

# 21 Erkrankungen der Atemwege

B. LEMMER, Mannheim, und R. WETTENGEL, Jena

21.1	Akute und chronische Erkrankungen der Atemwege .....	347
21.1.1	<i>Definitionen, Pathophysiologie und Konsequenzen für die Therapie</i> .....	347
21.1.2	<i>Prinzipien der Behandlung</i> .....	350
21.1.3	<i>Behandlung mit Bronchodilatoren</i> .....	350
21.1.4	<i>Behandlung mit Glucocorticoiden</i> .....	355
21.1.5	<i>Behandlung mit Antiallergika</i> .....	357
21.1.6	<i>Behandlung mit Antileukotrienen</i> .....	357
21.1.7	<i>Verwendung von Expektoranzien</i> .....	358
21.1.8	<i>Behandlung mit Antitussiva</i> .....	359
21.1.9	<i>Behandlung mit Chemotherapeutika</i> .....	359
21.1.10	<i>Besonderheiten bei Kindern und Jugendlichen</i> .....	360
21.1.11	<i>Nichtindizierte Arzneimittel und Arzneimittelkombinationen</i> .....	360
21.2	Status asthmaticus .....	361
21.3	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) .....	362
21.4	Akute und chronische Rhinopathie .....	363
21.4.1	<i>Pathophysiologie und Konsequenzen für die Therapie</i> .....	363
21.4.2	<i>Prophylaktische Maßnahmen</i> .....	363
21.4.3	<i>Symptomatische Maßnahmen</i> .....	363
21.5	Behandlung des banalen Infektes mit Beteiligung der Atemwege .....	365

## 21.1 Akute und chronische Erkrankungen der Atemwege

### 21.1.1 Definitionen, Pathophysiologie und Konsequenzen für die Therapie

Unter bronchopulmonalen Erkrankungen werden die Krankheitsbilder Bronchitis, Emphysem, Asthma (Asthma bronchiale) und die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) zusammengefasst:

- ▶ die akute *Bronchitis* ist durch Husten und Auswurf gekennzeichnet;
- ▶ bei chronischer Bronchitis bestehen Husten und Auswurf über wenigstens 3 Monate in mindestens zwei aufeinanderfolgenden Jahren (WHO-Definition);

- ▶ das *Emphysem* ist als eine irreversible Erweiterung der Lufträume distal der terminalen Bronchiolen definiert;
- ▶ das *Asthma* ist eine chronische, entzündliche Erkrankung der Atemwege mit bronchialer Hyperreaktivität und variabler Atemwegsobstruktion. Typische Symptome sind Husten und anfallsartige Atemnot vor allem mit erschwelter Expiration, insbesondere nachts und am frühen Morgen, und Produktion eines viskösen Bronchialschleims (*Dyskrinie*);
- ▶ die *COPD* ist gekennzeichnet durch eine progressive, kaum reversible Atemwegsobstruktion und ein mehr oder weniger ausgeprägtes Emphysem.

Mischformen oder Kombinationen von Asthma und COPD sind häufig.

Die „*bronchiale Hyperreaktivität*“ kann Frühstadium oder Folge einer bronchopulmonalen Erkrankung sein. Sie besteht in einer gesteigerten Bereitschaft, auf unspezifische Reize (z. B. Kaltluft, sonstige physische und psychische Auslöser) mit einer Bronchokonstriktion zu reagieren. Hyperreaktivität kann mit Hilfe von Provokationstests, d. h. stufenweise gesteigerter Konzentration inhalierter bronchokonstriktorisch wirkender Stoffe (z. B. Histamin, Metacholin, Adenosin), objektiviert werden.

Entzündung, Hyperkrinie und Dyskrinie sowie die Erhöhung des Tonus der glatten Muskulatur der Bronchien sind die Ursachen der klinischen Symptome Husten, Auswurf und Atemnot. Husten ist ein protektiver Reflex, ausgelöst v. a. durch die Bronchokonstriktion oder die Erregung von Nozizeptoren (Irritant-Rezeptoren, freie Endigungen von C-Fasern) in der Bronchialschleimhaut.

Die *akute Bronchitis* ist meist durch eine Virusinfektion hervorgerufen, der nicht selten eine bakterielle Superinfektion folgt. Die *chronische Bronchitis* kann die Folge rezidivierender Infekte oder chronischer Expositionen gegenüber Tabakrauch oder Luftverunreinigungen (z. B. SO<sub>2</sub>, Nitrose-Gase) sein. Außerdem spielt die individuelle Anlage eine erhebliche Rolle. In den Frühstadien kann die chronische Entzündung klinisch stumm verlaufen, oder es besteht nur das Symptom „chronischer Husten“.

Das *Emphysem* ist i. d. R. eine Begleiterscheinung der chronisch obstruktiven Bronchitis (Ausnahme: primäres Emphysem bei Alpha-1-Antitrypsinmangel). Die häufigste Ursache ist das Zigarettenrauchen!

Beim *Asthma* hat sich eine Unterscheidung in mehrere Formen bewährt: *exogen-allergisches Asthma*, *endogenes Asthma* und *Belastungsasthma*. Darüber hinaus ist eine Unterscheidung nach dem Schweregrad möglich (Tabelle 21.1).

Es ist von pathophysiologischer und therapeutischer Bedeutung, dass Tonus und Empfindlichkeit der Atemwege einer physiologischen Tag-Nacht-Rhythmik unterliegen mit erhöhter Empfindlichkeit in den frühen Morgenstunden zwischen drei und sechs Uhr. Beim *Asthma* ist diese circadiane Rhythmik krankhaft gesteigert, so dass nachts der Atemstoß bzw. der Peak-Flow-Wert gegenüber den besten Tageswerten meist um mehr als 15% niedriger ist. Dies ist die Ursache für das *nächtliche*

*Asthma* das bei etwa 50–70% aller Asthmatiker in den Morgenstunden auftritt. Zur Selbstkontrolle sollten daher einfache Geräte zur Messung der Lungenfunktion (Peak-Flow-Meter) eingesetzt werden.

Das *exogen-allergische Asthma* ist – neben der Trias Bronchospasmus, Schleimhautschwellung, mucöse Dyskrinie – durch die Sensibilisierung gegen inhalative, seltener nutritiv aufgenommene Allergene, gekennzeichnet. Die Atemwegsobstruktion steht im Vordergrund, mit ihr die klinischen Symptome Atemnot und Husten. Der immunologische Mechanismus des exogen-allergischen Asthma entspricht dem Typ I (Sofort-Typ nach Coombs und Gell): Antikörper der Klasse IgE, die auf den Mastzellen, aber auch auf Makrophagen und neutrophilen Granulozyten der Bronchialschleimhaut fixiert sind, reagieren bei erneuter Exposition mit dem spezifischen Antigen (z. B. Blütenpollen, Hausstaubmilben). Die daraus resultierende Zelldegranulation führt zu einer Freisetzung präformierter Mediatoren (Histamin, Heparin, chemotaktische Faktoren, Enzyme) wie auch neugebildeter Mediatoren (Metaboliten der Cyclooxygenase- bzw. der Lipoxygenase-Reaktionen: Prostaglandine bzw. Leukotriene; PAF = Plättchen-aktivierender Faktor etc.). Diese Gewebshormone sind typische Mediatoren der Entzündung. Sie sind auch Kontraktionsauslöser an der glatten Muskulatur (*Sofortreaktion*). Neugebildete und freigesetzte chemotaktische Faktoren und Zytokine fördern die zelluläre Infiltration mit Eosinophilen, Neutrophilen und T-Lymphozyten. Freigesetzte proteolytische Enzyme schädigen die Epithelien der Mucosa. Zytokine initiieren eine Hypertrophie und Hyperplasie glatter Muskelzellen. Jede Mediatorenfreisetzung führt zur lokalen Reizung von Nozizeptoren in der Bronchialschleimhaut. Vagale Afferenzen werden erregt. Die Umschaltung auf vagale Efferenzen führt über eine erhöhte Freisetzung von Acetylcholin und Neuropeptiden (z. B. Substanz P, Neurokinine) zu verstärkter Bronchokonstriktion, Entzündung und erneuter Mediatorenfreisetzung.

Eine Besonderheit des exogen-allergischen Asthma ist, dass nach Antigenkontakt neben der typischen Sofortreaktion eine sog. *Spätreaktion* auftreten kann, die nach etwa 4–5 Stunden einsetzt und sich vor allem in zellulärer Infiltration, u. U. in Epitheldestruktion äußert. Die dadurch bedingte bronchiale Überempfindlichkeit kann über mehrere Tage zu Atembeschwerden führen, besonders nachts und am Morgen.

Tabelle 21.1

Stufentherapie des Asthma (nach Expert Panel Report 2, NIH Publication No. 97-4053, 1997, EPR-Update 2002)

Schweregrad des Asthma	Dauertherapie (Therapie der Wahl in Fettdruck)
<b>Stufe 1 Leicht intermittierend</b>	
Symptome $\leq 2$ -mal/Woche, nachts $\leq 2$ -mal/Monat, $FEV_1/PEF \geq 80\%$ , Variabilität $< 20\%$	Keine tägliche Medikation notwendig
<b>Stufe 2 Leicht persistierend</b>	
Symptome $< 1$ -mal/ $> 2$ -Woche, nachts $> 2$ -mal/Monat, $FEV_1/PEF \geq 80\%$ , Variabilität 20–30%	<b>Bevorzugt: Inhalatives Glucocorticoid (niedrige Dosis)</b> Alternativ: Cromoglicinsäure oder Nedocromil (evtl. bei Kindern), retardiertes Theophyllin oder Antileukotriene
<b>Stufe 3 Mäßig persistierend</b>	
Symptome täglich, nachts $\geq 1$ -mal/Monat $FEV_1/PEF$ 60–80%, Variabilität $> 30\%$	<b>Bevorzugt: Inhalatives Glucocorticoid (niedrige-mittlere Dosis) und langwirkender inhalativer <math>\beta_2</math>-Rezeptoragonist</b> Alternativ: Inhalatives Glucocorticoid (mittlere-hohe Dosis) oder Glucocorticoid (niedrig-mittlere Dosis) plus Antileukotriene oder Theophyllin Bei schweren Exazerbationen Bevorzugt: Inhalatives Glucocorticoid (mittlere-hohe Dosis) und langwirkender inhalativer $\beta_2$ -Rezeptoragonist Alternativ: Höhere Dosen inhalativer Glucocorticoide plus Antileukotriene oder Theophyllin
<b>Stufe 4 Schwer persistierend</b>	
Symptome am Tage ständig, nachts häufig, $FEV_1/PEF < 60\%$ , Variabilität $> 30\%$	<b>Bevorzugt: Inhalatives Glucocorticoid (hohe Dosis) plus langwirkender inhalativer <math>\beta_2</math>-Rezeptoragonist plus (bei Bedarf) orales Glucocorticoid, nach Stabilisierung Dosisreduktion und Übergang auf inhalatives Glucocorticoid</b>
<b>Akuttherapie</b>	
<b>Alle Patienten</b>	<b>Kurzwirkender inhalativer <math>\beta_2</math>-Rezeptoragonist, nach Bedarf</b>

Beim *endogenen Asthma* sind allergische Faktoren nicht nachweisbar. Die Symptomatologie gleicht der des exogen-allergischen Asthma; die Prognose ist jedoch ungünstiger. Eine kausale Therapie gibt es nicht.

Das *Belastungsasthma* ist die Auslösung einer klinisch manifesten Bronchialobstruktion während körperlicher Belastung. Die verstärkte Atmung führt zu lokaler

Austrocknung und erhöhter Osmolarität in der Mucosa, und damit zu Bronchokonstriktion.

Andere Auslösemechanismen sind Infektion, Witterungseinflüsse (?), Reizgasexposition und psychische Belastungen (Angst u. a.). Alle genannten Auslöser sind umso wirksamer, je ausgeprägter die bronchiale Hyperreaktivität ist.

### 21.1.2 Prinzipien der Behandlung

Alle Formen der chronisch-obstruktiven Atemwegserkrankungen sind prinzipiell gleich zu behandeln. Die Hauptprinzipien der *antiasthmatischen Therapie* sind Entzündungshemmung und Bronchospasmyse (vgl. Tabelle 21.1). Man unterscheidet zwischen Dauermedikation (sog. „Controller“: inhalative und orale Glucocorticoide, Cromoglicinsäure, Nedocromil, inhalative langwirkende  $\beta_2$ -Adrenozeptor-Agonisten, retardiertes Theophyllin, Antileukotriene) und Bedarfsmedikation (sog. „Reliever“: kurzwirkende inhalative  $\beta_2$ -Adrenozeptor-Agonisten, Anticholinergika).

Aufgrund einer circadianen Rhythmik der Hyperreaktivität werden nachts höhere Dosen (z. B. für Theophyllin) oder die abendliche Gabe eines langwirkenden  $\beta_2$ -Sympathomimetikums (s. u.) empfohlen. Beschwerdefreiheit in Ruhe und bei Belastung mit Normalisierung der Lungenfunktion ist das Ziel jeglicher Therapie. Das Risiko von Exazerbationen sollte reduziert werden. Asthmaauslösende Faktoren, wie aktives und passives Rauchen, Allergene, inhalative Noxen am Arbeitsplatz sowie Arzneistoffe, die eine Atemwegsobstruktion auslösen können (vgl. Abschn. 21.1.10), sind zu vermeiden.

Eine spezifische Immuntherapie beim exogen-allergischen Asthma ist die *Hyposensibilisierung*. Während ihrer Durchführung muss die symptomatische Therapie konsequent fortgesetzt werden. Eine Antigenkarenz sollte eingehalten werden. Waschbare Bettenfüllungen sowie Matratzenüberzüge, die die Hausstaubmilben-Exposition vermindern, werden verwendet, ungeheizte Schlafräume ohne Teppichböden sind empfehlenswert, der Wert der „Bettsanierung“ ist heute jedoch umstritten. (Anmerkung: auch dieses wird derzeit kontrovers diskutiert!) Die Nutzen-Risiko-Relation der Arzneitherapie bei chronisch obstruktiven Erkrankungen der Atemwege ist günstiger, wenn das Arzneimittel inhalativ appliziert werden kann. Der Patient muss im Gebrauch der *Dosieraerosole* und *Pulververnebler* sorgfältig unterwiesen werden, da bei mangelnder Koordination zwischen Sprühstoß und Atemzug (Hub) der therapeutische Erfolg unzureichend sein oder ausbleiben kann. Neue, atemzugsausgelöste Inhalationsgeräte (s. unten) könnten sich als vorteilhaft erweisen. Die zur Verfügung stehenden „Inhalationshilfen“, die den Totraum zwischen Dosieraerosol und Mund vergrößern (u. a. Mundrohr, Inhalationskammer, Inhalierbox) und damit mehrere

Sekunden nach dem Sprühstoß einsetzende tiefe Atemzüge zulassen, verbessern vor allem die Deposition der Arzneistoffe in den tiefen Atemwegen; sie werden für inhalative Glucocorticoide empfohlen. Dieselbe Wirkung kann durch Inhalation von mikronisiertem Pulver (Trockeninhalation, Ultraschallvernebler), bei Verwendung von Beclometasondipropionat in Lösung oder mittels Feuchtinhalation (Düsenvernebler) erzielt werden. Bei richtiger Inhalationstechnik sind alle Inhalationsformen bei entsprechender Dosis gleich wirksam. Patientenschulung und -training, das heißt die Anwendung eines strukturierten Programms zur Einübung der Anwendung von Dosieraerosolen, sind für den Erfolg der Pharmakotherapie unerlässlich.

### 21.1.3 Behandlung mit Bronchodilatoren

#### $\beta_2$ -Adrenozeptor-Agonisten

Agonisten an Adrenozeptoren mit einer höheren Affinität zur  $\beta_2$ -Subpopulation der Rezeptoren an glatter Muskulatur ( $\beta_2$ -Adrenozeptor-Agonisten) als zur  $\beta_1$ -Subpopulation (überwiegend z. B. am Herzen) sind neben einer Basistherapie mit inhalativen Glucocorticoiden die Mittel der 1. Wahl bei allen Formen der obstruktiven Atemwegserkrankungen.  $\beta_2$ -Adrenozeptor-Agonisten werden entsprechend heutigen Empfehlungen bedarfsorientiert verordnet. Empfohlene Tageshöchst Dosen sollten nicht überschritten werden! Die inhalative (p.i.) Arzneimittelapplikation sollte im Vordergrund stehen.

Ihre Hauptwirkung besteht in einer Senkung des Atemwegswiderstandes aufgrund einer Erschlaffung der glatten Bronchialmuskulatur. Ursache ist die Erhöhung der intrazellulären cAMP-Konzentration mit konsekutiver Senkung der zytosolischen  $Ca^{2+}$ -Konzentration, eine Wirkung, zu der auch die cAMP-vermittelte Öffnung von  $K^+$ -Kanälen beiträgt. Diese Mechanismen liegen wahrscheinlich auch der Hemmung der Mediatorenfreisetzung aus Mastzellen und basophilen Leukozyten zugrunde. Auch die Steigerung der mucoziliären Klärfunktion durch Erhöhung der Zilienschlagfrequenz sowie eine Hemmung der mikrovasalen Exsudation tragen zum therapeutischen Effekt bei.

$\beta_2$ -Adrenozeptor-Agonisten hemmen die Symptome der allergischen Sofortreaktion, das Ausmaß der Hyperreaktivität wird nicht beeinflusst. Zum Therapieeffekt tragen Bronchospasmyse und Bronchoprotektion ge-

gen spezifische/unspezifische Reize bei. Sie haben keine entzündungshemmenden Wirkungen und unterscheiden sich damit von der Cromoglicinsäure und von Nedocromil (vgl. Abschn. 21.1.5), die beide Reaktionstypen unterdrücken, während Glucocorticoide (vgl. Abschn. 21.1.4) insbesondere Hyperreaktivität, Spätreaktion und erst nach längerer Behandlungsdauer auch die Sofortreaktion hemmen.

#### Applikationsformen zur Inhalationstherapie

- ▶ **Dosieraerosole:** Klassiker und weit verbreitet. *Vorteil:* Die Applikation ist für den Patienten deutlich wahrnehmbar, daher gute Akzeptanz. *Nachteile:* Die Arzneistoffe werden mit hoher Geschwindigkeit aus dem Mundstück geschleudert, sodass Wirksubstanz an der Rachenhinterwand deponiert wird. Korrekte Anwendung gelingt häufig nicht, da viele Patienten mit der Synchronisation des Sprühstoßes mit der Atmung überfordert sind.
- ▶ **Trockenpulver:** unterschiedliche Systeme mit unterschiedlicher Handhabung (z. B. Rotadisk®, Glaxo; Turbohaler®, Astra Chemicals). *Vorteile:* Gute Wirkstoffdeposition, einfache Handhabung, kein Treibmittel. *Nachteil:* häufig schlechtere Akzeptanz, da Wirkstoffaufnahme kaum wahrnehmbar.
- ▶ **Lösungen:** zumeist als Konzentrate, über Inhalator/Vernebler anzuwenden. *Vorteil:* einfache Anwendung, hohe Akzeptanz. *Nachteil:* eingeschränkte Verfügbarkeit, da nur mit Gerät applizierbar. Ungenaue Dosierung, Hygienische Probleme.
- ▶ **Wichtig:** Stets korrekte Anwendung der Applikatoren kontrollieren. Auch langjährige Anwender sind darin oft nicht sicher. Bei akuter Atemwegsobstruktion sind bisher übliche Systeme wenig geeignet, da der inspiratorische Fluss zur Aktivierung des Gerätes unzureichend ist (gilt für Trockenpulver).

**Unerwünschte Wirkungen.** Milde Steigerung der Herzfrequenz und des Herzzeitvolumens. Der feinschlägige Tremor der Extremitäten ist die typische Folge einer Erregung von  $\beta_2$ -Adrenozeptoren in der Skelettmuskulatur. Er ist ausschließlich peripher ausgelöst und auch meistens Ursache des „Unruhegefühls“. Charakteristisch ist das Nachlassen des Tremors (Toleranz) nach 2- bis

4-wöchiger Behandlung. Nach inhalativer, v. a. aber nach parenteraler Anwendung, werden Hyperglykämie, Hypokaliämie und Hypomagnesiämie beobachtet.

Relative *Kontraindikationen* bestehen bei Hyperthyreose, Tachykardie, Tachyarrhythmie und vorausgegangenem Herzinfarkt. Alternativ ist dann eine kombinierte Therapie mit M-Cholinoceptor-Antagonisten und Glucocorticoiden durchzuführen.

Prototypen kurzwirkender  $\beta_2$ -Adrenozeptor-Agonisten sind **Fenoterol**, **Terbutalin** und **Salbutamol**. Sie haben nach oraler Einnahme lediglich eine geringe Bioverfügbarkeit (Tabelle 21.2) und sollten deshalb für die Dauertherapie überwiegend inhalativ eingesetzt werden. **Clenbuterol**, **Formoterol** und **Pirbuterol** haben eine hohe orale Bioverfügbarkeit (s. Tabelle 21.2) und damit auch eine sichere Wirkung nach oraler Anwendung, allerdings steht Formoterol nicht zur oralen Anwendung zur Verfügung.

Bei adäquater Dosierung haben alle genannten Arzneistoffe die gleiche Wirkungsstärke. Für die Therapie ist die Unterscheidung in kurzwirkende und langwirkende Präparate von Bedeutung, (s. Tabelle 21.2).

Nur etwa 10–30% der inhalierten Dosis erreichen die Bronchiolen, abhängig von Inhalationstechnik und Gerät, 70–90% verbleiben in Mund- und Rachenraum. Verschluckte Arzneistoffe bleiben aufgrund der meist geringen Bioverfügbarkeit ohne wesentliche systemische Wirkung.

Eine langfristige Therapie mit  $\beta_2$ -Adrenozeptor-Agonisten muss grundsätzlich von einer inhalativen entzündungshemmenden Glucocorticoid-Basis-Medikation begleitet werden (vgl. Abschn. 21.1.4).

Die optimale Dosierung besteht im Mittel in 1 bis 2 Atemzügen, (1 Hub aus dem Dosieraerosol für Fenoterol = 100 bzw. 200  $\mu\text{g}$ , Terbutalin = 250  $\mu\text{g}$ , Salbutamol = 100  $\mu\text{g}$ ). Eine Überdosierung kaschiert die Notwendigkeit der Anwendung zusätzlicher Arzneimittel! Für die orale Behandlung (nur bei Versagen anderer Therapieformen) stehen u. a. Clenbuterol (2-mal 10–20  $\mu\text{g}/\text{Tag}$ ) zur Verfügung.

**Formoterol** und **Salmeterol** sind  $\beta_2$ -Adrenozeptor-Agonisten mit langer Wirkdauer und sind daher für die Unterdrückung obstruktiver Episoden tagsüber und zur Vermeidung des nächtlichen Asthmas von Bedeutung. Formoterol zeichnet sich durch raschen Wirkungseintritt aus und ist deshalb auch zur Akutbehandlung geeignet.

Tabelle 21.2

 $\beta_2$ -Adrenozeptor-Agonisten für die Asthmatherapie

INN-Name	Handelsname (Beispiele)	Applikation	Orale Bioverfüg- barkeit [%]	Halbwertszeit [h]	Wirkdauer [h]
<b>Kurzwirkend (4–6 h):</b>					
Fenoterol	Berotec®	inh.	1,5	3	3–5
Pirbuterol	Zeisin®	inh., oral	65	2–3	4–6
Reproterol	Bronchospasmin®	inh., i. v.	k. A.	1–2	4–6
Salbutamol	Sultanol®, Salbuhexal®	inh., oral	25	2–7	3–6
Terbutalin	Bricanyl®	inh., i. v., oral	10–15	3–4	3–6
<b>Langwirkend (12–24 h):</b>					
Bambuterol	Bambec®	oral	10–12	10	24
Clenbuterol	Spiropent®	oral	100	1 (34) <sup>a</sup>	14
Formoterol	Foradil®	inh.	65 (?)	2–3 (8–10) <sup>a</sup>	12
Salmeterol	Serevent®	inh.	k.A.	3,5	12

<sup>a</sup>biphasische Elimination, k. A. = keine Angabe

## Dosierung

Dosierung von langwirkenden inhalativen  $\alpha$ -Adrenozeptor-Agonisten:

- ▶ 2-mal 1–2 Hub/Tag entsprechend 1- bis 2-mal 6–12  $\mu$ g/Tag Formoterol bzw.
- ▶ 2-mal 50  $\mu$ g/Tag Salmeterol sind offensichtlich für eine „Rund-um-die-Uhr-Behandlung“ ausreichend.

**Bambuterol** ist ein Bis-Ester des Terbutalin. Es reichert sich nach oraler Gabe bis zum 25fachen der Plasmakonzentration in der Lunge an und wird dann langsam zum aktiven Terbutalin hydrolysiert. Die abendliche Einnahme von 10 mg p. o. soll bei Patienten mit nächtlichem Asthma eine Verbesserung der morgendlichen Lungenfunktion gewährleisten.

## Theophyllin

Theophyllin<sup>1</sup> erweitert die Bronchien. Zusätzlich zur Erschlaffung der glatten Muskulatur der Atemwege werden die mucoziliäre Klärfunktion aktiviert, die Freisetzung von Mediatoren gehemmt, der Druck in den Lungengefäßen gesenkt und der Atemantrieb und die Kontraktilität

der Atemmuskulatur gesteigert. Seine antiphlogistische Wirksamkeit ist gesichert, die klinische Relevanz jedoch unklar.

Der Mechanismus der Wirkungen von Theophyllin ist nicht eindeutig geklärt (Antagonismus gegenüber Adenosin an  $A_1$ -Adenosin-Rezeptoren? Hemmung der Phosphodiesterase und damit Anstieg von intrazellulären cAMP?).

Theophyllin ist als orale Retardformulierung zur Dauertherapie obstruktiver Atemwegserkrankungen geeignet. Es ist außerdem indiziert beim akuten Asthma-Anfall, v. a. beim Status asthmaticus (i.v.-Injektion und Infusion; vgl. Abschn. 21.2). Theophyllinderivate gelten als obsolet.

**Unerwünschte Wirkungen.** Ein Nachteil von Theophyllin ist die geringe therapeutische Breite (Tabelle 21.3). Nach massiver Überdosierung (in suizidaler Absicht) treten Krämpfe, Atem- und Herzstillstand ein. Zur Behandlung der Theophyllin-Intoxikation sind zusätzlich zu den Maßnahmen der Elementarhilfe (vgl. Kap. 37.1) und

<sup>1</sup> Bronchoretard®, Theophyllin Stada®

Tabelle 21.3

Unerwünschte Wirkungen von Theophyllin

Serumkonzentration [ $\mu\text{g/ml}$ ]	Symptome	Häufigkeit [%]
8–20 (therapeutisch)	Tremor der Hände, Schlaflosigkeit, Übelkeit, Völlegefühl, Begünstigung einer Refluxösophagitis	5–10
20–25	Unruhe, Erregbarkeit, Sinustachykardie	25
>35	supraventrikuläre Tachyarrhythmie, diastolische Hypotonie, Hypokaliämie, Hyperglykämie, Krämpfe	75

der Hämoperfusion  $\beta$ -Adrenozeptor-Antagonisten oder Verapamil<sup>2</sup> i.v. zur Behebung, vor allem der kardialen Symptomatik, indiziert und gegebenenfalls Diazepam<sup>3</sup> als Antikonvulsivum zu applizieren.

Die Sicherheit der Therapie kann durch gelegentliche Bestimmung der Theophyllin-Serum(Speichel)-Konzentration erhöht werden. Die bronchodilatatorische Wirkung des Theophyllins setzt nach oraler Verabfol-

gung einer Theophyllinlösung bzw. nach parenteraler Gabe nach 5–15 Minuten ein, erreicht nach 30 Minuten ihr Maximum und hält etwa 6–8 Stunden an. Zur Dauertherapie werden nur noch orale Retardformulierungen eingesetzt. Das Wirkungsmaximum ist nach 6–8 Stunden zu erwarten. Bei optimaler Galenik werden weitgehend konstante Theophyllin-Serumkonzentrationen über einen Zeitraum von 10–12 Stunden erzielt.

**Pharmakokinetik.** Theophyllin wird in der Leber fast vollständig metabolisiert. Die Variabilität der Biotransformation bedingt eine extreme Variabilität der Eliminationshalbwertszeiten im Serum (Tabelle 21.4). Es ist zu

<sup>2</sup> Isoptin®, Verapamil AL

<sup>3</sup> Valium®, Diazepam-ratiopharm

Tabelle 21.4

Halbwertszeit von Theophyllin

Gesunde	HWZ verkürzt	HWZ verlängert
Neugeborene: 24–30 h Kinder: 1–6 h Erwachsene: 4,5 (3–12) h	Raucher, kohlenhydrat- arme Diät	im Alter, bei Leberzirrhose, Cor pulmonale, Herzinsuffizienz, viralem Infekt, Komedikation mit Arzneimitteln, die die hepatische Elimination hemmen: z. B. Cimetidin, Erythromycin, Allopurinol

beachten, dass sich verschiedene Theophyllin-Retardformulierungen in Geschwindigkeit und Ausmaß der Resorption, ihrer Bioverfügbarkeit und in ihrem pharmakokinetischen Profil unterscheiden und damit nicht ohne weiteres austauschbar sind.

Die „empfohlenen Dosierungen“ sind nur Anhaltswerte. Es muss nach Wirkung und unter Berücksichtigung unerwünschter Wirkungen „titriert“ werden.

### Dosierungsrichtlinien für Theophyllin

- ▶ Maximale Tagesdosis für Erwachsene 750–1000 mg; Anmerkung: der Patient mit Herzinsuffizienz ist „lebergesund“; die max. Tagesdosis gilt v. a. auch für Ältere.
- ▶ Verteilt auf 1–2 Dosen in Form eines Retardpräparates in 12-stündigen Intervallen (d. h. ca. 15 mg/kg), u. U. abends höhere (doppelte) Dosis als morgens.
- ▶ Für die *i.v.-Anwendung* bei schwerer Bronchialobstruktion, vor allem beim *Status asthmaticus*, wird eine Dositration auf Serumkonzentrationen von 10–15 µg/ml empfohlen. Frühere detaillierte Dosisempfehlungen für verschiedene Lebensalter bzw. Krankheitszustände sind ungenau und wenig hilfreich, da inzwischen die Bestimmung von Theophyllin-Serumkonzentrationen einfach und billig ist.

### M-Cholinozeptor-Antagonisten

M-Cholinozeptor-Antagonisten hemmen die bei chronisch-obstruktiven Atemwegserkrankungen erhöhte vagogale Reflexaktivität. Der Wirkort ist wahrscheinlich

unmittelbar am Ende des Reflexbogens an Schleimhaut und glatter Muskulatur lokalisiert. Daher sind die quartären Atropin- bzw. Scopolamin-Derivate **Ipratropiumbromid**, **Oxitropiumbromid** und **Tiotropiumbromid** in der Form der Dosieraerosole oder Pulverkapseln zur Inhalation bronchospasmolytisch wirksam. Die Sekretion und die mucoziläre Klärfunktion des Bronchialtraktes bleiben unbeeinflusst. M-Cholinozeptor-Antagonisten sind nur wenig wirksam beim Asthma, ihre eigentliche Indikation ist die COPD.

**Unerwünschte Wirkungen.** Geringe unerwünschte systemische und lokale Wirkungen (Mundtrockenheit, selten: Harnverhalten, unscharfes Sehen, Erhöhung der Herzfrequenz), sind im Wesentlichen auf anticholinergen Wirkungen zurückzuführen.

**Pharmakokinetik/-dynamik.** Die Wirkung von Ipratropiumbromid und Oxitropiumbromid setzt langsamer als diejenige der  $\beta_2$ -Adrenozeptor-Agonisten ein und ist schwächer ausgeprägt; sie erreicht nach 30–60 Minuten ihr Maximum und hält 3–7 Stunden an. Die übliche Dosierung liegt bei 3-mal 1–2 Hub/Tag (1 Hub = 20 µg Ipratropiumbromid bzw. 100 µg Oxitropiumbromid). Tiotropiumbromid zeichnet sich durch eine ca. 10fach höhere Affinität als Ipratropium- und Oxitropiumbromid zu Muscarin-Rezeptoren aus, die langsame Dissoziation von  $M_1$ - und  $M_3$ -Rezeptoren bedingt eine lange Wirkungsdauer von über 24 Stunden. Etwa 2–3% werden oral resorbiert, Wirkungseintritt nach 5 min, die Halbwertszeit beträgt 5–6 Tage. Mittlere rechnerische Tagesdosen (DDD) s. Tabelle 21.5.

Tabelle 21.5

Mittlere rechnerische Tagesdosen (DDD) von M-Cholinozeptor-Antagonisten

Wirkstoff	Mittlere rechnerische Tagesdosis (DDD) [mg]	Applikationsweise
Ipratropiumbromid, Atrovent®	0,12 0,3	Dosier-Aerosol, Pulverkapsel Inhalations-Lösung
Oxitropiumbromid, Ventilat®	0,6 4	Dosier-Aerosol Inhalations-Lösung
Tiotropiumbromid, Spiriva®	0,018	Inhalationspulver