

Journal für Pneumologie

Asthma – COPD – Imaging – Funktionsdiagnostik –
Thoraxchirurgie – Interstitielle Lungenerkrankungen (ILD) –
Schlafapnoe – Thoraxtumor – Infektiologie – Rehabilitation

Asthma bronchiale bei Erwachsenen

Wantke F

Journal für Pneumologie 2016; 4 (1), 14-19

Homepage:

www.kup.at/pneumologie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

Journal für Pneumologie

e-Abo kostenlos

Datenschutz:

Ihre Daten unterliegen dem Datenschutzgesetz und werden nicht an Dritte weitergegeben. Die Daten werden vom Verlag ausschließlich für den Versand der PDF-Files des Journals für Pneumologie und eventueller weiterer Informationen das Journal betreffend genutzt.

Lieferung:

Die Lieferung umfasst die jeweils aktuelle Ausgabe des Journals für Pneumologie. Sie werden per E-Mail informiert, durch Klick auf den gesendeten Link erhalten Sie die komplette Ausgabe als PDF (Umfang ca. 5–10 MB). Außerhalb dieses Angebots ist keine Lieferung möglich.

Abbestellen:

Das Gratis-Online-Abonnement kann jederzeit per Mausklick wieder abbestellt werden. In jeder Benachrichtigung finden Sie die Information, wie das Abo abbestellt werden kann.

Das e-Journal

Journal für Pneumologie

- ✓ steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) stets internetunabhängig zur Verfügung
- ✓ kann bei geringem Platzaufwand gespeichert werden
- ✓ ist jederzeit abrufbar
- ✓ bietet einen direkten, ortsunabhängigen Zugriff
- ✓ ist funktionsfähig auf Tablets, iPads und den meisten marktüblichen e-Book-Readern
- ✓ ist leicht im Volltext durchsuchbar
- ✓ umfasst neben Texten und Bildern ggf. auch eingebettete Videosequenzen.

Asthma bronchiale bei Erwachsenen

F. Wantke

Kurzfassung: Asthma bronchiale ist eine heterogene, multifaktorielle, chronisch-inflammatorische Erkrankung der Bronchien, die hauptsächlich junge Menschen betrifft, aber auch bei alten Menschen auftreten kann. Auslöser sind allergische und nicht-allergische Ursachen wie Kälte oder Anstrengung. Die Asthmaphänotypen werden nach Typ der zellulären Inflammation, dem Vorliegen einer Allergie und dem Alter bei Beginn der Erkrankung eingeteilt.

Die Basis der Asthmatherapie beruht auf Inflammationskontrolle und antiobstruktiver Therapie nach GINA (www.ginasthma.org). Das Therapieziel ist optimale Asthmakontrolle mit maximaler Beschwerdefreiheit und Lebensqualität. Für schweres Asthma bronchiale sind in den nächsten Monaten neue, monoklonale Antikörper gegen IL-5, IL-13 und IL-4 zu erwarten, die zu einer verbesserten Asthmakontrolle und zu einer signifikanten Reduktion der Asthmaexazerbationen

beitragen. Asthma bronchiale muss auch während der Schwangerschaft behandelt werden, um Exazerbation zu vermeiden. Die Medikation mit inhalativen Steroiden und kurzwirksamen Beta-2-Mimetika ist weitgehend sicher.

Schlüsselwörter: Asthma bronchiale, Stufen-therapie, schweres Asthma, monoklonale Antikörper, Asthmakontrolle

Abstract: Bronchial asthma in adult. Bronchial asthma is a heterogeneous, multifactorial, chronic inflammatory disease of the bronchi. Young people are mostly affected, but bronchial asthma may also occur in seniors. Asthma is caused by allergic and non-allergic elicitors such as exercise or cold air. Asthma phenotypes are characterized by the type of cellular inflammation, the presence of allergy and the age at the onset of disease.

The basis of treatment is inflammation control and antiobstructive treatment according to GINA (www.ginasthma.org). The goal is asthma control providing the patient with a maximum of symptom free days and optimal quality of life. In the near future, new monoclonal antibodies (anti-IL-5, anti-IL-13, anti-IL-4) will be available for the treatment of severe asthma, which will increase asthma control and will significantly reduce asthma exacerbations. Bronchial asthma has also to be treated during pregnancy in order to prevent exacerbations. Treatment with inhaled steroids and short acting beta agonists is considered safe to a great extend. **J Pneumologie 2016; 4 (1): 14-9.**

Keywords: bronchial asthma, step by step therapy, severe asthma, monoclonal antibodies, asthma control

■ Einleitung

Asthma bronchiale ist eine heterogene Erkrankung mit variabler und zumeist reversibler Atemwegsobstruktion aufgrund einer chronischen Entzündungsreaktion der Bronchien [1]. Die meisten Asthmatiker leiden unter bronchialer Hyperreaktivität der Atemwege, wenn auch dieses Charakteristikum aus der neuen GINA-Asthmadefinition gestrichen wurde (www.ginasthma.org). Geschätzte 5 % der erwachsenen österreichischen Bevölkerung leiden an Asthma bronchiale [2].

Typisch für Asthma bronchiale sind Episoden von Husten und Giemen, eventuell mit Auswurf, zumeist auch nächtlichem Husten, gefolgt von mitunter längeren beschwerdefreien Intervallen. Sowohl die allergische als auch die nicht-allergische Rhinitis hat signifikanten Einfluss auf den Verlauf von Asthma bronchiale. Die Prävalenz der Allergie liegt bei 20–25 %.

Asthma bronchiale ist eine multifaktorielle Erkrankung, die alle Lebensabschnitte von früher Kindheit bis ins hohe Lebensalter betreffen kann [3]. Asthma bronchiale hat allergische und nicht allergische Auslöser, wobei auch Mischformen vorkommen können. Eine inhalative Allergie insbesondere auf perenniale Allergene wie die Katze oder die Hausstaubmilbe ist mit 70 % der häufigste Auslöser von Asthma bronchiale. Aber auch physikalische Reize wie Kälte oder Anstrengung („exercise induced asthma“), hormonelle Einflüsse (Hormonersatztherapie, perimenstruelles Asthma) oder virale Infekte sind klassische Auslöser. Zuletzt darf auch der gastroösophageale Reflux nicht vergessen werden, insbesondere deshalb, da Patienten pulmonal symptomatisch sein können, auch wenn sie den Reflux nicht spüren.

Aus dem Floridsdorfer Allergiezentrum, Wien

Korrespondenzadresse: Univ.-Doz. Dr. Felix Wantke, Floridsdorfer Allergiezentrum, A-1210 Wien, Franz-Jonas-Platz 8/6, E-mail: wantke@faz.at

Die Asthmaphänotypen werden nach dem Typ der zellulären Inflammation, dem Vorliegen einer Allergie und dem Alter bei Beginn der Erkrankung eingeteilt [4].

■ Diagnostik

Der Goldstandard der Diagnostik besteht im Nachweis der reversiblen Atemwegsobstruktion mittels Lungenfunktionstest (Spirometrie) und Bronchospasmodolysetest mittels Beta-2-Mimetikum. Von Reversibilität spricht man, wenn sich der FEV1 um 12 % verbessert oder um 200 ml ansteigt. Nach Schwegrad wird zwischen intermittierendem und persistierendem Asthma bronchiale unterschieden. Zu beachten ist, dass schweres Asthma bronchiale zumeist nicht mehr völlig reversibel ist. Bei intermittierendem Asthma hilft der Nachweis der bronchialen Hyperreaktivität mittels Methacholinprovokation (Goldstandard). Eine normale Lungenfunktion außerhalb der Allergiesaison schließt Asthma bronchiale nicht aus, da viele Patienten mit allergischer Rhinitis eine bronchiale Hyperreaktivität haben und daher „nur“ unter saisonellem Asthma leiden.

Allergietestung

Entsprechend dem Asthmaprogramm (Jarisch & Kummer, 1980) ist bei jedem Asthmatiker ein Allergietest durchzuführen, welcher aus ausführlicher Anamnese, einem Haut-Pricktest und Serologie besteht. Zur weiteren Verfeinerung der Diagnostik wird im Blut spezifisches IgE auf Gesamtextrakte oder Major-Allergenkomponenten mittels ImmunoCAP, ISAC oder ähnlicher Verfahren nachgewiesen. Bei positivem Pricktest muss der In-vitro-Test nicht automatisch auch positiv sein. Das ist der Grund, warum der Pricktest nicht durch eine alleinige Blutabnahme ersetzt werden kann und das Allergiescreening nicht ausschließlich serologisch durchgeführt werden kann.

Bei schwerem Asthma bronchiale sollte auch ein Differentialblutbild zur Bestimmung der absoluten Anzahl der eosino-

philen Granulozyten durchgeführt werden [1]. Eosinophiles Asthma kann sowohl allergischer als auch nicht allergischer Genese sein [4–6], wobei das nicht-allergische eosinophile Asthma als Typ-2-Asthma bezeichnet wird [1].

Differentialdiagnosen

In der Differentialdiagnostik des Hustens bei jungen Erwachsenen sollte an Asthma bronchiale, Sinusitis oder gastroösophagealen Reflux gedacht werden. Die Unterscheidung von Asthma und COPD gestaltet sich mitunter schwierig, da sich die Krankheitsbilder überschneiden, möglicherweise ineinander übergehen können oder parallel existieren können.

Neu ist der Begriff ACOS, der für „Asthma/COPD overlap syndrome“ steht. In diesem Zusammenhang sollte nicht unerwähnt bleiben, dass auch bei COPD-Patienten allergische Sensibilisierungen gefunden wurden [7]. Weitere differentialdiagnostische Aspekte zeigt Tabelle 1.

■ **Therapie**

Die moderne Asthmatherapie zielt auf Asthmakontrolle ab (siehe GINA-Guidelines; www.ginasthma.org). Darunter versteht man größtmögliche Symptombefreiheit und maximale Lebensqualität (Tabelle 2). Mit einer frühen Diagnose und einer konsequenten Therapie ist das auch zumeist zu erreichen. Ein Stiefkind ist die Therapiecompliance, da indolente Patienten trotz schlechter Lungenfunktion oftmals keinen Leidensdruck haben oder nach raschem Ansprechen auf die Therapie diese wieder eigenmächtig absetzen [8]. Regelmäßige Kontrollen der Lungenfunktion sind nötig, zusätzlich kann der Fragebogen „Asthma Control Test – ACT“ helfen, die Therapieeffizienz in Bezug auf Symptomkontrolle in wenigen Minuten zu evaluieren.

Die moderne Asthmatherapie richtet sich nach der Asthmakontrolle, wobei entsprechend des Stufenplans (Tabelle 3) so viel Medikation gegeben wird, dass der Patient beschwerdefrei ist. Bei Symptombefreiheit kann die Medikation wieder reduziert werden („step up – step down“).

Die antiinflammatorische Therapie mit inhalativen Steroiden und Leukotrienantagonisten ist nach wie vor die Basis der Asthmatherapie, da die Vermeidung von Allergenen oder anderen Auslösern zumeist nicht möglich ist. Die Wichtigkeit

Tabelle 2: Symptomkontrolle bei Asthma bronchiale

	Kontrolliert	Teilweise kontrolliert	Nicht kontrolliert
Symptome tags	< 2 x/Woche	> 2 x/Woche	täglich
Symptome nachts	keine	ja	häufig
Aktivität	normal	eingeschränkt	Arbeitsausfälle
Notfallsmedikation	2 x/Woche	> 2 x/Woche	oft bis ständig
Lungenfunktion	normal	FEV1 < 80 % PEF < 80 %	FEV1 < 60 % PEF < 60 %
Exazerbationen	keine	> 1 x pro Jahr	> 2 x pro Jahr

Tabelle 1: Häufige Differentialdiagnosen bei Husten

- Bronchitis – Asthma bronchiale – COPD
- Chronische Sinusitis
- Gastroösophagealer Reflux
- Linksherzinsuffizienz
- Bronchuskarzinom
- Sarkoidose
- Tuberkulose
- Medikamenteninduzierter Husten, z. B. ACE-Hemmer

einer frühzeitigen antiinflammatorischen Therapie bei Asthma bronchiale konnte mehrfach bestätigt werden. Die inhalative Therapie steht und fällt mit der Inhalationstechnik, die regelmäßig geübt werden muss und entsprechend den Ansprüchen des Patienten adaptiert werden kann. Die Verwendung von ultrafeinen Partikeln erhöht die Inhalationseffizienz und somit die antiinflammatorische Wirksamkeit der Therapie. Obwohl das Steroid nach wie vor den Goldstandard der antiinflammatorischen Therapie darstellt, gibt es auch steroidresistente Patienten. Rauchen ist ein häufiger Auslöser einer Steroidresistenz.

Die alleinige Gabe von kurzwirksamen Beta-2-Mimetika ohne antiinflammatorischer Therapie ist nur bei intermittierenden Asthmaformen indiziert. Die alleinige Gabe von langwirksamen Beta-2-Mimetika ohne antiinflammatorische Basistherapie ist zu vermeiden.

Eine neuere Therapiestrategie ist das „Smart-Konzept“, bei dem ein langwirksames Betamimetikum (Formoterol) und ein Steroid sowohl als Basistherapie als auch als Anfallstherapie genützt werden, um eine bessere Asthmakontrolle zu erreichen. Da jeder Anfall ein Anzeichen für unzureichende Asthmakontrolle ist, ist die zusätzliche Gabe eines Controllers als wirkungsvoller als die alleinige Gabe eines Betamimetikums anzusehen, wie in der BASALT-Studie gezeigt [9].

Eine weitere Neuerung bei GINA ist die Aufnahme der langwirksamen Anticholinergika (LAMA; Aclidiniumbromid,

Tabelle 3: Medikamentöse Stufentherapie nach GINA 2015 (Global initiative for asthma)

- | | |
|---------|---|
| Stufe 1 | Minimierung von exogenen Auslösern (z. B. Allergene, Schadstoffe), Asthmaschulung
SABA nach Bedarf
eventuell Steroid (low dose oder Leukotrienantagonist) |
| Stufe 2 | + inhalatives Steroid (ICS low dose) oder Leukotrienantagonist |
| Stufe 3 | + LABA und low dose ICS, oder (ICS medium bis high dose) oder low dose ICS + Leukotrienantagonist oder low dose ICS + (Theophyllin-Retardpräparat *) |
| Stufe 4 | + LABA und medium/high dose ICS
+ Leukotrienantagonist
+ LAMA
+ (Theophyllin-Retardpräparat*) |
| Stufe 5 | + orales Steroid (low dose) **
+ Omalizumab (anti-IgE) *** |

SABA: kurzwirksames Beta-Mimetikum; LABA: langwirksames Beta-Mimetikum; LAMA: langwirksames Anticholinergikum; ICS: inhalatives Steroid
*Theophyllin nur in Ausnahmefällen erwägen; **Steroid bei Eosinophilie; ***anti-IgE bei allergischem Asthma

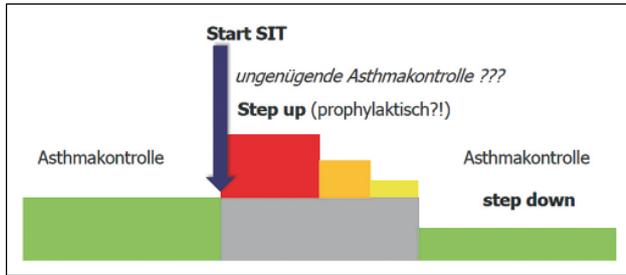


Abbildung 1: Asthmakontrolle und spezifische Immuntherapie: prophylaktische Anhebung der antiinflammatorischen Asthmatherapie zu Beginn der spezifischen Immuntherapie zur Vermeidung von Asthmaexazerbationen. (Quelle: FAZ 2016)

Glycopyrroniumbromid oder Tiotropiumbromid) in die Asthmastufentherapie ab Stufe 4 [10].

Bei therapierefraktärem Asthma, welches durch mangelnde Asthmakontrolle trotz hoher inhalativer Steroiddosis definiert ist, kann der monoklonale Antikörper Omalizumab (GINA Stufe 5) gegeben werden. Voraussetzung ist die Sensibilisierung auf ein perenniales Allergen (Hausstaubmilbe, Katze). Die Dosierung richtet sich nach Gewicht und Gesamt-IgE-Spiegel, der 1300 kU/l nicht übersteigen darf. Bei dieser kostspieligen Therapie sollte eine zumindest einjährige Therapiedauer angestrebt werden, soweit innerhalb von 16 Wochen ein Therapieerfolg nachzuweisen ist. Gelegentlich besteht dieser Therapieerfolg „lediglich“ darin, dass keine Exazerbationen auftreten, die Lungenfunktion aber unverändert bleibt.

Rhinitistherapie

Die allergische Rhinitis ist die häufigste Manifestation der Typ-1-Allergie bei Erwachsenen. Da erwachsene Patienten mit allergischem Asthma bronchiale zumeist auch an allergischer Rhinitis leiden, darf auf die Therapie der Nase nicht vergessen werden. Entsprechend dem „one airway – one disease“-Grundsatz verbessert eine adäquate Rhinitistherapie auch das Asthma und die Lebensqualität des Asthmaticers.

Spezifische Immuntherapie bei Asthma bronchiale

Die spezifische Immuntherapie eignet sich für Patienten mit kontrollierten, leichten Formen von allergischem Asthma bronchiale ($FEV_1 > 70\%$), insbesondere wenn eine perenniale Sensibilisierung (Hausstaubmilbe) besteht. Wesentlich ist eine frühzeitige Therapie, da nach langjährigem Asthma eine Immuntherapie wenig erfolgreich verlaufen wird. Die Immuntherapie stellt nach wie vor, zumindest in der subkutanen Applikationsform, die einzige kausale Therapie der Typ-1-Allergie mit der Option der Asthmaprävention dar [11].

Die Voraussetzung zur erfolgreichen Durchführung einer Immuntherapie ist die korrekte Allergiediagnostik und die Verwendung von standardisierten Impfstoffen. Bei Asthmaticern ist auf penible Asthmakontrolle insbesondere während der Aufdosierungsphase zu achten. Eine prophylaktische Anhebung der Dosis der inhalativen Steroide während der Aufdosierungsphase ist zu empfehlen. (Abbildung 1).

Subkutane Immuntherapie & Asthma

Die subkutane Immuntherapie ist nach wie vor der Goldstandard in der Behandlung der allergischen Rhinokonjunktivitis.

Bei Asthmaticern führt die spezifische Immuntherapie ebenfalls zu Symptomreduktion, Verringerung des Medikamentenverbrauchs, Abnahme der allergenspezifischen als auch unspezifischen bronchialen Hyperreaktivität und eventuell zu einer Verbesserung der Lungenfunktion. Die spezifische Immuntherapie kann die Entstehung von Asthma bronchiale verhindern.

Sublinguale Immuntherapie & Asthma

Die Metaanalysen der sublingualen Immuntherapie mit Tropfen müssen aufgrund der heterogenen Resultate kritisch betrachtet werden, daher gibt es auch von den allergologischen Fachgesellschaften keine Empfehlung. Eine interessante Entwicklung zeigen die Daten mit sublingualen Hochdosispräparaten, die ähnlich gute Ergebnisse in Symptomreduktion und – soweit bisher bekannt – Langzeitwirkung wie die subkutane Immuntherapie erbrachten. Möglicherweise kann auch die sublinguale Hochdosisstherapie zur Asthmaprävention beitragen.

Erst kürzlich wurden die ersten Daten über eine Hochdosismilbentablette bei Patienten mit Rhinokonjunktivitis und Asthma bronchiale publiziert. Dabei zeigte sich neben einem signifikanten Therapieerfolg bei Rhinokonjunktivitis auch eine signifikante Abnahme des Steroidverbrauchs bei Asthmaticern, wobei in der Gruppe der teilkontrollierten Asthmaticer eine höhere Steroidreduktion nachgewiesen wurde. In einer Nachfolgestudie (bisher unpubliziert) konnte auch eine Abnahme der Asthmaexazerbationen gezeigt werden. Somit kann die Milbentablette sowohl den Steroidverbrauch als auch die Exazerbationen vermindern und daher als Controller bei Asthma bronchiale angesehen werden. Diese Daten helfen, die spezifische Immuntherapie auch bei Asthma bronchiale zu etablieren.

Anstrengungsbedingte Bronchokonstriktion („exercise induced bronchoconstriction“)

Körperliche Belastung kann zu Bronchokonstriktion führen. Bei Asthmaticern wird dieses Phänomen in bis zu 90 % der Patienten beschrieben. Dabei kann die Atemnot während der Belastung auftreten, zumeist leiden die Patienten aber erst nach der Belastung an Dyspnoe [12, 13].

Bei Sportlern kommt es häufig zu anstrengungsbedingter bronchialer Obstruktion, ohne dass Asthma bronchiale besteht. Austrocknung und Unterkühlung der Bronchialschleimhaut führt zu bronchialer Inflammation, wobei dieser Inflammationstyp eine eigene Entität darstellt. Wintersportler, insbesondere Ausdauerdisziplinen wie Langläufer, sind hier besonders betroffen. Bei Schwimmern führt das inhalierte Chlor zu Reizung und Schädigung der Bronchialschleimhaut [12, 13]. Da Sportler genauso wie die Normalbevölkerung auch an Allergien und Asthma bronchiale leiden können, gibt es auch Mischformen von belastungsbedingter Bronchokonstriktion [14].

Eine wichtige Differentialdiagnose zur anstrengungsbedingten bronchialen Obstruktion stellt die laryngeale Obstruktion dar [15]. Es kann zu supraglottischer und glottischer Obstruktion kommen, die Diagnose kann der HNO-Arzt mittels CLE-Test („continuous laryngoscopy exercise test“) stellen. Bei „exercise induced“-Asthma empfiehlt sich die Gabe eines Leukotrienantagonisten (Montelukast) und die Inhalation eines kurzwirksamen Beta-2-Mimetikums vor Belastung.

Tabelle 4: Etablierte und experimentelle Therapieansätze bei schwerem Asthma bronchiale.

Asthma	allergisch	eosinophil	nicht-eosinophil
GINA 1–4	+++	+++	+++
Impfung (Pneumokokken/Influenza)	+++	+++	+++
Pulmonale Rehabilitation	+++	+++	+++
Orales Steroid	+++	+++	+
Methotrexat	+	+	+
Anti-IgE	+++	+	+ off label
In Vorbereitung			
Anti-IL-4	+	++	?
Anti-IL-5	+	++	?
Anti-IL-13	+	++	?

■ Schweres Asthma bronchiale

Schweres Asthma bronchiale ist durch mangelnde Therapiekontrolle trotz Ausschöpfung der vollen Therapieoptionen bei guter Compliance des Patienten und Behandlung etwaiger Komorbiditäten definiert. Erschwerend kann eine Steroidresistenz bestehen. Schwierig zu behandelndes Asthma ist durch mangelnde Therapiekontrolle trotz Ausschöpfung der vollen Therapieoptionen bei schlechter Compliance, mangelndem Meiden von Umwelttoxinen wie etwa Rauchen und inadäquater oder fehlender Behandlung etwaiger Komorbiditäten charakterisiert. Die Lungenfunktion ist zumeist trotz Ausschöpfen der antiobstruktiven Therapie nicht vollständig reversibel. Patienten mit schwerem Asthma verursachen aufgrund ihrer häufigen Krankenstände und Spitalsaufenthalte hohe Kosten. Obwohl die neuen Biologicals kostspielig sind, ist doch unter dem Strich aufgrund der besseren Asthmakontrolle eine Kostenersparnis für die Krankenkassen zu erwarten.

Bei allergischem Asthma steht optional die Anti-IgE-Therapie zur Verfügung [16]. Systemische Steroide sind mitunter während Exazerbationen indiziert, aber auch bei der Behandlung von eosinophilem Asthma. Gerade bei diesen schweren Verlaufsformen hat sich eine Änderung in der GINA-Guideline ergeben, da bei Stufe 5 dem anti-IgE der Vorzug gegeben werden soll. Dies ist aber nur dann sinnvoll, wenn es sich um allergisches und nicht eosinophiles Asthma handelt. Rezente Daten geben allerdings Hinweise, dass Omalizumab auch bei schwerem, nicht allergischem Asthma bronchiale mitunter eine Therapieoption darstellen könnte [17–19].

Für eosinophiles Asthma ist ab sofort der monoklonale Antikörper Mepolizumab (anti-IL-5, Nucala™) verfügbar, der einmal monatlich subkutan appliziert wird. Mepolizumab führte zu einer deutlichen Reduktion der Asthmaexazerbationen [20–23]. Andere Anti-IL-5-Antikörper (Reslizumab) und ein Anti-IL-5-Rezeptor-Antikörper (Benralizumab) sind in Vorbereitung [24–26]. Dupilumab, ein Anti-IL-4/Anti-IL-13-Antikörper zeigte bei schwerem Asthma bronchiale einen bemerkenswerten Therapieerfolg, insbesondere in der signifikanten Reduktion der Asthmaexazerbationen [26]. Dupilumab scheint aber auch für atopische Dermatitis [27] und chronische Sinusitis mit Polyposis nasi ausgezeichnet geeignet zu sein [28].

Tabelle 5: Teratogenes Risiko von Asthmamedikation (mod. nach [39]).

Medikament	FDA-Kategorie
<u>Inhalative Steroide</u>	
Budesonid	B
Fluticason	C
Beclomethason	C
Momethason	C
<u>Leukotrienantagonisten</u>	
Montelukast	B
<u>Cromone</u>	
Nedocromil	B
<u>Beta-2-Mimetika</u>	
Salbutamol (Albuterol)	C
Fenoterol	C
Salmeterol	C
Formoterol	C
Theophyllin	C

B. Kein Risikonachweis bei Menschen, Schädigungspotential möglich.

C. Ein Risiko kann nicht ausgeschlossen werden, kontrollierte Studien fehlen. Der therapeutische Benefit wiegt das mögliche Risiko auf.

Eine weitere mögliche Therapie von TH-2-gesteuertem Asthma bronchiale wären die Anti-IL-13-Antikörper Lebrikizumab, Tralokinumab und andere [29–33]. Lebrikizumab zeigte nur bei Periostin-positiven Patienten (Periostinspiegel > 50 ng/ml) seine Wirksamkeit [34, 35]. Somit existiert ein Biomarker für das mögliche Ansprechen auf die Lebrikizumab-Therapie (= „targeted therapy“). Lebrikizumab wird voraussichtlich Ende 2017 auf den österreichischen Markt kommen.

Das thymische stromale Lymphopoietin (TSLP) ist ein Zytokin, welches die allergische Entzündungsreaktion stimuliert. Klinische Versuche mit einem monoklonalen Antikörper konnten die allergenbedingte Bronchokonstriktion und Inflammation reduzieren [36].

Einen Überblick über mögliche und geplante Therapieoptionen und deren wahrscheinliches Einsatzgebiet gibt Tabelle 4. Unerlässlich ist die korrekte Diagnostik bei schwerem oder nicht therapierbarem Asthma. Vorrangig ist die unter Umständen trickreiche Evaluierung der Compliance und der therapieschwächenden Rauchgewohnheiten. Sodann müssen differentialdiagnostisch COPD, Alpha-1-Antitrypsinmangel, kardiale Erkrankungen, Reflux, „vocal cord dysfunction“, organische Dysfunktionen oder psychiatrische Erkrankungen ausgeschlossen werden.

■ Asthma und Schwangerschaft

Asthma bronchiale sollte auch in der Schwangerschaft entsprechend der GINA-Guidelines behandelt werden. Selbiges gilt für die allergische Rhinitis (ARIA-Guidelines). Asthmaexazerbationen sind tunlichst zu vermeiden. Die inhalative Therapie birgt wahrscheinlich kein erhöhtes Risiko für das ungeborene Kind [37–39]. Die Tabelle 5 gibt einen Überblick über das FDA-Rating bezüglich Bedenklichkeit/ Teratogenität der Medikation während der Schwangerschaft [39].

Das inhalative Steroid Budesonid ist FDA-Klasse B gereiht, für inhalative Beta-2-Mimetika existieren für Salbutamol die meisten Daten. Aktuelle Informationen finden sich auch auf der Homepage www.embryotox.de der Charité Berlin.

Behandlungsindikation und Aufklärungspflicht

Aufgrund der Häufigkeit von allergischen Erkrankungen ist die antiallergische bzw. antiasthmatische Therapie eine der häufigsten Indikationen zur Medikamentengabe während der Schwangerschaft. Nach strenger Indikationsstellung können Asthma bronchiale und inhalative Allergien weitgehend risikofrei behandelt werden. Schwangere müssen von ihren behandelnden Ärzten über die Notwendigkeit einer suffizienten Therapie aufgeklärt werden.

■ Asthma bronchiale bei älteren Patienten

Asthma bronchiale kann auch bei alten Menschen auftreten, wobei die Sterblichkeit bei Senioren über 65 Jahren um ein Vierfaches höher ist als bei 5- bis 65jährigen Asthmatikern [40–42]. Asthma bronchiale präsentiert sich bei älteren Menschen anders und die Atemnot wird weit weniger empfunden wird als bei jungen Menschen. Auch allergische Erkrankungen und Neusensibilisierungen können bei Senioren auftreten. COPD kann bei Senioren parallel zu Asthma bronchiale auftreten [43, 44]. Bei postmenopausalen Frauen kann eine östrogenhaltige Hormonersatztherapie Einfluss auf die Entwicklung von Asthma bronchiale haben [45, 46].

In der Differentialdiagnose müssen mögliche Komorbiditäten wie kardiovaskuläre Erkrankungen, Adipositas, gastroösophagealer Reflux oder das Schlafapnoesyndrom berücksichtigt werden. Die inhalative Medikation wird mit steigendem Alter zunehmend problematisch, da alte Menschen mit dem Handling der Inhalatoren überfordert sind und/oder die Inhalation aufgrund mangelnder Koordination nicht schaffen. Hilfreich ist hier die Verwendung von Vorschaltkammern und die regelmäßige Schulung der Inhalationstechnik.

Asthma bronchiale und Demenz

Die chronische Inflamationsreaktion verbindet Asthma bronchiale und Demenz vom Alzheimer-Typ. Asthma bronchiale schützt nicht vor Demenz, da sich bei Asthmatikern, aber auch bei COPD-Patienten ein zirka doppelt so hohes Demenzrisiko als bei Kontrollpersonen fand [47, 48]. Als Ursachen könnte Hypoxie, Hyperkapnie, Rauchen, Schlafstörungen, Depressionen, eingeschränkte Lungenfunktion, Bewegungsmangel oder chronische Inflammation im Sinne einer „systemic inflammation“ genannt werden. Inwieweit eine chronische Therapie mit Steroiden zu Demenz führt, muss offen bleiben, es werden aber steroidinduzierte Demenzen beschrieben, z. B. im Rahmen eines Morbus Cushing. Eine gute Asthmakontrolle geht allerdings mit einer geringeren Demenzrate einher [49].

Neben anderen Inflamationskaskaden scheinen Leukotriene eine entscheidende Rolle in der Pathophysiologie von Morbus Alzheimer zu spielen. So konnte sowohl bei Nagern als auch beim Menschen eine erhöhte Aktivität von 5-Lipoxygenase im Hippocampus und im Gyrus dentatus gefunden werden. 5-Lipoxygenase erhöht die Leukotriensynthese im ZNS.

Daher könnte dem Leukotrienantagonisten Montelukast eine zentrale Rolle in der Alzheimertherapie zukommen. In einem Mausexperiment konnte gezeigt werden, dass die Neuroinflammation durch Gabe von Montelukast signifikant gesenkt werden konnte. Zusätzlich wurde die Apoptose der Nervenzellen gebremst. Klinisch zeigten die mit Montelukast behandelten Mäuse eine deutlich verbesserte Lern- und Gedächtnisleistung im „Morris water maze“ [50].

Eine Salzburger Forschergruppe um Professor Aigner [51, 52] hat das Montelukastexperiment mit Ratten durchgeführt und konnte ähnlich gute Resultate für Lern-/Gedächtnisleistung im „Morris water maze“ finden. Weiters wurden ZNS-Veränderungen unter Montelukastgabe erforscht. Dabei konnte gezeigt werden, dass Montelukast die Neurogenese bei alten Ratten vor allem im Gyrus dentatus anregt.

■ Relevanz für die Praxis

- Asthma bronchiale ist eine heterogene, multifaktorielle, chronisch inflammatorische Erkrankung der Bronchien.
- Die Basis der Asthmatherapie beruht auf der Inflammationskontrolle.
- Das Therapieziel ist optimale Asthmakontrolle mit maximaler Beschwerdefreiheit und Lebensqualität.

■ Interessenkonflikt

Keiner.

Literatur:

1. Buhl R. Asthma bronchiale. In: Herth F et al. Handbuch Pneumologie 2015/2016. MedPublico GmbH.
2. Wantke F. Asthma bronchiale bei Erwachsenen – Diagnostik und Therapie. Wien Klin Wochenschr Educ 2011; 1–20.
3. Wenzel SE. Asthma: defining of the persistent adult phenotypes. Lancet 2006; 368: 804–13.
4. Brusselle GG, Maes T, Bracke KR. Eosinophilic airway inflammation in nonallergic asthma. Nat Med 2013; 19: 977–9.
5. Peters MC, Mekonnen ZK, Yuan S, Bhakta NR, Woodruff PG, Fahy JV. Measures of gene expression in sputum cells can identify TH2-high and TH2-low subtypes of asthma. J Allergy Clin Immunol 2014; 133: 388–94.
6. Fahy JV. Type 2 inflammation in asthma — present in most, absent in many. Nat Rev Immunol 2015; 15: 57–65.
7. Jamieson DB, Matsui EC, Belli A, McCormack et al. Effects of allergic phenotype on respiratory symptoms and exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2013; 188: 187–92.
8. Braidó F, Brusselle G, Ingrassia E, Nicolini G, et al; LIAISON study group. International cross-sectional and longitudinal assessment on asthma control in European adult patients—the LIAISON study protocol. BMC Pulm Med 2013; 13: 18.
9. Calhoun WJ, Ameredes BT, King TS, Icitovic N, et al. Comparison of physician-, biomarker-, and symptom-based strategies for adjustment of inhaled corticosteroid therapy in adults with asthma: the BASALT randomized controlled trial. JAMA 2012; 308: 987–97.
10. Peters SP, Kunselman SJ, Icitovic N, Moore WC, et al; National Heart, Lung, and Blood Institute Asthma Clinical Research Network. Tiotropium bromide step-up therapy for adults with uncontrolled asthma. N Engl J Med 2010; 363: 1715–26.
11. Pfaar O, Bachert C, Bufe A, Buhl R, et al. Guideline on allergen-specific immunotherapy in IgE-mediated allergic diseases. Allergo J Int 2014; 23: 282–319.
12. Eichenberger PA, Diener SN, Kofmehl R, Spengler CM. Effects of exercise training on airway hyperreactivity in asthma: a systematic review and meta-analysis. Sports Med 2013; 43: 1157–70.
13. Boulet LP, O'Byrne B. Asthma and Exercise-Induced Bronchoconstriction in Athletes. N Engl J Med 2015; 372: 641–8.
14. Wantke F. Bedeutung der Allergien für die belastungsinduzierte Bronchokonstriktion bei Sportlern mit Asthma. Atemweg Lungenerkr 2016; in press.
15. Norlander K, Christensen PM, Maat RC, Halvorsen T, et al. Comparison between two assessment methods for exercise-induced laryngeal obstructions. Eur Arch Otorhinolaryngol 2016; 273: 425–30.
16. Normansell R, Walker S, Milan SJ, Walters EH, Nair P. Omalizumab for asthma in adults and children. Cochrane Database Syst Rev 2014; 13: CD003559.
17. Gevaert P, Calus L, Van Zele T, Blomme K, et al. Omalizumab is effective in allergic and nonallergic patients with nasal polyps and asthma. J Allergy Clin Immunol 2013; 131: 110–6.

18. Garcia G, Magnan A, Chiron R, Contin-Bordes C, et al. A proof-of-concept, randomized, controlled trial of Omalizumab in patients with severe, difficult-to-control, non-atopic asthma. *Chest* 2013; 144: 411–9.
19. de Llano LP, Vennera Mdel C, Álvarez FJ, Medina JF, et al; Spanish Registry. et al. Effects of Omalizumab in non-atopic asthma: results from a Spanish Multicenter Registry. *J Asthma* 2013; 50: 296–301.
20. Pavord ID, Korn S, Howarth P, Bleecker ER, et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012; 380: 651–9.
21. Ortega HG, Liu M, Pavord ID, Brusselle GG, et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2014; 371: 1198–207.
22. Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, Prazma CM, et al; SIRIUS Investigators. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2014; 371: 1189–97.
23. Powell C, Milan SJ, Dwan K, Bax L, Walters N. Mepolizumab versus placebo for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 7: CD010834.
24. Castro M, Mathur S, Hargreave F, Boulet LP, et al; Res-5-0010 Study Group. Reslizumab for poorly controlled, eosinophilic asthma: a randomized, placebo-controlled study. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184: 1125–32.
25. Ghazi A, Trikha A, Calhoun WJ. Benralizumab – a humanized mAb to IL-5R α with enhanced antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity - a novel approach for the treatment of asthma. *Expert Opin Biol Ther* 2012; 12: 113–8.
26. Castro M, Wenzel SE, Bleecker ER, Pizzichini E, et al. Benralizumab, an anti-interleukin 5 receptor α monoclonal antibody, versus placebo for uncontrolled eosinophilic asthma: a phase 2b randomised dose-ranging study. *Lancet Respir Med* 2014; 2: 879–90.
27. Wenzel S, Ford L, Pearlman D, Spector S, et al. Dupilumab in persistent asthma with elevated eosinophil levels. *N Engl J Med* 2013; 368: 2455–66.
28. Beck LA, Thaçi D, Hamilton JD, Graham NM, et al. Dupilumab treatment in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2014; 371: 130–9.
29. Bachert C, Mannent L, Naclerio RM, Mullol J, et al. Effect of subcutaneous dupilumab on nasal polyp burden in patients with chronic sinusitis and nasal polyposis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2016; 315: 469–79.
30. Hanaani NA, Noonan M, Corren J, Korenblat P, et al. Lebrikizumab in moderate-to-severe asthma: pooled data from two randomized placebo-controlled studies. *Thorax* 2015; 70: 748–56.
31. Piper E, Brightling C, Niven R, Oh C, et al. A phase II placebo-controlled study of tralokinumab in moderate-to-severe asthma. *Eur Respir J* 2013; 41: 330–8.
32. Brightling CE, Chaney P, Leigh R, O'Byrne PM, et al. Efficacy and safety of tralokinumab in patients with severe uncontrolled asthma: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2b trial. *Lancet Respir Med* 2015; 3: 692–701.
33. De Boever EH, Ashman C, Cahn AP, Locantore NW, et al. Efficacy and safety of an anti-IL-13 mAb in patients with severe asthma: a randomized trial. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133: 989–96.
34. Gauvreau GM, Boulet LP, Cockcroft DW, Fitzgerald JM, et al. Effects of interleukin-13 blockade on allergen-induced airway responses in mild atopic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 1007–14.
35. Agrawal S, Townley RG. Role of periostin, FENO, IL-13, lebrikizumab, other IL-13 antagonist and dual IL-4/IL-13 antagonist in asthma. *Expert Opin Biol Ther* 2014; 14: 165–81.
36. Izuohara K, Conway SJ, Moore BB, Matsumoto H, et al. Roles of Periostin in Respiratory Disorders. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 193: 949–56.
37. Gauvreau GM, O'Byrne PM, Boulet LP, Wang Y, et al. Effects of an anti-TSLP antibody on allergen-induced asthmatic responses. *N Engl J Med* 2014; 370: 2102–10.
38. Belanger K, Hellenbrand ME, Holford TR, Bracken M. Effect of Pregnancy on Maternal Asthma Symptoms and Medication Use. *Obstet Gynecol* 2010; 115: 559–67.
39. Schatz M, Dombrowski MP. Asthma in Pregnancy. *N Engl J Med* 2009; 360: 1862–9.
40. Yawn B, Knudtson M. Treating Asthma and Comorbid Allergic Rhinitis in Pregnancy. *J Am Board Fam Med* 2007; 20: 289–98.
41. Stupka E, deShazo RD. Asthma in seniors: Part 1. Evidence for underdiagnosis, undertreatment, and increasing morbidity and mortality. *Am J Med* 2009; 122: 6–11.
42. deShazo RD, Stupka JE. Asthma in US seniors: Part 2. Treatment. Seeing through the glass darkly. *Am J Med* 2009; 122: 109–13.
43. Busse PJ. Allergic Respiratory Disease in the Elderly. *Am J Med* 2007; 120: 498–502.
44. de Marco R, Pesce G, Marcon A, Accordini S, et al. The coexistence of asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD): prevalence and risk factors in young, middle-aged and elderly people from the general population. *PLoS One* 2013; 8: e62985.
45. Sano H, Iwanaga T, Nishiyama O, Sano A, et al. Characteristics of phenotypes of elderly patients with asthma. *Allergol Int* 2016; 65: 204–9.
46. Barr RG, Wentowski CC, Grodstein F, Somers SC, et al. Prospective study of postmenopausal hormone use and newly diagnosed asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med* 2004; 164: 379–86.
47. Romieu I, Fabre A, Fournier A, Kauffmann F, et al. Postmenopausal hormone therapy and asthma onset in the E3N cohort. *Thorax* 2010; 65: 292–7.
48. Rusanen M, Ngandu T, Laatikainen T, Tuomilehto J, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and asthma and the risk of mild cognitive impairment and dementia: a population based CAIDE study. *Curr Alzheimer Res* 2013; 10: 549–55.
49. Chen MH, Li CT, Tsai CF, Lin WC, et al. Risk of dementia among patients with asthma: a nationwide longitudinal study. *J Am Med Dir Assoc* 2014; 10: 763–7.
50. Bozek A, Jarzab J. Improved activity and mental function related to proper antiasthmatic treatment in elderly patients with Alzheimer's disease. *Allergy Asthma Proc* 2011; 32: 341–5.
51. Lai J, Hua M, Wang H, Hua M, et al. Montelukast targeting the cysteinyl leukotriene receptor-1 ameliorates Ab1-42-induced memory impairment and neuroinflammatory and apoptotic responses in mice. *Neuropharmacology* 2014; 79: 707–14.
52. Huber Ch, Marschallinger J, Tempfer H, Furtner T, et al. Inhibition of Leukotriene Receptors Boosts Neural Progenitor Proliferation. *Cell Physiol Biochem* 2011; 28: 793–804.
53. Marschallinger J, Schäffner I, Klein B, Gelfert R, et al. Structural and functional rejuvenation of the aged brain by an approved anti-asthmatic drug. *Nat Commun* 2015; 6: 8466. (doi: 10.1038/ncomms9466)

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)