

Asthma bronchiale – aktuelle Aspekte

Vielfältige Symptome einer in allen Lebensabschnitten häufigen Erkrankung

Aufgrund seiner hohen Prävalenz in allen Lebensabschnitten ist Asthma ein wichtiges Thema in der Grundversorgung. Seine variable phänotypische Präsentation erfordert eine individuelle Therapie. Die überwiegende Mehrheit der Asthmatiker lässt sich mit den seit vielen Jahren verfügbaren Inhalativa befriedigend behandeln. In gewissen Fällen ist die Therapie schwierig. Daran werden – kurz vor der Markteinführung stehende – Biologika kaum etwas ändern.

Asthma ist häufig. Im Kindesalter sind in der Schweiz rund 10% der Knaben und etwa 8% der Mädchen davon betroffen. Bei Erwachsenen beträgt die Asthma-Prävalenz bei beiden Geschlechtern rund 8%, bei den über 60-Jährigen ist Asthma bei Frauen mit 7.6% um ein Prozent häufiger als bei gleichaltrigen Männern. In der SAPALDIA Kohorte entwickelten im Erwachsenenalter im Laufe von 20 Jahren 5.1% der Männer und 7.5% der Frauen ein Asthma (1).

Asthma ist eine heterogene Erkrankung, der üblicherweise eine chronische Entzündung der Atemwege zugrunde liegt. Die typischen Beschwerden bestehen aus Atemnot, pfeifender Atmung, Husten und einem thorakalen Druckgefühl. Diese Symptome kommen in Kombination oder einzeln vor. Sie variieren im Laufe der Zeit in ihrer Intensität – spontan oder als Folge der Therapie – und gehen mit einer spirometrisch fassbaren variablen obstruktiven Ventilationsstörung einher. Für Asthma typisch ist eine bronchiale Hyperreaktivität, die Neigung – im Vergleich zu gesunden Personen – auf diverse inhalative chemische oder physikalische Stimuli übermässig mit einer Bronchokonstriktion zu reagieren.

Die Schleimhäute der Nasen und Nasennebenhöhlen sowie der unteren Atemwege sind strukturell vergleichbar («same wallpaper») und weisen ein ähnliches Reaktionsmuster auf. Ein überwiegender Teil der Asthmatiker berichtet über rhinitische Beschwerden, wie eine behinderte Nasenatmung, vermehrtes Sekret (allenfalls mit «post nasal drip») und nicht selten über eine gestörte Geruchsempfindung. Andererseits klagen rund ein Drittel der Patienten mit einer allergischen Rhinosinusitis über Asthma-Symptome. Zudem entwickeln Personen mit einer allergischen Rhinitis mit höherer Wahrscheinlichkeit im Laufe der Jahre asthmatische Beschwerden («allergic march»).

Diagnostik

Asthma lässt sich meist bereits aufgrund von typischen Beschwerden diagnostizieren. Nicht selten geht Husten mit dem Gefühl von zähem Bronchialsekret einher, das nicht oder nur mühsam in Form von viskösem glasigem Schleim mobilisiert werden kann. Bei der Untersuchung ist bei manifestem Asthma der Auskultationsbefund, vor allem bei forcierter Expiration, pathologisch. Die Spirometrie zeigt eine obstruktive Ventilationsstörung, die sich in der Regel nach Inhalation eines Betaadrenergikums verbessert. Bei latentem Asthma lässt sich meist eine bronchiale Hyperreaktivität nachweisen und repetitive Selbstmessungen des Peak Flows belegen abnorme tageszeitliche Schwankungen.



Prof. Dr. med. Erich W. Russi
Zürich

Die häufigsten klinischen Phänotypen

- ▶ **Allergisches Asthma.** Es lässt sich eine Atopie, d.h. die Bereitschaft auf verschiedenste Antigene mit einer vermehrten Produktion von IgE zu reagieren, nachweisen (Prick-Tests, ev. Antigen-spezifische IgE im Serum: RAST®/CAP®). In der Schweiz findet sich bei 36% der Männer und 26% der Frauen, die jünger als 60 Jahre alt sind, eine Atopie sowie bei 31% aller Männer und 18% aller Frauen, die älter als 60 Jahre sind (2). Der Nachweis der Atopie allein ist nicht hinreichend für die Diagnose einer Allergie. Voraussetzung dazu ist ein zeitlicher Zusammenhang zwischen asthmatischen Beschwerden und einem allergischen Trigger. Die Anamnese bezüglich saisonaler Antigene ist meist einfach (Pollenkalender). Die Relevanz einer Sensibilisierung auf perenniale Antigene (z.B. Hausstaub-Milben) hingegen kann schwierig sein. Hier hilft diagnostisch eine Allergen-Karenz (Ferien). In der Regel liegt allergischem Asthma eine eosinophile Entzündung der Atemwege zugrunde. Diese lässt sich mittels Messung der NO-Konzentration in der Ausatemluft (FeNO) nachweisen.
- ▶ **Nicht allergisches Asthma.** Diese Form von Asthma wurde früher als intrinsisches Asthma bezeichnet, tritt meist nach der Adoleszenz auf und benötigt nicht selten höhere Dosen von Steroiden. Meist findet sich ebenfalls ein erhöhtes FeNO und auch im Blut kann eine milde Eosinophilie vorhanden sein. Diese Patienten leiden häufig unter einer chronischen Rhinosinusitis mit Nasen-Polypen. Bei einem Teil besteht eine Aspirin-Intoleranz, bzw. eine nicht-IgE-vermittelte Intoleranz Reaktion auf NSAR vom COX-1 Hemmer-Typ.
- ▶ **Gemischtes Asthma:** Diese chronische Form von Asthmas entsteht auf der Grundlage eines früheren allergischen Asthmas, bei dem Allergene für die perenniale Symptomatik keine entscheidende Rolle mehr spielen.

Alle oben erwähnten klinischen Asthma-Phänotypen können sich unter besonderen Umständen manifestieren:

- ▶ **Anstrengungsasthma («exercise induced» Asthma):** die gesteigerte Ventilation, besonders von kalter und trockener Luft, ist ein physikalischer Stimulus, der bei latentem Asthma eine Bronchokonstriktion induziert und bei manifestem Asthma verstärkt. Dieses Phänomen wird häufig bei Kindern beobachtet, die auf dem Pausenplatz oder beim Schulsport Spitzenleistungen erbringen
- ▶ **Arbeitsplatz assoziiertes Asthma:** Wird Asthma durch eine Belastung am Arbeitsplatz in der Symptomatik beeinflusst oder ausge-

löst, so spricht man von einem arbeitsplatz-assoziierten Asthma. Unter diesen Begriff fällt auch das eigentliche Berufsasthma, das in eine Form mit Latenzzeit («sensitizer induced asthma») und eine ohne Latenzzeit («irritant induced asthma») unterteilt wird. In der Schweiz gehören Erkrankungen der Atemwege zu den häufigsten Berufserkrankungen. Die häufigsten, von der Suva als Berufsasthma anerkannten Fälle stehen in Zusammenhang mit Exposition gegenüber Mehlstäuben, Isozyanaten, Lacken, Epoxidharzen, Holzstäuben und Kühlschmiermitteln.

► «Cough variant asthma». Asthma manifestiert sich monosymptomatisch in Form von chronischem Husten. Falls die Diagnose stimmt verschwindet oder bessert sich der Husten allmählich unter einer konsequenten Inhalation eines inhalativen Steroids.

Folgende Krankheitsbilder sollen bei schwierig zu therapierenden Formen von Asthma in Erwägung gezogen werden:

- Die eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis, früher als Churg-Strauss-Syndrom bezeichnet. Wegweisend ist eine erhebliche Blut-Eosinophilie zusammen mit Symptomen und Befunden einer Vaskulitis
- Die Allergische Bronchopulmonale Aspergillose (APBA). Diagnostische Kriterien sind: Sensibilisierung auf Aspergillen (spezifischen IgE und IgG gegen Aspergillen), Schleim-Pfropfen mit Aspergillen, Bronchiektasen mit präferenziell zentraler Lokalisation

Therapie-Grundsätze

Bei typischen Asthma-Beschwerden wird unvermittelt mit der Inhalation eines der heute gängigen Kombinationspräparate begonnen: langwirksames Betaadrenergikum (LABA) & inhalatives Steroid (ICS). Zur Beschleunigung des Wirkungseintritts wird z.B. Prednison in einer einzelnen Tages-Dosis von 40–50 mg während 5–7 Tagen verabreicht und dann, ohne «Ausschleichen», abgesetzt. Asthma ist eine entzündliche Atemwegserkrankung, die Inhalation eines topischen Steroids ist deshalb zentral. Die begleitende bronchospastische Komponente wird mit einem langwirksamen Betaadrenergikum behandelt. Die Applikation eines Bronchodilatators allein ist, ausser bei einem sich nur bei Anstrengung manifestierenden Asthma, kontraindiziert (3).

Ein neu aufgetretenes Asthma oder respiratorische Symptome, bei denen differenzialdiagnostisch Asthma in Erwägung gezogen wird, sollten ein Mal spezialärztlich abgeklärt werden. Die langzeitliche Therapie, deren Erfolg von der Inhalationstechnik und der Adhärenz des Patienten abhängt, ist aber bei den meisten Asthma-Formen Aufgabe der Grundversorgung. In der Regel sind Asthmatiker sonst gesund und haben deshalb Mühe, ihre Erkrankung zu akzeptieren. Das der Langzeit-Betreuung zugrundeliegende Motto lautet: Asthma ist nicht heil- aber gut behandelbar, und auch chronische Formen haben in der Regel eine viel bessere Prognose als eine COPD. Häufig setzen Patienten, nachdem sie beschwerdefrei geworden sind die verordnete Therapie ab. Nach ersten Rezidiven sind sie leichter zu motivieren, ihre Therapie bis zu drei Monate über die erreichte Beschwerdefreiheit fortzusetzen oder über Jahre durchzuführen. In solchen Fällen kann eine Monotherapie mit einem ICS allein ausreichend sein.

Der Durchbruch in der Asthma-Therapie geschah mit der Entwicklung und Anwendung von ICS anfangs der Siebzigerjahre. Sie haben das Leben, speziell von Kindern mit Asthma völlig verändert. Hingegen hat die Einführung von Leukotrien-Antagonisten keinen relevanten Fortschritt in der Asthma-Therapie gebracht.

Eine Immuntherapie ist, da meist eine Polysensibilisierung vorliegt, in den wenigsten Fällen erfolgversprechend. Eine Allergen-Karenz ist z.B. bei berufsassoziiertem Asthma (Tier-Labor; Bäckerei) unabdingbar.

Biologika

Seit Jahren wird bei schwerem, IgE-vermitteltem Asthma, das nur mit einer permanenten systemischen Verabreichung eines Kortison-Präparats zu kontrollieren ist, Anti-IgE (Omalizumab: Xolair®) eingesetzt. Erkenntnisse über die Rolle von Zytokinen in der Pathophysiologie von Asthma führten zur Entwicklung von weiteren Biologika in Form von humanisierten Antikörpern mit Wirkungen gegen IL-5, IL-13 und IL-14. Beispiele dafür sind das seit kurzem in der Schweiz zugelassene anti-IL-5 Mepolizumab (Nucala®) und das in den USA vor der Zulassung stehende anti-IL-5 Reslizumab (Cinquil® Cinqair®). Der anti-IL-13 Antikörper Lebrikizumab wird derzeit in Rahmen von Studien untersucht. Es ist derzeit nicht möglich, den klinischen Stellenwert dieser neueren Biologika abzuschätzen. Von einem Durchbruch in der Asthma-Therapie kann man nicht sprechen.

Geschätzte 5% der Asthmatiker leiden an einer schwierig zu behandelnden Form der Erkrankung («difficult to treat asthma»). Hier besteht häufig eine neutrophile Entzündung der Atemwege, die nicht auf ICS anspricht. In solchen Fällen wird – analog zur COPD – ein LABA mit einem langwirksamen Anticholinergikum kombiniert. Ein bekanntes diagnostisches und therapeutisches Problem sind Patienten, deren Erkrankung Aspekte von COPD und Asthma aufweisen. Dafür wurde kürzlich die Bezeichnung ACOS («asthma COPD overlap syndrome») eingeführt, ohne dass sich daraus innovative Ansätze für eine besonders wirksame Behandlung ergeben hätten.

Prof. Dr. med. Erich W. Russi

Praxis «lungdocs»
Merkurstrasse 20, 8032 Zürich
erich.russi@usz.ch

➤ **Interessenkonflikt:** Der Autor hat keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur:

1. Hansen S. et al. Gender differences in adult-onset asthma: results from the Swiss SAPALDIA cohort study. *Eur Respir J* 2015; 46: 1011–1020
2. Wüthrich B et al. Prevalence of atopy and respiratory allergic diseases in the elderly. *SAPALDIA Population. Int Arch Allergy Immunol* 2013;162:143–148
3. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (GINA); updated 2015. www.ginasthma.org.

Take-Home Message

- ◆ Asthma gehört zu den häufigsten Erkrankungen in der Grundversorgung. Die Erkrankung ist nicht heil- aber gut behandelbar. Zur initialen Standortbestimmung und bei schwierig zu behandelnde Patienten ist die Zusammenarbeit mit Spezialisten sinnvoll, die Langzeitbetreuung ist eine Aufgabe der Grundversorgung
- ◆ Die Basis-Therapie besteht nach wie vor aus ICS – in der Regel in Kombination mit einem LABA. Der wichtigste Grund für einen unbefriedigenden Therapie Erfolg ist die mangelhafte Compliance. Asthmatiker sind nicht selten Raucher
- ◆ In den letzten Jahren wurden innovative Biologika entwickelt, die bei speziellen Situationen zum Einsatz gelangen. Um einen Durchbruch in der Asthma-Behandlung handelt es sich nicht