - 1999. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 309–329.
11. Aaron SD, Vandemheen KL, Boulet LP et al.: Overdiagnosis of asthma in obese and non-obese adults. *CMAJ* 2008; 179: 1121–1131.
12. Reddel H, Ware S, Marks G, Salome C, Jenkins C, Woolcock A: Differences between asthma exacerbations and poor asthma control. *Lancet* 1999; 353: 364–369.
13. Barnes PJ, Dweik RA, Gelb AF et al.: Exhaled nitric oxide in pulmonary diseases: a comprehensive review. *Chest*; 138: 682–692.
14. Petsky HL, Cates CJ, Li A, Kynaston JA, Turner C, Chang AB: Tailored interventions based on exhaled nitric oxide versus clinical symptoms for asthma in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2009:CD006340.
15. Mann M, Chowdhury B, Sullivan E, Nicklas R, Anthracite R, Meyer RJ: Serious asthma exacerbations in asthmatics treated with high-dose formoterol. *Chest* 2003; 124: 70–74.
16. Nelson HS, Weiss ST, Bleecker ER, Yancey SW, Dorinsky PM: The Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial: a comparison of usual pharmacotherapy for asthma or usual pharmacotherapy plus salmeterol. *Chest* 2006; 129: 15–26.
17. O'Byrne PM, Barnes PJ, Rodriguez-Roisin R et al.: Low Dose inhaled budesonide and formoterol in mild persistent asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1392–1397.
18. Zeiger RS, Bird SR, Kaplan MS et al.: Short-term and long-term asthma control in patients with mild persistent asthma receiving montelukast or fluticasone: a randomized controlled trial. *Am J Med* 2005; 118: 649–657.
19. Woolcock A, Lundback B, Ringdal N, Jacques LA: Comparison of addition of salmeterol to inhaled steroids with doubling of the dose of inhaled steroids. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 1481–1488.
20. Vogelmeier C, D'Urzo A, Pauwels R et al.: Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy: an effective asthma treatment option? *Eur Respir J* 2005; 26: 819–828.
21. O'Byrne PM, Bisgaard H, Godard PP et al.: Budesonide/formoterol combination therapy as both maintenance and reliever medication in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 129–136.
22. Evans DJ, Taylor DA, Zetterstrom O, Chung KF, O'Connor BJ, Barnes PJ: A comparison of low-dose inhaled budesonide plus theophylline and high-dose inhaled budesonide for moderate asthma. *N Engl J Med* 1997; 337: 1412–1418.
23. Nelson HS, Busse WW, Kerwin E et al.: Fluticasone propionate/salmeterol combination provides more effective asthma control than low-dose inhaled corticosteroid plus montelukast. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: 1088–1095.
24. Powell H, Gibson PG: Options for self-management education for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2003:CD004107.
25. Leuppi JD: [Adherence to asthma therapy]. *Ther Umsch* 2010; 67: 323–327.