

Allergische Rhinitis und Asthma

Welche therapeutischen Implikationen hat das gemeinsame Auftreten dieser Erkrankungen?

In den letzten Jahren wird zunehmend die Ansicht vertreten, dass bei Patienten mit allergischer Rhinitis und Asthma bronchiale stets die gesamten Atemwege erkrankt sind. Welche therapeutischen Konsequenzen sich aus dieser «One-Airways»-Hypothese ergeben, diskutiert Alkis G. Togias von der Johns Hopkins University School of Medicine in einem Beitrag für «Advanced Studies in Medicine».

ADVANCED STUDIES IN MEDICINE

Patienten mit allergischer, vielleicht sogar solche mit nichtallergischer Rhinitis, die keine klinischen Anzeichen eines Asthma bronchiale haben, weisen dennoch oft eine entzündliche Atemwegsreaktion auf und zeigen im Provokationstest eine Überreagibilität des Bronchialsystems, was sich letztlich auch in einem erhöhten Residualvolumen in Relation zur totalen Lungkapazität ausdrückt. Klinisch haben über 85 Prozent der Asthmatiker auch eine Rhinitis, und selbst bei der Minderheit, die davon nicht betroffen ist, lassen sich Entzündungsreaktionen in der Nasenschleimhaut nachweisen. Zudem ist, wie Togias meint, bemerkenswert, dass der Schweregrad von Rhinitis und Asthma oft parallel verläuft.

Mit Blick auf den Zusammenhang zwischen Rhinitis und manifestem Asthma haben mehrere grosse Studien aufschlussreiche Befunde ergeben: Kinder, Jugendliche und Erwachsene mit allergischer Rhinitis wiesen demnach eine Asthmaprävalenz von 3,6 bis 5 Prozent auf, hingegen lag die Prävalenz bei den untersuchten Probanden mit allergischer Rhinitis deutlich höher – zwischen 10 und 30 Prozent. In einer Follow-up-Studie mit Studenten einer amerikanischen Universität, die einen Zeitraum von 23 Jahren umfasste, entwickelte sich Asthma bei

Merksätze

- Allergische Rhinitis und allergisches Asthma bronchiale beruhen offenbar zum Teil auf ähnlichen oder gleichen pathogenetischen Mechanismen.
- Die Behandlung sollte deshalb auf beide Erkrankungen gerichtet sein.
- Die Therapie der allergischen Rhinitis lindert auch das Asthma.
- Bei ausgeprägter chronischer Atemwegsentzündung sollten Steroide gleichzeitig nasal und inhalativ eingesetzt werden.
- Antihistaminika wirken in der Nase sehr gut, in der Lunge nur schwach.
- Leukotrienantagonisten und Betaagonisten können gut mit Steroiden kombiniert werden und wirken vornehmlich in der Lunge.
- Allergenvermeidung und Immuntherapie senken bei Rhinitikern das Risiko, an Asthma zu erkranken.

10 Prozent der allergischen Rhinitiker und nur bei 3,6 Prozent der Teilnehmer ohne eine Rhinitis.

Insgesamt, so Togias, spreche vieles dafür, allergische Rhinitis und allergisches Asthma als Entität zu werten.

Therapeutische Konsequenzen

Was bedeuten diese Zusammenhänge nun aber für die Therapie? Bis jetzt weiss man, dass die Behandlung nasaler Symptome auch die Asthmapbeschwerden zu lindern vermag; umgekehrt führt eine Verschlimmerung der Rhinitisbeschwerden zur Persistenz von Asthmasymptomen. Aus Einsicht in solche Zusammenhänge spricht man heute gern von allergischer Rhinobronchitis. Dabei handelt es sich also nicht nur um eine pure Begriffsverknüpfung, vielmehr impliziert sie einen Zusammenhang mit praktischen Konsequenzen: Eine allergische Rhinitis

Pathophysiologische Erkenntnisse

Die Mechanismen, die den vertikalen Gleichschritt zwischen nasalen und unteren Luftwegen begründen, sind letztlich nicht genau bekannt. Aus einem identischen allergenen Trigger lassen sich die Gemeinsamkeiten nicht allein plausibel machen.

Anatomisch betrachtet ist die Beziehung zwischen Nase und Lunge buchstäblich nahe liegend. Beide Organe werden von ähnlichen Zilien und Schleimhautdrüsen ausgekleidet, auch die Innervation und die Gefässversorgung lässt den gemeinsamen Ursprung erkennen. Die an der Interaktion von Nase und Lunge beteiligten pathophysiologischen Mechanismen werden derzeit intensiv studiert. In den letzten Jahren haben zelluläre und molekulare Forschungen die Schlüsselrolle der Entzündung sowohl für die Rhinitis als auch für das Asthma erhellt. Dabei fanden sich etliche Ähnlichkeiten hinsichtlich der beteiligten Zellen, der freigesetzten Zytokine und anderer Mediatoren in der nasalen und bronchialen Schleimhaut. Hier wie dort beginnt die Entzündung mit der Sensibilisierung und der folgenden spezifischen IgE-Antwort auf aerogene Allergene, sobald sich diese auf der Mukosa niederschlagen. Werden die Allergene den T-Helferzellen präsentiert, beginnen allergenspezifische B-Zellen mit der IgE-Antikörperproduktion unter dem Einfluss etwa von Interleukin (Il)-4 und Il-3 (so genannte TH2-Antwort). Während dieser Akute-Phase-Reaktion erleichtern die Mediatoren den Durchtritt von Leukozyten (Eosinophile) aus dem Blut in die nasale oder bronchiale Schleimhaut und bereiten so die Bühne für die länger andauernde zweite Phase, die zumeist nach vier bis sechs Stunden beginnt. Während der zweiten Phase setzen Entzündungszellen eine Reihe von Mediatorsubstanzen frei, welche die Entzündungsreaktion anheizen. Schleimproduktion und Atemwegsobstruktion sind Ausdruck dieser Phase – in der Nase und in der Lunge.

Obwohl viele Patienten mit allergischer Rhinitis kein Asthma haben, können Entzündungsvorgänge in den unteren Luftwegen bei ihnen durchaus vorhanden sein. Es liegt also jeweils eine generalisierte Atemwegsentzündung vor. Eine nasale allergene Provokation vermag auch eine eosinophile Reaktion in den unteren Atemwegen auszulösen und umgekehrt.

sollte nicht verharmlost, sondern behandelt werden, um so auch dem Asthma entgegenzuwirken.

Nach Auffassung von Togias besteht derzeit jedoch keine Notwendigkeit, die unteren Luftwege zu behandeln, wenn ausschließlich eine Rhinitis vorhanden ist. Diese Einstellung könnte sich, so spekuliert der Allergologe, allerdings möglicherweise in Zukunft ändern, dann nämlich, wenn sich definitiv herausstellen sollte, dass mit der Rhinitis bereits dem Asthma ein Weg gebahnt wird. Togias zitiert eine kürzliche erschienene prospektive Studie, derzufolge zumindest bei Erwachsenen das Risiko eines Asthmas bei stärkeren Entzündungssymptomen der oberen Luftwege erhöht ist.

Eine nennenswerte Zahl von Studien hat bisher ergeben, dass es in der Tat gelingt, durch eine Behandlung der Rhinitis auch das Asthma bronchiale zu lindern. Insbesondere liegen ent-

sprechende Studien mit intranasalen Steroiden bei allergischer Rhinitis und leichtem Asthma vor. Gemäss einer Retrospektivanalyse wurden die Asthmatiker seltener hospitalisiert als jene, deren Rhinitis unbehandelt blieb.

Nach Darstellung von Togias sind Steroide die wirksamsten Mittel, um das chronisch entzündliche Atemwegssyndrom zu lindern. Bei Patienten mit voller Symptomausbildung sollten topische Steroide nasal und zur Inhalation gleichzeitig verschrieben werden. Bei Patienten mit persistierender Rhinitis und leichtem intermittierendem Asthma zeigt die nasale Anwendung auch günstige Effekte auf die unteren Luftwege, allerdings gelang dieser Nachweis, wie Togias vermerkt, nicht in allen Studien.

Trotz der unangefochtenen Bedeutung der Steroide haben auch diese Substanzen ihre Schwächen. So sprechen zum Beispiel 20 Prozent der Rhinitispatienten nicht auf die Therapie an. Zudem wirken Steroide zwar auf viele Entzündungsparameter, jedoch nicht auf alle. Für Togias steht in Zweifel, ob die Steroide beispielsweise imstande sind, in den tieferen Luftwegen die Leukotrienproduktion nennenswert zu unterdrücken, die Histaminausschüttung wird sicher überhaupt nicht tangiert. Zudem haben Steroide keinen Einfluss auf das Remodelling in den Atemwegen bei Asthmatikern.

Kombinationspräparate sind oft sinnvoll

Deshalb sollte man laut Togias erwägen, Steroide mit einem zweiten Präparat zu kombinieren, das zu einer direkten Symptomlinderung führt. Mit Blick auf die allergische Rhinitis gibt es seiner Meinung nach keine starken Gründe anzunehmen, dass die zusätzliche Gabe eines Antihistaminikums oder eines Leukotrienantagonisten viel auszurichten vermag, obwohl es sich eher um klinische Erfahrungswerte handelt als um solide Erkenntnisse; angemessene, gut konzipierte Studien zu dieser Fragestellung gibt es bis jetzt nicht.

Für die unteren Luftwege gibt es hingegen starke Hinweise darauf, dass es sich lohnt, ein Steroid mit einem Medikament, das die glatte Muskulatur relaxiert, zu kombinieren. Zumindest scheint diese Strategie besser zu sein als die bedarfsweise Verdoppelung oder Vervielfachung der Steroid-Dosis, meint Togias. Die zweite Substanz kann, nach Auffassung von Togias, dabei wahlweise ein Betaagonist, ein Leukotrienantagonist oder sogar ein niedrig dosiertes Theophyllin sein, das allerdings bei uns nicht so gern eingesetzt wird.

Bei leichtem persistierendem Asthma gibt es jedoch keinen zwingenden Grund für eine Kombinationstherapie. Anders dagegen bei mittelschwerem Asthma. Hier erweist sich ein lang wirksamer Betaagonist als bester Zusatz zur Steroid-Therapie. Die Möglichkeit dieser Kombination in einem Inhalationsgerät macht diese Therapie sehr praktikabel und dient der Patientencompliance, meint Togias. Solche Kombinationen sind Salmeterol plus Fluticason (Seretide®) als Dosieraerosol oder Formoterol plus Budesonid (Symbicort®) als Pulverinhalator. Sie sind laut Togias wirksamer als Kombinationen aus Steroid und Leukotrienantagonist (Montelukast, Singulair®; Zafirlukast, Accolate®).

Allerdings macht der Autor darauf aufmerksam, dass es Patienten gebe, deren Lungenfunktion sich unter Betaagonisten verschlechtere. Diese Patienten weisen einen Polymorphismus des beta-2-adrenergen Rezeptors auf. Betroffen sind davon gut 10 Prozent der Europäer und Nordamerikaner, unter den Afrikanern ist es sogar jeder Vierte.

Keine Erwähnung finden in dem Beitrag die günstigen Wirkungen einer Allergenvermeidung und Immuntherapie. Letztere wurde in der Preventive Asthma Treatment (PAT)-Studie evaluiert. An ihr nahmen Kinder zwischen 7 und 13 Jahren teil, die zu Beginn eine allergische Rhinitis, aber kein Asthma aufwiesen. Nach einem dreijährigen Follow-up zeigte sich, dass etwa jedes vierte Kind, bei dem eine Immuntherapie durchgeführt

wurde, ein Asthma entwickelte, hingegen jedes zweite, dem eine Hyposensibilisierung vorenthalten wurde.

In einer Studie bei 44 jungen Erwachsenen mit perennialer allergischer Rhinitis entwickelte sich ebenfalls häufiger ein Asthma als bei Patienten, die eine Plazebothherapie erhalten hatten.

Alkis G. Togias: Current issues in the pharmacologic management of allergic rhinitis and asthma. *Adv Std Med* 2004; 4 (7A): 513-516. ■

Uwe Beise

Interessenkonflikte: keine deklariert