

Asthma 2015

Das Jahr in der Übersicht

Asthma und Übergewicht, Risikofaktoren für schweres Asthma oder Asthma-Exazerbationen, Asthma in der Schwangerschaft und Asthma-COPD-Overlap-Syndrom sind die wesentlichen Punkte eines kürzlich erschienen Review-Artikels (1), der eine Übersicht aus mehr als 6500 Artikel, die in Pub Med über Asthma erschienen sind, beschreibt. Der folgende Beitrag fasst einzelne Kapitel dieses Artikels zusammen.

Asthma und Übergewicht

Obschon übergewichtige Patienten eher zu Asthma neigen, besteht ebenso die Tendenz, dass sie diesbezüglich auch falsch diagnostiziert werden. Die Assoziationen zwischen den beiden Zuständen müssen noch definiert werden. Ein Beispiel dafür ist das regulatorische Peptid Chitinase-3-like 1, von welchem gezeigt wurde, dass es eine direkte Rolle in der mit Asthma assoziierten TH2-Antwort und auch in der Entwicklung der zentralen Obesitas spielt (2). Beim mit Übergewicht assoziierten Asthma handelt es sich vermutlich nicht um einen distinkten Asthma-Endotyp. Übergewichtige Kinder mit früh beginnendem Asthma tendieren zu einer geringeren Asthmakontrolle mit einem unterschiedlichen Symptommuster, einschliesslich vermehrter Dyspnoe, vermehrtem Gebrauch von kurz wirkenden B2-Agonisten, wie Albuterol, weniger empfänglich für Metacholin (d.h. weniger bronchiale Überreaktionen), geringerem Nitroxid-Ausatmen und weniger Husten. Wie übergewichtige Erwachsene neigen diese Kinder vermehrt zu gastroösophagealen Reflux-Symptomen (3). Es besteht die Hypothese, dass das Asthma übergewichtiger Kinder fälschlicherweise einer Belastungsdyspnoe und gastroösophagealem Reflux-Symptomen zugeordnet wird, was einen übermässigen Einsatz von Notfallmedikation zur Folge hat.

Falls Fettleibigkeit mit Asthma zusammenhängt, sollte ein Gewichtsverlust die Asthma-Symptome verbessern. Dieser Frage ging eine randomisierte Parallelgruppenstudie von 22 krankhaft fettleibigen Erwachsenen, davon 95% Frauen, mit einem mittleren Body-Mass-Index von $45,7 \text{ kg/m}^2$, nach. Von diesen 22 Probanden wurden 16 in einem Verhaltensprogramm zur Gewichtsreduktion und 6 Kontrollpersonen während 3 Monaten untersucht.

Nach 3 Monaten betrug der mittlere Gewichtsverlust 16,5 kg in der Interventionsgruppe, während die Kontrollgruppe eine mittlere Gewichtszunahme von 0,6 kg zeigte. In der Interventionsgruppe gab es erhebliche Verbesserungen mit Bezug auf die bronchiale Metacholinüberempfindlichkeit, Asthma-Kontrolle und die Lebensqualität. Diese Werte waren in der Kontrollgruppe unverändert. Die körperliche Aktivität war in der Interventionsgruppe deutlich gestiegen, nicht aber in der Kontrollgruppe (4).



Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen

Risikofaktoren für schweres Asthma oder Asthma-Exazerbationen

Im Jahr 2010 wurde durch Gesetzgebung in Schottland ein Rauchverbot in allen öffentlichen Räumen erlassen. Dabei wurden eine Reduktion der mit Rauchen assoziierten Krankheiten und Asthma-Symptomen festgestellt (5). Im Jahr 2015 bestätigte eine Studie aus den Vereinigten Staaten diese Ergebnisse. Die Autoren werteten die Auswirkungen der gesetzlich landesweit angeordneten rauchfreien Innenräume aus im Hinblick auf die Exposition für Passivrauchen, die Asthma-Prävalenz und die Asthma Arztbesuche im Zusammenhang mit Asthma. Das Ergebnis war weniger Rauchexposition aus zweiter Hand, eine niedrigere Quote an rapportierten Asthma-Symptomen (berichtigte Odds Ratio 0.57) und eine verminderte Häufigkeit an Arztbesuchen wegen schweren Asthmasymptomen (relatives Risiko 0.80), verglichen mit Auswertungen in Staaten ohne Rauchverbotsgesetzgebung (6).

Es gab auch eine entmutigende Reihe von Publikationen, welche darauf hindeutet, dass eine Asthmaerziehung Asthma-Exazerbationen nicht verhindern kann. Bender et al. (7) führten eine pragmatische Studie mit einem computerunterstützten Sprachinterventionsprogramm durch, welches Personen coachte, deren Fragen beantwortete und telefonisch nachfasste, wenn Medikamente nicht wieder aufgefüllt wurden. Nach 24 Monaten, bewerteten die Studienleiter die Einhaltung der Therapie mit inhalativen Corticosteroiden (ICS) bei $1.187 \geq 12$ Jahre alten Kindern mit persistierendem Asthma und verordneten ICS. In der Intent-to-treat-Analyse, war die Adhärenz in der Interventionsgruppe 25,4% höher, obwohl sie immer noch nur 44,5% betrug. Allerdings waren notfallmässige Asthma-Ereignisse zwischen den Gruppen trotz vermehrter Adhärenz nicht verschieden. Noch mehr Besorgnis erregend ist eine Publikation im Journal of Pediatrics (8), die darauf hindeutet, dass Kenntnis über Asthma mit einem grösseren Risiko von Krankenhauseinweisungen wegen Asthma verbunden war.

Eine weitere Studie beschäftigte sich mit dem Rückfall-Risiko nach Entlassung aus dem Notfall wegen akutem Asthma bei Erwachsenen (9). Allen Patienten wurde eine Therapie mit ICS offeriert und die Rückfallrate wurde prospektiv untersucht. Von 807 Patienten, 58% waren Frauen, erfolgte ein Rückfall bei 18% innerhalb von 4 Wochen nach Entlassung aus der Notfallaufnahme. Ein

Rückfall war häufiger bei Frauen mit anhaltenden Symptomen vor der Notfallaufnahme, bei denjenigen, die jemals Corticosteroide benutzt hatten und bei Einnahme von ICS-Kombinationsprodukten mit lang wirkenden Beta-Agonisten.

Ein anderer Weg zu diesem Thema wurde wie folgt beschrieben: Von > 31 000 Kindern, die wegen Asthma hospitalisiert waren, wurden die Medikamentenverschreibungen bei Entlassung aus dem Krankenhaus bezüglich Risiko einer späteren Wiederaufnahme untersucht (10). Obwohl 55% ein Rezept für einen kurz wirksamen Beta2-Agonisten hatten und 57% eines für orale Steroide, wurde nur 37% eine Verschreibung für einen ICS abgegeben. Erneute Spitaleinweisung erfolgte nach 90 Tagen bei 6.3% der Kinder und diese war signifikant niedriger bei den Kindern, denen ein ICS, ein kurzwirksamer Beta2-Agonist oder ein Kombinationsmedikament verordnet worden war.

Eine weitere ernüchternde Studie stellte die Frage: Haben Patienten, die von Ärzten mit Subspezialisierung betreut wurden von schriftlichen Aktionsplänen profitieren können? Diese Studie untersuchte Asthma-Symptome, erneute Krankenhauseinweisung und Notaufnahme bei denjenigen, denen schriftliche Asthma-Pläne gegeben wurden. Dabei stellte sich heraus, dass es keinen Unterschied in irgendeinem Outcome gegenüber denjenigen gab, die keinen Aktionsplan erhalten hatten (11).

Asthma in der Schwangerschaft

Asthma in der Schwangerschaft war ein aktives Untersuchungsgebiet im Jahr 2015, mit mehreren Publikationen zu Fragen über Medikamente und deren Wirkung entweder auf den sich entwickelnden Fötus oder auf das Risiko für Asthma. Seit mehreren Jahren ist bekannt, dass die Einnahme von Paracetamol in der Schwangerschaft und im frühen Kindesalter mit einem signifikanten Risiko für Asthmaentwicklung beim Kind verbunden ist. Dies wurde in zwei im Jahr 2015 publizierten Studien bestätigt (12, 13), die auch für Infektionen der Atemwege berichtigt ((adjustiert)) waren, in der Annahme, dass bei Verwendung von Paracetamol zur Behandlung von Atemwegsinfektion und Fieber die Infektion selbst das erhöhte Risiko erklären könnte. Die Studien zeigten, dass sowohl Mütter, die Paracetamol während der frühen Schwangerschaft einnahmen, als auch Kinder, die Paracetamol kriegten ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Asthma aufwiesen und dass dieses Risiko gemildert aber nicht aufgehoben wurde, wenn die Atemwegsinfektionen berücksichtigt wurden (12, 13). Das Teratogenitätsrisiko von Asthma-Medikamenten auf den sich entwickelnden Fötus wurde in zwei Studien geprüft. In der Studie EXPECT (14) wurde das Risiko von Omalizumab (Xolair) während der Schwangerschaft bei 191 Frauen, die Omalizumab während des ersten Trimesters eingenommen hatten, untersucht. Bei den 168 Schwangerschaften mit bekanntem Outcome und einer medianen Exposition während der Schwangerschaft von 8.8 Monaten wurden 160 Kinder geboren, inklusive 4 Zwillingspaare. Der Anteil von schweren angeborenen Anomalien, Frühgeburt, niedrigem Geburtsgewicht und geringer Grösse für das Gestationsalter war bei den Frauen, die Omalizumab während der Schwangerschaft erhielten vergleichbar mit dem Anteil der Frauen mit Asthma, die kein Omalizumab erhielten. Dies deutet darauf hin, dass keine offensichtliche Zunahme der Prävalenz von Anomalien im Zusammenhang mit der Einnahme von Omalizumab besteht. Das Risiko für angeborene Anomalien im Zusammenhang mit der Einnahme von entweder hochdosierten

ICS oder einem lang wirkenden Beta2-Agonist plus ICS in Kombination wurde ebenfalls untersucht (15). In der Kohorte der Frauen, die über eine 10-Jahresperiode exponiert waren, wurde kein erhöhtes Risiko für Missbildung unter lang wirksamen Beta2-Agonist plus ICS-Kombination oder unter ICS-Therapie mit höheren Dosen beobachtet, was darauf schliessen lässt, dass beide Medikationen als relativ sicher während der Schwangerschaft anzusehen sind. Ein ausgezeichnetes Review zum Asthmanagement während der Schwangerschaft wurde ebenfalls im Jahr 2015 publiziert (16).

Das Asthma-COPD Overlap-Syndrom

Die Beziehung zwischen Asthma und COPD ist seit vielen Jahren durch die niederländische Hypothese definiert, die feststellt, dass junge Menschen mit Asthma, die später mit dem Rauchen beginnen viel eher COPD entwickeln. Diese COPD beginnt in der frühen Kindheit mit Infektionen und Asthma ist Teil des COPD-Kontinuums. Eine britische Hypothese geht davon aus, dass Asthma eine allergische Th2-Antwort ist, die häufiger bei jungen Kindern und älteren Menschen beobachtet wird, während COPD, die aus Bronchitis und Emphysem besteht, hauptsächlich das Ergebnis von Tabakrauchen ist. In den letzten Jahren hat diese Hypothese mit Phänotypisierung (richtiger Endotypisierung) an Boden gewonnen. In den letzten 2 Jahren wurde der Schwerpunkt auf einen Endotyp, genannt Asthma-COPD Overlap-Syndrom, fokussiert. Das Asthma-COPD Overlap-Syndrom könnte umschrieben werden als chronische expiratorische Atemwegsobstruktion, die bei Rauchern vorkommt, die trotz Behandlung eine chronisch expirative Atemwegsobstruktion haben und Eigenschaften sowohl von Asthma als auch COPD aufweisen, oder von Patienten mit Asthma, die rauchen und eine Atemwegsobstruktion haben. Mindestens 2 Studien (17, 18) haben eine Clusteranalyse verwendet, um das Asthma-COPD Overlap-Syndrom zu identifizieren. Trotz der einzigartigen Merkmale dieses Syndroms reagieren die meisten der Betroffenen auf die Therapie mit ICS und es gibt keine Beweise für die Verwendung einer speziell gezielten Therapie, was paradoxerweise sowohl die niederländische als auch die britische Hypothese unterstützt (19). Eine Studie, die akute respiratorische Ereignisse bei COPD im Vergleich mit Asthma-COPD Overlap-Syndrom untersuchte (20), deutete jedoch darauf hin, dass die Prävalenz des Asthma-COPD Overlap-Syndroms mit dem Alter zunimmt. Die Gesamtprävalenz beträgt ca. 17.4% bei einer Kohorte von 17088 COPD-Patienten, und es gibt eine höhere Inzidenz an akuten respiratorischen Ereignissen (Exazerbationen) bei der Gruppe mit Asthma-COPD Overlap-Syndrom im Vergleich zur Gruppe mit COPD allein (11.5 vs. 4.62 / 100 Patientenjahre).

Verschiedenes

Asthma tritt auch bei Elite-Athleten auf, und diese Athleten scheinen eine ähnliche bronchiale Überempfindlichkeit und Symptome zu haben wie Patienten mit atopischem Asthma, die keine Leistungssportler sind. Allerdings haben die Elite-Athleten mit Asthma keine vorherrschenden Anzeichen von Atopie. Es ist wahrscheinlich nicht überraschend, dass Elite-Wintersportler mehr leistungsbedingte Symptome haben als Wettkampfschwimmer mit Asthma (21).

Die Vereinigten Staaten sind eines von nur zwei Ländern in der Welt, in welchen eine Direct-to-consumer-Werbung von verschreibungspflichtigen Medikamenten möglich ist. Eine ökologische Studie, die zwischen 2005 und 2009 durchgeführt wurde, hat die

Auswirkungen einer Direct-to-Consumer-Werbung ausgewertet, indem Daten von Fernsehquoten und Versicherungsdaten in Bezug auf das Volumen der gesamten und neu ausgefüllten Verschreibungen, Rezeptforderungen, Krankenhauseinweisungen und ambulanten Begegnungen für Asthma untersucht wurden (22). Diese Daten wurden für 75 Marktgebiete in den Vereinigten Staaten, mit Blick auf die Rolle der Direct-to-Consumer-Werbung für Advair®, Asmanex®, Singulair® und Symbicort® (4 der am stärksten beworbenen Asthma-Medikamente während dieser Zeit) ausgewertet. Nach Angleichung war jede weitere TV-Werbung über 5 Jahre mit einer um 2% höheren Umsatzrate in der Apotheke assoziiert. Doch unter den kommerziell Versicherten war die Direct-to-consumer-Werbung mit einer signifikant höheren Anzahl von Besuchen in der Notaufnahme wegen Asthma, aber keiner Erhöhung der Anzahl von Krankenhauseinweisungen verbunden.

Einige Erwachsene mit Asthma sind empfindlich gegenüber Acetylsalicylsäure (Aspirin) und anderen Salicylat-Verbindungen. Viele unter diesen Patienten haben eine sogenannte Triade von Asthma mit chronischem Asthma und Sinusitis, Aspirin-Empfindlichkeit und Nasenpolypen. Ein systematischer Review und eine Meta-Analyse (23) wurden durchgeführt, um die Prävalenz der durch Aspirin verschlimmerten Atemwegserkrankung bei Erwachsenen mit Asthma zu bestimmen, wobei 27 publizierte Studien als geeignet für die Aufnahme in Betracht gezogen wurden. Die Häufigkeitsraten reichten von 5.5 bis 12.4% bei Personen mit bekanntem Asthma, mit einem Median von 7% bei erwachsenen Patienten mit leichtem bis mittelschwerem Asthma und dem doppelten Prozentsatz mit schwerem Asthma. Die Autoren schlossen daraus, dass die Früherkennung

von durch Aspirin verschlimmelter Atemwegserkrankung wichtig ist, weil sie die Morbidität und die Kosten verbunden mit Asthma-Exazerbationen bei Patienten, die sich ihrer Aspirin-Empfindlichkeit nicht bewusst sind, erhöht. Patienten mit durch Aspirin verstärkter Atemwegserkrankung können nach Desensibilisierung eine Aspirin-Behandlung ohne Sicherheitsbedenken erhalten.

▼ Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen

■ **Interessenkonflikt:** Der Autor hat keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Take-Home Message

- ◆ Übergewicht ist bei Asthma ein zusätzlicher ungünstiger Faktor. Denn übergewichtige Menschen geraten besonders schnell «ausser Atem», nicht zuletzt bei körperlichen Belastungen, die zu den Asthma-auslösenden Faktoren zählen. Ein wichtiges Ziel bei Adipösen ist daher die Gewichtsabnahme
- ◆ Der Erlass von Gesetzen für rauchfreie Innenräume in den USA hatte eine geringere Rauchexposition aus zweiter Hand, eine niedrigere Quote an rapportierten Asthma-Symptomen und weniger Arztbesuche wegen schwerer Asthmasymptome zur Folge im Vergleich zu den Staaten ohne Rauchverbotsgesetzgebung
- ◆ Ob es sich bei Asthma und COPD um zwei völlig unterschiedliche Erkrankungen oder zwei Seiten der gleichen Atemwegspathologie handelt, ist nicht vollständig geklärt. Im klinischen Alltag hat man es bei Patienten häufig mit Anzeichen beider Erkrankungen zu tun

Literatur

1. Rubin BK Engr M. Asthma 2015: The year in Review. *Respir Care* 2016;61:556-559
2. Ahangari F et al. Chitinase 3-like-1 regulates both visceral fat accumulation and asthma-like TH2 inflammation. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 191: 746-757
3. Lang JE et al. Overweight children report qualitatively distinct asthma symptoms: analysis of validated symptom measures. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135: 886-893. e3
4. Pakhale S et al. Effects of weight loss on airway responsiveness in obese adults with asthma: does weight loss lead to reversibility of asthma? *Chest* 2015; 147: 1582-1590
5. Mackay D et al. Smoke-free legislation and hospitalizations for childhood asthma. *N Engl J Med* 2010; 363: 1139-1145
6. Lin HC et al. Comprehensive US statewide smoke-free indoor air legislation and secondhand smoke exposure, asthma prevalence, and related doctor visits: 2007-2011. *Am J Public Health* 2015; 105:1617-1622
7. Bender BG et al. Pragmatic triad of health care technologies to prove adherence to pediatric asthma treatment: a randomized clinical trial. *JAMA Pediatr* 2015; 169: 317-323
8. Auger KA et al. Pediatric readmission: asthma knowledge is not enough? *J Pediatr* 2015; 166: 101-108
9. Rowe BH et al. Rates and correlates of relapse following ED discharge for acute asthma: a Canadian 20-site prospective cohort study. *Chest* 2015; 147:140-149
10. Kenyon CC et al. Childhood asthma hospital discharge medication fills and risk of subsequent readmission. *J Pediatr* 2015; 166: 1121-1127
11. Sheares BJ et al. Do patients of subspecialist physicians benefit from written asthma plans? *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 191:1374-1383
12. Cheelo M et al. Paracetamol exposure in pregnancy and early childhood and development of childhood asthma: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child* 2015; 100: 81-89
13. Sordillo JE et al. Prenatal and infant exposure to acetaminophen and ibuprofen and the risk for wheeze and asthma in children. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135: 441-448
14. Namazy J et al. The Xolair pregnancy registry (EXPECT): the safety of omalizumab use during pregnancy. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135: 407-412
15. Eltonsy S et al. Risk of congenital malformations for asthmatic pregnant women using a long active beta agonist and inhaled corticosteroid combination versus higher-dose inhaled corticosteroid monotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135: 123-130
16. Kelly W et al. Asthma in pregnancy: Physiology, diagnosis, and management. *Potsgard Med* 2015; 127: 349-358
17. Reddel HK. Treatment of overlapping asthma-chronic obstructive pulmonary disease: can guidelines contribute in an evidence-free zone? *J Allergy Clin Immunol* 2015; 136: 546-552
18. Fingleton J et al. Treatment responsiveness of phenotypes of symptomatic airways obstruction in adults. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:603-609
19. Ghebre MA et al. Biological clustering supports both „Dutch“ and „British“ hypotheses of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135: 63-72
20. Chung WS et al. Comparison of acute respiratory events between asthma-COPD overlap syndrome and COPD patients: a population-based cohort study. *Medicine* 2015; 94: e755
21. Boulet LP et al. Asthma and exercise-induced bronchoconstriction in athletes. *N Engl J Med* 2015; 372: 641-648
22. Daubresse M et al. Effect of direct-to-consumer advertising on asthma medication sales and healthcare use. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192: 40-46
23. Rajan JP et al. Prevalence of aspirin-exacerbated respiratory disease among asthmatic patients: a meta-analysis of the literature. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135: 676-681. e1.