



**Dr. Ralf-Harun Zwick**  
Interne Abteilung,  
Donauklinikum Tulln

# Asthma bronchiale

**Asthma bronchiale ist charakterisiert durch eine chronische Entzündungsreaktion der Atemwege, in welcher verschiedenste Zelltypen immunmodulatorische Rollen spielen. Bei Asthmatikern führt diese chronische Inflammation zu rezidivierenden Episoden von Husten, Atemnot, Atemgeräuschen (Giemen) oder thorakalem Engegefühl. Diese Symptome sind assoziiert mit einer messbaren Atemflusslimitierung als Folge einer Bronchokonstriktion, welche spontan oder auf Gabe von Medikamenten reversibel ist. Die chronische Inflammation führt zu einer bronchialen Hyperreagibilität.**

## Epidemiologie

Asthma bronchiale ist häufig – derzeitige Schätzungen gehen von 300 Millionen Betroffenen weltweit aus, die Zahl wird bis 2025 auf 400 Millionen steigen. Die **Prävalenz** in Mitteleuropa dürfte bei 5–10 % liegen und ist steigend, am höchsten ist sie bei europäischen Einwanderern in Australien und Neuseeland (bis 30 %). In Mitteleuropa leiden ca. 10 % der Kinder und 5 % der Erwachsenen an Asthma. Somit ist Asthma die häufigste chronische Erkrankung bei Kindern der nördlichen Hemisphäre. Die **Mortalität** liegt bei 1/100.000 mit der höchsten Mortalitätsrate im 20.–40. Lebensjahr.

## Ätiologie

Asthma entsteht als Folge einer komplexen Interaktion zwischen multiplen genetischen und Umweltfaktoren.

Es gibt altersabhängige **geschlechtsspezifische Unterschiede**: In der Kindheit ist die Prävalenz bei Buben größer, erreicht das Maximum mit der Pubertät, im Alter von

20–40 hält es sich die Waage, während ab 40 Frauen häufiger betroffen sind. Epidemiologische Daten bei Familien mit Asthma und Zwillingsstudien haben gezeigt, dass **genetische Faktoren** und Prädisposition zu Atopie eine wichtige Rolle spielen. Asthma tritt gehäuft bei Kindern mit allergische Rhinitis oder Dermatitis auf, bis zu 40 % dieser Atopiker entwickeln ein Asthma bronchiale. Neben genetische Faktoren sind kausale Faktoren wie Allergene, nicht-allergische Faktoren (z. B. ASS) sowie die Zunahme der inhalativen Noxen von Relevanz.

Als **Risikofaktoren** gelten neben Geschlecht und Atopie weiters das Vorliegen von allergischer Rhinitis, Exposition mit Endotoxinen, Umweltschadstoffen oder Rauch (aktiv und passiv), rezidivierenden Infekten (viral und bakteriell), Adipositas, Menarche vor dem 11. Lebensjahr bei Frauen oder häufiger Medikamenteneinnahme (Paracetamol, Antibiotika, Hormonersatztherapie). Eine Rolle spielen scheinbar auch prä- und perinatale Faktoren wie Frühgeburtlichkeit, Geburtsgewicht, Alter der Mutter, aber auch die Stilldauer.

## Pathogenese

Es sind mehrere Gene identifiziert worden, die unabhängig sowohl bei der Pathogenese, der Modifizierung des Krankheitsverlaufs sowie bei der Therapie des Asthma bronchiale eine Rolle spielen dürften.

Atopie bzw. die genetische Prädisposition, **IgE-spezifische Antikörper** gegen Allergene zu bilden, ist der wichtigste pathogenetische Risikofaktor, um Asthma bronchiale zu entwickeln. Die Regulation der spezifischen IgE-Produktion ist bei Asthmatikern charakterisiert durch eine vermehrte Differenzierung von T-Lymphozyten vom Subtyp TH2 in Relation zu TH1-Zellen. Gekennzeichnet sind die TH2-Zellen durch Interleukin 4 (IL-4), IL-5, IL-9 und IL-13.

Ein neuerlicher Kontakt mit einem Allergen führt durch eine Kreuzreaktion zu einer Mastzelldegranulation in Form einer **Frühphasenreaktion** mit Hyperämie und Bronchospasmus innerhalb von Minuten. Bei der Mastzelldegranulation kommt es zusätzlich zur Freisetzung von Histamin, Prostaglandin D<sub>2</sub>, Cysteinylleukotrien C<sub>4</sub>, D<sub>4</sub> und E<sub>4</sub> sowie

von Neurotoxinen, die neben der Broncho-  
konstriktion auch neuronale Reflexkreisläufe  
stimulieren.

Dies kann zu einer **Spätphasenreaktion**  
innerhalb von Stunden führen, die durch den  
weiteren Einstrom von eosinophilen, baso-  
philen sowie neutrophilen Granulozyten cha-  
rakterisiert ist.

**Remodeling** der Atemwege tritt ein, wenn  
es neben der Zerstörung des Bronchialepi-  
thels zu einer fibrotischen Verdickung der  
subepithelialen Basalmembran, einer Ver-  
mehrung der Myofibroblasten, einer Neovas-  
kularisation und Vermehrung der glatten  
Muskelzellen sowie der extrazellulären Mat-  
rix gekommen ist. Zusätzlich kommt es zu  
einer mukösen, submukösen sowie adventiti-  
ellen Ödembildung. Diese strukturellen Ver-  
änderungen verstärken die Mechanismen der  
pathologisch erhöhten **Kontraktilität der  
glatten Muskulatur** und zusätzlicher  
**Mukusproduktion**.

### Klinik, Diagnostik und Differenzialdiagnostik

Die Leitsymptome des Asthma bronchiale  
sind die Trias Husten, Dyspnoe und giemen-  
de Atemgeräusche als Folge einer Atemweg-  
obstruktion. Diese sind typischerweise  
nächtlich verstärkt. Zusätzlich kann ein tho-  
rakales Engegefühl und glasiger Auswurf  
bestehen. Das Charakteristikum dieser  
unspezifischen Symptome, die bei vielen  
kardiopulmonalen Erkrankungen auftreten  
können, ist deren episodisches Auftreten  
(nächtlich, Frühjahr und Sommer) und  
deren Abhängigkeit von auslösenden Fakto-  
ren (Allergen, körperliche Belastung, Medi-  
kamente etc.).

Als Diagnostik ist neben der genauen Ana-  
mnese (siehe Risikofaktoren) eine physikali-  
sche Untersuchung hilfreich, in der inspira-  
torisches und expiratorisches Giemen  
typisch sind. In der Spirometrie zeigt sich  
eine Atemflussobstruktion, die durch eine  
Reduktion des Verhältnisses des forcierten  
expiratorischen Volumens in einer Sekunde  
(FEV<sub>1</sub>) und der Vitalkapazität (VC) – FEV<sub>1</sub>/  
VC < 70 % – definiert ist. Erst bei einem  
FEV<sub>1</sub>/FVC < 70 % ist eine Obstruktion  
gegeben, der Schweregrad der Obstruktion  
wird anhand der Einschränkung der FEV<sub>1</sub>  
diagnostiziert. In der Bodyplethysmographie  
kann der Atemwegswiderstand (RAW)

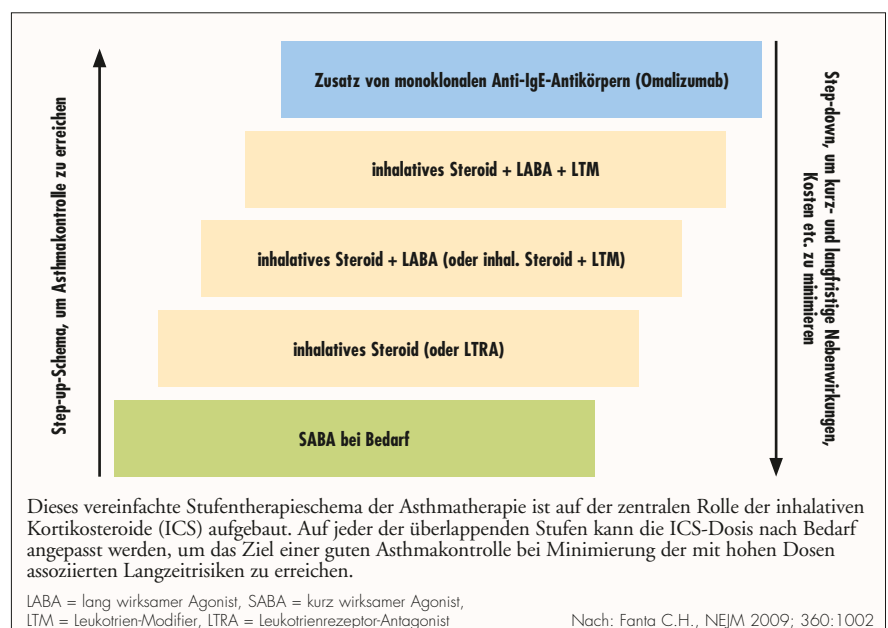
**Tab.: Grade der Asthmakontrolle nach den GINA-Guidelines**

Parameter	kontrolliert (alle Kriterien erfüllt)	teilweise kontrolliert (ein Krite- rium in beliebiger Woche erfüllt)	unkontrolliert
<b>Symptome am Tag</b>	keine (≤ 2 x/Woche)	öfter als 2 x/Woche	3 oder mehr Kriterien eines teilweise kontrollierten Asthmas erfüllt
<b>Einschränkungen von Aktivitäten</b>	keine	jede Woche	
<b>nächtliche Symp- tome/Erwachen</b>	keine	jede Woche	
<b>Bedarfs-/ Notfallmedikation</b>	keine (≤ 2 x/Woche)	öfter als 2 x/Woche	
<b>Lungenfunktion (PEF oder FEV<sub>1</sub>)</b>	normal	< 80 % vom Soll- oder persönlichem Bestwert	
<b>Exazerbationen</b>	keine	eine oder mehrere pro Jahr	eine in beliebiger Woche

bestimmt werden, der im Falle einer Atem-  
wegsobstruktion erhöht ist. Die akute Revers-  
ibilität mit einem kurz wirksamen  
β-Mimetikum ist definiert durch einen  
Anstieg des FEV<sub>1</sub> > 15 % oder eine absolute  
Steigerung > 200 ml. Zur Beurteilung des  
Krankheitsverlaufs ist die Messung des maxi-  
malen expiratorischen Flusses (PEF) von  
Vorteil, da es sich um eine einfache und  
kostengünstige Methode handelt. Der Pati-  
ent wird angehalten, ähnlich einem Blut-  
druck- oder Blutzuckerprotokoll ein PEF-  
Protokoll zu führen. Hier kann der „persön-  
liche PEF-Bestwert“ festgelegt werden, der

ein wichtiger Eckpfeiler für die Objektivie-  
rung des Asthmaverlaufes sein kann. Eine  
wichtige diagnostische Möglichkeit, vor  
allem im symptomfreien Intervall, in dem  
keine Atemwegsobstruktion diagnostiziert  
werden kann, ist eine Metacholin- oder  
Belastungsprovokation. Weitere Untersu-  
chungen umfassen Thoraxröntgen (eosino-  
phile Infiltrate), Laboruntersuchungen (Eosino-  
philie, Gesamt-IgE) und allergologische  
Tests (Prick, spezifische IgE-AK im RAST).

**Differenzialdiagnostisch** kommen andere  
Formen obstruktiver Lungenerkrankungen  
wie COPD, Emphysem, Bronchiektasien



**Abb.:** Modifizierte Therapiestrategie bei Asthma

oder Bronchiolitis bis hin zum Churg-Strauss-Syndrom in Frage. Es ist aber auch an kardiologische (BNP hilfreich) oder gastroenterologische Erkrankungen (Reflux) zu denken. Eine HNO-ärztliche Untersuchung zum Ausschluss einer chronischen Sinusitis („Back-nasal Drip Syndrome“), Polyposis nasi oder „Vocal cord dysfunction“ ist ratsam.

## Therapie

Die Tatsache, dass schwere Exazerbationen – in den 1970er- und 1980er-Jahren üblich – heutzutage kaum mehr im klinischen Alltag zu sehen sind und die Mortalität trotz steigender Prävalenz abnimmt, ist wohl auf eine flächengreifende broncholytische Therapie zurückzuführen. Die alte Einteilung des Asthma bronchiale in Schweregrade anhand von Asthmasymptomen (intermittierend, leicht-, mittel- und schwergradig persistierend) wurde in den letzten Jahren verlassen. Es wird versucht, anhand von Phänotypisierungen den Patienten besser zu charakterisieren und anschließend individuell zu therapieren.

Eine grobe **Phänotypisierung** ist die in allergisches und nicht-allergisches Asthma bronchiale. Es wurde erkannt, dass sich unterschiedliche Phänotypen im Verlauf der Erkrankung (häufige Exazerbationen) und auch im Ansprechen auf eine medikamentöse Therapie unterscheiden.

Zunächst stehen laut internationalen Guidelines (GINA – **Tab. 1**) **präventive** (Identi-

fikation und Reduktion von Risikofaktoren) und **nicht-medikamentöse Maßnahmen** (Patientenschulung, pneumologische Rehabilitation) im Vordergrund.

Die Asthmakontrolle mithilfe medikamentöser Therapie ist die wichtigste Säule der Asthmatherapie (**Tab. 2**). **Ziele** sind die Vermeidung akuter oder chronischer Krankheitserscheinungen, Anstreben einer bestmöglichen Lungenfunktion, Reduktion der bronchialen Hyperreagibilität, Vermeidung von Nebenwirkungen der Therapie, Vermeidung krankheitsbedingter Beeinträchtigung der körperlichen und sozialen Aktivität im Alltag, die Vermeidung von Exazerbationen, Notfallbehandlungen und den seltenen Einsatz von  $\beta_2$ -Mimetika (< 2-mal/Woche).

**Bedarfsmedikation – „Reliever“:** Alle Patienten mit Asthma bronchiale sollten eine Therapie mit einem kurz wirksamen Bronchodilatator haben. Am wirksamsten sind  **$\beta_2$ -Mimetika** mit raschem Wirkungseintritt. Wie oben erwähnt, ist das Ziel, diese so selten als möglich zu verwenden, ab einem Gebrauch > 2-mal/Woche gilt das Asthma nicht mehr als kontrolliert.

**Dauermedikation – „Controller“:** Die Basistherapie des Asthma bronchiale sind **inhalative Steroide** in niedriger Dosierung. Sie führen zu Symptomlinderung und Reduktion der Exazerbationshäufigkeit.

**Kombinationstherapie:** Wird unter dieser Basistherapie keine ausreichende Symptom-

kontrolle erreicht, wird laut Leitlinien die Kombination aus inhalativem Steroid in niedriger bis mittlerer Dosis und einem lang wirksamen inhalativen  $\beta_2$ -Mimetikum empfohlen. Neben Symptomlinderung und Exazerbationsreduktionen ist in der Fixkombination eine Verbesserung der Lungenfunktion nachgewiesen worden. Ist dies nicht ausreichend, wird eine Kombination aus hoch dosiertem inhalativem Kortikosteroid und einem lang wirksamen inhalativen  $\beta_2$ -Mimetikum empfohlen.

**Weitere Optionen: Leukotrienrezeptorantagonisten** (Montelukast, Zafirlukast, Zileuton) sind einerseits eine Therapieoption zu inhalativen Steroiden bei Kindern, da sie nebenwirkungsarm sind und nicht inhaliert werden müssen. Zusätzlich stellen sie eine Therapieoption als Kombinationspräparat mit inhalativen Steroiden oder gar als Tripletherapie mit Steroiden und lang wirksamen  $\beta_2$ -Mimetika dar. Leukotrienrezeptorantagonisten haben Cromoglykane weitgehend ersetzt.

**Retardierte Theophylline** können ähnlich Leukotrienrezeptorantagonisten als Add-on-Therapie verwendet werden. Ihr zusätzlicher Nutzen wird zunehmend angezweifelt, das Nebenwirkungsprofil gilt es zu beachten. Eine signifikante Verbesserung der Symptomkontrolle oder der Exazerbationsrate konnte bisher nicht gezeigt werden.

**Systemische Steroide** sind bei nicht ausreichender Kontrolle unter der optimierten Kombinationstherapie indiziert. Ziel ist die niedrigste noch effektive Dosierung, die 1-malige morgendliche Gabe entspricht am ehesten dem zirkadianen Rhythmus.

**Anti-IgE-Therapie** (Omalizumab) ist als Alternative ausschließlich für Patienten mit schwerem Asthma bronchiale vorgesehen. Sie erfolgt in Form von subkutanen Injektionen in 2–4-wöchigen Intervallen, bindet an frei zirkulierendes IgE und verhindert dessen Bindung an IgE-Rezeptoren auf Mastzellen, Basophilen und dendritischen Zellen. Studien zeigten einen Effekt auf die Exazerbationsrate und eine Verbesserung der Lungenfunktion. Ziel der Therapie ist auch eine Reduktion der Steroiddosis und schließlich deren Absetzen. Eine Evaluierung der Therapie sollte nach 4 Monaten erfolgen, bei Ansprechen sollte sie weitergeführt werden. ■

### FAZIT FÜR DIE PRAXIS

- Asthma ist häufig, die Prävalenz steigend, die Mortalität sinkend.
- Denken Sie bei Dyspnoe, Husten und Giemen an Asthma.
- Es gibt typische geschlechtsspezifische Unterschiede, weiters genetische und andere Risikofaktoren.
- Internationale Guidelines stellen den Aspekt der Asthmakontrolle in den Vordergrund.
- Basistherapie ist das inhalative Steroid.
- Bei unzureichender Kontrolle sollte ein lang wirksames  $\beta_2$ -Mimetikum zusätzlich gegeben werden.
- Anschließend Erhöhung der Steroiddosis, zusätzliche Gabe von Leukotrienrezeptorantagonisten oder retardiertem Theophyllin erwägen.
- Falls dies nicht ausreicht, systemische Steroide.
- Falls dies nicht ausreicht, Anti-IgE.

## Fragen zum Thema „ASTHMA“

Nur eine Antwort ist richtig.

### A Asthma bronchiale

1. führt typischerweise zu Dyspnoe, Husten, akutem Thoraxschmerz
2. ist definiert durch eine Bronchokonstriktion, die nicht reversibel ist
3. ist in der Kindheit bei Buben häufiger als bei Mädchen
4. nimmt hinsichtlich der Prävalenz ab
5. nimmt hinsichtlich der Mortalität zu

### B Exogen allergisches Asthma bronchiale ist charakterisiert durch

1. eine vermehrte Differenzierung der TH1-Zellen
2. eine IgM-medierte Immunantwort
3. eine Immunantwort, die triphasisch abläuft
4. Remodeling mit fibrotischer Verdickung der subepithelialen Basalmembran
5. Reaktion auf NaCl-Negativprobe im Pricktest

### C Wie ist die Reversibilität nach der Gabe eines kurz wirksamen $\beta_2$ -Mimetikums in der Spirometrie definiert?

1. FEV<sub>1</sub> steigt an > 200 ml
2. FEV<sub>1</sub> steigt an > 400 ml
3. FEV<sub>1</sub> steigt an > 600 ml
4. FEV<sub>1</sub> fällt > 200 ml
5. FEV<sub>1</sub> fällt > 400 ml

### D Welches Kriterium wird für die Klassifikation des Asthma verwendet?

1. die saisonale Allergenbelastung
2. der Grad der Asthmakontrolle
3. nur die Lungenfunktion
4. nur der Therapiebedarf
5. nur die Exazerbationen

### E Wann ist eine Anti-IgE-Behandlung mit Omalizumab zu erwägen?

1. bei teilkontrolliertem allergischem Asthma unter einem niedrig dosierten inhalativen Steroid und einem lang wirksamen  $\beta_2$ -Mimetikum
2. bei Asthmabeschwerden < 1-mal/Woche in den letzten 3 Monaten
3. bei teilkontrolliertem nicht-allergischem Asthma
4. bei therapierefraktärem nicht-allergischem Asthma
5. bei teilkontrolliertem allergischen Asthma unter einem hoch dosierten inhalativen Steroid, einem lang wirksamem  $\beta_2$ -Mimetikum, Theophyllin und/oder einem Leukotrienrezeptorantagonisten

Richtige Antworten: A ?, B ?, C ?, D ?, E ?