Inhalative Therapie – Teil 2: Inhalationstechnik und Wirkstoffe

Thomas Rothe
Zürcher Höhenklinik Davos

Quintessenz

- Die durch die vielen verschiedenen Inhalationsformen bedingten Unterschiede in der Inhalationstechnik erschweren eine korrekte Einnahme.
- Medizinische Fachpersonen und Patienten bedürfen deshalb einer gründlichen Instruktion, damit eine optimale Deposition des Wirkstoffs in den Atemwegen möglich wird.
- Heute existiert eine Vielfalt an Inhalativa, die für den Grundversorger schwer zu überschauen ist.

Fehler in der Inhalationstechnik sind häufig [1]. Entsprechend ist eine korrekte Schulung notwendig. Selbst nach adäquater Instruktion ist es möglich, dass sich beim Patienten mit der Zeit wieder Fehler einschleichen. Aus diesem Grund ist es wichtig, sich in der Praxis immer wieder vom Patienten demonstrieren zu lassen, wie er inhaliert. Dosieraerosole (DA), Vorschaltkammern (Spacer) bzw. Pulverinhalatoren (dry powder inhaler, DPI) müssen daher zur Konsultation mitgebracht werden.

Inhalation mit DA oder DPI

Der korrekte Gebrauch eines DA ist in Tabelle 1, der eines DA in Kombination mit einem Spacer in Tabelle 2 beschrieben. Beim Seretide® DA und beim Vannair® DA ist an einem Zählwerk ersichtlich, wie viele Hübe noch verfügbar sind. Bei den anderen hört man beim Schütteln, ob noch Flüssigkeit im Kanister enthalten ist. Sind zwei Dosen verordnet, werden sie nacheinander mit dem Spacer inhaliert. Bei kleineren Kindern, deren Behandlung sonst in dieser Arbeit nicht besprochen wird, empfiehlt sich ein mehrmaliges Atmen am Mundstück des Spacers, da sie oft nicht auf Aufforderung einatmen und den Atem anhalten können. Erwachsene leeren den Spacer problemlos mit einem Atemzug, so dass die einmalige Einatmung mit anschliessendem Anhalten des Atems zu einer weit besseren bronchialen Deposition führt als das wiederholte Ein- und Ausatmen. Bei der Inhalation aus einem DPI muss mit Kraft, das heisst schnell eingeatmet werden, ganz im Gegensatz zum DA mit Spacer. Multi-dose-DPI erfordern vor der Inhalation eine Aktivierung. Der Diskus® wird so gedreht, dass das Mundstück erscheint. Die Aktivierung erfolgt dann durch Drücken eines kleinen Hebels. Beim Turbuhaler® wird der Deckel durch Drehen entfernt. In senkrechter Haltung, Mundstück nach oben, muss anschliessend der farbige Bodenring bis zum Anschlag hin- und wieder zurückgedreht werden. Bei diesem Manöver ertönt ein akustisches Signal, das anzeigt, dass die Aktivierung abgeschlossen ist. Aus dem Genuair® kann inhaliert werden, sobald die Kappe des Mundstücks abgezogen und die Taste am hinteren oberen Teil des Gehäuses hinuntergedrückt wurde. Beim Ellipta® sind die Schritte «öffnen – inhalieren – schliessen». Die erfolgte Freisetzung des Medikaments ist für den Patienten bei Diskus® und Ellipta® am Geschmack des Milchzuckers erkennbar, an den die Medikamentenpartikel gebunden waren. Beim Genuair® ertönt ein akustisches Signal während der Inspiration. Beim Turbuhaler® muss der Patient sich auf seine Inhalationstechnik verlassen; das Gerät gibt diesbezüglich kein Feedback. Beim Turbuhaler 1 zeigt der Wechsel von Weiss auf Rot in einem kleinen Fenster an, dass der DPI bald leer sein wird. Bei allen anderen Multi-dose-Inhalern ist die Restdosis an einem Zählwerk präziser erkennbar.

In Single-dose-Inhalern wird für jede Inhalation eine neue Kapsel eingelegt und mit einem Druckmecha-

Thomas Rothe

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

Abkürzungen

DA	Dosieraerosol
DPI	Dry powder inhaler (Pulverinhalator)
FCKW	Fluorchlorkohlenwasserstoffe (Treibgas)
GINA	Global Initiative of Asthma
GOLD	Global Initiative for COPD
HFA	Hydrofluoroalkane (Treibgas)
ICS	Inhalative Kortikosteroide
IPPB	Intermittent Positive Pressure Breathing (intermittierende positive Druckbeatmung mit Medikamentenverneblung)
LABA	Long acting beta-agonists (lang wirkende Betastimulatoren)
LAMA	Long acting muscarinic antagonists (lang wirkende Anticholinergika)
MMAD	Mass median aerodynamic diameter (mittlerer Tröpfchendurchmesser)
PIF-control	Peak inspiratory flow-control (Limitierung des inspiratorischen Spitzenflusses)
SABA	Short acting beta-agonists (kurz wirkende Betastimulatoren)
SAMA	Short acting muscarinic antagonists (kurz wirkende Anticholinergika)

Tabelle 1
Inhalation mit einem Dosieraerosol (DA).

1) DA schütteln
2) Ausatmen
3) Mundstück in den offenen Mund nehmen, dabei zeigt das Mundstück nach unten
4) Lippen um das Mundstück schliessen
5) DA aktivieren (Druck auf das obere Ende des Kanisters, bis Sprühstoss freigesetzt wird)
6) Gleichzeitig mit der Aktivierung wird langsam tief eingeatmet
7) Atem 10 Sekunden anhalten, dann wieder ausatmen

Tabelle 2
Inhalation mit einem Dosieraerosol (DA) und Spacer.

1) DA schütteln
2) DA in den Spacer schieben mit dem Mundstück nach unten
3) Ausatmen
4) DA aktivieren (Druck auf den Oberteil des Kanisters) bis Sprühstoss freigesetzt wird
5) Mundstück des Spacers in den offenen Mund nehmen und Lippen schliessen
6) Ganz langsam, aber maximal tief einatmen
7) Atem 10 Sekunden anhalten, dann ausatmen (Spacer ist bereits vom Mund weg)
8) Mund spülen (vor allem bei roten, braunen oder violetten DA mit ICS)

Tabelle 3
Inhalation mit einem DPI.

1) Gerät aktivieren (abhängig vom verwendeten System)
2) Ausatmen
3) Mundstück in den offenen Mund nehmen und Lippen schliessen
4) Kräftig einatmen (Einatmung dauert ca. 3 bis 5 Sekunden)
5) Luft für 10 Sekunden anhalten
6) Ausatmen (Gerät ist bereits vom Mund weg)
7) Mund spülen

nismus perforiert. Die Inhalationstechnik von DPI (bei Multi-dose-Inhalern nach der Aktivierung bzw. bei Single-dose-Inhalern nach Einsetzen einer Kapsel und ihrer Perforation) ist aus Tabelle 3 ersichtlich.
Zur Instruktion können Placebo-DA bzw. Plazebo-DPI der jeweiligen Firma eingesetzt werden. Manche Plazebo-DPI lassen bei korrekter Applikation einen Ton erklingen. Die Aerochamber® erzeugt dagegen einen Ton, wenn zu schnell eingeatmet wurde. Das gleiche Signal bedeutet also einmal eine positive Rückmeldung, ein andermal aber eine Fehlermeldung! Alternativ zu Plazebo-DPI gibt es von der Firma Clement Clarke ein Hilfsmittel, den In-Check-Dial®, der individuell für die am häufigsten verwendeten DPI anzeigt, ob der inspiratorische Fluss ausreichend ist. Patienten können auch im Internet auf YouTube unter dem Stichwort «Atemwegsliga» und dem Begriff «Dosieraerosol» oder dem Namen ihres individuellen DPI Videoclips ansehen, welche die korrekte Inhalationstechnik demonstrieren.

Vernebler-Inhalationen

Mehrmals tägliche Vernebler-Inhalationen mit einem Elektroaerosolgerät sind sehr zeitaufwendig. Die früher oft geübte Praxis der regelmässigen Inhalationen von kurz wirkenden Betastimulatoren (short acting beta agonists, SABA) und kurz wirkenden Anticholinergika (short acting muscarinic antagonists, SAMA) ist in den aktuellen Asthma- bzw. COPD-Guidelines (GINA und GOLD [2, 3]) nicht vorgesehen. Bei Asthma ist diese Inhalationsart sogar obsolet, wenn nicht in Kombination mit inhalativen Kortikosteroiden (ICS) verordnet. In Exazerbationsphasen ist eine ergänzende Vernebler-Inhalation aber sinnvoll, vor allem wenn eine intensivere anti-obstruktive Wirkung und Befeuchtung der Atemwege erwünscht ist, ICS zugegeben werden sollen oder die Fähigkeit, das eigene DPI korrekt zu benutzen, vorübergehend in Frage gestellt wird. SABA, SAMA und ICS in flüssiger Form sind im Vernebler mischbar. Für den Einsatz ausserhalb des Spitals sind Einmaldosen mehr zu empfehlen als in der Apotheke vorgefertigte Lösungen, da diese Lösungen teilweise konventionelle Kortikosteroide zum Inhalieren enthalten, die den modernen ICS unterlegen sind und weil einmal geöffnete Flaschen schnell verderben. Unzureichende Hygiene ist ein potentielles Problem bei Vernebler-Inhalationen. Nach jeder Inhalation muss der Vernebler auseinandergenommen, mit heissem Wasser ausgespült, mit Küchenpapier getrocknet und in trockenem Zustand bis zur nächsten Inhalation aufbewahrt werden. Elektro-Aerosolgeräte mit Vernebler können via Online-Verordnung durch die kantonalen Lungenligen in Miete geordert werden.
Die Inhalation hochdosierter ICS und die Inhalation von Antibiotika hat sich in Form der Vernebler-Inhalation bewährt. Voraussetzung sind ein Kompressor mit mindestens 1,5 bar Druck und ein hochwertiger Vernebler. Geeignet ist dafür unter anderem der Pari SX® mit dem Pari LC Sprint Star®-Vernebler mit roter Düse und dem PIF-Control®-System, das garantiert, dass der inspiratorische Fluss tief gehalten wird. Zur Verkürzung der Inspirationszeit existiert der Pari e-flow®, der nicht auf dem Venturi-Prinzip basiert, sondern das Aerosol mit Hilfe einer perforierten Schwingmembran erzeugt. Er ist klein, leise, vom Netz unabhängig und verkürzt die Inhalationszeit, was Patienten mit zystischer Fibrose entgegenkommt, die oft mehrmals täglich mit Antibiotika, hypertoner Kochsalzlösung und der DNA-ase Pulmozyme® inhalieren und mobil sein wollen. Das neue inhalative Anti-Pseudomonas-wirksame Antibiotikum Aztreonam (Cayston®) wird direkt mit dem E-flow-Vernebler ausgeliefert. Alternativ existiert das Inhalationsgerät Akita®-IPPB (intermittent positive pressure breathing) mit einem hochwertigen Pari®-Vernebler. Es ist viel teurer und schwerer, erlaubt aber eine bis zu 80%ige bronchiale Deposition. Die Verordnung ist auf Pneumologen beschränkt. Für die Inhalation von Anti-

biotika sind neu Colistin (Colobreathe®) und Tobramycin (Tobi Podhaler®) in Form moderner DPI auf dem Markt, was die Mobilität der Patienten erhöht und den Zeitaufwand weiter reduziert.

Inhalativa

Bronchospasmolytika

Tabelle 4 listet die gängigen SABA, SAMA und ihre Kombinationen auf, Tabelle 5 die LABA (long acting beta agonists, lang wirkende Betastimulatoren) und LAMA (long acting muscarinic antagonists, lang wirkende Anticholinergika), Tabelle 6 die ICS, Tabelle 7 die Kombinationen aus LABA und ICS. Für die Praxis ist wichtig zu wissen, dass in den Fertigampullen von Dospir® und Ipramol® der Salbutamol-Anteil doppelt so hoch dosiert ist wie in der Ventolin®-Fertigampulle. Auf Nebenwirkungen wie feinschlägiger Tremor und Tachykardie muss deshalb bei der höheren Dosis besonders geachtet werden. Eine längerfristige Kombination von fix verordneten SABA via Vernebler und LABA aus DPI/DA sollte wegen der möglichen Nebenwirkungen einer zu hoch dosierten Therapie mit Betastimulatoren vermieden werden.

Die Überdosierung von LAMA kann bei Männern mit Prostatahyperplasie zu einem akuten Harnverhalt führen. LAMA sind aktuell nur für die COPD zugelassen. Aufgrund positiver Studien ist aber damit zu rechnen, dass einzelne LAMA in naher Zukunft auch bei Asthma zu Lasten der Krankenkasse verordnet werden können. In Bälde ist auch die Zulassung von Kombinationen aus LAMA und LABA (z.B. QVA147, eine Kombination von Seebri® und Onbrez®) bzw. von LAMA/LABA/ICS zu erwarten.

Tabelle 4
SABA und SAMA und ihre Kombinationen.

	Produkte	Inhalationsform	Dosierung
SABA			
Salbutamol	Ventolin®	DA	100 µg
		DPI (Diskus)	200 µg
		Inhalations-Lsg.	5 Tropfen** = 1,25 mg
		Fertiglösung*	1,25 mg/2,5 ml
	Salamol®	DA (Autohaler)	100 µg
	Salbu Orion®	DPI (Easyhaler)	100 + 200 µg
	Bricanyl®	DPI (Turbuhaler)	500 µg
Fenoterol	Berotec N®	DA	100 µg
SAMA			
Ipratropium-Bromid	Atrovent®	DA Fertiglösung*	20 µg 250 µg/2 ml
Kombinationen			
Salbutamol + Ipratropium	Dospir®	Fertiglösung*	2,5 + 0,5 mg/2,5 ml
	Ipramol®	Sterinebs*	2,5 + 0,5 mg/2,5 ml
Fenoterol + Ipratropium	Berodual N®	DA	50/20 µg

* Einmal-Ampullen.
** Tropfen müssen zur Inhalation z.B. mit 2 ml NaCl verdünnt werden.

Tabelle 5
LAMA und LABA.

	Produkte	Inhalationsform	Dosierung
LABA			
Formoterol	Oxis®	DPI (Turbuhaler)	6 + 12 µg
	Foradil®	DA	12 µg
		DPI (Aeroliser)	12 µg
Salmeterol	Serevent®	DA	25 µg
		DPI (Diskus)	50 µg
Indacaterol	Onbrez® (24-h-Wirkung)	DPI (Breezehaler)	150 + 300 µg
LAMA			
Tiotropium	Spiriva® (24-h-Wirkung)	DPI (Handihaler)	18 µg
Aclidinium	Eklira®	DPI (Genuair)	322 µg
Glycopyrronium	Seebri® (24-h-Wirkung)	DPI (Breezehaler)	50 µg

Inhalative Kortikosteroide

ICS unterscheiden sich von oral eingesetzten Steroiden, da sie einen hohen *First-pass*-Effekt haben, bei Budesonid von ca. 80%, bei Fluticason gar von 99%. Dies hat zur Folge, dass extrapulmonal deponiertes ICS, das auch mit einer Mundspülung nach der Inhalation nicht entfernt werden konnte und geschluckt wird, mit der ersten Leberpassage weitgehend inaktiviert wird. Dagegen wird der ICS-Anteil, der bronchial deponiert wird und antiasthmatisch wirkt, teilweise resorbiert und kann systemische Nebenwirkungen entfalten. Hautsuffusionen bei schon geringem körperlichem Trauma sind häufig. Bei Verwendung von Dosen im oberen therapeutischen Bereich ist auch eine katabole Wirkung auf die Knochen möglich, besonders bei älteren und schlanken Personen. Vor allem beim Fluticason-Propionat, das fast die höchste antiasthmatische Wirkung aufweist, wurde eine Suppression der Nebennieren-Achse beschrieben [4].

ICS sind sehr wirksam. Die antiasthmatische Wirkung von ICS im oberen therapeutischen Bereich entspricht bei Inhalationsformen mit hoher bronchialer Deposition dem von oralem Prednisolon in einer Dosis von über 20 mg täglich [5]. Insofern sollte im Fall einer asthmatischen Exazerbation während der Dauer eines oralen Steroidstosses nicht auf die übliche ICS-Dosis verzichtet werden.

Zur Erkennung lokaler Nebenwirkungen wie Mundsoor empfiehlt sich eine gelegentliche Inspektion der Mundhöhle. Nicht abstreifbare weissliche Beläge im Bereich des weichen Gaumens, nicht der Zunge, zeigen den Candida-Befall an. Im Fall von Heiserkeit durch ICS, Folge einer Steroid-Myopathie der Stimmbänder, ist der Wechsel auf eine Inhalationsform mit geringerer pharyngaler Deposition empfehlenswert (z.B. DA mit Spacer). Besonders Ciclesonid zeichnet sich hier als Alternative aus, da dieses moderne DA generell eine geringere pharyngale Deposition bewirkt und die Substanz überwiegend erst in den Bronchien aktiviert wird.

Tabelle 6
Übersicht über ICS.

	Produkte	Inhalationsform	Dosierung	Hohe Dosis ab
Budesonid	Pulmicort®	DPI (Turbuhaler)	200 + 400 µg	≥1600 µg
		Respules*	0,25 + 0,5 + 1 mg/2 ml	
	Budenid®	Sterinebs*	0,5 + 1 mg/2 ml	
	Miflonide®	DPI (Aerolizer)	200 + 400 µg	
Fluticason-P	Axotide®	DPI (Diskus)	100 + 250 + 500 µg	≥1000 µg
		DA + Spacer (Aerochamber)	50 + 125 + 250 µg	
Ciclesonid	Alvesco®	DA + Spacer	80 + 160 µg (in Lösung)	>320 µg
Mometason	Asmanex®	DPI (Twisthaler)	400 µg	>800 µg
BDP	Qvar®	DA (Autohaler)	100 µg (in Lösung)	≥1000 µg
	Beclo Orion®	DPI (Easyhaler)	200 µg	≥2000 µg

* Einmal-Ampullen.

(Anmerkung: Diese Tabelle wurde in der Online-Version des Artikels korrigiert.)

Tabelle 7
Kombinationen von LABA und ICS.

	Produkte	Inhalationsform	Dosierung
Budesonid + Formoterol	Symbicort®	DPI (Turbuhaler)	100/6 + 200/6 + 400/12 µg
	Vannair®	DA mit Spacer (Nebunette)	100/6 + 200/6 µg
Fluticason-Propionat + Salmeterol	Seretide®	DA DPI (Diskus)	50/25 + 125/25 + 250/25 µg 125/50 + 250/50 µg
Fluticason-Propionat + Formoterol	Flutiform® (nur für Asthma zugelassen)	DA mit Spacer (Aerochamber)	50/5 + 125/5 + 250/10 µg
Fluticason-Furoat + Vilanterol*	Relvar®	DPI (Ellipta)	92/22 + 184/22 µg

* Vilanterol = LABA mit 24-h-Wirkung; nur in Kombination mit Fluticason Furoat; 1 Dosis von 92 µg Fluticason-F. mit Ellipta ≈ 2× 250 µg Fluticason-P. mit Diskus.

Tabelle 8
COPD-Therapieempfehlungen analog der neuen GOLD-Stadien.

COPD GOLD	Therapie 1. Wahl	Alternative
A	**SABA** oder **SAMA**	**LABA** oder **LAMA** in Reserve oder **LAMA + SABA** in Reserve
B	**LAMA + SABA** in Reserve	**LAMA + LABA**
C	**ICS + LABA** oder **LAMA**	**LAMA + LABA**
D	**ICS + LABA** oder **LAMA**	**ICS + LABA + LAMA** oder **ICS + LABA + PDE4-Inhibitor** oder **LAMA + PDE4-Inhibitor** oder **LAMA + LABA + Theophyllin**

Bei vielen Asthmatikern lässt sich keine klare Dosis-Wirkungskurve bei der Therapie mit ICS erkennen, das heisst, höhere Dosen haben oft keine wesentlich bessere antiasthmatische Wirkung. Beim schweren eosinophilen Asthma gilt dies nicht. Hier ist es sinnvoll, hochdosierte ICS zu applizieren, damit orale Steroide reduziert bzw. vermieden werden können [6]. Für die Applikation sehr hoher Dosen von ICS beim schweren Asthma eignet sich alternativ zum Vernebler mit Elektroaerosolgerät auch Ciclesonid gut (DA in Lösung). Ciclesonid soll auch mit weniger systemischen Nebenwirkungen assoziiert sein als andere ICS [7].

Guideline-orientierte Inhalationstherapie

Tabelle 8 gibt eine auf der Basis der GOLD-Empfehlungen vereinfachte Stufentherapie der COPD wieder. ICS werden bei COPD heute restriktiv verordnet, da vor allem beim Fluticason-Propionat Studien ein erhöhtes Pneumonie-Risiko bei COPD-Patienten ergeben haben [8]. Analog zum Asthma können Patienten mit COPD in verschiedene Phänotypen eingeteilt werden. Man unterscheidet Emphysem-Typ, Bronchitiker-Typ, Overlap-Asthma-COPD und COPD-Patient mit häufigen Exazerbationen. Die Therapie sollte Phänotyp-spezifisch ausgerichtet werden [9]. ICS in der COPD-Therapie sind nur beim Overlap-Phänotyp mit Asthma und COPD notwendig. Bei fortgeschrittenem GOLD-Stadium und häufigen Exazerbationen ist aber ein Therapieversuch mit ICS mit dem Ziel der Reduktion schwerer Exazerbationen sinnvoll.

Für eine suffiziente Asthmakontrolle ist je nach Schweregrad der Erkrankung der Ausbau der Therapie indiziert. Tabelle 9 zeigt die von GINA empfohlenen Therapiestufen. Die regelmässige Inhalation von SABA oder LABA ohne Zugabe von ICS kann zu einer redu-

Tabelle 9
Asthma-Therapieempfehlung nach GINA.

Stufe 1	Stufe 2	Stufe 3	Stufe 4	Stufe 5
SABA bei Bedarf (max. 2/Woche)	SABA bei Bedarf plus	SABA bei Bedarf plus	SABA bei Bedarf plus	SABA bei Bedarf plus
Zusätzliche Controller-Optionen:	tief dosiertes ICS oder	tief dosiertes ICS + LABA oder	mittel- bis hochdosiertes ICS + LABA plus	hoch dosiertes ICS + LABA plus
	Leukotrien-Rezeptor-Antagonist	mittel bis hochdosiertes ICS oder	Leukotrien-Rezeptor-Antagonist plus	Leukotrien-Rezeptor-Antagonist plus
		tief dosiertes ICS + Leukotrien-Rezeptor-Antagonist oder	retardiertes Theophyllin	orale Steroide plus Theophyllin plus
		tief dosiertes ICS + retardiertes Theophyllin		Anti-IgE-Therapie bei allergischem Asthma

zierten Asthmakontrolle und auch zu einem Verlust der broncho-protektiven Wirkung bei Exposition mit kalter Luft bzw. Allergenen führen. Ist ein SABA mehr als zweimal pro Woche nötig, sollte auch ein niedrig dosiertes ICS eingesetzt werden.

Für detailliertere Angaben zum Einsatz von Inhalativa können englischsprachige Fachartikel konsultiert werden [10, 11]. Inhalationen sind generell sehr komplexe therapeutische Interventionen, die eine gute Kenntnis der Technik und der verwendeten Substanzen vonseiten des Arztes erfordern. Diese Kenntnisse müssen in ausreichendem Mass an den Patienten weitergegeben werden. Schulungen von Menschen mit Atemwegserkrankungen durch die kantonalen Lungenligen leisten hier einen wesentlichen Beitrag, werden leider aber von der Krankenkasse noch nicht vergütet.

Die Vielfalt der zugelassenen Inhalativa und Inhalationssysteme lässt es sinnvoll erscheinen, dass ein niedergelassener Arzt sich bewusst auf einige wenige Medikamente und Inhalationssysteme beschränkt, deren Wirkung und korrekten Einsatz er aber umso besser kennt.

Dank
Mein Dank geht an Dr. Christian Buol, Facharzt Allgemeine Innere Medizin mit Praxis in Davos Platz, für die Durchsicht des Manuskripts und wertvolle Anregungen

Korrespondenz:
Dr. med. Thomas Rothe
FA Innere Medizin, Pneumologie FMH
Psychosomatik SAPPM, Schlafmedizin SGSSC
Chefarzt Innere Medizin & Pneumologie
Zürcher Höhenklinik Davos
CH-7272 Davos Clavadel
thomas.rothe[at]zhd.ch

Literatur

1 The Inhaler Error Steering Committee, Price D, et al. Inhaler competence in asthma: Common errors, barriers to use and recommended solutions. Respir Med. 2013;107:37–46.
2 www.ginasthma.org
3 www.goldcopd.org
4 Wales D, Makker H, Kane J, et al. Systemic bioavailability and potency of high-dose inhaled corticosteroids. Chest. 1999;115:1278–84.
5 Meijer RJ, Kerstjens HAM, Arends LR, et al. Effects of inhaled fluticasone and oral prednisolone on clinical and inflammatory parameters in patients with asthma. Thorax. 1999;54:894–9.
6 Bateman E, Karpel J, Casale T. Ciclesonid reduces the need for oral steroid use in adult patients with severe, persistent asthma. Chest. 2006;129:1176–87.
7 Szefler S, Rohatagi S, Williams J. Ciclesonide, a novel inhaled steroid, does not affect hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in patients with moderate-to-severe persistent asthma. Chest. 2005;128:1104–14.
8 Suissa S, Patenaude V, Lapi F, Ernst P. Inhaled corticosteroids in COPD and the risk of serious pneumonia. Thorax. 2013;68:1029–36.
9 Miravitlles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Soriano JB. Treatment of COPD by clinical phenotypes: putting old evidence into clinical practice. Eur Respir J. 2013;41:1252–6.
10 Haughney J, Price D, Barnes NC, et al. Choosing inhaler devices for people with asthma: Current knowledge and outstanding research needs. Respir Med. 2010;104:1237–45.
11 Laube BL, Janssens HM, de Jongh FHC, et al. What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies. Eur Respir J. 2011;37:1308–31.