



## ALLERGIE

# Der Asthma-Rhinitis-Link: ein Update

**In einer Übersicht haben G. Passalacqua und Mitautoren in «Curr Opin Allergy Clin Immunol, 2004» die wichtigsten seit 2002 publizierten Studien zusammengestellt, welche den Zusammenhang zwischen Rhinitis und Asthma zum Gegenstand haben. Dieser Beitrag fasst die wesentlichsten Erkenntnisse zusammen. Zentral ist die Betrachtung der oberen und unteren Atemwege als Einheit («United Airways») und somit die Forderung eines integrierten therapeutischen Konzeptes. Insbesondere lindert eine Rhinitisbehandlung auch das Asthma oder kann seine Entstehung verhindern.**

In den letzten Jahren haben sich die Evidenzen erhärtet, dass ein Zusammenhang zwischen Erkrankungen der oberen und der unteren Atemwege besteht. Etwa die Hälfte der Patienten mit allergischer Rhinitis entwickeln

innerhalb weniger Jahre ein Bronchialasthma. Ebenso leiden etwa 80 Prozent der Asthmapatienten an Rhinitis. Follow-up-Studien bestätigen, dass die allergische Rhinitis ein Risikofaktor für die Entwicklung eines allergischen Asthma bronchiale ist. Die Feststellung, dass allergische Rhinitis häufig mit Asthma bronchiale einhergeht, hat zum Begriff der allergischen Rhinobronchitis und zum Konzept der vereinigten Atemwege, «United Airways», geführt.

Das Konzept der vereinigten Atemwege stützt sich auf folgende Fakten:

- die epidemiologische Assoziation von allergischer Rhinitis mit Asthma bronchiale
- die immunologischen Gemeinsamkeiten der oberen und unteren Atemwege
- die Mitbeteiligung paranasaler Sinusitis bei Rhinitis und Asthma
- die Möglichkeit einer Asthmaprävention mittels immunologischer Beeinflussung der allergischen Rhinitis.

### **Nase und Bronchien beeinflussen sich gegenseitig**

Für eine morphologische Einheit des Atemwegtraktes sprechen sowohl das zilienträgende Epithel und die Schleimhautdrüsen, welche die Atemwege auskleiden, als auch die Gefäße und Innervation. Es konnte gezeigt werden, dass die nasale Allergenprovokation bei allergischer Rhinitis die bronchiale Hyperreagibilität steigert und eine Zunahme der entzündlichen Infiltrate in den unteren Atemwegen bewirkt. Ein praktischer Marker für die Entzündungsreaktion der Bronchien ist der NO-Gehalt des Exhalates. In einer kürzlich durchgeführten Studie wiesen Hausstaubmilbenallergiker ähnlich hohe NO-Werte auf wie Asthmatiker, obwohl sie nicht an Asthma litten. Dass

Patienten mit allergischer Rhinitis ohne offenkundiges Asthma Entzündungsreaktionen in den Bronchien entwickeln, konnte auch von Braunstahl und seinen Mitarbeitern nachgewiesen werden: Rhinitispatienten mit oder ohne Asthma zeigten eine zelluläre, eosinophile Entzündungsreaktion in der nasalen und bronchialen Mukosa. Diese immunologischen Gemeinsamkeiten sind ein weiteres Indiz für die gegenseitige Beeinflussung von Nase und Bronchien. In den letzten zwei Jahren wurden die immunologischen Mechanismen besonders intensiv untersucht. Man geht davon aus, dass der systemische Zusammenhang zwischen Nase und Bronchien über lösliche Entzündungsmediatoren, zum Beispiel Interleukin-5, und eosinophile Vorläuferzellen aus dem Knochenmark hergestellt wird. So konnte bei nasalen Provokationen eine erhöhte Bildung von eosinophilen Präkursoren beobachtet werden, welche eine Affinität zu Interleukin-5-Rezeptoren aufweisen. Die Mediatoren erleichtern den Durchtritt von Eosinophilen aus dem Blut in die Schleimhaut. Die gleiche Forschergruppe konnte zeigen, dass sich vier bis sechs Stunden nach dem nasalen Allergenkontakt die Lungenfunktion der Bronchien veränderte. Aus umgekehrter Perspektive wurde beobachtet, dass bei einer bronchialen Provokation nach über 24 Stunden Nasensymptome auftraten. Aufgrund dieser Feststellungen scheint der Link zwischen Nase und Bronchien bidirektional zu sein (Abbildung 1). Die klinische, funktionelle, pathogenetische und immunologische Einheit zwischen oberen und unteren Atemwegen wurde nicht nur in zahlreichen Studien bestätigt (Abbildung 2), sondern fand auch in verschiedenen Positionspapieren Eingang.

### Sinusitis und Infektionen

Ein weiterer Zusammenhang zwischen Nase und Bronchien ist die Assoziation paranasaler Sinusinfektionen mit Asthma. Durch welche Mechanismen dieser Link entsteht, ist heute noch nicht genau erforscht. Sinusitis findet sich bei etwa 50 Prozent der Kinder mit Asthma. In einer Studie mit allergischen und nicht allergischen Asthmakindern wurde die Rolle der T-Helfer-Typ-2-Zellen untersucht, welche eine Schlüsselrolle für die Entstehung von IgE-vermittelten Allergiereaktionen spielen. Bei diesen besteht ein Ungleichgewicht zwischen T-Helfer-Typ-2- und T-Helfer-Typ-1-Zellen (TH2/TH1). Eine pharmakologische Behandlung der Rhinosinusitis dieser Kinder mit Betalaktam und systemischen und nasalen Kortikosteroiden bewirkte eine Verschiebung zu einem TH2/TH1-Gleichgewicht und führte zu einer Verbesserung der nasalen und asthmatischen Symptome.

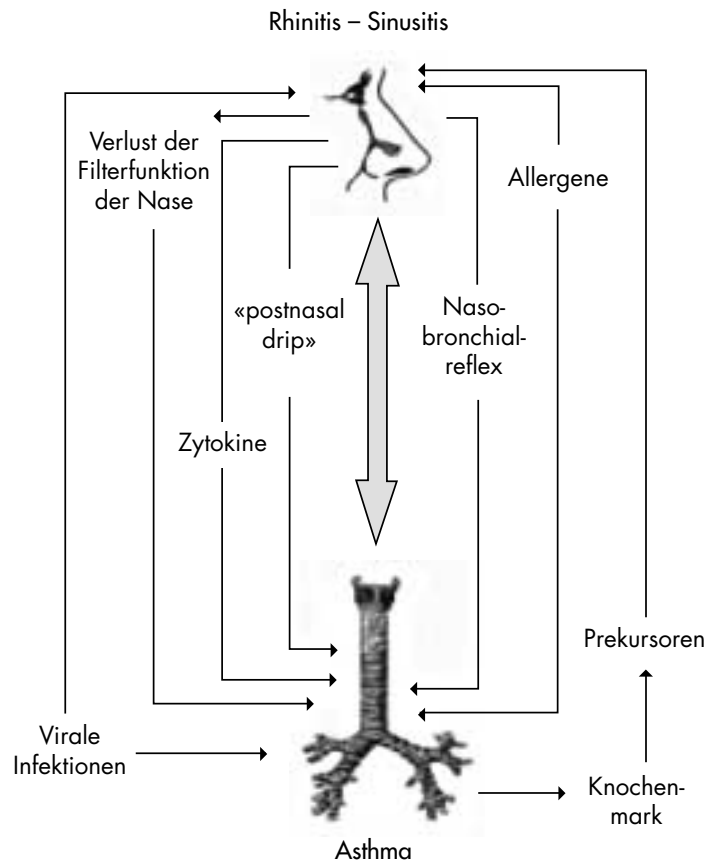


Abbildung 1: Hypothese zur Erklärung des Zusammenhangs von Rhinitis und Asthma («postnasal drip»: zähflüssiger Sekretfluss aus den Nasenhöhlen zum Rachen [1])

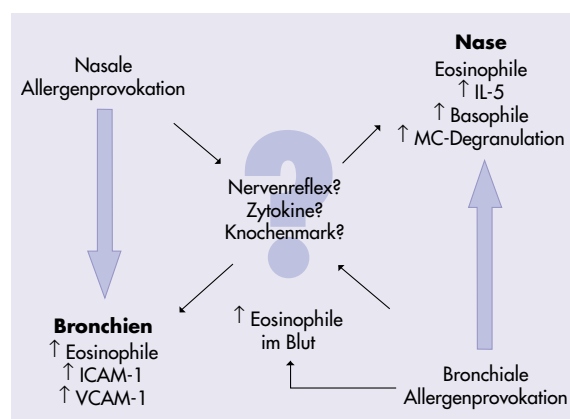


Abbildung 2: Der bidirektionale Link zwischen Nase und Bronchien bei Allergien (IL: Interleukin, MC: Mastzellen, ICAM: interzelluläres Adhäsionsmolekül, VCAM: vaskuläres Zelladhäsionsmolekül [1])

Bei Kindern ist bekannt, dass Asthmaexazerbationen oft mit nasalen Rhinovirusinfektionen auftreten. Auch bei jedem dritten Erwachsenen wurden virale Infektionen der oberen Atemwege beobachtet, die von schwerem Asthma begleitet waren. Eine In-vivo-Studie einer experimentell herbeigeführten Infektion konnte eine Korrelation zwischen dem

Schweregrad der bronchialen Hyperreagibilität und der Gamma-Interferon-Bildung nachweisen. Es gibt Evidenzen dafür, dass eine verminderte Gamma-Interferon-Bildung mit schwereren und länger anhaltenden Erkältungen assoziiert ist. Man geht davon aus, dass Rhinoviren und Allergene unterschiedliche Entzündungsmuster hervorbringen, denn eine chronische Exposition mit einer geringen Allergendosis führte im Experiment nicht zu einer Verschlimmerung der herbeigeführten Infektion. Eine Möglichkeit, die Rolle von rhinoviralen Infektionen zu erklären, stützt sich auf die Annahme, dass die bei Asthma auftretende minimal persistierende Entzündung eine Expression des interzellulären Adhäsionsmoleküls-1 bewirkt, welches einer der wichtigsten Rezeptoren für humane Rhinoviren ist.

### **Auswirkung der Rhinitistherapie auf Asthma**

Wie Sandini et al. gezeigt haben, reduzieren intranasale Kortikosteroide die NO-Konzentration im Exhalat. Dabei korrelierte der NO-Gehalt gut mit klinischen Parametern der Entzündung. Es konnten jedoch keine Veränderungen der Lungenfunktion festgestellt werden. Verwendeten die Patienten zusätzlich zur Asthamedikation nasale Steroide, reduzierte sich die Zahl der Notfälle beziehungsweise Spitalweisungen. Die Eindämmung der Entzündungsvorgänge in der Nasenschleimhaut durch nasale Kortikosteroide (z.B. Mometason, Fluticason, Budesonid) wirkte sich positiv auf die unteren Atemwege aus.

Neben lokalen Steroiden stellen Antihistaminika wie Cetirizin und Desloratadin eine grundlegende Therapie der allergischen Rhinitis dar. Vom günstigen Effekt der Antihistaminika auf die Nasensekretion profitieren wiederum auch die unteren Atemwege. Bei assoziierter Rhinitis und Asthma ist nach Meinung der Autoren auch die Kombina-

tion von Antihistaminika (Desloratadin) und Montelukast ein effektiver Therapieansatz.

Neben der Allergenkarenz können Patienten auch von einer Hyposensibilisierung profitieren. Moller und Mitarbeiter zeigten, dass Rhinitiker nach einer Immuntherapie deutlich weniger an Asthma erkranken. Auch diese Studie unterstützt das Konzept der Einheit des Atemwegtraktes und betrachtet die nasale Entzündung als einen wichtigen Faktor, der zur erhöhten Reagibilität der unteren Atemwege führt.

### **Schlussfolgerungen**

Zahlreiche epidemiologische Studien ergaben Hinweise auf eine Assoziation zwischen Asthma und Rhinitis. Die Mukosa der Atemwege kann aus morphologischer Sicht als Einheit betrachtet werden. Demzufolge ist es nicht erstaunlich, dass die gleichen Stimuli in den Bronchien und in der Nase ähnliche Reaktionen auslösen. Noch weiterer Erforschung bedarf die Funktionsweise der immunologischen Mechanismen, die für den Link zwischen den oberen und unteren Atemwegsbereichen verantwortlich sind. Die Behandlung einer allergischen Rhinitis ist insbesondere im Hinblick auf einen Etagenwechsel wichtig, damit das Risiko, an Bronchialasthma zu erkranken, vermindert wird.

Gisela Stauber

### **Literatur:**

1. Passalacqua G., Ciprandi G., Pasauli M., Guerra L., Canonica G.W.: An Update on the Asthma-Rhinitis Link, *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2004; 4: 177–183.

**Interessenlage:** Die Autoren wurden unterstützt von der ARMIA (Associazione Ricerca Malattie Immunologiche e Allergiche).



**Alle 5 Sekunden erblindet aus Armut ein Mensch, jede Minute ein Kind...**

*Helpen Sie mit, einem Menschen in der «Dritten Welt» das Augenlicht zu retten.*



Postfach, 8027 Zürich, Telefon 01-202 21 71  
www.cbmch.org, Spenden: Postkonto 70-1441-5