

erfahrenes Zentrum getroffen werden. Ein hoher Evidenzgrad für oder wider diese Verfahren liegt derzeit noch nicht vor.

9. Lungentransplantation (siehe Kap. Respiratorische Insuffizienz)

Im Gegensatz zur Lungentransplantation ist die Lebertransplantation eine kausale Therapie bei schwerem AAT-Mangel (→ Normalisierung des AAT-Spiegels nach Lebertransplantation).

Prg: Wesentlich abhängig von einer frühzeitig einsetzenden optimalen Therapie. Ohne Einstellung des Rauchens ist eine Progression der Erkrankung nicht zu beeinflussen: Mittlere Lebenserwartung bei Rauchern 48 Jahre, bei Nichtrauchern 67 Jahre! Bei einem FEV₁-Wert < 1 l ist die Lebenserwartung erheblich reduziert und es besteht i.d.R. volle Minderung der Erwerbsfähigkeit (MdE). Häufigste Todesursachen sind respiratorische Insuffizienz und Cor pulmonale.

ASTHMA BRONCHIALE [J45.9]

Internet-Infos: www.atemwegsliga.de; www.ginasthma.com; www.asthma.versorgungsleitlinien.de

Def:

- Global Initiative for Asthma (GINA, Revision 2016): Asthma ist eine heterogene Erkrankung, normalerweise charakterisiert durch eine chronische Atemwegsentzündung. Es ist definiert durch die Anamnese von Atemwegssymptomen wie Giemen, Dyspnoe, thorakalem Engegefühl und Husten, die im Verlauf unterschiedlich ausgeprägt sind. Die Symptome werden von variabler expiratorischer Atemflusslimitation begleitet. Dies wird unter anderem durch Reversibilitätstests mit Bronchodilatoren dokumentiert. Asthma ist üblicherweise mit einer bronchialen Hyperreagibilität und Atemwegsentzündung assoziiert, auch wenn diese Phänomene fehlen können und alleine nicht ausreichend für die Diagnose sind. Demographische, klinische und/oder pathophysiologische Charakteristika bestimmen verschiedene Asthma-Phänotypen.
- Deutsche Atemwegsliga: Asthma ist charakterisiert durch variierende respiratorische Symptome (Luftnot, Brustenge, Giemen, Husten), Bronchialkonstriktion und/oder bronchiale Hyperreagibilität und typischerweise chronische Entzündungen der Atemwege in der Regel in Verbindung mit strukturellen Umbauprozessen.

Ep.: Prävalenz ca. 5 % der Erwachsenen und bis zu 10 % der Kinder; m : w = 2 : 1. Höchste Prävalenz in Schottland und Neuseeland; niedrigere Prävalenz in Osteuropa und Asien. Das allergische Asthma beginnt überwiegend im Kindesalter, das nichtallergische Asthma tritt erst im mittleren Alter auf (> 40 J.).

Häufigkeitsverteilung der einzelnen Asthmaformen:

Je 30 % der erwachsenen Asthmatiker leiden an reinem extrinsic bzw. intrinsic asthma, die übrigen an Mischformen aus beiden.

Ät./Phänotypen:

A) Allergisches Asthma (extrinsic asthma) [J45.0]

1. durch allergisierende Stoffe in der Umwelt: Pollen, Hausstaubmilben, Insektenallergene, Tierhaare, Schimmelpilze (*A. fumigatus*) u.a.
2. durch allergisierende Stoffe in der Arbeitswelt (z.B. Mehlstaub beim Bäckerasthma): Berufsasthma (5 %, Berufskrankheit Nr. 4301; bei Isozyanaten BK-Nr. 1315)

B) Nichtallergisches Asthma (intrinsic asthma) [J45.1]

1. Asthma durch respiratorische Infekte
2. Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease (AERD - siehe nächste Seite)
3. Sulfid-Asthma: Pseudoallergische Reaktion durch Sulfite in der Nahrung
4. Asthma durch chemisch-irritativ oder toxisch wirkende Stoffe (sofern berufsbedingt: BK-Nr. 4302)
5. Asthma-/Hustenbeschwerden infolge gastroösophagealen Refluxes (siehe GERD)
6. Exercise Induced Bronchoconstriction: Körperliche Anstrengung kann asthmatische Beschwerden auslösen (über die bronchiale Hyperreagibilität); kann zum Remodeling und damit zum Dauerasthma führen. Bei Therapie Dopingregeln beachten.

C) Mischformen aus A und B [J45.8]

D) Late-onset-Asthma: Erstmanifestation bei Erwachsenen, überwiegend Frauen. Meist nicht allergisch, oft hoher Bedarf an inhalativen Steroiden oder wenig beeinflussbar durch Steroide

E) Cough-Variant-Asthma: Chronischer trockener Husten unbekannter Ursache, verbunden mit unspezifischer bronchialer Hyperreagibilität jedoch ohne weitere typische Asthmasymptome. Lungenfunktion normal. Gutes Ansprechen auf Asthma-typische Behandlung.

F) Asthma mit Adipositas: Adipositas ist ein Risikofaktor für Entwicklung, ungünstigen Verlauf, erhöhten Schweregrad und mangelndes therapeutisches Ansprechen des Asthmas (mechanische Faktoren und Mediatoren wie Adipokine).

Genetische Faktoren:

Atopische Krankheiten (Asthma bronchiale, allergische Rhinitis und Neurodermitis) haben eine Prävalenz von > 30 % und sind gekennzeichnet durch eine polygen vererbte Anlage zur überschießenden IgE-Bildung (Typ I-Reaktion). Nur ein Teil der Anlageträger erkrankt.

Leiden beide Elternteile an allergischem Asthma, so haben deren Kinder ein Erkrankungsrisiko für allergisches Asthma von 60 - 80 % (bei einem kranken Elternteil halbiert sich diese Zahl). Fast 1/4 der Patienten mit Pollenrhinitis entwickelt nach > 10 Jahren ein Pollenasthma ("Etagenwechsel"). 50 % der Bevölkerung der Insel Tristan da Cunha leiden an Asthma infolge familiärer Vererbung.

Pg.: Genetische Anlage + exogene Auslöser (Allergene, Infekte), führen zu Entzündungen der Bronchien. Im Gefolge kommt es zu bronchialer Hyperreaktivität und evtl. Asthma bronchiale. Somit ergeben sich 3 Charakteristika der Erkrankung:

1. **Bronchiale Entzündung:** Zentrale Bedeutung bei der Pathogenese des Asthma hat eine Entzündungsreaktion der Bronchialschleimhaut, ausgelöst durch Allergene oder Infekte. Dabei spielen Mastzellen, T-Lymphozyten, eosinophile Granulozyten und Entzündungsmediatoren eine Rolle.
2. **Bronchiale Hyperreaktivität:** Bei allen Asthmatikern findet sich im Beginn und weiteren Verlauf der Erkrankung eine unspezifische bronchiale Hyperreaktivität = hyperreaktives Bronchialsystem. Bei 15 % der erwachsenen Bevölkerung lässt sich im Methacholin-Provokationstest eine Überempfindlichkeit der Atemwege nachweisen. Aber nur 5 % leiden an manifestem Asthma bronchiale.
3. **Endobronchiale Obstruktion** mit Limitierung des Atemflusses, verursacht durch:
 - Bronchospasmus
 - Schleimhautödem und entzündliche Schleimhautinfiltration
 - Hypersekretion eines zähen Schleims (Dyskrie)
 - Umbauvorgänge der Atemwegswände (Remodeling)

■ Pathogenese des allergischen Asthmas:

Die entscheidende Rolle spielt hier die IgE-vermittelte Soforttyp-Reaktion (Typ I). IgE löst in Wechselwirkung mit spezifischen Allergenen die Degranulation von Mastzellen aus mit Freisetzung von Mediatorstoffen wie Histamin, ECF-A (eosinophil chemotactic factor of anaphylaxis), Leukotriene und Bradykinin. Diese Mediatorstoffe bewirken eine **endobronchiale Obstruktion** (siehe oben).

Neben der IgE-vermittelten asthmatischen Sofortreaktion nach Allergeninhalation kann es auch zu IgG-vermittelten Spätreaktionen nach 6 - 12 Stunden kommen. Manche Patienten zeigen beide Reaktionsformen (dual reactions).

Im Beginn eines rein allergischen Asthmas steht meist ein einzelnes Allergen, im Laufe der Jahre kommt es jedoch oft zu einer Ausweitung im Spektrum der anfallsauslösenden Allergene, wodurch eine Prophylaxe durch Allergenausschaltung immer schwieriger wird.

■ Pseudoallergische Reaktion (PAR) bei ASS-/NSAR-Intoleranz (Aspirin Exacerbated Respiratory Disease AERD):

Patienten mit ASS-/NSAR-induziertem Asthma zeigen eine erhöhte Aktivität der Leukotrien-C4-Synthase in eosinophilen Granulozyten und Mastzellen, was die Wirksamkeit von Leukotrienantagonisten erklären könnte.

Die PAR aktiviert die gleichen Mediatorsysteme wie allergische Reaktionen, unterscheidet sich aber von allergischen Reaktionen in folgenden Punkten:

- PAR sind nicht spezifisch für das auslösende Agens.
- Sie treten bereits bei der ersten Gabe auf (keine Sensibilisierung, nicht IgE-vermittelt).
- Sie sind nicht erworben, sondern genetisch determiniert.

Eine Intoleranz gegenüber ASS und NSAR findet sich bei ca. 10 % der erwachsenen Patienten mit nichtallergischem Asthma. Bei Kindern sowie bei allergischem Asthma ist eine ASS-/NSAR-Intoleranz selten. Oft besteht auch eine Kreuzintoleranz gegenüber Sulfiten (E 220 - 227; Sulfite in alkoholischen Getränken), Salicylate in Zitrusfrüchten, Nüssen, Weintrauben u.a.

Das Analgetika-Asthma-Syndrom kann assoziiert sein mit vasomotorischer Rhinitis, Sinusitis und nasaler Polyposis (Samter-Syndrom).

Auslösende Ursachen eines akuten Asthmaanfalles (akutes Asthma/Exazerbation):

- Antigenexposition, inhalative Reizstoffe
- Respiratorische Virusinfekte
- Asthmaauslösende Medikamente (ASS, Betablocker, Parasympathomimetika)
- Körperliche Anstrengung („Anstrengungsasthma“)
- Kalte Luft
- Inadäquate Therapie

KL.: Asthmatische Beschwerden können auf bestimmte Jahreszeiten beschränkt sein (saisonales Asthma bei saisonaler Allergenexposition, z.B. gegen Pollen), ohne Zuordnung zu bestimmten Jahreszeiten oder ganzjährig auftreten (perenniales Asthma).

- ▶ Leitsymptom ist die anfallsweise auftretende Atemnot unter dem Bild des expiratorischen Stridors (DD: Inspiratorischer Stridor bei Obstruktion der oberen Luftwege!).
 - ▶ Patienten im Anfall aufrecht sitzend dyspnoisch mit Inanspruchnahme der Atemhilfsmuskulatur: verlängertes Expirium.
 - ▶ Bei Erschöpfung des Patienten evtl. respiratorischer Alternans = Wechsel zwischen thorakaler und abdominaler Atmung.
 - ▶ Tachykardie; evtl. Pulsus paradoxus durch inspiratorischen Blutdruckabfall > 10 mmHg.
 - ▶ Ausk.: Trockene Rasselgeräusche: Giemen bzw. pfeifendes Atemgeräusch, Brummen
Bei hochgradiger Spastik mit Lungenüberblähung (Volumen pulmonum auctum) oder ausgeprägtem Emphysem kann man evtl. kaum etwas hören ("silent chest").
 - ▶ Perk.: Hypersonorer Klopfeschall, Zwerchfelltiefstand
 - ▶ Lab.:
 - Evtl. Eosinophilie und ECP (= eosinophilic cationic protein) im Blut und Sputum ↑ (Sonderform: Eosinophiles Asthma mit ≥ 300 Eosinophile/μl Blut)
 - Bei allergischem Asthma evtl. Gesamt- und spezifisches IgE ↑
 - Bei nichtallergischem Infektasthma evtl. Leukozytose und BSG/CRP ↑
 - ▶ Sputum: Spärlich, zäh, glasig (bei Infektasthma evtl. grünlich-gelblich verfärbt)
 - ▶ Ekg: Sinustachykardie, evtl. Zeichen der Rechtsherzbelastung: P pulmonale, Rechtsdrehung der Herzachse beim Vergleich mit einem Vor-Ekg, evtl. Rechtsschenkelblock, evtl. S_I/Q_{III}-Typ oder S_I/S_{II}/S_{III}-Typ
 - ▶ Rö. Thorax: Überblähte (vermehrt strahlentransparente) Lunge mit tiefstehendem Zwerchfell und schmaler Herzsilhouette
 - ▶ Lufu:
 - FEV₁, FEV₁/FVC, PEF = peak expiratory flow rate und MEF₅₀ vermindert
 - Peak flow-(PEF-)Messung (in l/Min) wichtig für die Patientenselbstmessung. Zirkadiane PEF-Variabilität mit Schwankungen > 20 % sind typisch für behandlungsbedürftiges Asthma bronchiale. Zunahme der Atemwegsobstruktion in den frühen Morgenstunden.
 - Bronchospasmodolysetest (= Reversibilitätstest) mit:
 - Inhalativen Bronchodilatoren (z.B. 400 μg Salbutamol)
 - Inhalativen Glukokortikoiden über 4 Wochen
 Ein Anstieg der FEV₁ > 200 ml bzw. um > 12 % gegenüber dem Ausgangswert ist typisch für behandlungsbedürftiges Asthma bronchiale.
 - Bei ausgeprägter Obstruktion Verminderung der Vitalkapazität bei erhöhtem Residualvolumen infolge intrathorakal gefesselter Luft ("trapped air") und Verschiebung der respiratorischen Mittel-lage zur Inspiration hin.
 - Erhöhter Atemwiderstand (R_{aw}); ab einer Resistance von 0,45 kPa/l/s verspürt der Patient sein Asthma als Luftnot. Abfall des R_{aw} ≥ 1 kPa/l/s im Reversibilitätstest.
 - Bei Anstrengungsasthma Abfall von FEV₁ (≥ 15 %) und Anstieg von R_{aw} unter Ergometerbelastung
- Merke:** Da das Asthma bronchiale eine episodische Krankheit ist, kann die Lungenfunktion im anfallsfreien Intervall normal sein. In diesem Fall kann das hyperreagible Bronchialsystem durch den positiven Provokationstest nachgewiesen werden (siehe unten).

- ▶ Messung von Stickstoffmonoxid in der Ausatemluft (FeNO-Messung):
FeNO ist bei Asthma ein nicht-invasiver Biomarker der Schleimhautentzündung. Hohe Werte bei Asthmaformen mit stärkerer Zytokin-IL-5- und IL-13-Bildung, häufig steroidsensitiv. Höhere Werte bei allergischem Asthma als bei nicht-allergischem Asthma. FeNO kann in Diagnostik und Verlaufskontrolle genutzt werden. Die eosinophile allergische Entzündung korreliert gut mit den Werten der FeNO-Messung. Werte > 35 ppb sind hinweisend auf eine eosinophile Atemwegs-entzündung. Die Messwerte können durch verschiedene Störfaktoren beeinflusst werden (erhöhte FeNO-Werte durch akute Atemwegsinfekte, Ozon, nitrit-haltige Nahrungsmittel, allergischen Heuschnupfen - erniedrigte Werte durch Rauchen, verengte Bronchien u.a.)

- Ko.:**
1. Status asthmaticus = β₂-Adrenergika-resistenter Asthmaanfall mit vitaler Bedrohung
 2. Schweres Asthma: Keine ausreichende Asthmakontrolle trotz hochdosierter inhalativer oder systemischer Glukokortikoidtherapie (in Verbindung mit einem zweiten Controllermedikament).
 3. Obstruktives Lungenemphysem
 4. Pulmonale Hypertonie mit Cor pulmonale
 5. Respiratorische Insuffizienz

Schweregrade des akuten Asthma-Anfalls beim Erwachsenen:

1. Leichter und mittelschwerer Anfall mit Indikation zur umgehenden Arztkonsultation und Therapieintensivierung:
 - PEF > 50 % Soll- oder Bestwert
 - Sprechen normal
 - Atemfrequenz < 25/min
 - Herzfrequenz < 110/min

2. Schwerer Anfall mit Indikation zur umgehenden Krankenhauseinweisung mit Notarztbegleitung:
 - PEF < 50 % Soll- oder Bestwert
 - Sprech-Dyspnoe
 - Atemfrequenz \geq 25/min
 - Herzfrequenz \geq 110/min
3. Lebensbedrohlicher Asthmaanfall mit Indikation zur intensivmedizinischen Überwachung und Behandlung:
 - PEF < 33 % des Soll- bzw. Bestwertes oder PEF < 100 l/min
 - Patient spricht nur noch einzelne Worte.
 - SaO₂ < 92 % (PaO₂ < 8 kPa bzw. < 60 mmHg)
 - PaCO₂ normal oder erhöht (> 6 kPa bzw. > 45 mmHg)
 - Atemfrequenz > 35/min
 - Herzfrequenz > 140/min
 - Kein Atemgeräusch („stille Lunge“)
 - Frustrane Atemarbeit / flache Atmung
 - Zyanose
 - Bradykardie oder arterielle Hypotension, Rhythmusstörungen
 - Erschöpfung, Konfusion, Somnolenz oder Koma

Arterielle Blutgasanalyse (mmHg) im Asthmaanfall: 3 Stadien

Stadium	pO ₂	pCO ₂	pH
I Hyperventilation	n	↓	↑ respiratorische Alkalose
II Hypoxische respiratorische Insuffizienz	↓	n	n
III Hyperkapnische respiratorische Insuffizienz	< 60	> 45	↓ respiratorische Azidose (+ metabolische Azidose)

DD: A) zu anderen Erkrankungen:

- COPD: Keine oder nur teilweise Reversibilität der Obstruktion (LuFu)
- Asthma cardiale = Atemnot bei Patienten mit Linksherzinsuffizienz und Lungenstauung (drohendes Lungenödem): Feuchte RG, Rö.-Thorax: Pulmonale Stauung
- ACOS (Asthma-COPD-Overlap-Syndrom): Asthma-Patienten, die durch Rauchen zusätzlich eine COPD bekommen.
- Upper airway cough syndrome (UACS) = Post-Nasal-Drip-Syndrom kann chronischen Husten verursachen.
- Atemnot bei Lungenembolie!
Beachte: Bei beiden Erkrankungen kann eine Reflexbronchokonstriktion hinzutreten, sodass auch eine antiasthmatische Therapie zu teilweiser Beschwerdebesserung führen kann; dies darf aber nicht zur Fehldiagnose Asthma bronchiale führen!
- Vocal cord dysfunction (VCD)
Def: Funktionelle, perakut auftretende, oft lebensbedrohlich erlebte Atemnotanfälle wegen intermittierend paradoxem Stimmbandschluss. Ggf. in Kombination mit vorbestehendem Asthma bronchiale („Asthmatherapie nicht mehr wirksam bzw. Asthma wird unbehandelbar“).
Vo.: 5 - 10 % aller vermeintlichen Asthmatiker, überwiegend Frauen.
Auslöser: Vor allem laryngo-pharyngealer Reflux (LPR) (Cave: Im Larynx schon pH 5 - 6 irritierend → LPR sine GERD!), olfaktorische Reize (z.B. Parfüm), starker Husten, Post nasal drip (PND), seltener psychosomatische Ursachen
KL.: Extreme, halsbezogene inspiratorische Atemnot von einem Atemzug zum anderen mit Stridor, meist sehr kurze Dauer (30 - 120 Sek.), fehlende Wirkung von Asthmatherapie. Häufige Notfallbehandlungen („Wenn Notarzt kommt, alles wieder normalisiert.“).
Oft sekundäre Angst-/Paniksymptome wegen Todesängsten im Rahmen der Attacken
Di: Subtile Atemnotanamnese führt zur Diagnose! Lungenfunktion im Intervall völlig normal, ggf. inspiratorische Flusslimitation. Laryngoskopie (Goldstandard): Paradoxe, meist inspiratorische Stimmbandadduktion, Atemnot meist nur durch Provokation (z.B. inhalative/taktile Irritation, körperliche Anstrengung) auslösbar.
Th.: Aufklärung → Angstabbau („kann nicht daran sterben“), spezielle Atemtechniken („throat relaxed breathing“, Zwerchfellatmung). Reduktion Asthmamedikation (bis ggf. wirkliches Asthma erkennbar wird)
Prg: Nach Aufklärung/Schulung fast immer günstige Prognose
- Inspiratorischer Stridor bei Obstruktion der extrathorakalen Luftwege:
z.B. Fremdkörperaspiration, Glottisödem
- Spannungspneumothorax (Seitendifferenz bei der Auskultation!)
- Hyperventilationssyndrom
- Asthma bronchiale bei Karzinoid-Syndrom, bei EGPA (Churg-Strauss-Syndrom)

- Nichtasthmatische eosinophile Bronchitis (NAEB): Chronischer Husten mit Sputumeosinophilie ohne bronchiale Hyperreagibilität, Genese unklar, spricht gut auf inhalative Kortikosteroide an.
- Exogen-allergische Alveolitis (durch Inhalation verschiedener Antigene → Berufsanamnese)
- Allergische bronchopulmonale Aspergillose

B) DD extrinsic (allergisches) - intrinsic (nichtallergisches) Asthma:

	Extrinsic Asthma	Intrinsic Asthma
Atopiker in der Familie	Sehr häufig	
Allergische Rhinitis u./o. Konjunktivitis	Sehr häufig	
Überempfindlichkeit gegenüber Analgetika	–	10 %
Spezifisches IgE i.S. erhöht	Ja	–
Positiver Haut- u./o. Provokationstest	Ja	–
Krankheitsbeginn	Vorwiegend Kindesalter	Vorwiegend Erwachsenenalter

Di.:

A) Diagnose einer variablen expiratorischen Atemflusslimitation (GINA Revision 2016):

1. Peak Flow-Protokoll über 2 Wochen mit mittleren täglichen Schwankungen > 10 %
2. Variabilität der FEV₁ mit mind. einmaliger Reduktion der FEV₁/FVC unter 0,75 - 0,8.
3. Positiver Bronchospasmodysetest: Anstieg der FEV₁ > 12 % und > 200 ml.
4. Anstieg der Lungenfunktion nach 4 Wochen antiinflammatorischer Therapie (FEV₁ > 12 % und > 200 ml)
5. Methacholin (MCH)-Provokationstest:
Zeigt ein Patient mit Verdacht auf Asthma normale Werte für FEV₁ und Resistance, empfiehlt sich die Durchführung eines Provokationstestes zum Nachweis einer variablen Atemwegsobstruktion und einer bronchialen Hyperreagibilität:
Nach Inhalation von bronchospastisch wirkenden Testsubstanzen (z.B. Methacholin) kommt es im positiven Fall zu Verdopplung der Resistance und Abfall der FEV₁ um mind. 20 %.
PC 20 = Provokationskonzentration (PD 20 = Provokationsdosis), die einen mind. 20 %igen Abfall der FEV₁ bewirkt. Für Methacholin gilt eine PC 20 ≤ 8 mg/ml (bzw. eine PD < 0,30 mg MCH) als beweisend für ein hyperreagibles Bronchialsystem.
6. Positiver Belastungstest, Abfall der FEV₁ > 10 % und > 200 ml unter körperlicher Belastung.
7. Variation der Lungenfunktion zwischen den Arztbesuchen, FEV₁ > 12 % und > 200 ml (unabhängig von Infektionen).

B) Diagnose eines manifesten Asthma bronchiale: Anamnese + Klinik + Lungenfunktion mit Bronchospasmodysetest (= Reversibilitätstest)

C) Allergiediagnostik:

1. Allergieanamnese (Berufs-/Freizeit-anamnese)
2. Karenzversuch (z.B. Beschwerdefreiheit im Urlaub) und Reexpositionstest (z.B. erneute Beschwerden am Arbeitsplatz)
3. Hautteste:
Pricktest, Intrakutantest zum Nachweis einer IgE-vermittelten Soforttyp-Reaktion (Typ I)
 - Suchteste (Screening) auf häufige ubiquitäre Allergene:
 - Bei Verdacht auf Pollenallergie Identifikation der Leitpollen:
 - Bei Frühjahrspollinose Baumpollen von Hasel, Erle, Esche, Birke
 - Bei Frühsommerpollinose Gräser- und Getreidepollen
 - Bei Spätsommerpollinose Pollen von Beifuß und Sellerie (Sellerie-Beifuß-Gewürzsyndrom [J45.0])
 - Hausstaubmilben, Schimmelpilze, Tierhaare und -epithelien
 - Berufliche Allergene: Häufige Allergene sind Mehl- und Backprodukte, Staub von Nahrungs- oder Futtermitteln, Pflanzenallergene, Holz- und Korkstaub, Latexallergene, Antigene von Tieren, Friseurmittel, Kosmetika. Asthma durch Isocyanate = Berufskrankheit Nr. 1315
 - Bestätigungsteste mit verdächtigten Allergenen
Hautteste werden nur im beschwerdefreien Intervall durchgeführt. Orale Kortikosteroide, Antihistaminika und Mastzellstabilisatoren müssen je nach Wirkungsdauer 1 - 4 Wochen vorher abgesetzt werden. Die Testbewertung (Quaddeldurchmesser) erfolgt nach 15 - 20 Min. Als Negativkontrolle (0) dient Lösungsmittel, als Positivkontrolle (+++) Histamin. Wegen evtl. seltener anaphylaktischer Reaktionsmöglichkeit Notfallmedikamente bereithalten!
Beachte: Ein positiver Hauttest beweist noch nicht die pathogenetische Bedeutung des Allergens, beweisend ist nur der positive Provokationstest mit dem verdächtigen Allergen (siehe unten).
4. Immunologische Diagnostik:

- Bestimmung von Gesamt-IgE: Gesamt-IgE-Werte sind erhöht bei Polysensibilisierungen, bei Monosensibilisierungen sind die Werte oft normal. Da auch 1/3 der Patienten mit nichtallergischem Asthma erhöhte Werte zeigt, hat das Gesamt-IgE keine große diagnostische Bedeutung.
 - Bestimmung spezifischer IgE-Antikörper: Beweis dafür, dass ein verdächtiges Allergen zu einer IgE-Antikörperbildung geführt hat (Methode: z.B. RAST = Radio-Allergo-Sorbent-Test oder EAST = Enzym-Allergo-Sorbent-Test)
 - Evtl. Histaminfreisetzungstest aus basophilen Granulozyten (kein Routinetest): In vitro werden verdächtige Allergene einer Leukozytensuspension zugegeben und die Histaminfreisetzung gemessen.
5. Inhalativer Allergenprovokationstest:
 Testung des verdächtigen Allergens bei unklaren Fällen an den Schleimhäuten des Zielorgans, ob ein abgeschwächtes allergisches Krankheitsbild ausgelöst werden kann bzw. ob eine Obstruktion messbar ist (= positives, beweisendes Ergebnis).
 Der Test ist nicht ungefährlich (Notfallmedikamente und Reanimationsbereitschaft!) und es muss mit Spätreaktionen nach 6 - 8 h gerechnet werden (solange ärztliche Kontrolle). 2 Tage vorher Medikamente absetzen, die Einfluss auf das Bronchialsystem haben.
6. Diagnose eines Berufsasthmas:
- Zunahme der Bronchialobstruktion unter Exposition (Peak-Flow-Protokoll während Freizeit und Arbeit)
 - Identifikation des verdächtigen Allergens durch Arbeitsanamnese (Kontaktaufnahme mit Betriebsarzt), Hauttestung und Bestimmung spezifischer IgE-Ak
 - Provokationstest positiv
7. Schweregrad: Wird retrospektiv anhand des Medikamentenbedarfes bestimmt (Leitlinien 2017).
 Mildes Asthma: Gut mit Stufe I oder II (siehe unten) kontrolliert,
 Mittelgradiges Asthma: Gut kontrolliert mit Stufe III oder IV,
 Schweres Asthma: nicht gut kontrolliert unter hochdosierter ICS/LABA-Therapie oder Verlust der Asthmakontrolle bei Reduktion Therapiestufe V.

Th.: Therapieziele (GINA 2017) sind die Symptomkontrolle und die Kontrolle von Risikofaktoren für spätere ungünstige Verläufe (Exazerbationen, fixierte Obstruktion, Medikamentennebenwirkungen). Die Symptomkontrolle richtet sich nach der Frequenz der Asthmasymptome am Tage und in der Nacht, dem Bedarf an Reliever-Medikamenten (Bronchodilatoren) und körperlicher Aktivität. Risiko für zukünftige Exazerbationen: ≥ 1 schwere Exazerbation im Vorjahr, Zigarettenrauchexposition, $FEV_1 < 60\%$, Übergewicht, schwere psychologische oder sozioökonomische Probleme, Nahrungsmittelallergie, Exposition zu relevanten Allergenen, Sputumeosinophilie. Die Lungenfunktion ist ein wertvoller Risikoindikator und sollte alle 3 - 6 Monate wiederholt werden.

Die Asthmatherapie beinhaltet

A. Medikamente und Strategien zur Symptomkontrolle und Risikoreduktion

B. Selbstmanagement: Patientenschulung: Inhalationstechnik, Adhärenz, schriftlicher Asthmaaktionsplan, Peak-Flow-Messung, regelmäßige ärztliche Kontrolle

C. Behandlung von Begleitkrankheiten und speziellen Situationen

Die medikamentöse Therapie folgt dem Stufenschema nach Step-up/Step-down-Konzept. Die Therapie sollte reduziert werden (step-down), wenn Asthmasymptome und Lungenfunktion über 3 Monate stabil sind. Ausnahme: Enge Überwachung bei Patienten mit Risiko für Exazerbationen.

Relevante Komorbidität: Gastroösophageale Refluxkrankheit, Angst und Depression, Rhinosinusitis und Polyposis nasi

► Kausal:

Nur teilweise in begrenztem Maße möglich

- Beseitigung von Feuchtigkeit und Schimmelpilzen reduziert Asthmasymptome bei Erwachsenen.
- Allergisches Asthma: Versuch einer Allergenkarrenz oder Hyposensibilisierung (siehe unten)
- Nichtallergisches Asthma: Vermeidung und konsequente Therapie respiratorischer Infekte; Sanierung oft vorhandener Sinusitiden; Behandlung eines gastroösophagealen Refluxes
- Bei Analgetika-Intoleranz keine Anwendung von ASS und NSAR
Adaptive Desaktivierung in spezialisierten Zentren zur Behandlung einer oft gleichzeitig bestehenden Polyposis nasi (orale Applikation von ASS repetitiv in aufsteigender Dosierung mit einer Enddosis von meist 500 mg ASS/d)

► Symptomatische medikamentöse Therapie (GINA 2017 und Atemwegsliga 2017):

- Antiinflammatorische Dauermedikation zur Langzeitkontrolle („Controller“)
- Bronchodilatoren = Bedarfsmedikation („Reliever“)

Die inhalative Therapie wird, wenn immer möglich, bevorzugt.

Therapie in 5 Stufen: Symptomorientiert Step-up-/Step-down-Therapie

Basis: Patientenschulung und Kontrolle auslösender Faktoren

	Stufe I	Stufe II	Stufe III	Stufe IV	Stufe V
Bevorzugte Medikamente zur Asthma Kontrolle (Controller)					Zusätzlich Tiotropium, Anti-IgE oder Anti-IL-5, falls im Einzelfall indiziert
		Niedrig dosiertes ICS	Niedrig dosiertes ICS und LABA	Mittel- bis hoch dosiertes ICS + LABA	
Alternative Controller-Therapie	Niedrig dosiertes ICS erwägen	LTRA	Mittel- bis hochdosiertes ICS, niedrig dosiertes ICS + LTRA	Zusätzlich Tiotropium Hochdosiertes ICS + LTRA	niedrigste effektive Dosis OCS
Reliever (symptomorientierte Öffnertherapie)	SABA		SABA oder niedrig dosiertes ICS/Formoterol		

ICS = Inhalatives Corticosteroid; OCS = orales Corticosteroid; LTRA = Leukotrienrezeptorantagonist; SABA = Short acting Beta2 agonist; LABA = long acting Beta2 agonist

Anm.: SABA und ICS können auch Schwangere anwenden.

Therapieziel: Asthmakontrolle

Kontrolliert: Verminderung bis zur minimal nötigen Stufe.

Teilkontrolliert: Höherstufung erwägen.

Nicht kontrolliert: Höherstufen bis Kontrolle erreicht.

Definition der Asthmakontrolle (Atemwegsliga 2017):

Kriterium	Kontrolliert (alle Kriterien erfüllt)	Asthma teilweise kontrolliert (1 - 2 Kriterien in einer Woche erfüllt)	Nicht kontrolliert (3 oder mehr Kriterien des teilweise kontrollierten Status asthmaticus)
Symptome tagsüber	Keine (≤ 2 x/Woche)	> 2 x/Woche	
Nächtliche Symptome/nächtliches Erwachen	Keine	Ja	
Bedarf an Reliever/Notfallbehandlung	Keine (≤ 2 x/Woche)	> 2 x/Woche	
Einschränkung von Aktivitäten	Keine	Ja	
FEV ₁	Normal	Vermindert	In der aktuellen Woche
Exazerbation	Keine	Mind. 1 x/Jahr	

Jeder Patient sollte einen schriftlichen Therapieplan und eine Asthmaschulung erhalten!

Ziel der Behandlung ist nicht eine Maximierung der Monotherapie, sondern eine Optimierung durch die Kombinationstherapie! Das Stufenschema kann nur eine therapeutische Orientierungshilfe sein. Bei akuter Verschlechterung muss man im Stufenschema rasch treppauf gehen; nach Befundbesserung sollte eine Therapiereduktion jedoch langsam und vorsichtig erfolgen!

Zur Optimierung der Therapie gehört die Patientenschulung mit Patientenselbstmessung durch ein Peak-Flow-Meter.

Als Zielgröße ermittelt der Patient seinen persönlichen Bestwert = höchster Peak-Flow-Wert bei Beschwerdefreiheit. Alle Messwerte werden auf den persönlichen Bestwert bezogen → Ampelschema:

Grün: Peak-Flow-Wert 80 - 100 % des persönlichen Bestwertes: Beschwerdefreiheit

Gelb: Peak-Flow-Wert 50 - 80 % des persönlichen Bestwertes: Zunehmende Beschwerden → dringender Handlungsbedarf entsprechend dem Stufenschema, Einsatz von kurzwirksamen Betamimetika

Rot: Peak-Flow-Wert < 50 %: Notfallmedikamente anwenden und sofort Arztkonsultation (lebensgefährliche Situation)

4 Fragen bei „steroidresistentem“ Asthma:

1. Nimmt der Patient die Medikamente (Compliance)?
2. Bestehen unerkannte Triggermechanismen (Allergene, Betablocker, ASS-Intoleranz u.a.)?
3. Stimmt die Diagnose Asthma bronchiale?
4. Liegt ein Steroid-Nonresponder vor?

A. **Glukokortikosteroide (CS): Wirken am stärksten antiinflammatorisch!** Evidenzgrad A

Wi.: • Antiphlogistisch, antiallergisch, immunsuppressiv

- Betapermissiver Effekt an den Bronchien: Im Status asthmaticus wirken Bronchodilatoren vorübergehend vermindert infolge schlechter Ansprechbarkeit der Betarezeptoren. CS stellen die Empfindlichkeit der Betarezeptoren wieder her.

■ Topische Anwendung als inhalative Glucocorticosteroide (ICS) als Dosieraerosol oder inspirationsgetriggertes System: Evidenzgrad A

ICS sind sehr gut verträglich und wirken am stärksten entzündungshemmend. Daher sind sie die entscheidende Säule der antiasthmatischen Therapie.

ICS zeigen ihre Wirkung erst nach 1 Woche und sind daher keine Medikamente zur Behandlung akuter Asthmaanfälle. Im akuten Asthmaanfall werden CS stets parenteral angewandt (in Kombination mit Bronchodilatoren).

Bei der Mehrzahl der Patienten, die temporär orale CS benötigen, gelingt der Ersatz durch ICS.

Äquivalenzdosen der ICS in µg (1 mg = 1000 µg) für Erwachsene (Tagesdosen):

Medikament	Niedrige Dosis	Mittlere Dosis	Hohe Dosis
Beclometason (CFC)	200 - 500	500 - 1.000	> 1.000
Beclometason (HFA)	100 - 200	200 - 400	> 400
Budesonid (DPI)	200 - 400	400 - 800	> 800*)
Ciclesonid (HFA, Alvesco®)	80	160 - 320	> 320
Fluticason Propionat (DPI+HFA)	100 - 250	250 - 500	> 500
Fluticason Fuoprat (DPI)	100	-	> 200
Fluticason (HFA, Flutide®)	100	100 - 200	> 200
Mometason (Asmanex®)	110 - 220	220 - 440	> 440

*) In Deutschland gilt eine Budesonid-Äquivalentdosis ab 1.600 µg als Hochdosis.

CFC: Chlorofluorocarbon-Spray (zum Vergleich aufgeführt)

HFA: Hydrofluoroalkan-Spray DPI: Trockenpulverinhalat

Beclometason, Mometason und Ciclesonid sind Prodrugs, die zur vollen Wirkung enzymatisch aktiviert werden.

NW: Candidabefall der Mundhöhle, selten Heiserkeit. Systemische NW sind bei Tagesdosen < 1 mg unwahrscheinlich. Bei längerfristigen Dosen > 1 mg/d bei Erwachsenen muss mit systemischen NW gerechnet werden: Suppression der Nebennierenrinde, Osteoporose, Kataraktbildung; bei Kindern Wachstumsverzögerung schon bei Dosen > 0,5 mg/d.

Merke: Die Folgen eines unzureichend behandelten Asthmas sind wesentlich ernster als die Nebenwirkungen inhalativer Steroide (z.B. ist dann auch die Wachstumsverspätung stärker als unter ICS). Das gilt auch für Schwangere.

KI: Lungen-Tbc, Mykosen, bakterielle Atemwegsinfekte

Regeln zur inhalativen Anwendung:

- Bei gleicher Gesamtdosis ist die 2 x tägliche Gabe genauso wirksam wie die 4 x tägliche Inhalation.
 - Die Verwendung von Inhalationshilfen (Spacern) verbessert die intrabronchiale Deposition von Medikamenten aus Dosieraerosolen.
 - Nur maximal 30 % der Wirkstoffmenge des Dosieraerosols gelangen in die Atemwege, der Rest lagert sich im Oropharynx ab. Pilzbesiedlung des Oropharynx kann durch Applikation des Sprays vor den Mahlzeiten und durch anschließende Mundspülung meist vermieden werden.
 - Die Therapie mit ICS ist keine intermittierende, sondern stets eine konsequente längerfristige Basistherapie.
 - Bei vorhandener Spastik zeitlich gestaffelt zuerst Beta2-Adrenergika anwenden und nach einsetzender Bronchospasmyse ICS anwenden.
 - Kombinationspräparate aus ICS + LABA können die Compliance verbessern.
- Systemische Anwendung: Evidenzgrad A
- NW: Bei systemischer Therapie sind NW auch bereits unterhalb der Cushing-Schwelle von 7,5 mg Prednisolon (-äquivalent) täglich zu beachten (siehe Kap. Glukokortikosteroide)

Indikationen für eine befristete orale Steroidtherapie (OCS):

- Zunahme der Asthmabeschwerden trotz optimaler Dosierung von Bronchodilatoren und inhalativen Steroiden.
- Steigende Anwendung von Bronchodilatoren durch den Patienten
- Abfall der Peak Flow-Werte < 50 % des individuellen Bestwertes
- Nächtliche Asthmaanfälle trotz optimaler Therapie
- Akuter, bedrohlicher Anfall (Status asthmaticus).
- Stufe V der Dauertherapie, hier nur dann, wenn individualisierte Therapie (z.B. anti-IgE) nicht möglich oder indiziert ist. OCS kommen also nur in Frage, wenn sich durch hochdosierte ICS + LABA das Asthma immer noch nicht kontrollieren lässt

Dos. der OCS: Initial je nach Schwere 25 - 50 mg/d Prednisolon. Nach klinischer Besserung langsame stufenweise Reduktion bei Therapiedauer > 14 Tage, bei ≤ 14 Tage sofortiges Absetzen sinnvoll.

Indikation für eine intravenöse CS-Therapie:

Beim Status asthmaticus sind CS i.v. unverzichtbar!

Dos: Initial ca. 100 mg Prednisolon i.v., bei nachlassender Obstruktion 50 mg alle 4 h. Bei klinischer Besserung weitere Dosisreduktion und Übergang auf orale Behandlung. Unter Berücksichtigung der Klinik des Patienten tägliche Dosisreduktion um 5 mg. In der Regel gibt man die Gesamttagesdosis morgens. Bei nächtlichen Asthmaanfällen gibt man 1/3 der Tagesdosis gegen 15 Uhr. Bei Bedarf kann man das CS auf 3 Tagesdosen aufteilen (z.B. 7, 15 und 23 Uhr). Bei Unterschreiten von 20 mg Prednisolon/d werden inhalative CS hinzugefügt, bei Unterschreiten von 10 mg Prednisolon/d versucht man den Wechsel von oralen auf inhalative CS.

B) Bronchodilatoren:

Die Bronchialmuskulatur besitzt 4 Arten von Rezeptoren: Nur eine Stimulation der Beta2-Rezeptoren kann zu einer Bronchodilatation führen, während eine Stimulation der übrigen Rezeptoren (Alpharezeptoren - histaminerge Rezeptoren - cholinerge Rezeptoren) eine Bronchokonstriktion bewirkt. Bronchodilatation auch durch Blockade der cholinergen Muskarin- (M1- und M3-)Rezeptoren.

Der Kontraktionszustand der Bronchialmuskulatur hängt ab vom Verhältnis cAMP/cGMP (zyklisches Adenosinmonophosphat/zyklisches Guanosinmonophosphat). Je größer der Quotient, umso schlaffer die Bronchialmuskulatur. β_2 -Sympathomimetika (Stimulantien der Adenylatzyklase) vergrößern diesen Quotienten.

Methode der Wahl ist die inhalative Anwendung (respirable Teilchengröße 1 - 6 μm), da die Wirkung innerhalb einer Minute eintritt. Volumenansatzstücke (Spacer) sorgen bei Dosieraerosol-Geräten für eine optimale Substanzverteilung. Trockenpulver-Geräte mit einatmungsgesteuerten Ventilen erleichtern die Synchronisation von Dosisfreigabe und Einatmung.

Bei inhalativer Anwendung benötigt man nur 10 % der Dosis der Oralpräparate!

1. **Beta2-Sympathomimetika (Beta2-Adrenergika, Beta2-Agonisten):** Evidenzgrad A
Wi.: Vorwiegend an den mit β_2 -Rezeptoren ausgestatteten Bronchien; kardiale Wirkungen treten in den Hintergrund (der Herzmuskel besitzt vorwiegend β_1 -Rezeptoren). Beta2-Sympathomimetika sind die am stärksten wirksamen Bronchodilatoren!

- **SABA** (short acting beta2-agonists) sind auch rasch wirksame Beta2-Sympathomimetika (rapid acting beta2-agonists = RABA):

Wirkdauer 4 - 6 h

Ind: Soforttherapie des Asthmaanfalles oder Prophylaxe des Anstrengungsasthmas

- Fenoterol (Berotec®)
- Reproterol (Aarane®, Allergospasmin® = Kombinationspräparate mit Cromoglicinsäure, ein lokal wirksames schwaches Antiallergikum)
- Salbutamol (Generika)
- Terbutalin (Aerodur® Turbohaler®)

- **LABA** (long acting beta2 agonists) = Lang wirksame Beta2-Sympathomimetika:

Ind: Einsatz ab Stufe III des Stufenschemas; auch Prophylaxe nächtlicher Asthmaanfälle.

Keine Monotherapeutika! Nur Anwendung in Kombination mit ICS ab Stufe III der Asthmatherapie!

Salmeterol hat einen langsamen Wirkungseintritt und eignet sich daher nicht für die Soforttherapie. Formoterol hat einen schnelleren Wirkungseintritt und kann daher auch zur raschen Symptomkontrolle eingesetzt werden.

- Formoterol
- Salmeterol ⌚ Wirkdauer bis 12 h

Kombinationspräparate ICS + LABA: Salmeterol + Fluticason (z.B. Viani®), Formoterol + Budesonid (z.B. Symbicort®); Formoterol + Beclometason (z.B. Foster®, Inuvair®), Formoterol + Fluticason (Flutiform®), Vilanterol + Fluticason (Relvar® Ellipta®)

NW: • Kardial: Tachykardie und Herzklopfen, ventrikuläre Rhythmusstörungen, Blutdrucksteigerung, Auslösung einer Angina pectoris bei KHK.

- Tremor, Unruhe, Schlafstörungen
- Evtl. Hypokaliämie bei höheren Dosen

In der SMART-Studie fanden sich unter lang wirksamen Betamimetika mehr Todesfälle als bei alleiniger Therapie mit inhalativen Steroiden. LABA sind erst ab Stufe III indiziert. Bei leichtem Asthma (St. I, II) wird nur eine symptomorientierte Gabe kurz wirkender Beta2-Adrenergika empfohlen

KI: KHK, hypertrophische obstruktive Kardiomyopathie, Tachyarrhythmie, Hyperthyreose u.a.

Dos:

- Rasch wirksame Beta2-Adrenergika werden zur Initialtherapie des Asthmaanfalls auf allen Therapiestufen eingesetzt. Dabei werden 2 - 4 Hübe eines rasch wirksamen Beta2-Adrenergikums gegeben, bei Bedarf nach 10 - 15 Min. wiederholen. Tageshöchst Dosen beachten.
- Lang wirksame Beta2-Adrenergika: 2 x 1 - 2 Hübe/d
Lang wirkende Beta2-Adrenergika wirken auch gut bei nächtlichen Asthmabeschwerden.

Merke: Warnsymptome einer Verschlechterung sind: Absinken des Peak-Flow-Wertes > 20 % vom individuellen Bestwert, schlechtere Belastbarkeit, Auftreten nächtlicher Asthmabeschwerden, fehlende Besserung auf 2 Hübe eines kurz wirkenden Betamimetikums → Therapieplan überprüfen und höher stufen!

2. **Long acting muscarinic antagonist" (= LAMA) = Anticholinergika:** Tiotropiumbromid (Spiriva®)
Ind: Falls ICS und LABA nicht ausreichen bei Patienten ≥ 12 J. mit Exazerbation in der Anamnese

3. **Theophyllin/-derivate (Methylxanthine):**

Wi.: Bronchospasmolyse, Mastzellprotektion, zentrale Atemstimulation und Stimulation der Atemmuskulatur, positiv inotroper und chronotroper Effekt auf das Herz.

Ind: Das deutsche Stufenschema nennt Theophyllin nur in begründeten Einzelfällen in Stufe IV als Reserveoption, da unter Theophyllin das kardiovaskuläre Mortalitätsrisiko erhöht ist.

WW: Die Theophyllin-Clearance bzw. die Plasmahalbwertszeiten zeigen starke individuelle Schwankungen. 90 % des verabreichten Theophyllins werden primär durch die Leber verstoffwechselt. Das arzneimittelabbauende Enzymsystem Cytochrom P 450 wird durch verschiedene Faktoren beeinflusst → verlängerte Eliminationshalbwertzeit bei Patienten > 60 J., fieberhaften Infekten, Leberschädigung, Rechtssherzinsuffizienz (Cor pulmonale!) sowie nach Einnahme bestimmter Medikamente (z.B. Cimetidin, Makrolid-Antibiotika, Chinolone, Allopurinol). In diesen Situationen ist eine Dosisreduktion angezeigt. Auch Koffein wirkt bronchodilatatorisch und verstärkt Wirkung und NW von Theophyllin.

Konsequenz: Wegen sehr unterschiedlicher individueller Clearance, die außerdem durch Einnahme anderer Medikamente verändert werden kann, sollte die Therapie durch Plasmaspiegelbestimmungen kontrolliert werden, insbesondere bei den genannten Situationen (z.B. Drugmonitoring mittels Teststreifen)!

NW: • Zentralnervös: Unruhe, Schlafstörungen, Kopfschmerzen, Muskelzittern, Hyperventilation

- Gastrointestinal: Sodbrennen, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall
- Kardial: Tachykardie, Extrasystolie, tachykarde Rhythmusstörungen
- Andere NW: Hypokaliämie, allergische Reaktionen bei i.v.-Applikation von Ethylendiaminhaltigen Präparaten

KI: Frischer Herzinfarkt, Tachyarrhythmie, hypertrophische obstruktive Kardiomyopathie u.a.

Theophylline haben eine geringe therapeutische Breite. Der therapeutische Bereich liegt zwischen 5 - 15 mg/l (Plasmaspiegel). Bei höheren Spiegel nehmen Häufigkeit und Schwere von NW zu (tachykarde Herzrhythmusstörungen, evtl. Krampfanfälle, Todesfälle).

Anw: • Oral werden in der Regel Retardtabletten gegeben.

- Dos: Dosierung einschleichend, Tagesdosis 400 - 800 mg in 2 Dosen unter Kontrolle des Plasmaspiegels
- Intravenös (nur im Krankenhaus, nicht im ambulanten Notfalldienst): Dosis s.u.

C) **Leukotrien-Rezeptor-Antagonisten (= LTRA) = Antileukotriene:**

LTRA sind nach den ICS die zweitbesten Entzündungshemmer. Nicht alle Patienten profitieren von Leukotrienantagonisten. Die MONICA-Studie hat auch langfristig noch Verbesserung unter LTRA gezeigt.

Montelukast (Singulair®)

Ind: Nur prophylaktische Anwendung als begründete Alternative ab Stufe II; ferner beim Analgetikaasthma; nicht geeignet zur Therapie des akuten Asthmaanfalls.

KI: Schwangerschaft, Stillzeit, allergische Reaktion u.a.

Dos: 10 mg/d oral zur Nacht

Wi.: Blockierung von Entzündungsmediatoren

NW: Kopfschmerzen, Abdominalbeschwerden, sehr selten andere NW (→ Herstellerangaben)

D) Monoklonale Antikörper:

- Omalizumab (Xolair®)

Ind: Therapierefraktäres allergisches Asthma bronchiale - hohe Therapiekosten

Wi.: Monoklonaler anti-IgE-Ak, der s.c. angewendet wird.

NW: z.B. Überempfindlichkeitsreaktionen bis Anaphylaxie; Kopfschmerzen u.a.

KI zu beachten (siehe Herstellerangaben)

Dos: Alle 4 Wochen eine Dosis s.c. (Dosis errechnet sich aus dem prätherapeutischen IgE-Wert und dem KG.)

- Mepolizumab (Nucala®) und Reslizumab (Cinqaero®); Benralizumab (Fasenra®)

Wi.: Monoklonale Ak gegen Interleukin 5 (anti-IL-5-Ak)

Ind: Therapierefraktäres eosinophiles Asthma bronchiale (≥ 300 Eosinophile/ μ l Blut) - Einzelheiten: Siehe Herstellerangaben

E) Bronchiale Thermoplastie (kontrollierte endoskopische Wärmeapplikation auf die glatte Muskulatur der Bronchien): Ultima Ratio-Therapie in Zentren; Langzeitdaten fehlen.

F) Weitere Therapiemaßnahmen:

■ Antibiotikagabe bei Atemwegsinfekten:

Auswahl des Antibiotikums: Siehe Kap. COPD

Durch eine erfolgreiche Infektbehandlung werden die Betarezeptoren der Bronchien wieder ansprechbar auf die Gabe von Bronchodilatoren!

■ Ein Nutzen von Sekretolytika ist nicht belegt.

Merke:

• Das beste Sekretolytikum ist die reichliche Flüssigkeitszufuhr unter Vermeidung einer Überwässerung.

• Anfeuchten der Atemluft erleichtert das Abhusten, dazu genügt Wasser, evtl. mit einem Zusatz von Kochsalz.

■ Antitussiva, z.B. Codein, sind nicht indiziert (außer bei nächtlichem Reizhusten mit Schlafstörung).

■ Evtl. Unterstützung des Abhustens von Schleim durch eine Vibrationspfeife (z.B. VRP1-Desitin®)

■ Atemschulung: Vermeiden von Pressatmen und Hyperventilation, Atmung mit gespitzten Lippen (= vorgeschalteter Atemwiderstand = "Lippenbremse") → Verhinderung eines expiratorischen Kollapses der Bronchien; Erlernen eines produktiven Abhustens, Förderung der Expektoration durch Klopfmassage u.a.

■ Therapie eines evtl. gastroösophagealen Refluxes; Rauchverbot

■ Psychosomatische Therapie und geeignete Klimabehandlung können hilfreich sein.

Therapie des schweren Asthmaanfalls:

■ Intensivstation: Überwachung von Herz-/Kreislauf und Lungenfunktion, Wasser- und Elektrolythaushalt

■ Sitzende Lagerung!

■ Sedierung: Beruhigende Einflussnahme auf den Patienten durch Arzt bzw. Pflegeperson. Sedativa, Anxiolytika und Morphin nur in Intubationsbereitschaft. Bei beginnender CO₂-Retention sowie unter ambulanten Bedingungen sind sie absolut kontraindiziert.

■ Sauerstoffgabe: Unter Berücksichtigung von Pulsoxymetrie (Ziel-Sättigung 93 -95 %)/Blutgasanalyse bedarfsgerechte O₂-Zufuhr per Nasensonde. Dabei auf Zeichen der Atemdepression achten und bei Bedarf assistierte/kontrollierte Beatmung einleiten.

■ Glukokortikosteroide i.v. sind unverzichtbar!

Dos: 50 - 100 mg Prednisolon (-äquivalent) alle 4 - 6 h i.v.

■ Bronchospasmolytika:

- Rasch wirksame Beta2-Sympathomimetika sind die wirksamsten Bronchodilatoren. Initiale Dosierung: 3 Hübe alle 30 Min., danach Dosisintervall verlängern auf 2 - 4 h.

Beachte: Bei vorausgegangener Überdosierung von Betaadrenergika durch den Patienten ist die weitere Anwendung von Betaadrenergika nicht ungefährlich (tachykarde Rhythmusstörungen, Hypokaliämie u.a.).

Parenterale Therapie mit Betaadrenergika nur bei herzgesunden Patienten und bei Herzfrequenz < 130/min, Reproterol (z.B. Bronchospasmin®) 1 Amp. = 1 ml = 90 μ g langsam i.v., weitere Zufuhr per infusionem (siehe Herstellerangaben).

- Ipratropiumbromid (4 Hübe à 20 µg alle 30 - 60 Min.) bei unzureichender Wirksamkeit der SABA zusätzlich einsetzen.
- Theophyllin: Im ambulanten Notfalldienst wird es von der Deutschen Atemwegsliga wegen potenzieller NW nicht empfohlen. In der Klinik wird Theophyllin als Reservemittel evtl. eingesetzt, wenn Beta2-Sympathikomimetika nicht vertragen werden.
Dos. (wenn Patienten mit Theophyllin nicht vorbehandelt ist): Initial 3 - 5 mg/kg KG als Kurzinfusion i.v., Erhaltungsdosis 0,5 - 0,7 mg/kg KG/h. Bei vorausgegangener Theophyllintherapie erst Serumkonzentration bestimmen, dann Dosisanpassung (**Cave**: Intoxikation).
- Evtl. Magnesiumsulfat (2.000 mg in 50 ml NaCl 0,9 % langsam per infusionem)

- Ausreichende parenterale Flüssigkeitszufuhr
- Bei Verdacht auf Infektasthma Gabe eines Antibiotikums (siehe Kap. COPD)
- Falls unter den genannten Therapiemaßnahmen keine Verbesserung eintreten sollte, ist vor Indikationsstellung zur invasiven Beatmung unbedingt ein Versuch mit nicht-invasiver Beatmung durchzuführen, da darunter die Komplikationsrate und auch die Mortalität deutlich niedriger sind als unter invasiver Beatmung. Muskuläre Erschöpfung des Zwerchfells mit paradoxer inspiratorischer Einziehung der Bauchwand sowie zunehmende Bewusstseinsstörungen sind Indikationen zur invasiven Beatmung.
- Prophylaxe eines Stressulkus mit H₂-Blockern oder PPI

Cave im Asthmaanfall:

Antitussiva, Betablocker (auch als Augentropfen!), ASS/NSAR (PAR!), Sedativa (Atemdepression!), Parasympathomimetika (Pilocarpin, Carbachol u.a.), Subklaviakatheter (erhöhte Pneumothoraxgefahr!). Digitalis möglichst vermeiden und Blutspiegelkontrolle (Gefahr von Rhythmusstörungen durch Hypoxämie und Katecholamine). Im schweren akuten Asthmaanfall keine Pulverinhalatoren einsetzen.

Merke: Jeden Asthmaanfall ernst nehmen und im Notfalldienst in die Klinik bringen (mit Notarztbegleitung)! Patienten intensivmedizinisch überwachen! Keine voreiligen aggressiven Therapiemaßnahmen (Intubation und Beatmung) vor Ausschöpfung aller sonstigen Möglichkeiten.

Bei Nichtansprechen auf die Therapie müssen folgende mögliche Ursachen ausgeschlossen werden:

- Mangelhafte Therapietreue
- Falsche Inhalationstechnik
- Andere Erkrankungen: COPD? Zentrale Atemwegsstenose? EGPA (Churg-Strauss-Syndrom)? Vocal cord dysfunction? Angstzustände? Rezidivierende Lungenembolien? u.a.
- Anhaltende Exposition gegenüber Schadstoffen und Allergenen
- Gabe von ASS/NSAR bei ASS-/NSAR-Intoleranz
- Behandlung mit Betablockern u.a. Medikamenten, die ein Asthma verschlimmern/auslösen können.

Prophylaxe des Asthma bronchiale

1. Reizabschirmung des hyperreaktiven Bronchialsystems:

- Allergenkarenz (bei saisonaler Pollenallergie Urlaubswahl nach Pollensaison)
- Rauchen einstellen
- Meiden von Kaltluft, Nebel, Staub, (beruflichen) inhalativen Schadstoffen
- Infektprophylaxe
- Aktive Immunisierung gegen Pneumokokken und Influenzavirus
- Vermeiden übertriebener körperlicher Anstrengungen (Gefahr eines Anstrengungsasthmas)
- Therapie eines evtl. gastroösophagealen Refluxes

Karenzmaßnahmen bei Allergie gegen Hausstaubmilben:

- Keine Haustiere, Zimmerpflanzen, Teppiche, Polstermöbel u.a. Staubfänger
- Kunstfaserfüllung der Betten und Zwischenbezüge (Covers), die milbendicht sind, aber Wasserdampf durchlassen für Matratzen, Deckbetten und Kopfkissen
- Nachts Schlafanzug tragen (Vermeidung von Epithelabschilferung ins Bett)
- Relative Luftfeuchtigkeit und Raumtemperatur niedrig halten
- Tägliches Staubsaugen mit Feinstaubfilter, häufiger Wechsel der Bettwäsche
- Staubuntersuchung auf Milbenexkremete (Acarex®-Test) und evtl. Wohnungssanierung mit Akariziden (z.B. Acarosan®-Schaum und -Puder)
- Urlaub im Hochgebirge oder Wüstenklima

2. Ca. 50 % aller kindlichen Asthmaerkrankungen sind vermeidbar durch Atopieprävention bei Säuglingen: Möglichst 4 Monate ausschließlich Stillen, Verzicht auf Haustiere und Passivrauchexposition (siehe auch Kap. Nahrungsmittelallergie)

3. Bei Pollenallergie Beachtung einer häufigen Kreuzallergie, z.B. zwischen Birkenpollen und rohem Kernobst (bes. Apfel) und Karotten; zwischen Beifuß und Sellerie/Gewürzen (Sellerie-Beifuß-Gewürzsyndrom)

4. Keine Anwendung potenziell anfallsauslösender Medikamente, z.B.
 - Acetylsalicylsäure, NSAR (bei V.a. PAR): Chronische Sinusitis, Polyposis nasi, frühere Intoleranzreaktion)
 - Betarezeptorenblocker
5. Bei lebensgefährlichen Allergien (z.B. Insektengift-Allergikern) Notfallset verschreiben + Schulung zur Erstbehandlung durch Patienten/Angehörige.
6. Behandlung einer begleitenden chronischen Rhinosinusitis
7. Spezifische Immuntherapie (subkutan: SCIT, sublingual: SLIT) = allergenspezifische Immuntherapie
Syn: Hyposensibilisierung
Ind.: Patienten < 55 J., Beschwerdedauer nicht > 5 J. Möglichst monovalente Allergie.
Prinzip: Hyposensibilisierung im asthmafremen Intervall. Durch subkutane oder sublinguale Zufuhr in subklinisch kleinen Dosen, die im Verlaufe der Therapie gesteigert werden, soll eine Toleranz gegenüber dem betreffenden Allergen erreicht werden.
Dauer der Hyposensibilisierung: Mind. 3 Jahre.
NW: In 5 - 15 % leichte Lokalsymptome an der Injektionsstelle, Bronchospasmus, selten anaphylaktische Reaktionen; Spätreaktionen nach 4 - 8 h sind möglich → Patient sollte mind. ½ Stunde (besser 2 Stunden) in der Praxis des Arztes bleiben und auf mögliche Spätreaktionen (Bronchospasmus) und ihre Selbstbehandlung hingewiesen werden.
KI: Unkontrolliertes Asthma, Infektionen, asthmatische Beschwerden, konsumierende Erkrankungen, Therapie mit Betablockern (Verminderung der Wirksamkeit einer Adrenalintherapie bei anaphylaktischen Reaktionen); Erkrankungen, bei denen eine evtl. notwendige Schocktherapie mit Adrenalin den Patienten zusätzlich gefährdet (z.B. KHK), Immunerkrankungen, Gravidität u.a.
Erfolgsrate: Altersabhängig bis 70 % (jüngere Patienten günstiger als ältere, monovalente Allergie günstiger als polyvalente Allergie)
Am.: Die Erfolgsraten der allergenspezifischen sublingualen Immuntherapie (SLIT) werden unterschiedlich beurteilt.
8. Bei Adipositas Gewichtsreduktion
9. Rehabilitation/Anschlussheilbehandlung bei unzureichend kontrolliertem Asthma oder Exazerbation prüfen.
10. Evtl. psychotherapeutische Begleitung

Prg: Asthma bei Kindern: Beschwerdefreiheit im späteren Lebensverlauf in > 50 % d.F.
Asthma bei Erwachsenen: Beschwerdefreiheit in ca. 20 %, Besserung in ca. 40 % d.F.
Eine konsequente, längerfristige Therapie mit inhalativen Glukokortikoiden kann die Prognose entscheidend verbessern! Deutschland zählt z.Zt. noch zu den Ländern mit der höchsten Mortalitätsrate bei Asthma bronchiale (nach England, Australien und Neuseeland).

PNEUMONIEN

 [J18.9]

Internet-Infos: www.capnetz.de (Kompetenznetz Ambulant Erworbene Pneumonie), S3-Leitlinie CAP 2016

Def: Akute oder chronische Entzündung der Lunge, die Alveolarraum und/oder Interstitium betrifft.

Ep.: Häufigste zum Tode führende Infektionskrankheit in den Industrieländern. Pneumonien stehen weltweit in der Todesursachenstatistik auf Platz 4. CAP in Deutschland ca. 500.000 Fälle/Jahr bei einer Hospitalisierungsrate bis 50 %.

Einteilungsprinzipien

A. Pathologisch-anatomisch: Geringer Aussagewert für Diagnostik und Therapie

1. Nach der Lokalisation der Pneumonie:
 - Alveoläre Pneumonien (oft bakterielle Infektionen)
 - Interstitielle Pneumonien (oft Virusinfektionen)
2. Nach der Ausdehnung der Pneumonie:
 - Lobäre (Lappen-) Pneumonien
 - Lobuläre (Herd-) Pneumonien

B. Ätiologische Einteilung:

1. Infektionen: Viren, Bakterien, Pilze, Parasiten
2. Physikalische Noxen (Strahlen, Fremdkörper in den Bronchien)
3. Chemische Noxen (z.B. Reizgase, Aspiration von Magensaft oder Öl → Lipidpneumonie)
4. Kreislaufstörungen (z.B. Infarktpneumonie, Stauungspneumonie [J18.2])

C. Klinische Einteilungen:

1. Unter Berücksichtigung von Vorerkrankungen:
 - Primäre Pneumonien: Auftreten einer Pneumonie ohne kardiopulmonale Vorerkrankung
 - Sekundäre Pneumonien: Folge einer anderen pulmonalen oder kardialen Erkrankung, z.B.