

# 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 Emphysebronchitis ... 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

*Definition der asthmatischen Entzündung ... 34*

*Zellen der asthmatischen Entzündung ... 35*

Initiierende Zellen ... 36

Dendritische Zellen (allergenpräsentierende Zellen) ... 37

$\alpha/\beta$ -T-Lymphozyten ... 37

Modulierende Zellen ... 39

$\gamma/\delta$ -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

*Mediatoren der allergischen Entzündung ... 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

*Initiierung und Verlauf der asthmatischen Immunreaktion ... 61*

Initiierende Prozesse ... 61

Entzündliche Effektorprozesse in der Bronchialwand ... 63

*Beziehung zwischen Atemwegsentzündung und Klinik ... 66*

Unmittelbare Konsequenzen der asthmatischen Atemwegsentzündung ...	66
Langfristige Konsequenzen der asthmatischen Atemwegsentzündung ...	68
<i>Fazit ...</i>	70
<i>Literatur ...</i>	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
Unspezifischer Provokationstest ...	82
Spezifischer Provokationstest ...	84
<i>Literatur ...</i>	91

#### **5 Grundlagen und Pharmakologie der antiinflammatorischen Behandlung mit Inhalativen und oralen Kortikosteroiden ... 94**

Claus Kroegel

<i>Molekularer Wirkmechanismus ...</i>	94
Genomische Mechanismen ...	95
Nicht genomische Mechanismen ...	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
Atemwegsobstruktion ...	102
Bronchiale Hyperreagibilität ...	102
Toleranz gegenüber $\beta_2$ -Sympathomimetika ...	102
Lungenfunktion ...	103
Epithelintegrität ...	103
Atemwegsremodelling ...	104
Kortikosteroide und Leukotrien-Synthese ...	104
<i>Indikationen für eine Kortikosteroidbehandlung ...</i>	105
Kindliches Asthma bronchiale ...	106
<i>Pharmakokinetik und Dosierung ...</i>	107

## **XVI Inhaltsverzeichnis**

<i>Darreichungsformen</i> ...	109
<i>Systemische Glukokortikoide</i> ...	109
<i>Inhalative Glukokortikoide</i> ...	110
<i>Obsoleete Darreichungsformen</i> ...	111
<i>Unerwünschte Wirkungen</i> ...	111
<i>Systemische Nebenwirkungen</i> ...	112
<i>Lokale Nebenwirkungen</i> ...	115
<i>Kortikosteroidresistenz</i> ...	115
<i>Kortikosteroidtherapie in der Schwangerschaft</i> ...	117
<i>Diagnostik unter Kortikosteroidtherapie</i> ...	117
<i>Fazit</i> ...	118
<i>Literatur</i> ...	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
<i>BLT-Rezeptoren</i> ...	129
<i>CysLT-Rezeptoren</i> ...	130
<i>CysLT<sub>1</sub>-Rezeptor</i> ...	130
<i>CysLT<sub>2</sub>-Rezeptoren</i> ...	131
<i>Pharmakologie der Leukotriene</i> ...	131
<i>Bronchokonstriktion</i> ...	131
<i>Steigerung der vaskulären Permeabilität</i> ...	132
<i>Mukussektion</i> ...	132
<i>Einfluss auf die mukoziliäre Clearance</i> ...	133
<i>Proliferation der Atemwegsmuskulatur</i> ...	133
<i>Interaktionen mit Nerven</i> ...	134
<i>Bronchiale Zellinfiltration und bronchiale Hyperreagibilität</i> ...	134
<i>Bronchiale Infiltration durch eosinophile Granulozyten</i> ...	135
<i>Aktivierung von Lymphozyten</i> ...	136
<i>Synthese von Leukotrienen beim Asthma bronchiale</i> ...	136
<i>Fazit</i> ...	136
<i>Literatur</i> ...	137

**7 Medikamenteninduziertes Churg-Strauss-Syndrom ... 139**

Claus Kroegel

*Formen des Churg-Strauss-Syndroms ... 139**Klassische Verlaufsform ... 140**Atypisches Churg-Strauss-Syndrom („Forme Fruste“) ... 143**Diagnostik ... 143**Differenzialdiagnostik ... 144**Therapie ... 145**Leukotrienhemmer-assoziiertes Churg-Strauss-Syndrom ... 146**Zafirlukast ... 146**Pranlukast ... 149**Montelukast ... 149**Mit anderen Medikamenten assoziiertes Churg-Strauss-Syndrom ... 150**Salmeterol ... 150**Cromoglycinsäure (DNCG) ... 151**Makrolid-Antibiotika ... 152**Östrogene ... 152**Inhalative Kortikosteroide ... 153**Pathogenese des Leukotrienhemmer-assoziierten**Churg-Strauss-Syndroms ... 153**Bewertung ... 155**Fazit ... 156**Literatur ... 157***8 Systematik der antiasthmatischen Medikamente ... 160**

Claus Kroegel

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

## **XVIII Inhaltsverzeichnis**

( $\beta_2$ -Agonisten) ...	170
Anticholinergika ...	171
Notfallmedikamente ...	171
Fazit ...	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
Fazit ...	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
Krankheitsmodifizierende Faktoren ...	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

*Sport ... 215**Fazit ... 215**Literatur ... 216***11 Behandlung des Asthma bronchiale mit Cysteinyl-Leukotrien-Rezeptorantagonisten ... 219**

C. F. Ramsay, Neil C. Barnes

*Leukotrien-Rezeptorantagonisten bei antigeninduziertem Asthma bronchiale ... 221**Allergeninduziertes Asthma ... 221**Belastungs- oder kaltluftinduziertes Asthma ... 222**Aspirinsensitives Asthma ... 224**Natürliches Asthma ... 226**Anti-entzündlicher Effekt ... 228**Reduktion inhalativer Kortikosteroide unter Leukotrienhemmern ... 231**Leukotrienhemmer versus inhalative Kortikosteroide ... 231**Leukotrienhemmer versus Nedocromil ... 233**Leukotrienhemmer versus  $\beta_2$ -Mimetika ... 234**Klinischer Einsatz ... 235**Leukotrien-Rezeptorantagonisten als**Prophylaxe gegen spezifische Provokationen ... 235**Leukotrien-Rezeptorantagonisten als**Dauermedikamente (Controller) ... 235**Fazit ... 237**Literatur ... 237***12 Therapie des aspirininduzierten Asthma bronchiale ... 241**

Uwe R. Juergens, Claus Kroegel

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

**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*

*Düsenvernebler ... 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*

**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**