

Asthmathherapie mit Biologika – Stand der Entwicklung

Andrea Koch, Berufsgenossenschaftliches Uniklinikum Bochum-Bergmannsheil, Medizinische Klinik III für Pneumologie, Allergologie, Schlaf- und Beatmungsmedizin, Bochum

Einleitung

Die Diagnose Asthma bronchiale wird bis zum heutigen Tage im Kindes- wie auch im Erwachsenenalter durch charakteristische klinische Beobachtungen gestellt. Hierzu gehören die Unterscheidung zwischen allergischem und nicht-allergischem bzw. intrinsischem Asthma einschließlich der Nahrungsmittel-, Sozial-, Berufs-, Medikamenten- und Raucheranamnese. Darüberhinaus gibt es durchaus charakteristische Merkmale,

die sich alleine auf die individuelle Immunantwort in Form einer spezifischen Inflammation in den Atemwegen und/ oder im systemischen Blutkreislauf, wie z.B. eine eosinophile, neutrophile oder lymphozytäre Inflammation, beziehen; man bezeichnet diese Formen des Asthmas dann als eosinophiles oder neutrophiles Asthma bronchiale. Weitere charakteristische diagnostische Merkmale, die eine Asthma-Erkrankung nahe legen, sind im besonderen Ansprechen auf die Gabe eines inhalativ verabreichten β_2 -

Agonisten mit nachfolgender reversibler Atemwegsobstruktion oder auf eine Besserung der Dyspnoe-Symptomatik durch die Verabreichung von inhalativen Steroiden begründet.

Durch diese bisherige Herangehensweise zur Diagnosefindung wird einmal mehr deutlich, welches heterogenes Krankheitsbild der Diagnose Asthma bronchiale zugrunde liegt. Um die unterschiedlichsten Facetten einer Asthma-Erkrankung pathophysiologisch und klinisch konkreter charakterisieren zu können und

Asthma-Endotyp und -Phänotyp
(modifiziert nach [1])

Endo- typ	Phäno- typ	Endo- typ	Phäno- typ
Allergic Asthma	Eosinophilic	Neutrophilic Asthma	Activation of innate immune response
	Th2 driven inflammation		HDAC2 abnormal recruitment
	Steroid-responsive		Increased neutrophil survival
	Responsive to allergen specific immunotherapy		Steroid-resistant
	Anti IgE responsive		Responsive to antioxidants/antibiotics
	Anti IL-5 responsive		Anti TNF- α responsive
Anti IL-4/IL-13 responsive	Responsive to HDAC regulators (theophylline)	Aspirin intolerant asthma	Eosinophilic
Intrinsic Asthma	Eosinophilic		Alteration in the eicosanoid metabolism/ sensitivity to leukotrienes C4, D4, and E4
	Neutrophilic		Steroid-responsive
	Associated with autoantibodies/superantigens		LTRA-responsive
Steroid-responsive			
Steroid-resistant			

Abb. 1

damit in Zukunft gezieltere und spezifischere Therapieoptionen für diese unterschiedlichen Asthma-Ausprägungen anbieten zu können, wurden die aktuellen Begriffe Asthma-Endotyp und Asthma-Phänotyp ins Bewusstsein gerufen.

Endo- und Phänotyp – eine neue Asthma-Klassifikation

Ein **Asthma-Phänotyp** charakterisiert die messbaren klinischen asthmatischen Merkmale wie Vorkommen von spezifischen Immunzellen und inflammatorischen Parametern, vorhandene Triggermechanismen, Ansprechen auf inhalative Steroide sowie die jährliche Exazerbationsrate und beschreibt damit die individuellen Merkmale einer Asthmaerkrankung auf klinischer, physiologischer, morphologischer und biochemischer Ebene. Die Zuordnung zu einem bestimmten Phänotyp ist neuesten Erkenntnissen nach Voraussetzung für die Optimierung der Asthmatherapie [2].

Um einen spezifischen **Asthma-Endotyp** zu charakterisieren, sind eine genaue Analyse der klinischen Charakteristika, Biomarker, Lungenfunktion, genetische Aspekte, die histopathologische Begutachtung, epidemiologische Hintergründe wie auch das Ansprechen auf bisher erfolgte Therapien essenziell.

Ein Asthma-Endotyp setzt sich aus den zugrundeliegenden unterschiedlichen Phänotypen eines Asthma bronchiale zusammen und legt damit das Vorhandensein eines spezifischen Asthma-Subtyps, z. B. ein allergisches, ein aspirin-induziertes, ein neutrophiles oder ein eosinophiles Asthma, fest [3] (Abb 1).

Neue Asthmatherapien mit Biologika

Das Ziel einer modernen Asthmatherapie – insbesondere im Kindes- und Jugendalter – ist verbunden mit der Ausrichtung nach Präventionsstrategien sowie neuen immunologischen Interventionen zur Vermeidung von steroid-induzierten Organschäden und irreversiblen Umbauvorgängen in den Atemwegen (Atemwegs-Remodelling), insbesonde-

re bei schwergradigem unkontrolliertem Asthma.

In den vergangenen Jahren wurde eine Vielzahl von unterschiedlichen Molekülen zur spezifischen Asthmatherapie getestet, die meisten befinden sich derzeit allerdings noch in Studien-Phasen. Demgegenüber ist der monoklonale IgE-Antikörper Omalizumab bereits seit einigen Jahren zur Therapie von schwergradigem allergischem Asthma bronchiale zugelassen [4].

1. Endotyp: Allergisches Asthma bronchiale.

Phänotyp: Hohe IgE-Blut-Spiegel Der Fall: Omalizumab (Anti-IgE)

In der doppelblind placebo-kontrollierten INNOVATE-Studie [4] wiesen Humbert und Mitarbeiter an über 400 schwer allergischen Asthmatikern im Alter von 12 bis 75 Jahren eine über 26 Prozent geringere Exazerbationsrate nach, wenn der humane monoklonale Immunglobulin-E-Antikörper Omalizumab als add-on-Therapie subkutan im Vergleich zur leitliniengerechten Standardtherapie verabreicht wurde. Diese Reduktion an Exazerbationsraten steigerte sich auf 50 Prozent in der Omalizumab-Gruppe bezogen auf schwere Exazerbationen [4].

Der IgE-Antikörper Omalizumab bindet hierbei an IgE, das von B-Lymphozyten nach spezifischem Allergenkontakt gebildet und in den Blutkreislauf ausgeschüttet wird. Omalizumab bildet mit dem frei im Blut zirkulierenden IgE einen Anti-IgE/IgE-Komplex und verhindert damit die Bindung von freiem IgE an seinen FcεRI-Rezeptor auf Immunzellen (z. B. auf Mastzellen, dendritischen Zellen, eosinophilen und basophilen Granulozyten und Monozyten). Damit reduziert sich zum einen die FcεRI-Rezeptordichte an diesen Immunzellen und darüber hinaus vermindert dieser Effekt die Sofortreaktion über mastzell-getriggerte Mediatoren-Ausschüttung. Omalizumab nimmt zudem hemmend Einfluss auf die Asthma-Spätreaktion durch Modulation der Allergen-Präsentation über dendritische Zellen an T-Lymphozyten mit nachgeschalteten verringerten Immunantworten. Bei Kindern und Erwachsenen mit schwerem

allergischem Asthma konnte damit die Kortisondosis eingespart werden [5].

Omalizumab ist ab sechs Jahren als add-on-Therapie zur Standardtherapie bei schwerem allergischem Asthma zugelassen, wenn mit der ausgereizten Standardtherapie kein Asthma-Kontrollstadium erreicht werden kann. Die individuelle Dosis und Frequenz der Subkutan-Injektionen richtet sich nach dem Gesamt-IgE-Spiegel im Blut und dem Körpergewicht des Erkrankten [6]. Omalizumab ist das erste Biologikum, das zielgerichtet freies IgE bindet und damit die durch Allergene ausgelöste Immunantwort hemmt. Omalizumab ist effektiv und sicher; seit Zulassung sind keine Komplikationen wie Malignome beschrieben worden. Omalizumab wurde in die international gültigen Asthma-Leitlinien als add-on-Therapie bei schwergradigem allergischem Asthma aufgenommen, wenn durch wiederholte Kortison-Therapien und LABA-Inhalationen kein kontrolliertes Asthma-Stadium erreicht werden kann. Omalizumab reduziert klinische Asthma-Symptome, vermindert den Gebrauch an Bedarfsmedikation und verbessert die Lebensqualität von Betroffenen mit unkontrolliertem allergischem Asthma [7].

2. Endotyp: Allergisches Asthma bronchiale.

Phänotyp: Erhöhte IL-2-Spiegel Der Fall: Daclizumab (Anti-IL-2)

Die Atemwegs-Inflammation bei Kindern und Erwachsenen mit Asthma bronchiale ist assoziiert mit ansteigenden aktivierten CD25⁺-T-Zellen, verbunden mit einer vermehrten Interleukin-2-Ausschüttung und einer erhöhten IL-2-Rezeptor-Expression [8] (Abb. 2). Unter dem Einfluss von erhöhten IL-2-Spiegeln wird die für das Asthma charakteristische Th2-Antwort verstärkt. Um diesem Pathomechanismus der Imbalance zwischen Th1- und Th2-Immunantwort bei Asthma in einem schon sehr frühen Stadium entgegenzuwirken, wurde Daclizumab, ein humaner monoklonaler Anti-IL-2 Antikörper, der die α-Untereinheit des IL-2-Rezeptors an T-Lymphozyten kompetitiv hemmt, zur i. v.-Gabe entwickelt.

Atemwegs-Inflammation bei Asthma ist assoziiert mit ansteigenden aktivierten CD25⁺-T-Zellen, IL-2 und IL2Rs

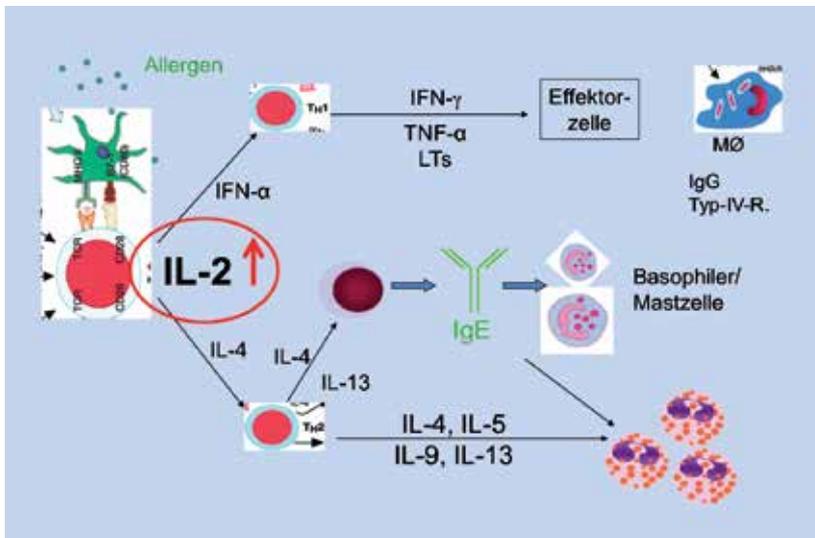


Abb. 2

Busse und Mitarbeiter wiesen an mittel- bis schwerkranken Asthmatikern unter Daclizumab einen Anstieg der FEV₁ und des Tiffeneau-Index im Vergleich zur Placebo-Gruppe in einem Zeitraum von 84 Tagen nach.

Von Tag 85 bis Tag 250 wurde bei allen Studien-Probanden die jeweilige inhalative Steroiddosis in zweiwöchentlichen Schritten stufenweise um 25 Prozent reduziert. Trotz dieser „Steroidsparstrategie“ kam es unter Daclizumab zu einem Anstieg des exazerbationsfreien Intervalls, verbunden mit einem geringeren Gebrauch an systemischen Steroiden im Vergleich zur Placebo-Gruppe [8] (Abb. 3).

3. Endotyp: Steroid-insensitives Asthma.

Phänotyp: IL-13; Hohe Periostin-Spiegel im peripheren Blut

Der Fall: Lebrikizumab (anti-IL-13)

Th2-Zytokine sind nur sehr schwer in peripherem Blut oder Sputumproben von Asthma-Erkrankten nachzuweisen. Woodruff und Mitarbeiter detektierten Atemwegs-Proteine, die mit einer Th2-spezifischen Atemwegs-Inflammation assoziiert sind und sich als Biomarker zur

Festlegung von bestimmten Th2-spezifischen Asthma-Phänotypen eignen [9]. Ein erhöhter Periostin-Spiegel korrelierte dabei mit einer erhöhten IL-13- und IL-5-mRNA-Expression sowie mit einem Anstieg an eosinophilen Granulozyten und Mastzellen [9].

Sidhu et al. wiesen zudem nach, dass IL-13 eine erhöhte Sekretion von Periostin aus Epithelzellen der Atemwege induziert [10]. Periostin ist ein matricelluläres Protein, das autokrin von Epithelzellen in die darunterliegende Matrix sezerniert wird und parakrin Fibroblasten aktiviert [10].

Corren und Mitarbeiter [11] prüften die Wirkung eines monoklonalen Antikörpers gegen Interleukin-13 (Lebrikizumab) bei Erwachsenen mit unkontrolliertem Asthma und einer erhöhten Steroid-Insensitivität. Es wurden 219 erwachsene Asthmatiker eingeschlossen; 50 Prozent der Studienprobanden erhielten Lebrikizumab als add-on-Therapie zur Standard-Therapie. In vierwöchentlichen Abständen wurde entweder Lebrikizumab in einer Dosis von 250 mg subkutan oder Placebo verabreicht. Nach 24 Wochen Therapie zeigte sich im Lebrikizumab-Arm ein signifikanter Anstieg der FEV₁ um 5,5% im Vergleich zur Placebo-Gruppe.

Während dieser Studie wurde zudem erstmals die Konzentration von Periostin als Biomarker für die erhöhte Aktivität von IL-13 im peripheren Blut mitbestimmt. Hierbei zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen hohen Periostin-Spiegeln im Blut und einem

Daclizumab verringert Exazerbationen trotz Steroidreduktion

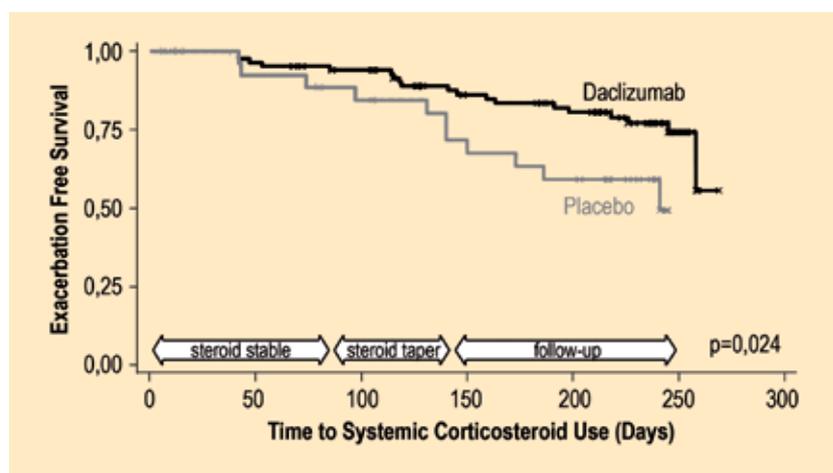


Abb. 3 [8]

signifikanten Anstieg des FEV₁ in der Lebrikizumab-Gruppe verglichen mit Placebo. Probanden mit niedrigen Periostin-Spiegeln im Blut wiesen keinen Unterschied in beiden Gruppen bezogen auf das FEV₁ auf. Zum gleichen Ergebnis kam es bei exhalierem NO.

Mit Lebrikizumab könnte damit in Kürze ein weiterer sehr effektiver Antikörper zur Behandlung von Asthma-Erkrankten, die phänotypisch eine erhöhte IL-13-Aktivität und damit assoziiert eine persistierende Th2-getriggerte Inflammation aufweisen, zur Verfügung stehen. Ein erhöhter Periostin-Spiegel im peripheren Blut kann in diesem Kontext erstmals die Möglichkeit erschließen, als sog. Biomarker die Asthmatiker zu detektieren, die tatsächlich von einer zukünftigen spezifischen Therapie mit Lebrikizumab profitieren [11] (Abb. 4).

4. Endotyp: Eosinophiles Asthma. Phänotyp: Hohe Eosinophilenrate im Blut oder Sputum

Der Fall: Mepolizumab (Anti-IL-5)

Leckie M et al. zeigten bereits vor 13 Jahren bei leichtgradigen Asthmatikern durch eine i.v.-Gabe von anti-IL-5 eine vorübergehende Verminderung der Eosinophilen-Anzahl in Blut und Sputum, doch wurden die Spätreaktionen eines Asthmas sowie die Atemwegs-Hyperreagibilität damals nicht durch eine anti-IL-5-Therapie im Vergleich zur Placebo-Gruppe modifiziert [12].

Demgegenüber wiesen Halder und Mitarbeiter [13] nahezu zeitgleich eine Verminderung der Exazerbationsrate bei erwachsenen Asthmatikern unter Mepolizumab nach, das als add-on-Therapie einmal monatlich für insgesamt ein Jahr intravenös verabreicht wurde.

Unterschied zur Studie von Leckie war hier unter anderem, dass Halder und Mitarbeiter für ihre randomisierte, placebo-kontrollierte, doppelblinde Studie 61 Probanden mit eosinophilem Asthma und rezidivierenden schweren Exazerbationen auswählten, d. h. ein ganz bestimmter Asthma-Endotyp untersucht wurde und dieser spezifische Asthma-Endotyp dann auch tatsächlich von einer anti-IL-5-Therapie profitierte. Einschlusskriteri-

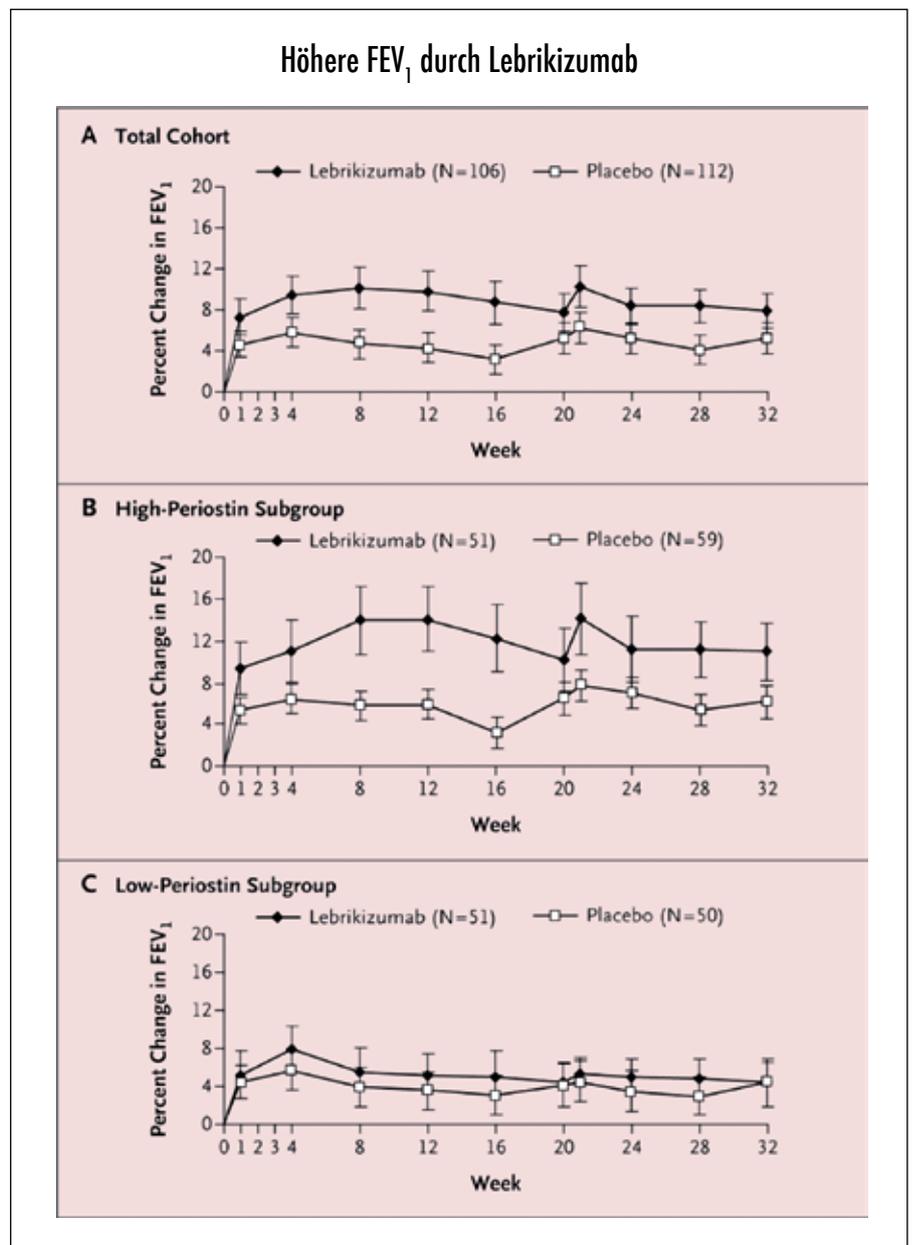


Abb. 4 [11]

um war bei Halder et al. u. a. eine Sputum-Eosinophilen-Konzentration von 3 Prozent auch unter hohen Kortisongaben [13] (Abb. 5).

Diese Ergebnisse konnten von Pavord et al. in einer Multicenter-Studie an 81 Studienzentren bei Kindern ab zwölf Jahren und Erwachsenen bestätigt werden. Die Therapie mit Mepolizumab ist effektiv und sicher und reduziert die Exazerbationsrate bei schwerem eosinophilem Asthma [14].

5. Endotyp: Neutrophiles Asthma. Phänotyp: IL-17, IL-25, Steroid-Resistenz

Der Fall: Anti-IL-25 und anti-IL-17A

IL-17RB, ein IL-25 Rezeptor, gilt als ein Schlüsselmediator zur Initiierung einer angeborenen wie auch einer adaptativen Th2-gerichteten Immunantwort an der Epithelzelloberfläche von Atemwegen. Allergen-Exposition führt zu einer Hochregulation von IL-25 und induziert eine

Verminderte Exazerbationsrate unter Mepolizumab

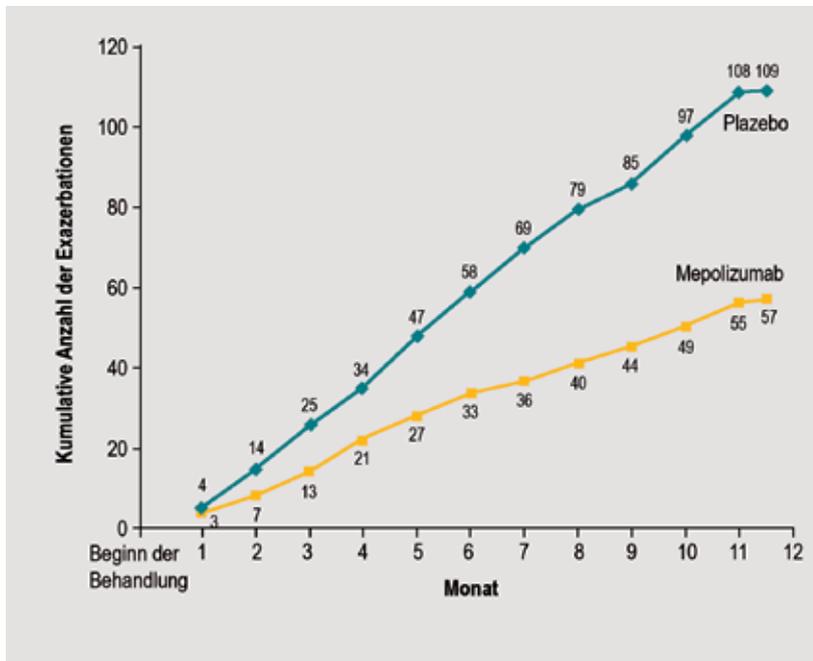


Abb. 5 (modifiziert nach [13])

Th2-gerichtete Zytokin-Produktion. Hohe Dosen an Dexamethason waren nicht in der Lage, die IL-25-getriggerte IL-4- und IL-13-Ausschüttung in menschlichen T2M-Zellen zu reduzieren [15]. Die Autoren schlussfolgern, dass IL-25 und dessen Rezeptor IL-17RB einen Ziel-Mediator zur Modulation angeborener und adaptiver Immunantworten bei allergischen Atemwegserkrankungen darstellen und identifizierten darüberhinaus T2M-Zellen als eine neue steroid-resistente Zell-Population in diesem Kontext.

Noch in einer sehr frühen Entwicklungsphase steht ein Biologikum, das direkt IL-17A und IL-25 zielgerichtet hemmt, um multiple Komponenten einer allergischen Asthma-Erkrankung einschließlich der Mukus-Hypersekretion, der Atemmuskel-Hypertrophie, des Einströmens von Granulozyten (neutrophile) und dessen Effektor-Populationen zur Reduktion von Schlüssel-Chemokinen, die in der Asthma-Pathophysiologie eine wesentliche Rolle spielen, zielgerichtet zu erreichen und die Voraussetzung für rezidivie-

rende Exazerbationen in den inflammatorischen Atemwegen und im Lungengewebe von Asthma-Erkrankten zu verhindern.

Zusammenfassung und Schlussfolgerung

Die Einteilung der sich sehr heterogen darstellenden Asthma-Subgruppen in Endotyp und Phänotyp ist hilfreich zur gezielteren Therapie-Strategie, insbesondere von schweren Asthma-Formen, die sich trotz Standard-Therapie nicht in einem kontrollierten Asthma-Stadium befinden und im Kontext der aktuellen Studienlage sehr von einer add-on-Therapie mit Biologika profitieren. Dies insbesondere im Blick auf eine langfristige „Steroidspar-Strategie“ wie im Fall Daclizumab (anti-IL-2).

Ein herausragendes Beispiel bietet hierbei das bereits seit einigen Jahren zugelassene erste Biologikum Omalizumab mit hoher Effektivität und einem großen Sicherheitsprofil bei schwerem aller-

gischem Asthma bronchiale (Der Fall: Anti-IgE).

Biomarker wie Periostin bieten in Zukunft die Möglichkeit, Asthma-Phänotypen zielgerichteter zu detektieren, um die therapeutische Ansprechrate von spezifischen Biologika zu erhöhen. (Der Fall Lebrikizumab; anti-IL-13)

Zielgerichtete Therapien erfordern eine herausragende Identifizierung der unterschiedlichsten Asthma-Endotypen und Asthma-Phänotypen, um individuell hochselektierte Asthma-Erkrankte mit Erfolg therapieren zu können wie im Fall Mepolizumab (Anti-IL-5 bei eosinophilem schwerem Asthma bronchiale).

Es bleibt für uns die Herausforderung, die Taster der einzelnen und gezielten Angriffspunkte von Biologika zu kennen, um mit den vielfältigen therapeutischen Möglichkeiten in Zukunft sicher und erfolgreich zum Wohl unserer Asthma-Patienten umzugehen. Dabei besteht dringender Bedarf an zielgerichteten klinischen Studien.

Priv.-Doz. Dr. Andrea Koch
 Berufsgenossenschaftliches Uniklinikum
 Bochum-Bergmannsheil, Medizinische
 Klinik III für Pneumologie, Allergologie,
 Schlaf- und Beatmungsmedizin
 Bürkle-de-la-Camp-Platz 1
 44789 Bochum
 E-Mail: andrea.koch@bergmannsheil.de

Literatur

- [1] Agache I, Akdis C, Jutel M, Virchow JC. Untangling asthma phenotypes and endotypes. *Allergy* 2012; 67 (7): 835–846
- [2] Hastie AT, Moore WC, Li H, Rector BM, Ortega VE, Pascual RM, Peters SP, Meyers DA, Bleeker ER. Biomarker surrogates do not accurately predict sputum eosinophil and neutrophil percentages in asthmatic subjects. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132 (1): 72–80. National Heart, Lung, and Blood Institute's Severe Asthma Research Program.
- [3] Lötvall J, Akdis CA, Bacharier LB, Bjerner L, Casale TB, Custovic A, Lemanske RF Jr, Wardlaw AJ, Wenzel SE, Greenberger PA. Asthma endotypes: a new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127 (2): 355–360.

[4] Humbert M, Beasley R, Ayres J, Slavin R, Hébert J, Bousquet J, Beeh KM, Ramos S, Canonica GW, Hedgecock S, Fox H, Blogg M, Surrey K. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy* 2005; 60 (3): 309–316

[5] Walker S, Monteil M, Phelan K, Lasserson TJ, Walters EH. Anti-IgE for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 19 (2): CD003559.

[6] Holgate S, Buhl R, Bousquet J, Smith N, Panahloo Z, Jimenez P. The use of omalizumab in the treatment of severe allergic asthma: A clinical experience update. *Respir Med* 2009; 103 (8): 1098–113

[7] Tan R, Corren J. Omalizumab in the treatment of asthma. *Expert Rev Respir Med*. 2011; 5 (6): 747–756

[8] Busse WW, Israel E, Nelson HS, Baker JW, Charous BL, Young DY, Vexler V, Shames RS; Daclizumab Asthma Study Group. Daclizumab improves asthma control

in patients with moderate to severe persistent asthma: a randomized, controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2008 15; 178 (10): 1002–8

[9] Woodruff PG, Modrek B, Choy DF, Jia G, Abbas AR, Ellwanger A, Koth LL, Arron JR, Fahy JV. T-helper type 2-driven inflammation defines major subphenotypes of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 1; 180 (5): 388–395

[10] Sidhu SS, Yuan S, Innes AL, Kerr S, Woodruff PG, Hou L, Muller SJ, Fahy JV. Roles of epithelial cell-derived periostin in TGF-beta activation, collagen production, and collagen gel elasticity in asthma. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 10; 107 (32): 14170–5

[11] Corren J, Lemanske RF, Hanania NA, Korenblat PE, Parsey MV, Arron JR, Harris JM, Scheerens H, Wu LC, Su Z, Mosesova S, Eisner MD, Bohem SP, Matthews JG. Lebrikizumab treatment in adults with asthma. *N Engl J Med* 2011; 365 (12): 1088–98

[12] Leckie MJ, ten Brinke A, Khan J, Diamant Z, O'Connor BJ, Walls CM, Mathur AK, Cowley HC, Chung

KF, Djukanovic R, Hansel TT, Holgate ST, Sterk PJ, Barnes PJ. Effects of an interleukin-5 blocking monoclonal antibody on eosinophils, airway hyper-responsiveness, and the late asthmatic response. *Lancet* 2000; 356 (9248): 2144–8

[13] Haldar P, Brightling CE, Hargadon B, Gupta S, Monteiro W, Sousa A, Marshall RP, Bradding P, Green RH, Wardlaw AJ, Pavord ID. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2009; 360 (10): 973–84

[14] Pavord ID, Korn S, Howarth P, Bleecker ER, Buhl R, Keene ON, Ortega H, Chanez P. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012; 380 (9842): 651–9

[15] Petersen BC, Budelsky AL, Baptist AP, Schaller MA, Lukacs NW. Interleukin-25 induces type 2 cytokine production in a steroid-resistant interleukin-17RB+ myeloid population that exacerbates asthmatic pathology. *Nat Med* 2012; 18 (5): 751–8

Aktuelle Fragen an den Allergologen

Cineol in der Asthmatherapie?

Dr. H. aus O. fragt: *Aktuell betreue ich eine 14-jährige Patientin mit einem Asthma bronchiale. Die Patientin ist sensibilisiert gegen Hausstaubmilbe, Gräser und Frühblüher. Medikamentös erhält sie ein Kombinationspräparat mit Salmeterol und Fluticason. Darunter sind die Symptome gut kontrolliert, allerdings hatte die Patientin im vergangenen Frühjahr eine akute Asthmaexazerbation und stand kurz vor einer Klinikeinweisung. Die Mutter ist nun mit dem Wunsch an mich herangetreten, ihre Tochter mit Soledum® zu therapieren. Sie hätte von ihrem Heilpraktiker den Tipp erhalten, dass Soledum® sehr gut bei Asthma bronchiale helfe. Gibt es für diese Therapie irgendeine Form von Evidenz? Wie würden Sie vorgehen?*



Prof. Dr. Matthias V. Kopp, Universitätsklinik Lübeck, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Schwerpunkt Kinderpneumologie und Allergologie:

Soledum® ist als Kapsel oder als Balsam in Deutschland rezeptfrei in Apothe-

ken erhältlich. Der darin enthaltene Wirkstoff Cineol wird aus den Blättern der Eukalyptuspflanze isoliert. Es ist schon lange bekannt, dass Cineol der wichtigste Bestandteil des zu medizinischen Zwecken genutzten Eukalyptusöls ist. In der Tat gibt es für Cineol eine doppelblinde, randomisierte klinische Studie, bei der 32 Patienten mit steroid-abhängigem Asthma bronchiale eingeschlossen wur-

den. Zusätzlich zu oralen Steroiden erhielten diese Patienten Cineol oder Placebo über zwölf Wochen. In der Cineol-Gruppe konnten die Steroide um 36 Prozent reduziert werden (Prednisolon-Ränge 2,5–10 mg, Mittelwert 3,75 mg Reduktion) im Vergleich zu einer Reduktion von lediglich 7 Prozent in der Placebogruppe (2,5–5 mg, Mittelwert 0,91 mg; $p=0,006$). Gleichzeitig wurden weniger Symptome