

**Asthma bronchiale** ist definiert als chronisch-entzündliche (teil-) reversible Bronchialobstruktion über 6 Wochen pro Jahr mit > 3 Episoden in 6 Monaten.

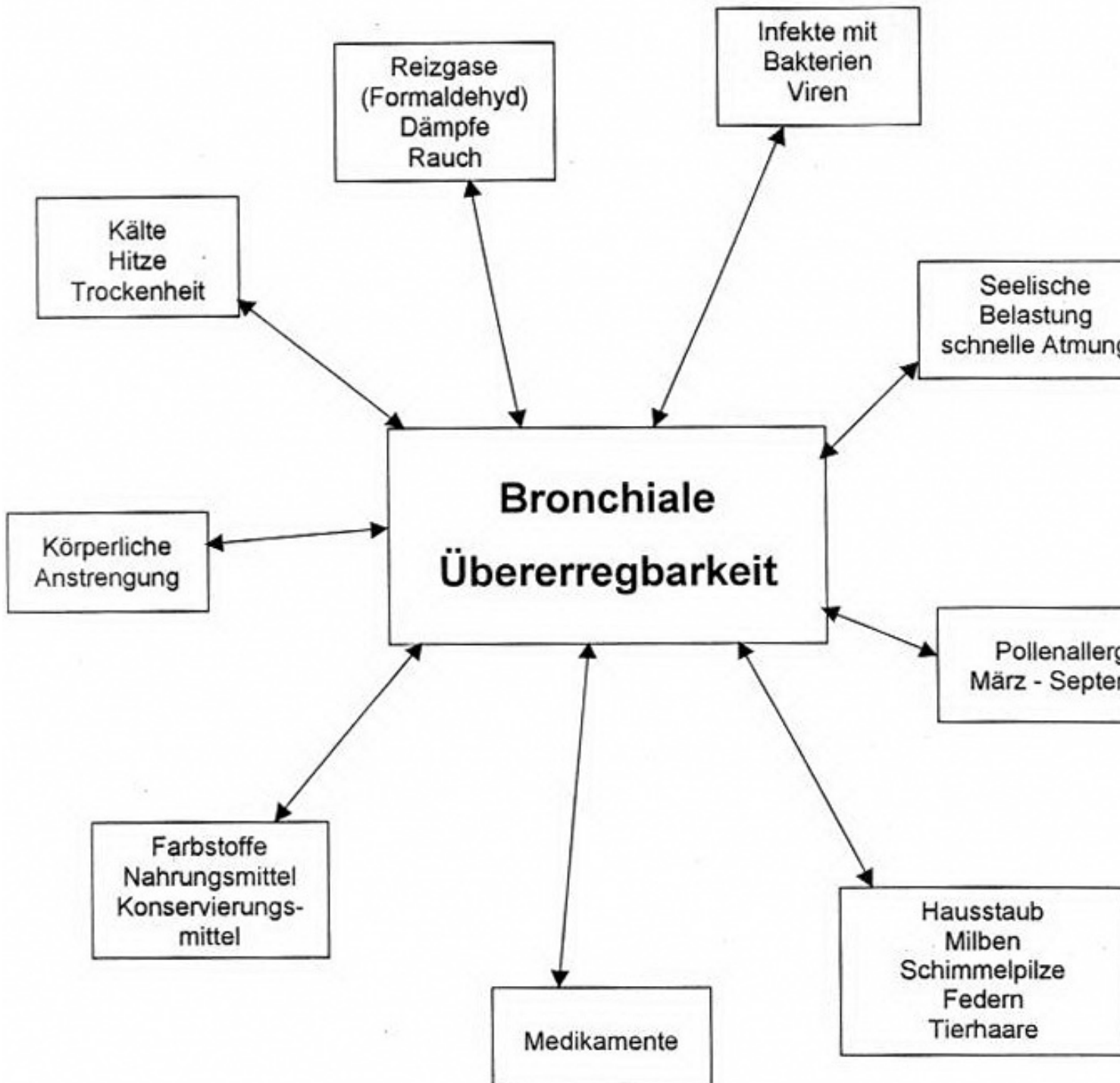
Das Bronchialepithel wird zerstört, die Basalmembran ist verdickt, darunter sammeln sich inflammatorische Zellen; eosinophile Granulozyten spielen die Schlüsselrolle. Die FeNO-Stickstoff-Oxyd-Messung

beweist, ob eine eosinophile, allergische Bronchialentzündung vorliegt oder nicht. Mit ihr kann zuverlässig die Wirksamkeit der anti-entzündlichen anti-allergischen Therapie überprüft werden. Umweltantigene, toxisch-irritative Noxen, Medikamente sensibilisieren geklonte immunologisch-geprägte T-zellen.

**Ursache** des Asthmas sind plastische Genmutationen, angeborene oder erworbene Gendefekte (5q, 11p...) durch radioaktive Strahlung, Chemikalien (300 neue /Jahr), die zu einem überschüssigen "hyperreagiblen" Bronchialsystem führen.

**Auslöser** sind Rauch(en), Smog (SO<sub>2</sub>, NO<sub>x</sub>, Chlorverbindungen, Ozon, Isozyanate...), Feinstaub, Klima (Kälte), virale (RSV, Adeno, CMV, Metapneumovirus, Parainfluenza 1-5, Influenza) und bakterielle (Mykoplasmen, Chlamydien, Parapertussis, Pertussis, Pneumococci) Infekte. Die Zahl der Asthmatiker steigt um 5% pro Jahr, über 15% der Kinder und 7% der Erwachsenen, gesamt über 8 Mio. Menschen haben in Deutschland Asthma bronchiale.

# Das Kernproblem



~~Therapieplan für Asthma - Bronchiale Übererregbarkeit (Guillevin, 2010) - Asthma - Stufenplan - Dauertherapie~~

1. **Singulair<sup>®</sup>** Montelukast (Cys-LT1-Leukotrienrezeptorblocker) 4mg (ab 2 J.), 5 mg (ab 6 J.) 10 mg (ab 15 J): => je 1x1 Tbl. pro 1-3 Wochen reicht. - 1a **Roflumilast=**

Daxas®

(

1 Tbl./d.)

hemmt Phosphodiesterase-4-Entzündung. 1b **Dupilumab**

/

## **Mepolizumab**

blockieren @IL<sub>2</sub> Rezeptor => IL<sub>4</sub> und IL<sub>13</sub>

2. **a) Formoterol (Foradil-p<sup>R</sup>)** 9,8µg -Pulverinhalation: 2x1 Kps. ab 18 kg, Kinder bis 18kg:  
Foradil DÄ+aerospacer/ Babies: Babyhaler oder

**b)**  
Pariboy mit auf Mundrohr aufgezogenem vorn abgeschnittenen Sauger zur Inhalation mit 5%  
Salz-Mineralwasser+Salbutamol:6 x 1Tr./2kg/Tag; ---

**c)**  
COPD:  
Acidiniumbromid  
(Kps.Inhal.) 2x/d=  
**Eklira\*=Bretaris\***

oder  
**Indacaterolmaleat (Onbrez**

**R**

)

1 Kps./Tag inhalieren, danach  
20 Min.Pause!

3. Cortison nur, wenn trotz Singulair und Formoterol Peak Flow40 kg).  
Singulair\* ist sicher. Wegen der additiven Wirkung kann Cortison langsam reduziert

werden. Montelukast reduziert über 4 Wochen die Eosinophilie des peribronchial-alveolären Interstitiums auf Normaldichte. Montelukast ist das einzige kausale Mittel gegen Anstrengungsasthma, unter dem Kinder zu 100% leiden. Montelukast hat einen Soforteffekt nach der 1. Dosis, dies steigert ebenfalls die Compliance. Umfangreiche Studien haben bewiesen, daß der Verbrauch von Cortison und  $\beta$ -2-mimetika signifikant unter Montelukast abnahm. Bei Montelukast gibt es keine Toleranzentwicklung, kein Rebound-phänomen. Montelukast wirkt anti-inflammatorisch und auch am Bronchialmuskel anti-obstruktiv.

Montelukast sollte bis zur Remission des Asthma bronchiale gegeben werden, dh: bis keine Eosinophilen im Sputum, FeNO unter 5 ppb, FEV-1 und Peak-flow im individuellen Normbereich, keine Streß-induzierten Schübe nachweisbar sind. Asthmatische Kinder und Jugendliche sollen ein normales Leben führen können !

Fluticason wird in 4-6 Stunden zu unwirksamen Metaboliten verstoffwechselt, ist neben Ciclosomid und Momethason effektivstes inhalatives Cortison, hat hohe und lange Gewebespiegel, in therapeutischen Dosen keine nachweisbaren Schäden.

Formoterol (12 $\mu$ g) hat den schnellsten Wirkeintritt (2 Min.) aller inhalativen Langzeit (14 Std.)- $\beta$ 2-sympathomimetika.

Die Wirkung von Formeterol läßt wesentlich später als die des Salmeterol nach. Salbutamol wirkt 4 Std., ist nachts unzureichend, hat durch die steile Plasmaspiegelkurve eine schlechte Pharmakodynamik, Tachycardie häufig als Nebenwirkung.

DNCG 1967 als Mastzellstabilisator zur Inhalation(4x1 mg) zugelassen, wirkt in tierexperimentell 100-fach höheren Dosen, senkt dann Bronchialschleimhaut-Infiltration von Mastzellen, Eosinophilen, CD4-Lymphozyten um 60%, reduziert die Synthese von Adhaesionsmolekülen ICAU-1, VCAU-1, ELAM-1. In der Therapie des Asthma bronchiale spielt DNCG wegen Unwirksamkeit in humanen Dosen heute (2019) keine Rolle mehr.

**Ausblick:** Jonathan Nice und James Metzger entwickelten ein kurzes Gen-Fragment was inhaliert werden kann und gegen allergisches Asthma bronchiale hochwirksam ist. Daneben gibt es anti-PAFF, Anti-Leukotriene wie: Montelukast (Singulair\*), Zafirlukast (Accolate\*) und Pranlukast(Onon\*) sowie Anti-allergene. Geräte wie den Atemtec silencio\* (Keramikkblock mit 360°C heißem Platinfaden reinigt die Raumluft per Konvektion in Dauerbetrieb mit 60W von Milben, Pollen, Haarepithelien.) (Milben fressen Staubläuse und Schimmelpilze, Silberfische fressen Milben), Staubsaugerfilter verhindern das Verwirbeln von Milbenkot. Laken sollen vor dem Schlafen am Fenster abgeschüttelt, Allergikerbett angeschafft werden. Acaroson Milbengift nach Acarex-Milben-nachweis tötet Milben, flüssiger NO<sub>2</sub> und Nipain-Antimykotikum helfen. Hochgebirge ab 1200 m, Oceaninseln wie Canarische Inseln sind milbenfrei. Silber-Nasentropfen und Silberfaserbezüge sowie Laken töten Milben wie alle Mikroben, denaturieren Allergene wie Milbenkot. Dies ist die Lösung.

---

## **Moderne Asthmatherapie**

### **Grundlagen des Asthma bronchiale**

(1) Asthma bronchiale hat sich zu einem **globalen Gesundheitsproblem** mit erheblichen gesundheitspolitischen und ökonomischen Folgen entwickelt. Fast 6 Millionen Bürger- 4,8 Millionen Erwachsene und 1 Million Kinder in Deutschland leiden heute an Asthma bronchiale. Die offizielle Bundesstatistik zählt 7000 Todesfälle pro Jahr, jede Stunde stirbt ein Mensch an den Folgen des Asthma's. Die Volkswirtschaftlichen Kosten betragen 6 Milliarden DM und beinhalten 5 Millionen Arbeitsunfähigkeits-tage pro Jahr. Dies ist eine Herausforderung an die forschende Arzneimittelindustrie, an die Apotheker und an die behandelnden Ärzte. Entsprechend dem wissenschaftlichen Fortschritt ändern sich nun Einteilungen in Schweregrade des Asthmas sowie Therapieschemata. Bis heute streiten die Gelehrten über die Definition.

(2) **Asthma bronchiale ist eine chronische Entzündung des Bronchialsystems**, die zu bronchialer

#### **Überempfindlichkeit**

und zeitweiser oder dauernder

#### **Verengung der unteren Luftwege**

führt . Die Veranlagung zu bronchialer Überempfindlichkeit wird beim allergischen

#### **(extrinsic)**

Asthma in - bis zu 75% vererbt (5q,11p). Nicht allergisches

#### **(intrinsic)**

Asthma entwickelt sich bei über 40- jährigen nach Infekten durch autoimmunologische Entzündung und kann am Vorkommen der Gedächtnis-Thymuszellen erkannt werden . Beim Asthma wandern massenhaft Entzündungs-zellen (Eosinophile, Mastzellen, CD4-T-Lymphozyten, Makrophagen) in das Bronchialgewebe, Gefäßwände werden porös, Ödeme entstehen, die glatte Muskulatur verdickt, Entzündungs-vermittler wie Interleukine,  $\gamma$ -Interferon, Histamin und IgE steuern die Asthmaentzündung.

(3) Was sind die **Auslöser der atopisch-allergischen Bronchialentzündung**? Schon Säuglinge reagieren allergisch z.B. auf

#### **Staubmilben**

! -Wenn Sie heute abend nach Hause kommen, können Sie sicher sein: Sie sind nicht allein!-

Auch auf

#### **Schimmelpilze, Tierhaare und Pollen**

entwickeln Kinder rasch Asthma bronchiale. Oft lösen Atemwegsinfekte mit

#### **Viren**

(RSV, Adeno-, Influenza, Parainfluenza, Mycoplasmen) oder

#### **Bakterien**

(Pneumococcen, Keuchhusten) Asthmaschübe aus. Kinder haben Angst vor Luftnot, „schreien

sich ein“. Bei Hyperventilation und offener Mund-atmung wird der Schleim hyperosmolar-dick, das Bronchialsystem reagiert mit Vagusreiz und Belastungs-Asthma.

**Kälte, Nebel, Rauch, Stäube, Reizgase**

aber auch

**Nahrungsmittel**

(Nuß,Ei) können Asthmaschübe auslösen. Wenn viele Trigger zusammenkommen, ist die Asthmareaktion besonders stark.-

Es gibt fundamentale **Unterschiede** zwischen dem **Asthma der Kinder und dem der Erwachsenen** :

- **Kinder haben neben allergischem Asthma fast immer ein Anstrengungsasthma,**
- **Erwachsene leiden in über 60 % an intrinsic Asthma.**
- **Kinder haben kleine Atemwege, wenig Lungenvolumen und reagieren viel stärker mit Schleimhautschwellung. So entwickeln Kinder überraschend schnell lebensbedrohliche Luftnot, die Asthma-krisen klingen jedoch ebenso rasch unter gezielter Therapie ab.**
- **50% der schweren Frühasthmatiker leiden als Erwachsene noch unter Asthma. Die Lungenfunktionen verschlechtern sich schnell. Oft ist schon der narbige Umbau des Bronchialgewebes fortgeschritten. Daher greift die Therapie hier langsamer.**

(4) **Wie äußert sich der Asthmaanfall?**

Typisch sind **Luftnot-Hustenanfälle**, die Kinder wie Erwachsene nachts aus dem Schlaf reißen. Das ist kein Wunder: Der Verlauf des Asthmas folgt einem

**Tag-Nacht-Rhythmus**

: Nachts sinken Cortisol-und Adrenalinpiegel, der Vagotonus steigt . Entzündungszellen werden aktiviert. Am Tage irritiert uns ein anstoßender Husten, eine giemend-fauchende Ausatmung besonders nach Belastung und die Kurzatmigkeit im Gespräch.

---

**Die Asthma-schweregrade und den Therapie-Stufenplan bis 2010 sehen Sie auf der folgenden Darstellung:**

|                 |                |                |               |
|-----------------|----------------|----------------|---------------|
| Stufe 1 leicht  | Stufe 2 leicht | Stufe 3 mittel | Stufe 4 sch   |
| intermittierend | persistierend  | persistierend  | persistierend |
| tags            | jeden Tag      | ständig        |               |
| nachts          | > 2x / Monat   | > 1x / Woche   | > 3x / Woche  |

FEV 1 > 80 %

FEV 1

FEV 1 60-80 %

FEV 1

akut bei Bedarf inhalative raschwirksame  $\beta$ 2-Sympathomimetika (Fenoterol, Reproterol, Salbutamol) od

I. Montelukast (Singulair\*) - Monotherapie ist meist erfolgreich als Dauertherapie {4mg(2-5J) / 5mg(6-14

II. akut-wirksames Sympathomimetikum Formeterol (Foradil\*), was gleichzeitig langzeitwirksam ist nur b

III. Inhalative Glucocorticoide Dauertherapie: Budesonid oder Momethason oder Fluticason (100-400, m

IV. systemische  $\beta$ 2-Mimetika: Terbutalin=Bricanyl\*, Fenoterol=Berotec\*, Tulobuterol=Brelomax\*; Reprot

VI. bei schwerem Anfall nur initial rectal oder oral systemisch: Corticoide zusätzlich moderne Antihistam

**Die Compliance spielt heute durch alle Altersgruppen eine entscheidende therapeutische Rolle.**

Generell ist sie bei Asthma **nur bei 37%** (bei Antibiotika 32%). Aber bei 4x täglicher Medikation

**Unter Asthmaschüben können Kinder nicht tief genug inhalieren, die Atem-muskulatur schmerzt**

Wenn wir uns vergegenwärtigen, daß schon vor 4500 Jahren Chinesen obstruktive Bronchitis mit Ephem

Erst in den 70-er Jahren konnten inhalierbare Cortisone gegen die Bronchialentzündung wirkungsvoll e

Seit 1998 ist das Antileukotrien Singulair\* zugelassen: Eine 4 (2-5 J.) und 5 mg(6-15 J.) Pfefferminz-Kau

Bei ungenügender Wirkung oder anfänglich schwerer Entzündung muß zusätzlich mit Cortison inhaliert

Die **Einführung** der **Leukotrienrezeptorantagonisten**

Als 1938 Kobraschlangengift die Bronchialmuskeln eines Versuchstieres verkrampfte, wurde erstmals e

20 Jahre nach ihrer Entdeckung erobern nun Leukotrienantagonisten den Markt. Einige blockieren spez

1. Eine 1000-fach stärkere (glatt)muskuläre Bronchialkonstriktion als durch Histamin
2. Die gesteigerte Bronchialschleimbildung (Mukussektion) u.Eosinophilie in den Atemwegen
3. Die Überempfindlichkeit des Bronchialsystems auf un-/spezifische Reize (Hyperreagibilität)
4. Eine gesteigerte Endothelpermeabilität, die zum Bronchialschleimhautödem führt
5. Die Störung des geordneten Flimmerhärchenschlages (Zilien-Dyskinesie)
6. den Umbau des Bronchialgewebes mit Fibrosierung, Atelektasen, Bronchiektasen und Emphyse
7. Auch bei der allergischen und ASS-induzierten polypösen Rhinosinusitis ist Montelukast (Singulair)
8. Das Ziel der Kinder- und Jugendärzte in der Versorgung Asthmakrankter ist es, die Lebensqualität

**Singulair\*** stimuliert Th1-Lymphozyten durch Blockade der Th2-Lymphozyten. Kurzlebige

Singulair\* normalisiert Knochenmarkproliferation von segmentkernigen Granulozyten, indem Eosinophilie

Acetylsalicylat hemmt Prostaglandinsynthese, die Arachidonsäure steht vermehrt der IL4-Interleukinsyn

Unter Asthmaschüben kann die Leukotrienkonzentration im Speichel, in der Bronchial-Alveolarlavage (E

Montelukast =Singulair\* ist antiinflammatorisch, Basistherapeutikum und im Intervall Monotherapeutikum

Fluticason mehr als Budesonid steigern die Dichte der Rezeptoren für  $\beta$ -2-mimetika um 200%. Eine Cor

Antivirale Substanzen sind: gelöstes ICAM-1, Capsid-bindende Substanzen, RV 3C-Protease-Inhibitoren

---