

Inhaltsverzeichnis

1 Definition, Einteilung und begriffliche Abgrenzung des Asthma bronchiale ... 2

Claus Kroegel

Definitionen des Asthma bronchiale ... 2

Einteilung und begriffliche Abgrenzung ... 3

Extrinsisches Asthma bronchiale ... 4

Intrinsisches Asthma bronchiale ... 5

Anstrengungsinduziertes Asthma ... 6

Analgetikainduziertes Asthma ... 6

Nokturnales Asthma ... 7

Variant- oder Husten-Asthma ... 7

Brittle-Asthma („katastrophales Asthma“) ... 7

Berufsbedingtes Asthma ... 8

Asthmoide Emphysembronchitis ... 8

Differenzialdiagnostische Abgrenzung ... 9

Fazit ... 12

Literatur ... 13

2 Epidemiologie und Ursachen allergischer Erkrankungen ... 15

Claus Kroegel

Prävalenz allergischer Erkrankungen ... 15

Prävalenz des allergischen Asthmas ... 17

Asthma-bedingte Klinikaufenthalte ... 18

Asthma-assoziierte Mortalität ... 19

Ursachen der Prävalenzzunahme ... 20

Genetische Faktoren ... 21

Umweltverschmutzung ... 21

Länder und Wohnstandort ... 24

Allergenbelastung ... 24

Ernährungsgewohnheiten ... 25

Bedeutung der Lebensgewohnheiten ... 25

Immunologische Folgen ... 26

Frühkindliche Infektionen ... 26

Bedeutung der Fetalperiode ... 28

Fazit ... 29

Literatur ... 30

XIV Inhaltsverzeichnis

3 Pathogenetische Grundlagen des Asthma bronchiale	... 33
Claus Kroegel, Martin Förster	
<i>Definition der asthmatischen Entzündung</i>	... 34
<i>Zellen der asthmatischen Entzündung</i>	... 35
Initiierende Zellen	... 36
Dendritische Zellen (allergenpräsentierende Zellen)	... 37
α/β -T-Lymphozyten	... 37
Modulierende Zellen	... 39
γ/δ -T-Lymphozyten	... 39
Effektorzellen	... 39
Mastzellen und basophile Granulozyten	... 39
Eosinophile Granulozyten	... 41
Thrombozyten	... 44
Effektorzielzellen (Strukturzellen)	... 44
Respiratorische (bronchiale) Epithelzellen	... 44
Bronchiale Myofibroblasten	... 46
Glatte Muskelzellen	... 46
<i>Mediatoren der allergischen Entzündung</i>	... 47
Primär regulatorische Mediatoren	... 48
Zytokine	... 48
Primäre Effektormediatoren	... 49
Chemokine	... 49
Immunglobulin E	... 50
Immunglobulin A	... 51
Tryptase	... 51
Histamin	... 52
Leukotriene	... 52
Prostanoide	... 53
Plättchenaktivierender Faktor (PAF)	... 54
Proteine	... 55
Metalloproteinase und endogene Gewebeinhibitoren	... 55
Sauerstoffspezies (Sauerstoffradikale)	... 56
Sekundäre Effektormediatoren	... 57
Neuropeptide	... 57
Endotheline	... 58
Stickstoffmonoxid (NO)	... 58
Neutrale Endopeptidase	... 59
Transkriptionsfaktoren	... 59
Extrazelluläre Matrixproteine	... 60
<i>Initiierung und Verlauf der asthmatischen Immunreaktion</i>	... 61
Initiierende Prozesse	... 61
Entzündliche Effektorprozesse in der Bronchialwand	... 63
<i>Beziehung zwischen Atemwegsentzündung und Klinik</i>	... 66

Unmittelbare Konsequenzen der asthmatischen Atemwegsentzündung ... 66
Langfristige Konsequenzen der asthmatischen Atemwegsentzündung ... 68
Fazit ... 70
Literatur ... 71

4 Diagnostik des Asthma bronchiale ... 76

Rolf Merget, Gerhard Schultze-Werninghaus

<i>Anamnese</i> ... 76
<i>Körperlicher Untersuchungsbefund</i> ... 77
<i>Radiologische Untersuchungen</i> ... 78
<i>Laboruntersuchungen</i> ... 78
<i>Allergiediagnostik</i> ... 79
<i>Lungenfunktionsdiagnostik</i> ... 81
<i>Bronchiale Provokationstests</i> ... 82
<i>Unspezifischer Provokationstest</i> ... 82
<i>Spezifischer Provokationstest</i> ... 84
Literatur ... 91

5 Grundlagen und Pharmakologie der antiinflammatorischen Behandlung mit inhalativen und oralen Kortikosteroiden ... 94

Claus Kroegel

<i>Molekularer Wirkmechanismus</i> ... 94
<i>Genomische Mechanismen</i> ... 95
<i>Nicht genomische Mechanismen</i> ... 98
Rezeptorermittelte Mechanismen ... 98
Physikochemische Mechanismen ... 98
<i>Zielgene der Kortikosteroide</i> ... 98
<i>Wirkungen auf Entzündungs- und Strukturzellen</i> ... 99
<i>Wirkungen auf Gewebe</i> ... 100
<i>Klinische Wirksamkeit</i> ... 101
<i>Atemwegsobstruktion</i> ... 102
<i>Bronchiale Hyperreagibilität</i> ... 102
<i>Toleranz gegenüber β_2-Sympathomimetika</i> ... 102
<i>Lungenfunktion</i> ... 103
Epithelintegrität ... 103
Atemwegsremodelling ... 104
<i>Kortikosteroide und Leukotriens-Synthese</i> ... 104
<i>Indikationen für eine Kortikosteroidbehandlung</i> ... 105
<i>Kindliches Asthma bronchiale</i> ... 106
<i>Pharmakokinetik und Dosierung</i> ... 107

XVI Inhaltsverzeichnis

<i>Darreichungsformen</i> ... 109
Systemische Glukokortikoide ... 109
Inhalative Glukokortikoide ... 110
Obsolete Darreichungsformen ... 111
<i>Unerwünschte Wirkungen</i> ... 111
Systemische Nebenwirkungen ... 112
Lokale Nebenwirkungen ... 115
<i>Kortikosteroidresistenz</i> ... 115
<i>Kortikosteroidtherapie in der Schwangerschaft</i> ... 117
<i>Diagnostik unter Kortikosteroidtherapie</i> ... 117
<i>Fazit</i> ... 118
Literatur ... 118

6 Biochemie, Pharmakologie und Immunologie der Leukotriene ... 121

Claus Kroegel, Wolfgang König

<i>Nomenklatur</i> ... 121
<i>Biosynthese der Leukotriene</i> ... 122
<i>Leukotriene synthetisierende Zellen</i> ... 126
<i>Abbau und Metabolisierung von Leukotrienen</i> ... 127
<i>Stimuli der Leukotriensynthese</i> ... 129
<i>Leukotrien-Rezeptoren</i> ... 129
BLT-Rezeptoren ... 129
CysLT-Rezeptoren ... 130
CysLT ₁ -Rezeptor ... 130
CysLT ₂ -Rezeptoren ... 131
<i>Pharmakologie der Leukotriene</i> ... 131
<i>Bronchokonstriktion</i> ... 131
Steigerung der vaskulären Permeabilität ... 132
Mukussekretion ... 132
Einfluss auf die mukoziliäre Clearance ... 133
Proliferation der Atemwegsmuskulatur ... 133
Interaktionen mit Nerven ... 134
Bronchiale Zellinfiltration und bronchiale Hyperreagibilität ... 134
Bronchiale Infiltration durch eosinophile Granulozyten ... 135
Aktivierung von Lymphozyten ... 136
<i>Synthese von Leukotrienen beim Asthma bronchiale</i> ... 136
<i>Fazit</i> ... 136
Literatur ... 137

7 Medikamenteninduziertes Churg-Strauss-Syndrom ... 139
Claus Kroegel

<i>Formen des Churg-Strauss-Syndroms</i> ... 139
Klassische Verlaufsform ... 140
Atypisches Churg-Strauss-Syndrom („Forme Fruste“) ... 143
<i>Diagnostik</i> ... 143
<i>Differenzialdiagnostik</i> ... 144
<i>Therapie</i> ... 145
<i>Leukotrienhemmer-assoziiertes Churg-Strauss-Syndrom</i> ... 146
Zafirlukast ... 146
Pranlukast ... 149
Montelukast ... 149
<i>Mit anderen Medikamenten assoziiertes Churg-Strauss-Syndrom</i> ... 150
Salmeterol ... 150
Cromoglycinsäure (DNCG) ... 151
Makrolid-Antibiotika ... 152
Östrogene ... 152
Inhalative Kortikosteroide ... 153
<i>Pathogenese des Leukotrienhemmer-assoziierten Churg-Strauss-Syndroms</i> ... 153
<i>Bewertung</i> ... 155
<i>Fazit</i> ... 156
Literatur ... 157

8 Systematik der antiasthmatischen Medikamente ... 160
Claus Kroegel

<i>Systemisch-immunmodulatorisch wirkende antiasthmatische Medikamente</i> ... 160
Systemische Kortikosteroide ... 164
Interferone ... 164
<i>Topisch (peripher) wirkende antiinflammatorische Medikamente</i> ... 165
Inhalative Kortikosteroide ... 166
Dinatriumcromoglycat und Nedocromilnatrium ... 166
H ₁ -Antagonisten (Antihistaminika) ... 166
Anti-IgE-Antikörper (rhuMAb-E25, Omalizumab) ... 167
<i>Bronchodilatorische Medikamente mit antiinflammatorischer und bronchodilatorischer Wirkung</i> ... 168
Theophyllin ... 168
Leukotrien-Rezeptorantagonisten ... 169
<i>Bronchodilatorische Medikamente ohne antiinflammatorische Wirkung</i> ... 169
β ₂ -Sympathomimetika

XVIII Inhaltsverzeichnis

(β_2 -Agonisten) ...	170
Anticholinergika ...	171
<i>Notfallmedikamente</i> ...	171
<i>Fazit</i> ...	173
Literatur ...	173

9 Moderne Behandlung des Asthma bronchiale im Erwachsenenalter ... 177

Claus Kroegel

<i>Einteilung der Behandlungsansätze</i> ...	177
<i>Prävention</i> ...	178
Primäre Prävention ...	179
Sekundäre Prävention (Allergenkarenz) ...	180
<i>Pharmakologische Behandlung</i> ...	181
Dauertherapie des chronischen Asthma bronchiale ...	184
<i>Kausale Therapiemöglichkeiten</i> ...	191
Spezifische Immuntherapie ...	191
<i>Behandlung der akuten Asthmaexazerbation</i> ...	192
<i>Kontrolle und Monitoring der anti-asthmatischen Therapie</i> ...	194
Lungenfunktionsparameter ...	194
Monitoring der entzündlichen Aktivität ...	195
<i>Fazit</i> ...	196
Literatur ...	197

10 Asthma bei Kindern und Jugendlichen ... 199

Karl Paul

<i>Einteilung nach der Krankheitsschwere</i> ...	201
<i>Verlauf und Prognose des kindlichen Asthmas</i> ...	201
<i>Krankheitsmodifizierende Faktoren</i> ...	203
<i>Differenzialdiagnostik des kindlichen Asthma bronchiale</i> ...	204
<i>Pharmakotherapie des Asthma bronchiale im Kindesalter</i> ...	207
Cromone ...	207
Inhalative Kortikosteroide ...	208
Theophyllin ...	208
Anticholinergika ...	209
Leukotrienhemmer ...	209
Antihistaminika ...	210
Kombinationsbehandlung ...	211
<i>Applikationssysteme</i> ...	212
Therapiedurchführung ...	212
<i>Schweres persistierendes Asthma</i> ...	213
<i>Hyposensibilisierung</i> ...	214

<i>Sport</i> ... 215
<i>Fazit</i> ... 215
<i>Literatur</i> ... 216

11 Behandlung des Asthma bronchiale mit Cysteinyl-Leukotrien-Rezeptorantagonisten ... 219

C. F. Ramsay, Neil C. Barnes

<i>Leukotrien-Rezeptorantagonisten bei antigeninduziertem Asthma bronchiale</i> ... 221
<i>Allergeninduziertes Asthma</i> ... 221
<i>Belastungs- oder kaltluftinduziertes Asthma</i> ... 222
<i>Aspirinsensitives Asthma</i> ... 224
<i>Natürliches Asthma</i> ... 226
<i>Anti-entzündlicher Effekt</i> ... 228
Reduktion inhalativer Kortikosteroide unter Leukotrienhemmern ... 231
Leukotrienhemmer versus inhalative Kortikosteroide ... 231
Leukotrienhemmer versus Nedocromil ... 233
Leukotrienhemmer versus β_2 -Mimetika ... 234
<i>Klinischer Einsatz</i> ... 235
Leukotrien-Rezeptorantagonisten als Prophylaxe gegen spezifische Provokationen ... 235
Leukotrien-Rezeptorantagonisten als Dauermedikamente (Controller) ... 235
<i>Fazit</i> ... 237
<i>Literatur</i> ... 237

12 Therapie des aspirininduzierten Asthma bronchiale ... 241

Uwe R. Juergens, Claus Kroegel

<i>Prävalenz</i> ... 242
<i>Klinik</i> ... 242
<i>Pathogenese</i> ... 244
<i>Prävention</i> ... 248
<i>Diagnostik</i> ... 248
<i>Therapie</i> ... 252
Orale Aspirindesensibilisierung ... 252
Moderne Interventionen des Leukotrienstoffwechsels ... 253
<i>Fazit</i> ... 255
<i>Literatur</i> ... 256

XX Inhaltsverzeichnis

13 Pathogenese und Behandlung des anstrengungs-induzierten Asthma bronchiale ... 259

Claus Kroegel

Vorkommen ... 259

Pathogenese ... 260

Hyperämiehypothese ... 260

Osmolaritätshypothese ... 260

Klinik ... 262

Therapie ... 263

Herkömmliche Behandlung ... 263

Therapeutische Bedeutung der Leukotrienhemmer ... 263

Fazit ... 266

Literatur ... 266

14 Behandlung allergischer Erkrankungen mit

Anti-IgE-Antikörpern ... 269

Claus Kroegel

Immunologische Grundlagen ... 269

Allergenerkennung ... 269

Struktur und Synthese des Immunglobulin E ... 270

Regulation der IgE-Synthese ... 271

IgE-Rezeptoren und IgE-Bindung ... 274

Funktion des IgE ... 276

Entwicklung eines nicht-anaphylaktogenen

monoklonalen Antikörpers gegenüber humanem IgE ... 276

Effekt anti-humaner IgE-Antikörper auf die

IgE-Konzentration im Blut ... 278

Einfluss von anti-humanen IgE-Antikörpern

auf die allergische Rhinitis ... 278

Einfluss von anti-humanen IgE-Antikörpern

auf das allergische Asthma ... 280

Asthmamodelle ... 280

Natürliches Asthma ... 281

Einfluss von anti-humanem IgE auf die kutane Reaktivität ... 285

Andere Wirkungen der Langzeitbehandlung mit

anti-humanen IgE-monoklonalen Antikörpern ... 285

Verträglichkeit und Nebenwirkungen ... 286

Indikationen ... 286

Position von Omalizumab innerhalb der etablierten Asthmatherapie ... 287

Fazit ... 289

Literatur ... 289

15 Möglichkeiten eines integrierten Behandlungskonzeptes für allergisches Asthma bronchiale und Rhinitis allergica ... 293
Claus Kroegel

- Gemeinsamkeiten und Unterschiede* ... 293
Behandlungsoptionen ... 294
Sekundäre Prävention ... 295
Antientzündliche Basistherapie ... 295
Symptomatische Therapie ... 296
Fazit ... 300
 Literatur ... 300

16 Grundlagen und Anwendung der mobilen Inhalationstherapie obstruktiver Atemwegserkrankungen ... 303
Claus Kroegel, Heinrich Matthys

- FCKW-haltige Treibgasdosieraerosolgeräte* ... 303
Aufbau und Funktion ... 303
Handhabung ... 305
 MDI ohne Spacer ... 305
 MDI mit Spacer ... 306
Bewertung und Zielgruppen ... 306
FCKW-freie Treibgasdosieraerosolgeräte ... 306
Unterschiede zwischen FCKW- und HFA-haltigen Dosieraerosolen ... 306
Aufbau und Funktion ... 308
Handhabung ... 308
Bewertung und Zielgruppen ... 308
Trockenpulver-Dosieraerosolgeräte ... 308
Aufbau und Funktion ... 308
Handhabung ... 309
Bewertung und Zielgruppen ... 309
Düsenvornebler ... 310
Aufbau und Funktion ... 310
Handhabung ... 310
Bewertung und Zielgruppen ... 310
Ultraschallvernebler ... 311
Aufbau und Funktion ... 311
Handhabung ... 311
Bewertung und Zielgruppen ... 312
Fazit ... 312
 Literatur ... 313

XXII Inhaltsverzeichnis

17 Bedeutung der Compliance für die Behandlung des Asthma bronchiale ... 315

Ulrich H. Cegla

*Bedeutung der Compliance für die Therapie
chronischer Erkrankungen ... 316*

Medikamentenabhängige Compliance ... 317

Patientenabhängige Compliance ... 317

Arztabhängige Compliance ... 319

Nebenwirkungen und Compliance ... 320

Maßnahmen zur Optimierung der Compliance ... 321

 Tailoring ... 321

 Reminders ... 321

 Optimizer ... 322

Leukotrienhemmer und Compliance ... 322

 Fazit ... 324

 Literatur ... 324

Sachverzeichnis ... 327