

24 Am Respirationstrakt angreifende Pharmaka

Krankhafte Veränderungen des Respirationstrakts führen in vielen Fällen zu Ventilationsstörungen. Man unterscheidet **obstruktive** und **restriktive Ventilationsstörungen**.

24.1 Obstruktive Ventilationsstörungen

Bei den obstruktiven Ventilationsstörungen stehen eine Einengung der Atemwege und Erhöhung des Strömungswiderstandes im Vordergrund.

Hierzu gehören vor allem

- das Asthma bronchiale,
- die chronisch obstruktive Bronchitis (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) und
- das Lungenemphysem.

Beim Asthma bronchiale ist die Atemwegsobstruktion meist reversibel, bei der COPD selbst unter optimalen Therapiebedingungen irreversibel.

24.1.1 Therapie des Asthma bronchiale (Antiasthmatica)

Asthma bronchiale ist eine chronische Entzündung der Atemwege mit Hyperreagibilität des Bronchialsystems und variabler Atemwegsobstruktion. Typische **Symptome** sind anfallsweise auftretende Atemnot (insbesondere nachts und am frühen Morgen) mit expiratorischem Stri-

dor, pfeifende und gierende Geräusche bei der Auskultation, Brustenge sowie Husten und Abhusten von glasig-zähem Schleim. Die Einengung der Atemwege wird dabei durch Entzündungsmediatoren hervorgerufen, die einen Spasmus der Bronchialmuskulatur, eine ödematöse Schwellung der Bronchialwand sowie eine gesteigerte Sekretion (Hyperkrinie) von Schleim zäher Konsistenz (Dyskrinie) hervorrufen. Nach den auslösenden Ursachen unterscheidet man das allergische (extrinsische) Asthma und das intrinsische (nichtallergische) Asthma mit verschiedenen Unterformen, z. B. dem Anstrengungsasthma, dem Infektasthma oder dem medikamentös bedingten Asthma. Die beiden Formen sind jedoch selten rein ausgeprägt, meistens treten sie als Mischformen auf.

Das **allergische Bronchialasthma** beruht vor allem auf einer IgE-vermittelten Überempfindlichkeitsreaktion (► Kap. 4.2.1) und betrifft oft entsprechend prädisponierte Personen, die sog. Atopiker. Allergene (z. B. Pollen, Ausscheidungen von Hausstaubmilben, Tierhaarepithelien) induzieren bei diesen Patienten zunächst die Bildung von **IgE-Antikörpern** (Sensibilisierung), die sich auf der Oberfläche von Mastzellen festsetzen. Werden beim erneuten Allergenkontakt zwei benachbarte IgE-Antikörper durch das Allergen überbrückt, tritt eine Degranulation dieser Zellen und somit eine Freisetzung von Entzündungsmediatoren ein, welche die für einen Asthmaanfall typischen Symptome wie

Bronchokonstriktion, Hyperkrinie und Dyskrinie sowie bei längerer Dauer Mukosaödem auslösen.

Beim **intrinsic Bronchialasthma** sind keine spezifischen Allergene bekannt. Voraussetzung für die Entwicklung der Erkrankung ist eine Hyperreagibilität des Bronchialsystems, durch die bereits primär unspezifische Reize, wie z. B. Infekte, die Inhalation von Tabakrauch, Kaltluft, Nebel oder Luftverunreinigungen, zu einer überschießenden Reaktion des Bronchialsystems führen.

Eine Bronchialobstruktion kann außerdem durch Pharmaka wie β -Adrenozeptorblocker (► Kap. 19.4.2) oder nichtsteroidale Antiphlogistika (► Kap. 12.1.3.1) hervorgerufen werden.

In der Vergangenheit wurde Asthma bronchiale nach der Schwere der Symptome in 4 Stufen eingeteilt. Diese Einteilung ist jedoch nur für nicht therapierte Patienten sinnvoll und hat sich deshalb nicht für die Therapieverlaufskontrolle bewährt. Aktuell wird für die Behandlung und die langfristige Verlaufskontrolle eine Einteilung in drei klinisch leicht erfassbare **Grade der Asthmakontrolle** herangezogen:

- Kontrolliertes Asthma,
- teilweise kontrolliertes Asthma und
- unkontrolliertes Asthma.

Um zu beurteilen, ob das Therapieziel (kontrolliertes Asthma) erreicht wurde oder eine Anpassung der Therapie (Intensivierung oder Reduktion) zu erfolgen hat, ist der Grad der Asthmakontrolle in regelmäßigen Abständen zu dokumentieren.

Kausale Therapie. Diese ist begrenzt möglich durch

- Karenzmaßnahmen, Meidung von Anfallsauslösern wie Rauchen, Umweltallergenen, Betablockern oder nichtsteroidalen Antiphlogistika,
- eine allergenspezifische subkutane Immuntherapie (SCIT) und
- Abfangen von IgE mit dem monoklonalen Anti-IgE-Antikörper Omalizumab.

Omalizumab (Xolair®) ist gegen ein Epitop im Fc-Anteil von IgE gerichtet. Durch Komplexbildung mit den frei zirkulierenden IgE-Molekülen wird deren Bindung an den IgE-Rezeptor auf den Mastzellen verhindert. Omalizumab ist indiziert als Zusatzbehandlung bei Patienten (ab 6 Jahren) mit schwerem, persistierendem, IgE-vermitteltem allergischen Asthma, die einen positiven Hauttest gegen ein ganzjährig auftretendes Aeroallergen zeigen und trotz hochdosierter inhalativer Glucocorticoid- und β_2 -Sympathomimetika-Therapie immer noch unter schweren Asthma-Exazerbationen leiden. Es wird subkutan injiziert. Seine Metabolisierung erfolgt CYP-unabhängig mit einer mittleren Halbwertszeit von 26 Tagen.

Die Dosierung und Behandlungsfrequenz richten sich nach dem IgE-Basiswert und dem Körpergewicht. Da der Körper ständig IgE weiterproduziert, muss Omalizumab alle 2–4 Wochen nachinjiziert werden, um den IgE-Spiegel niedrig zu halten. Die Maximaldosis beträgt 600 mg alle 2 Wochen.

Als Nebenwirkungen wurden Kopfschmerzen, Reaktionen und Schmerzen an der Injektionsstelle, Schwellungen, Erythem, Pruritus und anaphylaktische Reaktionen berichtet.

Symptomatische Therapie des Bronchialasthmas

Die symptomatische Behandlung des Asthma bronchiale ist in der Regel eine Langzeittherapie und setzt sich aus einer Bedarfsmedikation und einer Dauermedikation zusammen.

Die **Bedarfsmedikation** kommt einer Bronchospasmodolyse gleich und dient zur symptomatischen Behandlung der akuten Atemwegsobstruktion und Dyspnoe.

Die **Dauermedikation** soll die asthmatische Entzündungsreaktion unterdrücken, die bronchiale Hyperreagibilität senken, um dadurch langfristig eine Kontrolle der Symptome zu erreichen.

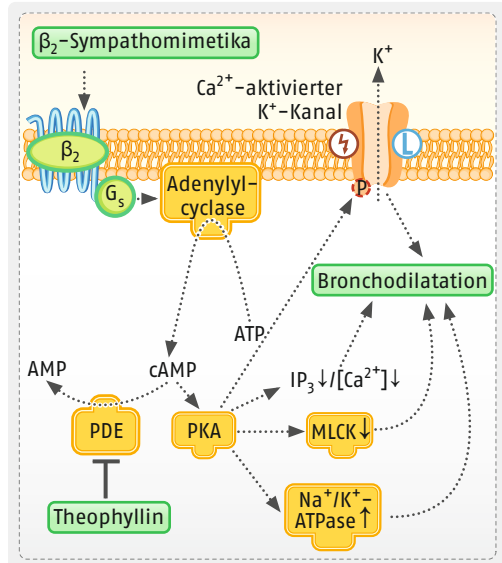
24.1.1.1 Bronchospasmolytika

Als Bronchospasmolytika werden folgende Substanzgruppen eingesetzt:

- β_2 -Sympathomimetika,
- Theophyllin sowie
- Muscarinrezeptor-Antagonisten (Parasympatholytika).

β_2 -Sympathomimetika (►Kap. 19.2.3) führen durch Erregung G-Protein-gekoppelter β_2 -Rezeptoren zu einer Erschlaffung der Bronchialmuskulatur (◉Abb. 24.1). Sie heben damit einen Bronchospasmus auf und steigern durch Anregung der Flimmerbewegungen der Zilien die mukoziliäre Clearance. Sie sind allerdings nicht antiphlogistisch wirksam und können deshalb auch bei Dauertherapie eine inhalative Glucocorticoidtherapie nicht ersetzen. Die Substanzen werden vorzugsweise inhalativ appliziert, weil sich dadurch systemische Nebenwirkungen (Tremor, Tachykardie, ventrikuläre Rhythmusstörungen, Blutdrucksteigerung) weitgehend vermeiden lassen. Bei den meisten inhalativ applizierten Substanzen sind außerdem die orale Bioverfügbarkeit und die Dosis so gering, dass auch beim normalen teilweisen Verschlucken des Arzneistoffs eine systemische Wirkung nicht zu erwarten ist.

Bei den β_2 -Sympathomimetika unterscheidet man **Bedarfstherapeutika** zur raschen Therapie und **Langzeittherapeutika** zur Prophylaxe von Asthmaanfällen. Inhalative raschwirkende (RABA „rapid acting beta-2-agonists“) und zugleich kurzwirkende β_2 -Sympathomimetika (SABA „short acting beta-2-agonists“) sind Mittel der 1. Wahl zur bedarfsorientierten Behandlung einer akuten Bronchialobstruktion. Die Broncholyse tritt innerhalb weniger Minuten nach Applikation ein und hält ca. 3–6 h an. Zu den RABA und SABA zählen die β_2 -Sympathomimetika **Fenoterol** (z. B. Berotec®), **Salbutamol** (z. B. Sultanol®) und **Terbutalin** (z. B. Aerodur®). **Formoterol** (z. B. Oxis® Turbohaler®) ist zwar raschwirkend, aber eignet sich aufgrund seiner langen Wirkdauer nicht zur Bedarfstherapie (s. u.).



◉ **Abb. 24.1** Angriffspunkte und Wirkungen von β_2 -Sympathomimetika und Theophyllin. MLCK Leichtketten-Myosinkinase, PDE Phosphodiesterase, PKA Proteinkinase A, IP_3 Inositoltrisphosphat. Nach Barnes

Inhalative langwirkende β_2 -Sympathomimetika (LABA „long acting beta-2-agonists“) wie **Salmeterol** (z. B. Serevent®) und **Formoterol** (z. B. Oxis® Turbohaler®) haben eine Wirkdauer von 12–24 h und sind zur Prophylaxe von Asthmaanfällen ab Therapiestufe 3 (s. u.) indiziert. Aufgrund des verzögerten Wirkungseintritts (Salmeterol) und der langen Wirkdauer (Salmeterol, Formoterol) sind LABA nicht zur bedarfsorientierten Therapie einer Bronchialobstruktion geeignet. Ferner sollten langwirkende β_2 -Sympathomimetika wegen Hinweisen auf eine unter Monotherapie beobachteten erhöhten Mortalität nie als Monotherapie, sondern immer zusammen mit inhalativen Glucocorticoiden eingesetzt werden. Zur Verbesserung der Compliance sind deshalb auch fixe Kombinationen (s. u.) auf dem Markt.

Die lang wirksamen, inhalativ applizierten β_2 -Sympathomimetika **Indacaterol** (Onbrez® Breezhaler®) und **Olodaterol** (Striverdi®) sind

für die Therapie des Asthma bronchiale nicht, sondern derzeit nur bei COPD (s. u.) zugelassen.

Die systemische Dauertherapie mit β_2 -Sympathomimetika ist nur in Ausnahmefällen indiziert, wenn die Asthmasymptomatik mit inhalativen Formulierungen nicht ausreichend beherrscht werden kann. Hierbei kommen das Prodrug **Bambuterol** (Bambec[®], wird in Terbutalin umgewandelt) oder β_2 -Sympathomimetika mit langer Halbwertszeit (z. B. **Clenbuterol**, Spiropent[®]) zum Einsatz.

Clenbuterol hat zusätzlich eine anabole Wirkung und steht deshalb auf der Dopingliste.

Die Dosierung soll so niedrig wie möglich gewählt werden. Eine Dosisreduktion kann vielfach durch eine Kombination mit anderen Antiasthmika erreicht werden.

Typische Nebenwirkungen von β_2 -Sympathomimetika wie Tremor, Unruhe, Tachykardie, Herzrhythmusstörungen, Blutdrucksteigerungen und Schlafstörungen treten bei korrekter inhalativer Applikation eher nicht, sondern meist nur bei systemischer Gabe oder bei sehr hohen inhalativ applizierten Dosen auf.

Das Xanthin-Derivat **Theophyllin** (z. B. Euphyllong[®]) besitzt einen geringeren bronchospasmolytischen Effekt als die β_2 -Sympathomimetika. Der Wirkungsmechanismus von Theophyllin ist nur teilweise geklärt. In hohen Konzentrationen hemmt es **Phosphodiesterasen**, welche cyclische Nukleotide spalten, und führt so zu erhöhten intrazellulären Konzentrationen von cAMP und cGMP (◉ Abb. 24.1). Dies hat eine Bronchodilatation zur Folge. Darüber hinaus blockiert Theophyllin Adenosin-Rezeptoren, deren Stimulation zu Bronchokonstriktion und Histaminfreisetzung führt. Außerdem aktiviert Theophyllin Histondeacetylasen, wodurch die Expression proinflammatorischer Gene gehemmt wird.

Zu beachten sind die **geringe therapeutische Breite** mit erheblichen Nebenwirkungen bei höheren Plasmaspiegeln (s. u.) und die großen interindividuellen Unterschiede in der Halbwertszeit (Raucher: 4–5 h; Nichtraucher: 7–9 h; Herz- oder Leberinsuffiziente: >24 h). Aus diesem

Grund wird oft ein Therapeutisches **Drugmonitoring** durchgeführt. Die therapeutisch günstigen Plasmaspiegel liegen bei 5–15 $\mu\text{g/ml}$.

Aufgrund dieser Schwierigkeiten und des im Vergleich zu β_2 -Sympathomimetika geringeren bronchospasmolytischen Effekts ist der Stellenwert von Theophyllin in der Asthmatherapie (auch bei der Therapie des Status asthmaticus) deutlich zurückgegangen.

Theophyllin kann intravenös oder peroral in Tropfen- oder retardierter Form eingesetzt werden.

Die Dosierung erfolgt individuell. Die Erhaltungsdosis beträgt 200–800 mg. Besondere Vorsicht ist bei Patienten mit Epilepsie, Hyperthyreose, Herzrhythmusstörungen, hypertropher obstruktiver Kardiomyopathie und Lebererkrankungen geboten.

Als (dosisabhängige) Nebenwirkungen, insbesondere bei Plasmaspiegeln >20 $\mu\text{g/ml}$, können gastrointestinale Beschwerden, zentralnervöse Störungen (Unruhe, Schlaflosigkeit, Übelkeit, Kopfschmerzen), Tachykardien und Tachyarrhythmien auftreten. Nach zu rascher i. v. Injektion wurden Todesfälle beschrieben.

Theophyllin wird in der Leber u. a. über CYP1A2 metabolisiert. Makrolid-Antibiotika, Cimetidin, Ciprofloxacin und Enoxacin erhöhen, Enzyminduktoren (z. B. Barbiturate oder Carbamazepin, aber auch Rauchen) erniedrigen die Theophyllinplasmaspiegel.

Muscarinrezeptor-Antagonisten (Parasympatholytika, ► Kap. 20.2). Bei Asthma bronchiale wird die quartäre Verbindung **Ipratropiumbromid** (Atrovent[®]) in Form eines Dosieraerosols lokal zur Bronchospasmolyse eingesetzt. Eine Resorption muss möglichst vermieden werden, da sonst aufgrund der parasympatholytischen Wirkung die Bronchialsekretion gehemmt und die Flimmerepithelbewegungen erschwert werden. Dadurch würde die Dyskrie verstärkt und die Expektoratation erschwert werden.

Die Wirkung tritt 3–5 min nach Inhalation ein und hält durchschnittlich 4–6 Stunden an. Die bronchodilatatorische Wirkung ist schwächer als die der β_2 -Sympathomimetika.

Kürzlich wurde auch der bisher nur bei COPD eingesetzte langwirkende Muscarinrezeptor-Antagonist (LAMA, „long-acting muscarinic antagonist“) **Tiotropiumbromid** (Spiriva® Respiat®) für die Therapie des Asthma bronchiale zugelassen, allerdings nur als Zusatztherapie bei Patienten, die bereits eine Kombination aus einem inhalativen Glucocorticoid und einem lang wirksamen β_2 -Sympathomimetikum erhalten und in den letzten 12 Monaten mindestens eine Exazerbation hatten. Andere LAMA (► Kap. 24.1.2) sind bisher noch nicht bei Asthma zugelassen.

Als Nebenwirkungen werden in seltenen Fällen Mundtrockenheit als Ausdruck einer Speichelsekretionshemmung und ein Anstieg der Herzfrequenz (besonders bei hohen Dosen) beobachtet. Bei Engwinkelglaukom und Miktionsstörungen sind Muscarinrezeptor-Antagonisten kontraindiziert.

24.1.1.2 Antientzündlich wirkende Antiasthmatica

Eine Verminderung der entzündlichen Reaktion der Bronchialschleimhaut ist beim Bronchialasthma durch den Einsatz von

- Glucocorticoiden,
- Cysteinyl-Leukotrien₁-Rezeptorantagonisten und
- Hemmstoffen der Mediatorfreisetzung

möglich. Mit Ausnahme der hochdosierten systemischen Gabe von Glucocorticoiden haben diese auch als „Controller“ bezeichneten Pharmaka einen langsamen Wirkungseintritt. Sie eignen sich daher nur zur Anfallsprophylaxe und werden unabhängig vom aktuellen Befinden regelmäßig über einen längeren Zeitraum eingesetzt, um die Entzündung der Atemwege zu verringern.

Glucocorticoide

Glucocorticoide (► Kap. 21.7.1) reduzieren bei Asthmapatienten die Schleimbildung und das Bronchialödem, verbessern die mukoziliäre Clearance, hemmen teilweise die bronchiale

Epithelzerstörung und verstärken durch vermehrte Expression von β -Adrenozeptoren die Wirkung von β_2 -Sympathomimetika (beta-permissiver Effekt). Erst in sehr hohen Dosen wirken sie auch direkt bronchospasmolytisch.

Inhalative Glucocorticoide. In inhalativer Form sind Glucocorticoide Mittel der Wahl für die Langzeittherapie des Asthma bronchiale. Eingesetzt werden insbesondere **Beclometason-dipropionat** (z. B. Ventolair®), **Budesonid** (z. B. Pulmicort®), **Ciclesonid** (Alvesco®), **Fluticason-17-propionat** (z. B. Flutide®) und **Mometason-furoat** (Asmanex®).

Beclometason-dipropionat und Ciclesonid sind Prodrugs und werden durch Lungen-Esterasen zu ihrer Wirkform hydrolysiert. Dadurch werden sowohl systemische als auch lokale Nebenwirkungen vermindert.

Die übliche Dosierung (mittlere Dosis) beträgt pro Tag für Beclometason-dipropionat 0,5–1 mg, für Budesonid 0,4–0,8 mg, für Ciclesonid 0,16 mg, für Fluticason-17-propionat 0,25–0,5 mg und für Mometason-furoat 0,2–0,4 mg.

Mit einem Behandlungserfolg, der von der richtigen Inhalationstechnik (möglichst geringes Verschlucken des Wirkstoffs) und der regelmäßigen Anwendung abhängt, kann erst nach einigen Tagen gerechnet werden.

Systemische Nebenwirkungen fehlen aufgrund der lokalen Anwendung relativ niedriger Dosen weitgehend. Selbst wenn der Wirkstoff aufgrund einer falschen Inhalationstechnik versehentlich verschluckt wird, ist das Risiko systemischer Nebenwirkungen minimal, da die zur inhalativen Therapie verwendeten Glucocorticoide einen relativ hohen First-Pass-Effekt und somit eine geringe Bioverfügbarkeit besitzen. Da Mundhöhle und Rachen relativ hohen Wirkstoffkonzentrationen ausgesetzt sind, sind wichtige lokale Nebenwirkungen Heiserkeit (infolge Myopathie der Kehlkopfmuskulatur), Mundtrockenheit und orale Kandidose. Bei Auftreten von Heiserkeit muss entweder die Dosis reduziert, die Inhalationstechnik verändert oder das Präparat vorübergehend abgesetzt wer-

den. Unter einer Ciclesonidtherapie wird Heiserkeit als Nebenwirkung seltener berichtet, da die Substanz erst in der Lunge aktiviert wird (s. o.). Eine orale Kandidose kommt nur relativ selten vor und lässt sich mit einem Antimykotikum (z. B. Nystatin, ► Kap. 30.3.3) beseitigen. Durch Applikation der inhalativen Glucocorticoide vor den Mahlzeiten kann vor allem die Pilzinfektion, aber auch die Heiserkeit weitgehend vermieden werden. Bei längerfristiger Anwendung hoher Dosen muss allerdings auch mit systemischen Nebenwirkungen wie Suppression der Nebennierenrinde, Osteoporose und Kataraktbildung gerechnet werden. In diesem Fall ist eine Osteoporoseprophylaxe mit Calciumsalzen und Vitamin D indiziert.

Systemisch eingesetzte Glucocorticoide. Eine langdauernde systemische Gabe von Glucocorticoiden ist wegen der erheblichen Nebenwirkungen nur indiziert, wenn der Patient mit anderen Maßnahmen nicht erfolgreich behandelt werden kann. Die inhalative Applikation von Glucocorticoiden sollte trotzdem auch in diesen Fällen beibehalten werden, um die systemisch erforderliche Dosis möglichst gering zu halten.

Üblicherweise wird eine systemische Glucocorticoid-Therapie bei Asthma bronchiale – wenn indiziert – mit **Prednisolon** (z. B. Decortin® H) oral durchgeführt. Die (Erhaltungs-)Dosis liegt bei 5–10 mg täglich.

Hohe intravenöse Dosen von Glucocorticoiden sind bei schweren Asthmaanfällen sowie insbesondere beim Status asthmaticus (s. u.) unentbehrlich und wirken dabei oft lebensrettend.

Zu Nebenwirkungen und Kontraindikationen ► Kap. 21.7.1.

Cysteinyl-Leukotrien₁-Rezeptorantagonisten („Lukaste“)

Diese Substanzen besetzen selektiv den CysLT₁-Rezeptor und verhindern so die durch Cysteinyl-Leukotriene ausgelöste Mukusproduktion, Ödembildung, Bronchokonstriktion und Schädigung des Bronchialepithels. Sie sind bei Anstrengungsasthma, Asthma nach Provokation mit kalter Luft oder Allergenen sowie beim An-

algetika-induzierten Asthma wirksam. Inhalative Glucocorticoide können sie jedoch nicht ersetzen. In Deutschland ist nur **Montelukast** (z. B. SINGULAIR®) als sog. „Add-on-Antiasthmaticum“ zugelassen. Es ist indiziert zur oralen Zusatzbehandlung bei Patienten, die mit einem inhalativen Glucocorticoid nicht ausreichend kontrolliert und auch durch die bedarfsweise Anwendung von kurzwirkenden β_2 -Sympathomimetika (s. u.) nicht ausreichend behandelt werden können. Außerdem eignet sich Montelukast zur Prophylaxe von Belastungsasthma. Zur Behandlung eines akuten Asthmaanfalls ist es nicht geeignet.

Da es hauptsächlich durch CYP3A4 metabolisiert wird, ist Vorsicht geboten, wenn die Substanz gleichzeitig mit Arzneistoffen gegeben wird, welche CYP3A4 induzieren oder hemmen. Die Halbwertszeit wird mit 3–5 Stunden angegeben.

Die Dosierung (oral) beträgt (vor dem Schlafengehen) bei Erwachsenen 10 mg und bei Kindern zwischen 6 Monaten und 5 Jahren 4 mg (als Granulat oder Kautablette) und bei Kindern zwischen 6 und 14 Jahren 5 mg täglich.

Als Nebenwirkungen werden Kopf- und Bauchschmerzen, Husten, Unruhe, Halluzinationen, Durchfall, Dyspepsie und Fieber beobachtet. Auch sind Einzelfälle von granulomatösen Vaskulitiden (Churg-Strauss-Syndrom) und Überempfindlichkeitsreaktionen (Anaphylaxie, Angioödem, Urtikaria) beschrieben. Ob Kinder und Jugendliche ein besonderes Risiko für psychiatrische Nebenwirkungen (Aggressionen, Halluzinationen bis hin zu Suizidgedanken) haben, konnte noch nicht abschließend geklärt werden.

Hemmstoffe der Mediatorfreisetzung

Cromoglicinsäure (DNCG, z. B. Cromo-ratio-pharm®, inhalative Applikation) wird nur noch relativ selten bei Kindern mit reinem allergischem Asthma prophylaktisch eingesetzt, bei erwachsenen Asthmatikern ist es meist ohne ausreichenden Effekt. Als Wirkungsmechanismus wird eine Blockade spannungsabhängiger Calciumkanäle und Calcium-abhängiger Chlo-

ridkanäle von aktivierten Mastzellen und damit eine Hemmung der Mastzelldegranulation diskutiert.

Als Nebenwirkungen werden beim Einatmen des Pulvers vereinzelt lokale Reizungen im Respirationstrakt beobachtet, die bis zum Bronchospasmus führen können.

Weitere Indikationen von Cromoglicinsäure sind allergisch bedingte Konjunktivitiden und Rhinitiden sowie allergische Manifestationen im Gastrointestinaltrakt, z. B. Nahrungsmittelallergien (Handelspräparat Colimune®).

24.1.1.3 Kombinationspräparate

Langwirkende β_2 -Sympathomimetika sollen wegen einer unter Monotherapie beobachteten erhöhten Mortalität nur in Kombination mit inhalativen Glucocorticoiden gegeben werden. Dies hat zur Einführung **fixer Kombinationen** von **Salmeterol/Fluticason** (z. B. Viani®), **Formoterol/Budesonid** (Symbicort®) und **Formoterol/Beclometason** (z. B. Foster®) geführt. Das langwirkende β_2 -Sympathomimetikum **Vilanterol** ist bisher nur in Kombination mit dem Glucocorticoid **Fluticason-furoat** (Relvar® Ellipta®) verfügbar. Aus Gründen mangelnder Dosierungsflexibilität sind fixe Kombinationen jedoch nicht zur Ersteinstellung sowie auch nicht bei Patienten mit instabilem Asthma geeignet.

Die Kombination des quartären Parasympatholytikums **Ipratropiumbromid** mit dem β_2 -Sympathomimetikum **Fenoterol** (Berodual® N) ermöglicht zwar eine Dosisreduktion des Sympathomimetikums, ist aber nur in bestimmten Fällen, z. B. bei gleichzeitiger chronisch obstruktiver Bronchitis, sinnvoll.

Die verfügbaren fixen Kombinationen eines β_2 -Sympathomimetikums mit Cromoglicinsäure (z. B. Allergospasmin® N) sind nicht sinnvoll, da Cromoglicinsäure in diesen Kombinationen meist zu niedrig dosiert ist.

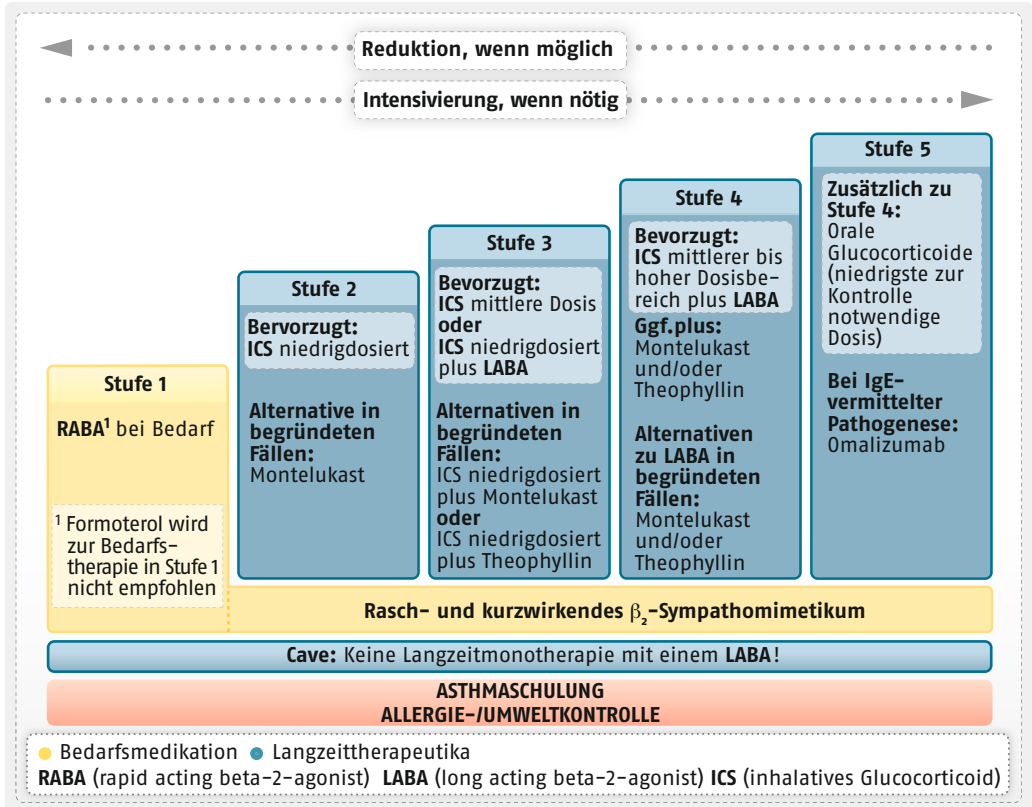
24.1.1.4 Stufenschema der Asthmatherapie

Hauptziel der Asthmatherapie ist es, den Grad „**kontrolliertes Asthma**“ (s. o.) zu erreichen. Das bedeutet Symptombfreiheit, Vermeidung von Exazerbationen, normale Lungenfunktion und

bei Kindern normale Entwicklung. Bei allergischem Asthma ist eine Allergenkarrenz (z. B. Vermeidung von Tierhaarkontakt, Milben, Pollen) anzustreben. Da die unterschiedlichen Therapiestufen (● Abb. 24.2) nicht einem Asthmaschweregrad zuzuordnen sind, bestimmen das Ausmaß der Asthmakontrolle (s. o.) und die entsprechende Vorbehandlung die Auswahl der entsprechenden Arzneimittel. Ist der Grad „kontrolliertes Asthma“ noch nicht erreicht, wird die Therapie intensiviert. Ist der Grad „kontrolliertes Asthma“ erreicht und über mehrere Monate stabil, kann die Therapie auch wieder reduziert werden. Die Bedarfstherapie des Asthma bronchiale mit einem rasch- und kurzwirkenden β_2 -Sympathomimetikum ist Bestandteil aller Therapiestufen. Es soll akute Atembeschwerden schnell lindern und wird deshalb auch „**Reliever**“ genannt. Hierfür eignen sich nur β_2 -Sympathomimetika mit schnellem Wirkungseintritt und kurzer Halbwertszeit (s. o.), um eine Akkumulation im Körper und somit systemische Nebenwirkungen zu verhindern. Da „Reliever“ rein symptomatisch wirksam sind und keinen prophylaktischen Nutzen haben, müssen bereits ab Stufe 2 inhalative Glucocorticoide als Dauertherapie („**Controller**“) zusätzlich zum Einsatz kommen. Wird damit der Grad „kontrolliertes Asthma“ nicht erreicht, wird die Therapie intensiviert und zunächst die Dosis des inhalativen Glucocorticoids erhöht und/oder das Glucocorticoid mit anderen Antiasthmatica kombiniert (Details ● Abb. 24.2). Theophyllin hat aufgrund seiner geringen therapeutischen Breite in der Dauertherapie an Stellenwert verloren.

24.1.1.5 Therapie des Status asthmaticus

Ein Status asthmaticus ist eine anhaltend schwere Atemwegsobstruktion, die stets lebensbedrohlich ist. Sie erfordert daher neben physikalischen Maßnahmen (z. B. mechanischer Sekretentfernung) eine intensivmedizinische Therapie. Der nationalen Versorgungsleitlinie entsprechend werden mehrere Pharmaka – stets unter Berücksichtigung der vorangegangenen Therapie – wie folgt angewendet:



● **Abb. 24.2** Stufenplan für die Langzeittherapie des Asthma bronchiale bei Erwachsenen. Nach nationaler Versorgungsleitlinie

- Sauerstoff (2–4l/min) per Nasenonde (cave Hyperkapnie),
 - 2–4 Hübe eines SABA (in Intervallen von 10–15 min wiederholen),
 - ein Glucocorticoid i.v. (je nach Bedarf z.B. 50–100 mg Prednisolon in 4- bis 6-stündigen Abständen),
 - Ipratropiumbromid (Verneblung von 3 ml einer Lösung mit 0,5 mg Ipratropiumbromid).
- gener Theophyllintherapie erst Blutspiegelkontrolle, dann Dosisanpassung!),
- Magnesiumsulfat i.v. (Einzelfusion von 2 g in 20 min).

Bei unzureichendem Ansprechen muss eine Krankenhauseinweisung erfolgen. Dort kann die Therapie intensiviert werden mit

- einem parenteralen β_2 -Sympathomimetikum (z. B. Terbutalin 0,25–0,5 mg s. c.),
- Theophyllin i.v. (initial bei Patienten ohne Theophyllin-Vorbehandlung bis zu 5 mg/kg) in Form einer Kurzinfusion (bei vorangegan-

Sedativa, Tranquillanzien, Expektoranzien und eine Hydratation mit großen Flüssigkeitsvolumina sollen beim Status asthmaticus nicht eingesetzt werden.

24.1.2 Therapie der COPD (chronisch obstruktiven Lungenerkrankung)

Die COPD (chronic obstructive pulmonary disease) ist durch zähen Auswurf, morgendlichen Husten und zunehmende Atemnot während körperlicher Belastung gekennzeichnet. Die Diagnose COPD bedarf stets des Ausschlusses ei-

| Schweregrad | O: Risikogruppe | I: leicht | II: mittel | III: schwer | IV: sehr schwer |
|--|---|---|---|---|--|
| Spirometrie, Symptome | normale Spirometrie, mit ersten Symptomen | <ul style="list-style-type: none"> • $FEV_1/VK < 70\%$ • $FEV_1 \geq 80\%$ • mit/ohne Symptomatik | <ul style="list-style-type: none"> • $FEV_1/VK < 70\%$ • $50\% \leq FEV_1 < 80\%$ • mit/ohne Symptomatik | <ul style="list-style-type: none"> • $FEV_1/VK < 70\%$ • $30\% \leq FEV_1 < 50\%$ • mit/ohne Symptomatik | <ul style="list-style-type: none"> • $FEV_1/VK < 70\%$ • $FEV_1 \leq 30\%$ oder • $FEV_1 < 50\%$ und chronische respiratorische Insuffizienz, Zeichen der Rechtsherzinsuffizienz |
| Vermeidung von Risikofaktoren, Grippe- und Pneumokokken-Schutzimpfung. Zusätzlich bei Bedarf kurzwirkender Bronchodilatator. | | | | | |
| Zusätzlich Dauertherapie mit einem oder mehreren langwirkenden Bronchodilatoren, Rehabilitation. | | | | | |
| Zusätzlich inhalative Glucocorticoide bei wiederkehrenden Exazerbationen. | | | | | |
| Zusätzlich Langzeit-sauerstofftherapie bei respiratorischer Insuffizienz. Prüfen, ob chirurgische Behandlung angezeigt ist. | | | | | |

● **Abb. 24.3** Schweregradeinteilung nach GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) und Stufenplan für die Langzeittherapie der stabilen COPD. Der Schweregrad wird nach der Einsekundenkapazität (FEV_1), dem Verhältnis FEV_1/VK und der Symptomatik beurteilt. Die Behandlung orientiert sich am Schweregrad der Erkrankung. VK inspiratorische Vitalkapazität. Nach nationaler Versorgungsleitlinie

ner Reihe anderer kardiopulmonaler Krankheiten, die ähnliche Symptome hervorrufen (z. B. Bronchiektasen, Bronchialkarzinom, Lungentuberkulose, Asthma bronchiale, Linksherzinsuffizienz). Als auslösende Ursache ist an erster Stelle **Rauchen** zu nennen.

Die Hyperreagibilität des Bronchialsystems bewirkt reflektorisch eine Freisetzung von Acetylcholin, das die Mastzellen der Bronchialwand degranuliert und somit Entzündungsmediatoren freisetzt. Acetylcholin und andere Mediatoren sind gemeinsam an der Bronchokonstriktion, der Hypersekretion von zähem Schleim und an der Ausbildung des Wandödems beteiligt. Der Retention des Schleims folgt oft eine sekundäre bakterielle Infektion mit *Haemophilus influenzae*, Pneumokokken, Staphylokokken sowie bestimmten gramnegativen Keimen.

Die Therapie der COPD richtet sich nach dem Schweregrad nach GOLD (Global Initiative

for Chronic Obstructive Lung Disease, ● Abb. 24.3). Bestandteil jeder Therapie sollte darüber hinaus sein, das Rauchen einzustellen.

Neben β_2 -Sympathomimetika (s. o.) werden – anders als beim Asthma bronchiale – hauptsächlich quartäre Muscarinrezeptor-Antagonisten wie **Ipratropiumbromid** (z. B. Atrovent®) und besonders die langwirkenden Substanzen (LAMA, „long-acting muscarinic antagonists“) **Tiotropiumbromid** (Spiriva®), **Glycopyrroniumbromid** (Seebri® Breezhaler®), **Umeclidiniumbromid** (Incruse®) oder **Acclidiniumbromid** (z. B. Bretaris® Genuair®) per inhalationem eingesetzt, da sie bei COPD mindestens genauso bzw. besser bronchodilatatorisch wirksam sind als β_2 -Sympathomimetika. Diese quartären Ammonium-Verbindungen sind nur schlecht bioverfügbar und Blut-Hirn-Schranken-gängig, sodass systemische und zentralnervöse Nebenwirkungen gering sind. Acclidiniumbromid und

Tiotropiumbromid sind sogenannte kinetisch selektive M_3 -Rezeptor-Antagonisten, d.h. dass sie deutlich langsamer von M_3 - als von anderen Muscarinrezeptoren der Lunge dissoziieren, weshalb eine langanhaltende bronchodilatatorische Wirkung zustande kommt. Demzufolge muss Tiotropiumbromid nur 1 × täglich und Acridiniumbromid nur 2 × täglich appliziert werden. Auch Glycopyrroniumbromid und Umeclidiniumbromid werden nur 1 × täglich inhaliert. Das kurz wirksame Ipratropiumbromid muss dagegen bis zu 4 × am Tag gegeben werden.

Als häufigste Nebenwirkung (> 10 %) wurde Mundtrockenheit berichtet. Andere „atropin-ähnliche“ Nebenwirkungen traten weniger häufig auf.

Außerdem werden zur COPD-Behandlung die langwirkenden und nur 1 × täglich anzuwendenden β_2 -Sympathomimetika **Indacaterol** (Onbrez[®] Breezhaler[®]) und **Olodaterol** (Striverdi[®]) eingesetzt. Sie sind lipophiler als andere β_2 -Sympathomimetika und reichern sich deshalb im Fettgewebe an.

Häufigste Nebenwirkungen sind Husten, Nasopharyngitis, Schwindel, Kopfschmerzen und Infektionen der oberen Atemwege.

Kürzlich wurden auch **inhalative Fixkombinationen** bestehend aus einem langwirkenden β_2 -Sympathomimetikum und einem langwirkenden Muscarinrezeptor-Antagonisten zur Therapie der mittelschweren und schweren COPD auf den Markt gebracht. Beispiele sind die Kombinationen **Indacaterol/Glycopyrroniumbromid** (Ultibro[®] Breezhaler[®]), **Vilanterol/Umeclidiniumbromid** (ANORO[®]), **Formoterol/Aclidiniumbromid** (z.B. Duaklir[®] Genuair[®]) und **Olodaterol/Tiotropiumbromid** (Spiolto[®] Respimat[®]).

Die Gabe von **Theophyllin** (s.o.) soll wegen der geringen therapeutischen Breite und der geringeren Wirksamkeit bei COPD-Patienten erst dann erfolgen, wenn mit β_2 -Sympathomimetika und/oder Muscarinrezeptor-Antagonisten kein ausreichender Therapieerfolg mehr erzielbar ist.

Der Einsatz von **inhalativen Glucocorticoiden** (s.o.) wird ab Schweregrad III der COPD empfohlen, wenn die $FEV_1 < 50\%$ des Sollwerts

beträgt und mindestens zwei Exazerbationen pro Jahr auftreten. Allerdings sollen inhalative Glucocorticoide nur individuell nach nachgewiesenem Therapieeffekt eingesetzt werden, da das Ansprechen der COPD-Patienten wesentlich schlechter ist als bei Asthmapatienten.

Beträgt die FEV_1 weniger als 50 % des Sollwerts und kam es bei dem Patienten zu häufigen Exazerbationen, kann auch der antiinflammatorisch wirksame selektive Phosphodiesterase-4-Hemmer (PDE4-Hemmer) **Roflumilast** (Daxas[®]) bei Patienten mit schwerer COPD angewandt werden. Als Wirkungsmechanismus wird vermutet, dass die Hemmung der PDE4 besonders in Entzündungszellen zu erhöhten intrazellulären Konzentrationen von cAMP führt, das seinerseits die Ausschüttung von Entzündungsmediatoren wie Leukotrien B_4 , reaktiven Sauerstoffspezies oder Tumornekrosefaktor- α unterdrückt. Die Halbwertszeit liegt bei ca. 17 Stunden und die des ebenfalls wirksamen N-Oxid-Metaboliten bei ca. 30 Stunden.

Die Dosierung von Roflumilast beträgt 0,5 mg täglich (oral).

Als häufige Nebenwirkungen wurden bisher hauptsächlich Gewichtsverlust, Schlafstörungen, Kopfschmerzen und Diarrhö festgestellt.

Da Roflumilast hauptsächlich mittels CYP3A4 und CYP1A2 metabolisiert wird, kommt es zu Wechselwirkungen mit Inhibitoren von CYP3A4 (z.B. Erythromycin, Itraconazol) und CYP1A2 (z.B. Fluvoxamin). Andererseits führen entsprechende CYP-Induktoren (z.B. Rifampicin, Rauchen) zu einer reduzierten Wirksamkeit von Roflumilast.

Bei schweren Leberfunktionsstörungen darf die Substanz nicht eingesetzt werden.

Da Patienten mit einer COPD häufig an Infekten leiden, wird auch eine **Impfung gegen Influenza und Pneumokokken** empfohlen. Darüber hinaus sollte jede beginnende bakterielle Superinfektion antibiotisch behandelt werden.

Der zusätzliche Einsatz von Expektoranzien wird nicht allgemein empfohlen. Bei produktivem Husten dürfen keine Antitussiva angewendet werden, da sonst das Abhusten des Schleims behindert werden könnte.

24.2 Restriktive Ventilationsstörungen

Die wichtigste Ventilationsstörung dieser Art ist die **Lungenfibrose**, bei der zusätzliches Bindegewebe in das Lungengewebe eingelagert wird. Dadurch wird der Gasaustausch gestört und die Lunge verliert ihre Elastizität. Die Folgen sind erhöhte Anstrengung beim Einatmen, trockener Reizhusten, progrediente Dyspnoe und Sauerstoffmangel im Blut, der sich in Form einer **Zyanose** mit **Trommelschlegelfingern** und **Uhr-glanägeln** bemerkbar machen kann. Eine Lungenfibrose kann durch eingeatmeten Quarzstaub (Silikose), intensive Röntgenbestrahlung oder bestimmte Pharmaka (z. B. Amiodaron, Bleomycin, Busulfan) ausgelöst werden. Bei verschiedenen entzündlichen Systemerkrankungen wie Vaskulitiden, Kollagenosen, Sarkoidose (Morbus Boeck) oder rheumatoider Arthritis kann es im fortgeschrittenen Stadium ebenfalls zu einer Lungenfibrose kommen. Bei der idiopathischen Lungenfibrose ist die Ursache unbekannt.

24.2.1 Therapie der Lungenfibrose

Das Immunsuppressivum **Pirfenidon** (Esbriet®) wurde speziell zur Therapie von Erwachsenen mit leichter bis mittelschwerer idiopathischer Lungenfibrose zugelassen. Der molekulare Wirkungsmechanismus ist noch nicht bekannt. Vermutet wird, dass es durch Hemmung der Synthese von Transforming-growth-factor- β (TGF- β) und anderen Zytokinen antiinflammatorisch und antifibrotisch wirkt. Pirfenidon wird oral zum Essen eingenommen, da sich dadurch seine Resorptionsgeschwindigkeit verlangsamt und deshalb Nebenwirkungen wie Übelkeit und Schwindel weniger häufig auftreten.

Da die Metabolisierung hauptsächlich über CYP1A2 und teilweise auch über CYP2C9, CYP2C19 und CYP2D6 erfolgt, sollte insbesondere eine gleichzeitige Einnahme mit CYP1A2-Inhibitoren (z. B. Fluvoxamin, Ciprofloxacin) nicht erfolgen. Auch dürfen die Patienten vor und während einer Behandlung mit Pirfenidon nicht rauchen, weil Rauchen CYP1A2 induziert.

Die Halbwertszeit von Pirfenidon liegt bei ca. 2,5 Stunden.

Die empfohlene Tagesdosis beträgt an den Tagen 1–7 dreimal 267 mg, an den Tagen 8–14 dreimal 534 mg und ab Tag 15 dreimal 801 mg.

Als Nebenwirkungen können u. a. Übelkeit, Hautausschlag, Müdigkeit, Durchfall, Dyspepsie, Schwindel, Infektionen der Atem- oder Harnwege und Photosensibilitätsreaktionen auftreten. Die Patienten sollten sich deshalb vor Sonneneinstrahlung schützen.

Bei Patienten mit schwerer Leber- oder Nierenfunktionsstörung ist Pirfenidon kontraindiziert.

Die idiopathische Lungenfibrose wird außerdem mit **Glucocorticoiden**, evtl. in Kombination mit **Immunsuppressiva** (z. B. Azathioprin oder Cyclophosphamid), therapiert. Da allerdings deren Wirkung nicht zweifelsfrei gesichert ist, müssen weitere Studien abgewartet werden, um letztendlich entscheiden zu können, welche Therapieoption (Pirfenidon oder Glucocorticoide) die bessere ist.

Die Prognose der idiopathischen Lungenfibrose ist schlecht, die mittlere Überlebenszeit beträgt nur wenige Jahre.

Eine andere interstitielle Lungenerkrankung, die „respiratory bronchiolitis interstitial lung disease“ spricht hingegen sehr gut auf Glucocorticoide an. Diese Patienten haben dadurch eine fast normale Lebenserwartung.

24.3 Therapie der allergischen Rhinitis

Die allergische Rhinitis gehört zum Formenkreis **atopischer Erkrankungen** und stellt eine durch IgE vermittelte Entzündungsreaktion der Nasenschleimhaut dar, der eine Sensibilisierungsphase gegen ein Allergen vorausgeht.

Die saisonale allergische Rhinitis wird durch Pollen, die perenniale durch Allergene verursacht, denen der Patient das ganze Jahr über ausgesetzt ist (z. B. Hausstaub). Da bei chronischem Verlauf Komplikationen und Langzeitfolgen (Nasenschleimhautveränderungen, chronische

Pansinusitis, Otitis media, Störung des Geruchsinns) auftreten können, sollte eine allergische Rhinitis konsequent behandelt werden. Es werden hauptsächlich **H₁-Antihistaminika** (►Kap. 22.1.1), **Cromoglicinsäure** (►Kap. 24.1.1.2), **Nedocromil** bei Augenbeteiligung als Irtan[®] Augentropfen und **Glucocorticoid-Nasensprays** (Budesonid z. B. in Pulmicort[®] Topinasal[®], Beclometason-dipropionat z. B. in Beclorhinol[®] aquosum, Dexamethason-21-isonicotinat z. B. in Dexamethason-Rhinospray[®] Mono, Fluticason-17-propionat z. B. in Flutide[®] Nasal, Triamcinolonacetonid z. B. in Nasocort[®], Mometason-furoat z. B. in Nasonex[®] und Flunisolid z. B. in Syntaris[®]) eingesetzt.

Antitussiva. Die Antitussiva wurden bereits unter ►Kap. 12.1.7 besprochen.

24.4 Expektoranzien

Expektoranzien sollen die Entfernung von Bronchialsekret aus den Bronchien und der Trachea erleichtern bzw. beschleunigen und dadurch auch den Hustenreiz zumindest teilweise verringern. Der therapeutische Stellenwert vieler dieser Stoffe ist allerdings umstritten. Wichtig ist eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr während der Behandlung.

Folgende Substanzen, Substanzgemische bzw. -gruppen werden als Expektoranzien verwendet:

- Pflanzen-Auszüge, insbesondere von saponinhaltigen und Brechen erregenden Drogen,
- Drogen mit ätherischen Ölen und reine ätherische Öle sowie
- als synthetische Wirkstoffe Ambroxol, Bromhexin, Acetylcystein und Carbocystein.

Saponinhaltige Drogen, z. B. Primulae radix (Schlüsselblumenwurzel), Senegae radix (Senegawurzel), Hederae folium (Efeublätter) und **Brechen erregende Drogen bzw. Substanzen**, z. B. Ipecacuanhae radix (Brechwurzel) oder Emetin, wirken vermutlich rein reflektorisch durch Stimulation afferenter parasympathischer Fasern.

Drogen mit ätherischen Ölen, z. B. Anisi fructus (Anisfrüchte), Menthae piperitae folium (Pfefferminzblätter), Thymi herba (Thymiankraut) oder reine **ätherische Öle** z. B. Oleum Anisi (Anisöl), Oleum Eucalypti (Eukalyptusöl), Oleum Menthae (Pfefferminzöl), Oleum Thymi (Thymianöl), Oleum Terebinthinae aetheroleum (Terpentinöl), steigern die Bronchialsekretion direkt. Prospan[®] beispielsweise enthält einen Trockenextrakt aus Efeublättern, Aspecton[®] DS Hustensaft einen Dickextrakt aus Thymiankraut, Bronchipret[®] Saft TE eine Kombination aus Thymiankraut- und Efeublätter-Fluidextrakt sowie Bronchicum[®] einen Trockenextrakt aus Thymiankraut und Primelwurzel. Ein Gemisch verschiedener ätherischer Öle kommt u. a. in GeloMyrtol[®] vor.

Bei Säuglingen und Kleinkindern ist die Anwendung von ätherischen Ölen wegen der unzuverlässigen Wirksamkeit und einer eventuellen Verschlechterung des Zustands durch einen Laryngospasmus oder eine zentrale Erregung problematisch.

Bromhexin (z. B. Bisolvon[®]) und sein aktiver Metabolit **Ambroxol** (z. B. Mucosolvan[®]) beeinflussen peribronchiale Drüsen, wodurch die Viskosität sowohl des serösen als auch des mukösen Bronchialschleims reduziert und der mukoziliäre Transport gesteigert wird.

Die Halbwertszeiten betragen etwa 1 Stunde (Bromhexin) bzw. 10 Stunden (Ambroxol).

Die mittlere Tagesdosis beträgt für Bromhexin 36 mg und für Ambroxol 60–90 mg.

Als Nebenwirkungen wurden Magen-Darm-Beschwerden, Überempfindlichkeitsreaktionen an der Haut und Schleimhaut, Atemnot und Temperaturanstieg mit Schüttelfrost beschrieben.

Acetylcystein (z. B. Fluimucil[®]) bzw. sein aktiver Metabolit Cystein erniedrigen die Viskosität des Bronchialschleims durch Spaltung von Disulfidbrücken im Proteinanteil der Schleimmoleküle. Infolge eines hohen First-Pass-Effekts erreichen nur 10 % des Wirkstoffs unverändert den Kreislauf. Die Halbwertszeit liegt bei 1 Stunde.

Die Tagesdosis liegt bei 400–600 mg.

Als seltene Nebenwirkungen wurden gastrointestinale Störungen, Kopfschmerzen, Tinnitus, Sodbrennen und allergische Reaktionen berichtet. Sollen bestimmte orale, antibakteriell wirksame Arzneistoffe (Penicilline, Tetracycline, Cephalosporine, Aminoglykoside) mit Acetylcystein kombiniert werden, ist auf eine zeitverschobene Einnahme (mindestens 2 Stunden) zu achten, da Acetylcystein diese Substanzen inaktivieren kann.

Außer als Expektorans ist Acetylcystein zur Behandlung einer akuten Paracetamolvergiftung (► Kap. 12.1.3.2) indiziert.

Carbocistein (Transbronchin®), das im Gegensatz zu Acetylcystein keine reaktive Thiolgruppe besitzt, kann nicht direkt mit den Schleimmolekülen reagieren. Es wird angenommen, dass es die Bildung von niederviskosem Schleim fördert und gleichzeitig die Synthese von hochviskosem Schleim unterdrückt. Insgesamt gesehen nimmt die Sekretproduktion ab.

Die Substanz wird in einer Dosis bis maximal 2250 mg/Tag gegeben.

Eine sekretomotorische Wirkung, d. h. verstärkte Sekretbewegung und besseres Abhusten, lässt sich durch Anregung der Ziliertätigkeit erreichen. Hierzu eignen sich β_2 -**Sympathomimetika**, deren günstige Wirkung bei obstruktiven Atemwegserkrankungen neben der Broncholyse vermutlich teilweise auch auf einer Steigerung der Zilienmotilität beruht.

24.5 Surfactant

Die Oberflächenspannung der Alveolen ist erheblich geringer, als dies für eine wässrige Grenzschicht theoretisch zu erwarten wäre. Der Flüssigkeitsfilm, der die Oberfläche der Alveolen bedeckt, muss somit Substanzen enthalten, welche die Oberflächenspannung herabsetzen. Diese Stoffe werden als **Surfactant** bezeichnet. Surfactant besteht zu 90 % aus einem Gemisch von Phospholipiden, neutralen Lipiden und Proteinen. Surfactant schützt die Lungenbläschen vor dem Kollabieren am Ende der Ausatmung, ermöglicht eine homogene Belüftung,

erleichtert den Austausch von Sauerstoff und Kohlendioxid und verbessert den Schleimtransport.

Mangel an pulmonalem Surfactant ist die Ursache für die Entstehung des **Atemnotsyndroms** bei unreifen Neugeborenen, das durch schwere postpartale Atemstörungen und hohe Mortalität gekennzeichnet ist. Besonders gefährdet sind Kinder mit einem Geburtsgewicht unter 1500 g (Geburt vor der 30. Schwangerschaftswoche).

Durch die intratracheale Instillation von aus Rinderlungen gewonnenem Surfactant (Surfacta®) kann die Mortalität von Frühgeborenen deutlich gesenkt, die mittlere Beatmungsdauer stark verringert und eine niedrigere Inzidenz bronchopulmonaler Dysplasien, die bei längerer künstlicher Beatmung auftreten können, erreicht werden.

Die Dosierung beträgt 50–100 mg Phospholipid/kg als intratracheale Instillation sofort nach der Geburt. Falls erforderlich kann die Gabe von Surfactant wiederholt werden.

Als Nebenwirkungen können eine vorübergehende Verlegung der Atemwege und pulmonale Blutungen auftreten. Mit Surfactant behandelte Kinder erkranken häufiger an Infektionen oder einer Sepsis als unbehandelte.

24.6 Therapie von Infektionen mit dem Respiratory-Syncytial-Virus

Infektionen mit dem Respiratory-Syncytial-Virus (RSV) sind die häufigste Ursache für Atemwegsinfektionen bei Neu- und insbesondere Frühgeborenen sowie Kleinkindern. Zwischen den Monaten September und April (RSV-Saison) sind in Europa mehr als 50 % aller Hospitalisierungen bei Kindern unter 2 Jahren mit Atemwegserkrankungen auf RSV zurückzuführen. Neugeborene, die in der 35. Schwangerschaftswoche oder früher geboren wurden und zu Beginn der RSV-Saison jünger als 6 Monate sind, sowie Kleinkinder unter 2 Jahren, die innerhalb der letzten 6 Monate wegen einer bronchopulmonalen Dysplasie therapiert wurden,

können mit **Palivizumab** (Synagis®) präventiv behandelt werden. Palivizumab ist ein humanisierter IgG_{1k}-monoklonaler Antikörper, der an das A-Epitop des RSV bindet.

Palivizumab wird monatlich in einer Dosis von 15 mg/kg intramuskulär appliziert. Die Halbwertszeit beträgt ungefähr 20 Tage.

Als Nebenwirkungen werden Fieber, Reaktionen an der Injektionsstelle, Nervosität, Infektionen der oberen Atemwege und Husten beobachtet.

Sog. RSV-Fusionsinhibitoren befinden sich zurzeit in der klinischen Prüfung.

Zur Behandlung von schweren, bereits bestehenden RSV-Infektionen der unteren Atemwege wird das Virustatikum **Ribavirin** eingesetzt. Bei Neugeborenen, Säuglingen, Kindern und Erwachsenen werden 6 g Ribavirin-Trockensubstanz (Virazole®) in 300 ml Aqua ad iniectabilia aufgelöst (2%ige Lösung) und dann mithilfe eines Spezialverneblers 12–18 Stunden pro Tag über einen Zeitraum von 3–7 Tagen per Inhalationem appliziert.

Ribavirin kumuliert in phosphorylierter Form vor allem in Erythrozyten. Nach inhalativer Applikation reichert sich die Substanz auch im Lungengewebe an. Die Halbwertszeit beträgt 9–10 (–24) Stunden.

Als Nebenwirkungen sind u. a. Kopfschmerzen, Konjunktivitis, Pharyngitis, Laryngitis und Exantheme beschrieben.

Eine Schwangerschaft stellt eine absolute Kontraindikation dar.

24.7 Therapie der Mukoviszidose

Die **Mukoviszidose**, die auch als **zystische Fibrose** bezeichnet wird, ist die häufigste autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung, die zum Tode führt. Es handelt sich um einen Defekt eines Proteins, das als „**cystic fibrosis transmembrane conductance regulator**“ (CFTR) bezeichnet wird und in der apikalen Basalmembran von Epithelzellen als Cl⁻-Kanal fungiert. Die Folgen des CFTR-Defektes manifestieren sich vor allem

an Organen mit exokrinen Drüsen, insbesondere an der Lunge und am Pankreas.

Aufgrund der verminderten Cl⁻-Sekretion wird vermehrt Na⁺ rückresorbiert. Dadurch nimmt der Wassergehalt des Bronchialsekrets ab und seine Viskosität zu. Darüber hinaus enthält das Sekret vermehrt DNA und F-Aktin aus autolytierten neutrophilen Granulozyten, was ebenfalls zur Viskositätssteigerung beiträgt. Da der hochviskose Schleim nicht abtransportiert werden kann und dadurch die mukoziliäre Clearance vermindert ist, kommt es zu einem Circulus vitiosus: Sekretstau, Atemwegobstruktion, Infektion mit Entzündung, Sekretstau. Von besonderer Bedeutung ist auch die exokrine Pankreasinsuffizienz, die aus der Sekretionsstörung der Bauchspeicheldrüse resultiert und zu einer Ernährungsstörung führt.

Die derzeitige Behandlung umfasst physiotherapeutische Maßnahmen, eine Optimierung der Ernährung, die Gabe von Broncholytika, Sekretolytika und antibakteriell wirksamen Substanzen, eine Beeinflussung des transmembranären Cl⁻- und Na⁺-Transports sowie die Bekämpfung der lokalen Entzündung durch Antiphlogistika.

Physiotherapie. Atemphysiotherapeutische und krankengymnastische Maßnahmen dienen dem Abhusten des Bronchialsekrets, der Entlastung der Atemmuskulatur und der Erhaltung der Thoraxbeweglichkeit.

Ernährung. Infolge der exokrinen Pankreasinsuffizienz besteht bei den meisten Mukoviszidose-Patienten die Gefahr der Malnutrition. Die Patienten müssen deshalb fettreich ernährt werden, wobei auf eine entsprechende Substitution mit Pankreasenzymen und fettlöslichen Vitaminen (A, D, E, K) zu achten ist.

Broncholytika. Mithilfe von β₂-Sympathomimetika (► Kap. 19.2.3) und anticholinergen Substanzen (► Kap. 20.2), die meist mithilfe eines Verneblers appliziert werden, soll das Bronchialsystem erweitert und damit die mukoziliäre Clearance verbessert werden. Der tatsächliche

Nutzen dieser Therapie wird kontrovers diskutiert. Theophyllin wird relativ selten eingesetzt.

Sekretolytika. Aufgrund der erhöhten Viskosität des Bronchialsekrets ist bei Patienten mit Mukoviszidose eine Sekretolyse indiziert. Die Wirksamkeit von Acetylcystein oder anderen Sekretolytika ist allerdings umstritten. Wegen des hohen DNA-Gehalts des Bronchialsekrets kann die Gabe von rekombinant hergestellter humaner **Desoxyribonuclease** (rhDNase, Dornase alfa; Pulmozyme[®], täglich 2500 E. bei Patienten über 5 Jahren per inhalationem) versucht werden. Nebenwirkungen dieser Therapie sind Pharyngitis, Laryngitis, Heiserkeit, Brustschmerzen, Hautausschläge, Bildung von IgG- oder IgM-Antikörpern.

Antibakteriell wirksame Substanzen. Durch die verminderte mukoziliäre Clearance wird eine Keimbeseidlung des Bronchialsystems begünstigt. Häufige Keime sind *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* u. a. Die antibakterielle Therapie, die erst nach Untersuchung des Sputums und Anfertigung eines Antibiogramms erfolgen soll, ist schwierig, da Resistenzentwicklungen u. U. fatale Folgen haben. Es werden deshalb auch Kombinationen verschiedener antibakteriell wirksamer Substanzen eingesetzt. Speziell für die Therapie von durch *Pseudomonas aeruginosa* verursachten chronischen Lungeninfektionen bei Mukoviszidose-Patienten wurden **Tobramycin** (z. B. TOBI[®], ab 6 Jahren) und **Aztreonam** (Cayston[®], ab 18 Jahren) zur inhalativen Anwendung zugelassen. In letzter Zeit wird zunehmend **Colistin** (Colistin Grünenthal) inhalativ eingesetzt, da bisher keine Resistenzen gegen diese Substanz aufgetreten sind.

Beeinflussung des Cl⁻- und Na⁺-Transports. Eine Viskositätsverminderung des Bronchialsekrets kann durch die Gabe von **Amilorid** versucht werden, da durch Blockade der Natriumkanäle mehr Wasser im Bronchialsekret verbleibt. Die Gabe von **Uridintriphosphat** (UTP), welches spezielle Cl⁻-Kanäle aktivieren soll, ist ebenfalls noch nicht sicher etabliert.

CFTR-potenzierende Substanzen. **Ivacaftor** (Kalydeco[®]) wurde als erste oral applizierbare CFTR-potenzierende Substanz bei Patienten (ab 6 Jahren) mit einer Mutation im CFTR-Gen und einer FEV₁, die kleiner 40% des Normwerts ist, zugelassen. Bei dieser Mutation (G551D), nachweisbar bei ca. 4–5% der Mukoviszidose-Patienten, ist an Position 551 der Aminosäuresequenz des CFTR-Proteins die Aminosäure Glycin (G) durch Asparaginsäure (D) ersetzt. Ivacaftor erhöht die Öffnungswahrscheinlichkeit des defekten Chloridkanals und verbessert so die Lungenfunktion dieser Patienten. Die Substanz wird auch noch bei Trägern anderer CFTR-Mutationen getestet.

Die Dosis beträgt 150 mg 2 × tgl. mit einer fettreichen Mahlzeit.

Als häufige Nebenwirkungen wurden Nasopharyngitis, Kopfschmerzen, Diarrhö, Hautausschlag, Schwindel, Ohrenscherzen beschrieben.

Ivacaftor ist ein CYP3A4-Substrat, weshalb eine Dosisanpassung bei Koapplikation mit CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Itraconazol, Clarithromycin) oder CYP3A4-Induktoren (z. B. Rifampicin, Johanniskrautextrakt) erfolgen muss. Die Substanz selbst ist ein CYP2C9-Hemmer.

Kürzlich wurde auch **Lumacaftor**, das die Expression von Chloridkanälen induzieren soll, als **Fixkombination** mit **Ivacaftor** (Orkambi[®] 200 mg/125 mg) zugelassen. In klinischen Studien war die Kombination aus Ivacaftor (als sog. „CFTR-Potentiator“) mit Lumacaftor (als sog. „CFTR-Korrektor“) besser wirksam als die jeweilige Monotherapie. Die Dosis des Kombinationspräparats beträgt 400 mg Lumacaftor/250 mg Ivacaftor 2 × tgl. Die bisher gemeldeten Nebenwirkungen entsprechen im Wesentlichen denen von Ivacaftor (s. o.). Lumacaftor wird größtenteils unverändert mit den Fäzes ausgeschieden, ist aber ein starker CYP3A-Induktor, sodass Interaktionen mit CYP3A-Substraten zu beachten sind (Metabolisierung von Ivacaftor s. o.).