

# Symptome eines Asthma bronchiale ernst nehmen!

Die Asthmakontrolle ist bei einem grossen Teil der Asthmapatienten ungenügend. Gründe dafür sind diagnostische Schwierigkeiten aufgrund heterogener Krankheitsbilder, jedoch auch die mangelnde Compliance vieler betroffenen Kinder und häufiger noch diejenige der Eltern, welche ein deutliches Ausmass an Symptomen in Kauf nehmen. Behandelnde Ärztinnen und Ärzte sind daher gefordert, schon bei der Diagnose genauer zu differenzieren sowie die Eltern und Kinder vermehrt aufzuklären und zu begleiten.

von Dr. med. Alexander Möller, PD Dr. med. Johannes Wildhaber

**A**sthma bronchiale ist die häufigste chronische Erkrankung im Kindesalter mit einer Prävalenz um 8,5 Prozent (1). Während die Asthmatherapie früher intermittierend, das heisst bei Symptomen oder aber Exazerbationen, angewandt wurde, steht heute die optimale oder totale *Asthmakontrolle* im Vordergrund (2, 3). Asthmakontrolle bedeutet, dass das Kind keine Symptome hat (weder tagsüber noch nachts), eine uneingeschränkte Aktivität zeigt und keine Exazerbationen erleidet (2, 3). Das Erreichen dieses Ziels bedingt eine Langzeitbehandlung. Diese birgt aber ein – wenn auch geringes – Risiko für Nebenwirkungen und kann aufgrund seines Fortbestehens auch einen gewissen Einfluss auf die psychosoziale Entwicklung des Kindes haben. Grosse multinationale und nationale Surveys zu Asthma haben jedoch ergeben, dass die Mehrheit der Asthmapatienten keine optimale Asthmakontrolle zeigen und in ihrem Alltag durch ihr Asthma limitiert sind (4–7).

Kühni et al. stellten bei 5000 Kindern mit Asthma in der Schweiz fest, dass die Hälfte keine zufrieden stellende Kontrolle ihres Asthma erreichte, während ein Drittel eine zufrieden stellende und nur knapp ein Fünftel eine hervorragende Kontrolle erreichten. Untersucht wurden Einschränkung in Spiel, Sport und Familienaktivitäten, Schlafstörungen, schwere Anfälle und Schulabsenzen. Die Asthmakontrolle war altersabhängig und am schlechtesten bei den Kleinkindern von vier bis sechs Jahren, wo nur bei 10 Prozent eine sehr gute und bei insgesamt 40 Prozent eine genügende Kontrolle erreicht wurde (7). Interessanterweise war die Selbsteinschätzung durch

die Eltern reziprok zu diesen Resultaten. Rabe et al. haben in einer europaweiten Studie noch schlechtere Resultate erhoben: Nur 5,8 Prozent der befragten Kinder erreichten eine gute Asthmakontrolle (5). Eine Asthmakontrolle wie in Richtlinien gewünscht, ist bei weitem nicht erreicht. Nicht oder nicht ausreichend behandelte Kinder sind in ihren Alltagsaktivitäten körperlich und sozial beeinträchtigt und müssen oftmals ihre Lebensweise anpassen.

## Gründe für unerreichte Therapieziele

Einer der Faktoren, die das Erreichen einer Asthmakontrolle erschweren, sind die diagnostischen Schwierigkeiten im frühen Kindesalter. Die obstruktiven Lungenerkrankungen bilden eine heterogene Gruppe von verschiedenen Krankheitsbildern, die es klinisch zu unterscheiden gilt, da das Ansprechen auf die Therapie ebenfalls unterschiedlich ist. Ein weiterer wichtiger Faktor scheint das Empfinden der Eltern zu sein, welche ein deutliches Ausmass an Symptomen zu akzeptieren scheinen und eher einen Step-down in der Therapieintensität bevorzugen. Ein anderer wichtiger Faktor ist die Adhärenz zur Therapie. Jonasson hat gezeigt, dass die Compliance über die Zeit rasch und kontinuierlich abnimmt, mit einer Adhärenz von zirka 20 Prozent (Plazebogruppe) und 40 Prozent (Budesonid-Gruppe) nach rund 27 Monaten Therapiedauer (8).

Ein weiterer wichtiger Faktor ist die Medikamentenwahl. Im 19. und bis weit ins 20. Jahrhundert wurde das Asthma bronchiale als reversible Atemwegsobstruk-

tion angesehen, bei intrinsisch oder extrinsisch bedingter Atemwegshyperreagibilität (Salter 1859). Behandelt wurde entsprechend mit Bronchodilatoren. Erst in den letzten Jahrzehnten setzte sich die Erkenntnis durch, dass dem Asthma eine chronische Atemwegsentzündung mit teils irreversiblen Umbauprozessen, dem «airway remodelling» zugrunde liegt (9, 10). Entsprechend haben sich in der Behandlung des Asthmas die antiinflammatorisch wirksamen Medikamente durchgesetzt. Nun gibt es Hinweise dafür, dass die Atemwegsentzündung ein duales Pattern aufweist, was bedeutet, dass inhalative Kortikosteroide (ICS) zwar viele der Entzündungspfade beeinflussen, jedoch einen relativ geringen Einfluss auf die Cysteinyl-Leukotriene aufweisen. Dies könnte zumindest teilweise die Persistenz der Atemwegsentzündung trotz Langzeittherapie

mit ICS und das Nichterreichen einer Asthmakontrolle bei einigen der Patienten erklären und für eine grundsätzliche komplementäre Therapie mit inhalativen Steroiden und Leukotrienantagonisten sprechen. Dies wird bestätigt durch eine Studie von Price und Mitarbeitern (11). Die kürzlich publizierte GOAL-Studie (Gaining Optimal Asthma Control) hat ergeben, dass eine optimale Asthmakontrolle auch mit der Kombination eines inhalativen Steroids mit einem lang wirksamen Bronchodilatator möglich ist. Dabei zeigten diejenigen Patienten mit einer kombinierten Therapie mit Steroiden und einem lang wirksamen Betamimetikum ein frühzeitigeres Erreichen der Asthmakontrolle als die Patienten mit einer Steroid-Monotherapie, dies bei einer insgesamt tieferen Steroid-Dosis (16). Neu ist die Erkenntnis, dass Umbauprozesse mit spezifischen Veränderungen (Verdickungen und Hyalini-



*5 Monate alter Säugling mit erster Episode einer obstruktiven Bronchitis*

sierung der Basalmembran, Proliferation der glatten Muskelzellen) pathophysiologisch sehr früh auftreten (13, 14). Die Steroide scheinen gegen diese Veränderungen nur ungenügend zu wirken (15), während Kombinationen mit lang wirksamen Beta-

Tabelle:

	«transient early wheezer»	«persistent wheezer»
Mütterliches Asthma	nein	ja
IgE	normal	↑
Lungenfunktion 1 Jahr	↓	normal / ↓
Nikotinexposition	während SS häufig	–
Anteil wheezing < 3 Jahre	20%	–
Anteil wheezing > 6 Jahre	14%	14%

Mimetika und Leukotrienantagonisten einen positiven Effekt auf einzelne Prozesse haben.

### Diagnostische Schwierigkeiten

Problematisch ist bereits die Definition des Asthma bronchiale: Es gibt immer noch keinen internationalen Konsens über eine einheitliche Definition des Asthmas. In den neuen SAPP-Empfehlungen zur Behandlung von obstruktiven Atemwegserkrankungen im Säuglings- und Kindesalter (17) wird das Asthma folgendermassen definiert: Asthma ist eine *chronische* (nicht infektiöse) Entzündung der Atemwege. Es kommt bei *prädisponierten* Patienten durch diese Entzündung zu *variablen Atemwegsobstruktionen* und zu einer *bronchialen Hyperreaktivität* (BHR) gegenüber einer Vielzahl von möglichen *Stimuli*. Die Obstruktion ist *reversibel*, entweder spontan oder durch Medikamente. Dies ist einerseits eine wortreiche Definition mit einem erheblichen Interpretationsspielraum, andererseits sind gerade Atemwegsobstruktion und Atemwegsentzündung bei Kindern, insbesondere bei Kleinkindern, schwierig zu objektivieren. Die Diagnose beruht häufig allein auf der subjektiven Beurteilung des behandelnden Arztes, allenfalls verbunden mit einem Therapieversuch.

Ein wichtiges Problem ist das ungenügende Verständnis des natürlichen zeitlichen Verlaufs des Asthma. Viele Kleinkinder haben Episoden einer pfeifenden Atmung, die mit viralen Infekten der Luftwege assoziiert sind (18). Die Pathogenese dieser Episoden wie auch die Verbindung zum Asthma bronchiale sind nach wie vor unklar. Die Besonderheit

der obstruktiven Atemwegserkrankungen im Kindesalter ist deren Heterogenität. Verschiedene Ätiologien und pathogenetische Grundlagen führen zu einer sehr ähnlichen Klinik und machen die Unterscheidung der Krankheitsbilder vor allem im Kleinkindesalter schwierig. Die verschiedenen Phänotypen zeigen einen unterschiedlichen Verlauf. So nehmen die obstruktiven Zeichen bei gestörter Atemwegsentwicklung mit der Zeit und dem Wachstum ab, während sie beim Asthma bronchiale fluktuieren oder persistieren. Virale Infekte führen insbesondere bei Kindern, deren Mütter während der Schwangerschaft geraucht hatten, zu ausgeprägten obstruktiven Episoden, die jedoch intermittierend und meistens transient verlaufen. Die verschiedenen Phänotypen voneinander zu unterscheiden ist eine klinische Herausforderung. Die Frage ist aber, ob diese Differenzierung überhaupt notwendig ist. Die Antwort ist ja, denn die heterogene Ätiopathologie bedingt ein heterogenes Ansprechen auf die Therapie und führt zu einem heterogenen Outcome.

In der «Tucson children's respiratory study», einer Follow-up Studie von 826 Neugeborenen, konnte Martinez zwei wesentliche Gruppen unterscheiden: die «*transient early wheezer*» und die «*persistent wheezer*». Die transienten «*wheezer*» unterschieden sich in vier Punkten von den Kindern, die eine persistierende Atemwegsproblematik zeigten: ein normales IgE, negative Anamnese bezüglich mütterlichem Asthma, Nikotinexposition während der Schwangerschaft und eine reduzierte Lungenfunktion im ersten Lebensjahr (siehe *Tabelle* [19]). In der Tucson-Studie wurde in der Folge ein Index erstellt, welcher es erlauben soll,

diese Gruppen besser einzuengen. Hauptkriterien für eine Persistenz des Wheezing und somit der Entstehung eines Asthma bilden eine positive parentale Anamnese für Asthma – das heisst, ein Elternteil hat Asthma –, und eine persönliche Anamnese für atopisches Ekzem. Die Nebenkriterien umfassen: eine persönliche Anamnese für eine allergische Rhinitis, Wheezing ohne Luftwegsinfekt und eine Eosinophilie > 4 Prozent. Der Index ist «stringent», wenn sich ein Kleinkind mit häufigen obstruktiven Bronchitiden in den ersten drei Lebensjahren sowie einem zusätzlichen Hauptkriterium oder zwei Nebenkriterien präsentiert. «Loose» ist der Index, wenn ein Kleinkind irgendeine obstruktive Bronchitis in den ersten drei Lebensjahren hatte und entweder eines der Hauptkriterien oder zwei Nebenkriterien zeigt (20). Kinder mit positivem «stringent»-Index weisen ein 4,3- bis 9,3-mal erhöhtes Risiko für ein persistierendes Asthma auf. Dieses Risiko reduziert sich auf ein 2,6- bis 5,5-mal erhöhtes Risiko bei Kindern mit positivem «loose»-Index. In der Studie zeigte sich, dass beim Follow-up im Alter von sechs, acht, elf und 13 Jahren 59 Prozent der Kinder mit positivem «loose»-Index und 76 Prozent mit positivem «stringent»-Index ein persistierendes Asthma hatten. Die vielleicht noch wichtigere Information war aber, dass über 95 Prozent der Kinder mit negativem Index später kein Asthma mehr hatten. Nun haben wir mit diesem Index ein Instrument zur Hand, welches die Diagnostik etwas einfacher macht. Reicht diese Sicherheit aus? In der Praxis bietet es sicherlich eine grosse Hilfe und erlaubt im typischen Fall eine korrekte Diagnosestellung. Im weniger «klassischen» Fall benötigen wir weitere Hilfsmittel.

Die Flusslimitierung, welche die physiologische Grundlage der Atemnot und des Wheezing bildet, ist nicht nur durch den verminderten Atemwegsdurchmesser, sondern auch durch Veränderungen der Mechanik der Atemwegswände bedingt (21). Es besteht ein komplexes kontinuierlich interagierendes und dynamisches Gleichgewicht zwischen Atemwegs- und Lungenwachstum, Entzündungsvorgängen und Reparationsmechanismen. Beim ob-

strukturellen Veränderungen, die dann konsekutiv die Flusslimitierung bedingen (21). Im Vordergrund steht hier die Messung der Lungenfunktion. Sie erlaubt uns die Bestimmung der für das Asthma charakteristischen reversiblen Atemwegsobstruktion, deren objektive Evaluation nicht nur für die Diagnosestellung, sondern auch für ein individuelles Patienten-Follow-up benötigt wird. Viele Patienten spüren die Obstruktion nicht («poor perceivers»). Die Atemwegsobstruktion in der frühen Kindheit ist jedoch prognostisch ein schlechter Faktor für das Asthma-Outcome im Erwachsenenalter (22). Ein grosses Problem bietet die Objektivierung der bronchialen Obstruktion beim nicht kooperierenden Säugling und beim wenig kooperierenden Kleinkind. Es gibt verschiedene Systeme, mit deren Hilfe Säuglingslungenfunktions-Tests durchgeführt werden können. Die Flusslimitierung kann zum Beispiel mittels der

«raised volume rapid thoraco-abdominal pressure»-Technik (RVRTC) eruiert werden. Diese Technik imitiert sozusagen passiv eine Spirometrie. Die Atemwegsmechanik kann mittels der «forced oscillation technique» (FOT) oder mit «interrupter»-Techniken gemessen werden. Alle diese Methoden sind jedoch technisch sehr aufwändig und benötigen in vielen Fällen eine Sedation des Kindes. Die Komplexität dieser Systeme reduziert deren Anwendbarkeit auf spezialisierte Zentren. Zudem sind diese Systeme noch nicht vollständig standardisiert und es fehlen gute Referenzdaten. Viele der wichtigen Kohortenstudien basieren aber auf Daten der Säuglingslungenfunktion. Bei vorsichtiger Interpretation bieten sie sicherlich einen Mosaikstein in der Asthmadagnostik bei Kleinkindern. Die RINT-Methode und neuerdings die Vorschul-FOT bieten bei mässig kooperierenden Kleinkindern eine Möglichkeit, die Obstruktion durch die Reversibilität nach Beta-Mimetika-Gabe abzuschätzen.

Die Beurteilung der bronchialen Hyperreagibilität (BHR) sollte auch bei Kindern im Asthmanagement einen wichtigeren Stellenwert als bisher einnehmen: Wenn die inhalative Therapie mit topischen Steroiden mittels der Evaluation der BHR gesteuert wird, ist das Outcome bezüglich Exazerbationen und histologischen Veränderungen besser, als wenn nur die Anamnese und  $FEV_1$  zur Steuerung der Therapie einbezogen werden (23). Hierzu dienen medikamentöse Provokationstests wie die Inhalation von Histamin, Methacholin, Adenosin-Monophosphat oder hypertoner Kochsalzlösung. Physikalische Provokationstests umfassen die Laufbandspirometrie (EIA), das standardisierte Rennen bei Kleinkindern oder die Kaltluftinhalation. Wo stehen wir in der Evaluation der Atemwegsentszündung? Die Messungen von ECP und Urin LTE<sub>4</sub> haben sich nicht durchsetzen können. Einen immer grösseren Stellenwert nimmt die Messung des fraktionierten ausgeatmeten

Stickstoffmonoxids (FeNO) ein. Aufgrund der vorliegenden Studien bietet die Messung des FeNO eine gute Hilfe in der Differenzialdiagnose des Asthma im symptomfreien und steroidfreien Intervall, zur Compliance-Kontrolle, zum Monitoring nach Absetzen der inhalativen Steroide und zur Diagnostik der primären ziliären Dyskinesie. Die Technik ist komplex in der Anwendung bei Säuglingen und sehr einfach bei grösseren Kindern.

### **Schlussfolgerungen für die Praxis**

Guidelines für die Behandlung einer Krankheit basieren in der Regel auf dem System der evidenzbasierten Medizin (EBM). Durch den relativ unselektierten Einschluss einer grossen Patientengruppe in eine Metaanalyse kommt es immer dazu, dass durch eine Gauss'sche Verteilung ein Teil der Patienten überdurchschnittlich, ein anderer Teil jedoch nicht auf die untersuchte Therapie anspricht. Das heisst, die Präsentation von Daten als Mittelwert bezieht sich nicht auf den individuellen Patienten. Wir sollten uns also fragen, ob das wirklich unsere Patienten sind. Welche Messwerte nehmen wir, um den Therapieerfolg zu ermitteln? Es zeigt sich immer

wieder, dass die Messwerte von klinischen Studien (z.B. FEV<sub>1</sub> oder Peak-Flow) für den klinischen Alltag nicht entscheidend sind. Die Daten klinischer Studien bei älteren Kindern werden häufig auch für Kleinkindern übernommen. Gerade hier haben wir es jedoch mit einer sehr heterogenen Gruppe zu tun, bei der wir nicht ein einheitliches Ansprechen auf eine Therapieintervention erwarten können (19). So haben topische (inhalierbare) Steroide bei Kleinkindern mit transientem oder nichtatopischem Wheezing keine signifikante Wirkung auf akute Symptome, auf die Zahl der Exazerbationen oder auf die Dauer der Exazerbationen (24, 25). Dies ist deutlich anders bei Kleinkindern mit atopischem frühkindlichem Asthma. Hier hat sich in mehreren Studien eine deutliche Verminderung der Exazerbationshäufigkeit und der Symptome durch die kontinuierliche Anwendung inhalativer Steroide gezeigt.

Bei Kleinkindern scheitern wir jedoch nicht nur bezüglich der Diagnostik an der nicht vorhandenen Kooperation, sondern insbesondere auch im therapeutischen Vorgehen (26).

Für Schulkinder gibt es zwar hochwirksame Medikamente (z.B. Kombinationstherapie von langwirksamen Bronchodilatoren und Kortikosteroiden), aber

diese werden häufig nicht eingenommen. Deshalb ist es wichtig, zu informieren, aufzuklären und zu begleiten. Die EBM soll uns deshalb als klinische Empfehlung dienen. Entscheidend in der richtigen Therapiewahl sind immer noch der behandelnde Arzt, die Ärztin mit der persönlichen Erfahrung, das Einbeziehen des individuellen Patienten und seines Umfelds, aber nicht zuletzt auch die Fragen der Sicherheit und der Kosten. Den Asthma-Schnelltest gibt es (noch) nicht. Die richtige und zeitgerechte Diagnose «Asthma» bleibt eine ärztliche Kunst, basierend auf dem individuellen klinischen Bild, bedingt durch die Erfahrung des behandelnden Arztes, sowie auf gezielt eingesetzten Untersuchungen, die richtig interpretiert werden, sowohl in der primären Diagnosestellung wie auch im Follow-up-Monitoring. ●

Das Literaturverzeichnis ist bei den Autoren erhältlich.

*Korrespondenzadresse:*

*Dr. med. Alexander Möller*

*Oberarzt Fachbereich Pneumologie*

*Universitäts-Kinderklinik Zürich*

*8032 Zürich*

*Tel. 01-266 70 79*

*E-Mail: alexander.moeller@kispi.unizh.ch*

## Pharma News

# Technische Neuheit zur Behandlung der Enuresis nocturna

## **AntiNass – elektronischer Weckapparat (MEPV-konform)**

Das Thema Bettnässen bleibt bis heute tabu, obschon es sich um eine sehr häufige Krankheit handelt. Das betroffene Kind wie auch die Familie leiden sehr darunter.

Seit 1932 beraten wir Eltern und Ärzteschaft. Dank diesem ständigen Kontakt kennen wir die Bedürfnisse unserer Kundschaft. Als Leader der Branche und Hersteller des AntiNass-Wecksystems bieten wir heute ein neues, kabelloses Gerät an.

Bis heute konnte der Markt Ihnen zweierlei Systeme offerieren: Mit Betteinlage oder mit Sensor, der in der Hose platziert wird, versehen mit Kabel und Alarmkästchen, das auf der Achsel fixiert wird. Beim einen schlief das unruhige Kind oft neben der

Betteinlage, und der Alarm blieb aus; beim anderen störte das Tragen des Weckers mit Kabel beim Schlafen.

Der neue AntiNass ist in dem Sinne revolutionär, da er kabellos funktioniert, was dem Patienten optimale Sicherheit und Komfort bietet. Den Sensor trägt der Patient in der Hose, und beim Einnässen wird der Alarm über Funk dem Empfänger auf dem Nachttisch übermittelt. Dies geschieht schon bei den ersten Tropfen und garantiert ein sofortiges Wecken. Es ist wichtig, dass das Kind sofort geweckt wird, diesen Moment bewusst erlebt und sich am nächsten Morgen daran erinnert. Auf diese Weise entwickelt sich auf natürliche Weise der Reflex, den

Urin zurückzuhalten. Immer häufiger wählen die Ärzte eine Methode, die auf einem Lernprozess basiert. Das Alarmgerät ist das wirksamste Mittel für Bettnässer (70 bis 80 Prozent Erfolg) und weist am wenigsten Rückfälle auf. Behandlungsdauer: zirka acht bis zwölf Wochen. Übernahme der Mietkosten durch die Krankenkassen, sofern der Patient mindestens 5-jährig ist.

*Auskunft:*

*Electro-Bieri & Cie*

*2520 La Neuveville*

*Tél. 032-751 27 95*

*E-Mail: info@electro-bieri.ch*

*Internet: www.antinass.ch*