

## 7 Atemwege

Asthma bronchiale und chronisch-obstruktive Atemwegserkrankungen (COPD) werden vorwiegend durch die inhalative Applikation von Wirkstoffen behandelt, die die Bronchialmuskulatur relaxieren und besonders die zugrunde liegenden inflammatorisch-destruktiven Prozesse bekämpfen.

### 7.1 Asthma bronchiale



#### Key Point

**Das Asthma bronchiale ist eine chronisch-entzündliche Erkrankung der Atemwege mit anfallsweise auftretender Atemnot. Das Wissen um die inflammatorische bzw. allergische Pathogenese macht die zentrale Stellung der antiinflammatorischen Therapie beim Asthma verständlich.**

#### 7.1.1 Grundlagen

Die **bronchiale Hyperreagibilität mit nachfolgender Bronchokonstriktion** ist der zentrale Symptomkomplex beim Asthma bronchiale (Abb. 7.1). Aus verschiedenen Gründen, wie genetische Disposition oder Hyperreaktivität des Immunsystems, kommt es zur lokalen Einwanderung und Aktivierung von Immunzellen. Besonders Mastzellen und eosinophile Granulozyten setzen IgE-vermittelt **inflammatorische Mediatoren** frei (Degranulation). Folgen sind Entzündung und ödematöse Schwellung der Atemwege, spastische Konstriktion der Bronchialmuskulatur, die durch Acetylcholin über seine stimulatorischen muskarinergen Rezeptoren verstärkt wird (s. S. 37), und die verstärkte

Sekretion (Hyperkrinie) eines zähen Schleimes (Dyskrinie). Im Lauf der Jahre führt dies zu

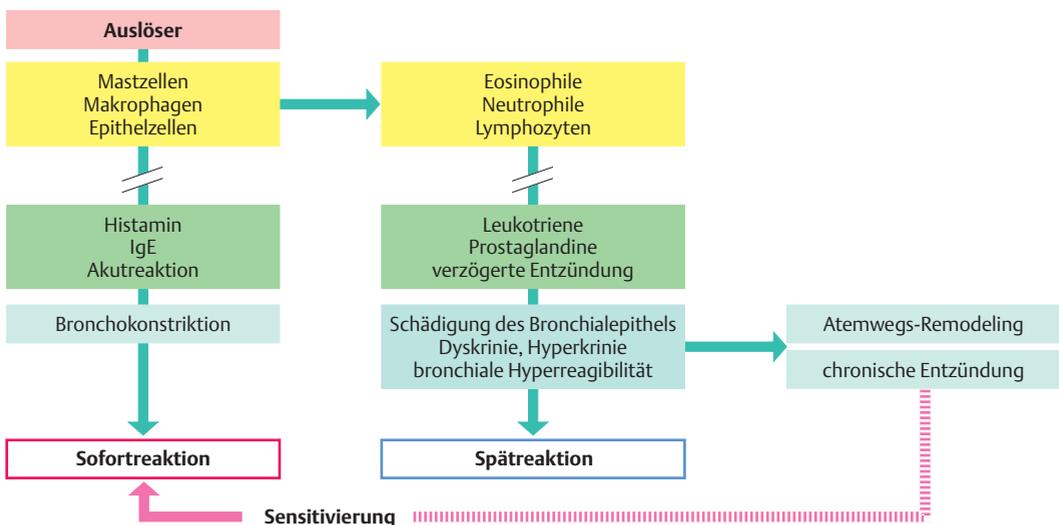
- **Umbau** (Remodeling) und Zerstörung des Bronchialepithels
- **Zunahme der Hyperreagibilität**, d. h. Asthmaanfälle werden durch immer geringere Dosen eines Reizes, Allergens oder Irritans ausgelöst.

Exogene Stimuli wie Allergene (z. B. Pollen, Hausstaub) verursachen das **extrinsische oder exogen-allergische Asthma**. Hierbei kommt es zu einer IgE-vermittelten Überempfindlichkeit, die oft zusammen mit atopischem Ekzem (Neurodermitis) und allergischer Rhinitis auftritt.

Lassen sich keine allergischen Auslöser definieren, spricht man vom **intrinsischen oder nicht allergenem Asthma**. Auslöser sind z. B. kalte Luft, körperliche Belastung (Anstrengungsasthma), psychische Belastung, Atemwegsinfektionen, Schwangerschaft oder bestimmte Medikamente (Betablocker, ASS und NSA [„Analgetikaasthma“, s. S. 279], Agonisten der muskarinergen ACh-Rezeptoren).

Die typischen **klinischen Symptome**, die v. a. nachts und am frühen Morgen auftreten, sind erschwerte Ausatmung (Giemen), Kurzatmigkeit (Luftnot) und Husten. Die körperliche Leistungsfähigkeit ist oft eingeschränkt. Die Häufigkeit der Anfälle bestimmt nicht nur den **Schweregrad**, sondern auch die Pharmakotherapie, die sich am Schweregrad orientiert (Tab. 7.1). Ein wichtiger Parameter für den Schweregrad ist das forcierte expiratorische Volumen (FEV) und die forcierte Vitalkapazität (FVC).

Unter bestimmten Bedingungen kann das Asthma exazerbieren (z. B. Schwangerschaft, Infektionen). Da die bronchodilatatorisch wirksamen Katecholamine



**Abb. 7.1 Pathogenese** des Asthma bronchiale: Die Sofortreaktion provoziert die Bronchokonstriktion, während die Spätreaktionen zu den chronischen Veränderungen der Lungenmorphologie und -funktion führen. Mit zunehmenden chronischen Veränderungen wird die Auslösung der akuten Bronchokonstriktion (Asthmaanfall) erleichtert (Sensitivierung).

Tabelle 7.1

## Klassifikation der Asthma-Schweregrade\*

Stufe	Symptome bzw. Anfälle		Lungenfunktion (FEV**)
	am Tag	in der Nacht	
1 leicht, intermittierend	< 2 pro Woche	< 2 pro Monat	> 80 %
2 leicht, persistierend	> 2 pro Woche, aber nicht täglich	bis 2 pro Monat	> 80 %
3 mittel, persistierend	täglich; Exazerbation kann mehrere Tage anhalten	einmal pro Woche	60–80 %
4 schwer, persistierend	ständig; begrenzte körperliche Belastung; häufig Exazerbationen	häufig	< 60 %

\*\* Die neue, modifizierte Leitlinie GINA (Global Initiative for Asthma) orientiert sich stärker an Symptomen und Lungenfunktion. Bestimmend ist dabei die Asthmakontrolle, nicht die Lungenfunktion.  
\*\* FEV = forciertes expiratorisches Volumen.

und das Kortisol nachts auf ihr zirkadianes Minimum fallen, verschlechtert sich das Asthma in der Nacht.

## MERKE

Die Unterdrückung der Entzündung mittels Entzündungshemmer und Lösung der Bronchokonstriktion mittels Bronchodilatoren sind die primären Therapieziele beim Asthma bronchiale. Schweregrad bzw. Häufigkeit einer Anfalls bestimmen die Anwendung und Dosierung von Antiasthmatica.

### 7.1.2 Prävention und nicht medikamentöse Maßnahmen

Es gibt keine kausale Therapie des Asthma bronchiale. Eine konsequente Pharmakotherapie kann das Fortschreiten der Krankheit jedoch abschwächen und die Letalität deutlich reduzieren. Einige wichtige allgemeine Maßnahmen sind immer zu berücksichtigen, vor allem beim extrinsisch-allergischen Asthma:

- **Allergenkarenz**, z. B. Beseitigung von Hausstaub und Milben, Ortswechsel bei bestimmten Allergenen (Pollen, Blüten)
- **Hyposensibilisierung** gegen definierte Allergene. Leider profitieren nur ca. 10–15 % der Patienten eindeutig von dieser aufwändigen Therapie, die so früh als möglich begonnen werden sollte
- Vermeidung der Triggerfaktoren wie Luftschadstoffe oder Tabakrauch.

Generell sollten weitere unterstützende Maßnahmen zum Einsatz kommen wie spezielle Atmungstechniken, autogenes Training oder sonstige Entspannungsübungen.

### 7.1.3 Pharmakotherapie

#### Einteilung der Antiasthmatica

Ziel der medikamentösen Therapie sind

- Suppression der Entzündung und Verminderung der bronchialen Hyperreagibilität
- Unterbrechung der Atemwegsobstruktion.

Antiasthmatica lassen sich daher einteilen in (Tab. 7.2)

- **Controller**, die als entzündungshemmende Medikamente in die inflammatorisch-immunogene Pathogenese eingreifen
- **Reliever**, die rein symptomatisch als **Bronchodilatoren** die Bronchokonstriktion beseitigen.

Reliever und Controller können sich gegenseitig in ihrer Wirkung verstärken und in ihrem Wirkspektrum überlappen (Abb. 7.2).

Eine andere, mehr der Klinik entsprechende Einteilung richtet sich nach Beginn und Dauer der Wirksamkeit. Den **Bedarfstherapeutika** (*quick-relief medications*) werden die **Langzeittherapeutika** (*long-term control medications*) gegenübergestellt, die sich weniger gegen den akuten Anfall als gegen die zugrundeliegende Entzündung richten. Die Verminderung der entzündlichen Hyperreagibilität schwächt auch die Akutreaktionen ab.

#### Inhalative Applikation

Die inhalative Applikation ist eine primär topische Anwendung, die die Reduzierung systemischer Nebenwirkungen bzw. eine deutliche Dosissteigerung ermöglicht. Sie setzt die Lösung von komplizierten pharmazeutisch-technischen Problemen voraus: Partikel > 50 µm gelangen nicht in die Bronchien, zu kleine Partikel < 2 µm verlassen die Lunge mit der Atemluft. Nur Partikel mit einem Durchmesser von ca. 5 µm werden in den distalen Bronchien deponiert. **Pulverinhalatoren (Turboinhaler)** haben die früher gängigen Dosieraerosole weitgehend abgelöst. Bei den Pulverinhalatoren liegt der Wirkstoff bereits in der erforderlichen Partikelgröße als Pulver vor. Der Wirkstoff wird durch Vibration oder Rotation (Propeller) freigesetzt. Dabei gelangen bis zu 80 % in die Lunge. Pulverinhalatoren erfordern Training, „geistige“ Mitarbeit sowie einen ausreichend großen Atemfluss. Sie sind nicht oder nur schwer bei Kleinkindern und im Alter applizierbar. Dagegen ist die passive Aufnahme durch Treibgas bei den **Dosier-**

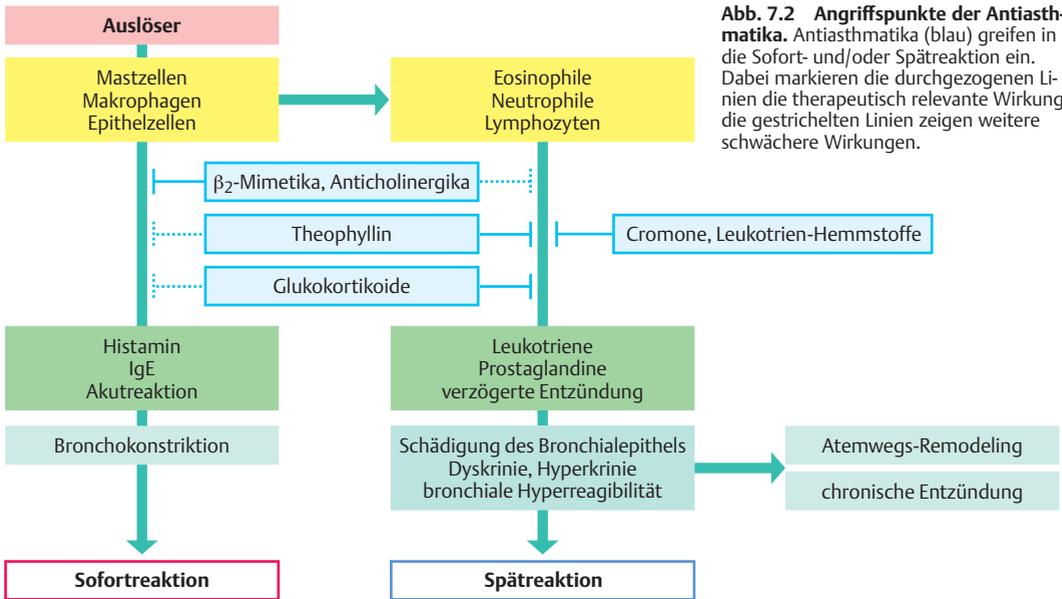


Tabelle 7.2

Einteilung der Antiasthmatica							
Wirkstoffe	Reliever	Controller	Bedarfstherapie	Langzeittherapie	Applikation		
					inhal.	oral	parenteral
β <sub>2</sub> -Mimetika							
– kurz wirksam	+	–	+	–	+	+	i. v.
– lang wirksam	+	+	+	+	+	+	i. v.
Anticholinergika	+	–	+	–	+	–	–
Theophyllin	+	+	–	+	–	+	i. v.
Glukokortikoide	–	+	+	+	+	+	i. v.
Leukotrienhemstoffe	+	+	+	–	–	+	–
Cromone	–	+	–	+	+	–	–
IgE-Antikörper	–	+	–	+	–	–	s. c.

**aerosolen** viel einfacher, dabei gelangen aber nur 10–20% des Wirkstoffes in die Lunge, der Rest verbleibt im sog. Spacer, im Mund-Rachenraum oder wird verschluckt.

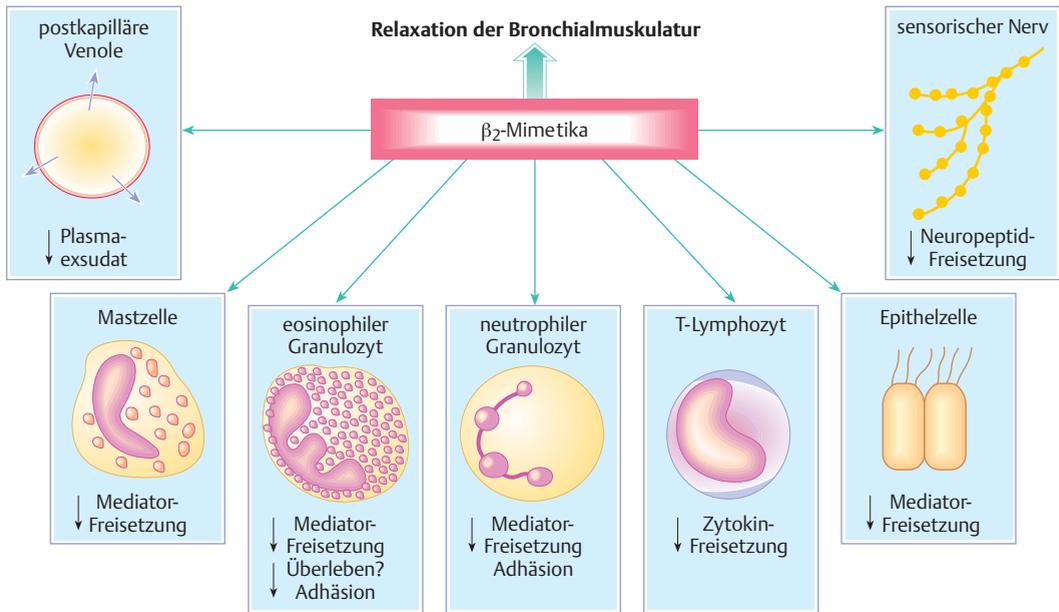
**Nebenwirkungen** ergeben sich aus dem Ausmaß der Resorption außerhalb der Lunge, wie Mund-Rachenraum, oder Verschlucken des Wirkstoffs. Das ideale inhalative Antiasthmaticum sollte daher bei systemischer Resorption inaktiviert und nur in der Lunge aktiviert werden. Bei den modernen Antiasthmatica ist nur bei dauernder Anwendung hoher Dosierungen mit relevanten Nebenwirkungen zu rechnen.

#### MERKE

Bei inhalativer Zufuhr von Wirkstoffen gelangen immer substanzielle Anteile in den systemischen Kreislauf. Daher spielen der First-pass-Effekt, eine geringe Resorption sowie extrahepatische Inaktivierungen eine wichtige Rolle zur Vermeidung von Nebenwirkungen (s. S. 8).

#### Betasymphathomimetika

**Wirkmechanismus I** Alle β<sub>2</sub>-Mimetika leiten sich vom **Isoprenalin** (syn. Isoproterenol) ab, einem unselektiven Agonisten der β<sub>1</sub>- und β<sub>2</sub>-Rezeptoren (Abb. 7.4). Die Hauptwirkung von β<sub>2</sub>-Rezeptoren besteht in der Relaxierung der Bronchialmuskulatur (**Bronchodilatation**). β<sub>2</sub>-Rezeptoren stimulieren in den glatten Muskelzellen der Bronchien (wie bei den Blutgefäßen!) via G<sub>s</sub>-Proteinen und Adenylatzyklase



**Abb. 7.3 Antiinflammatorische Wirkungen der  $\beta_2$ -Mimetika.** Neben der Bronchodilatation besitzen  $\beta_2$ -Mimetika verschiedene antiinflammatorische Wirkungen, die sich aber mit Dauer der Anwendung abschwächen.

die **Bildung von cAMP**, das indirekt die Aktivität der *myosin light chain kinase* (MLCK) hemmt und calciumabhängige Kaliumkanäle öffnet (s. S. 61).

An der Herzmuskulatur verursachen  $\beta_2$ -Rezeptoren eine Kontraktion, ebenfalls via Gs-Proteine, Adenylatcyclase und cAMP.

$\beta_2$ -Mimetika besitzen durch direkte Hemmung von Immun- und Gefäßzellen auch eine **antiinflammatorische Komponente** (Abb. 7.3), die Flimmerbewegung der Zilien wird angeregt, neben der Verminderung von Extravasation und Ödembildung wird die mukoziliäre Clearance verstärkt. Diese Wirkungen sind auf die Sofortreaktion beschränkt, unterliegen einer Toleranz und sind klinisch eher zweitrangig.

Zu beachten ist die sich entwickelnde **Toleranz**:  $\beta$ -Rezeptoren entziehen sich einer permanenten Stimulation durch Verminderung ihrer Expression oder durch Entkopplung der Signaltransduktion von der Rezeptor-Ligandenbindung. Dabei muss von einer **Kreuztoleranz** innerhalb aller  $\beta_2$ -Mimetika ausgegangen werden. Damit werden gegenwärtig auch Studienergebnisse erklärt, die zeigen, dass unter  $\beta_2$ -Mimetika verglichen mit Placebo mehr Exazerbationen und Todesfälle auftraten.



#### Praxistipp

Werden unter lang wirksamen  $\beta_2$ -Mimetika zusätzlich kurz wirksame  $\beta_2$ -Mimetika als Bedarfsmedikation eingesetzt, so muss manchmal als Zeichen einer Toleranz die Dosis der kurz wirksamen  $\beta_2$ -Mimetika erhöht werden.

**Indikation I**  $\beta_2$ -Sympathomimetika sind Wirkstoffe der ersten Wahl bei drohendem oder bereits akut aufgetretenem Asthmaanfall. Bei chronischer Erkrankung stabilisieren sie prophylaktisch die Lungenfunktion. Außerdem werden sie zur Wehenhemmung eingesetzt (s. S. 220).

**Applikation I** Die **inhalative Applikation** ist vorzuziehen, da die orale Applikation grundsätzlich nicht wirksamer ist. Auch der theoretische Vorteil einer gleichmäßigen  $\beta_2$ -Stimulation ist klinisch nicht fassbar. Daher sollte die orale Einnahme mit ihrem erhöhten Nebenwirkungsrisiko Patienten vorbehalten sein, bei denen die inhalative Applikation unzuverlässig oder unmöglich ist.

**Komedikation mit Glukokortikoiden I** Im Gegensatz zu den kurz wirksamen  $\beta_2$ -Mimetika müssen lang wirksame  $\beta_2$ -Mimetika **immer** zusammen mit Glukokortikoiden (inhalativ oder oral) eingesetzt werden (s. S. 122), denn die rein symptomatisch-bronchodilatierende Wirkung einer Monotherapie mit  $\beta_2$ -Mimetika verdeckt die inflammatorische Verschlechterung. Exazerbationen sind dann schwieriger zu behandeln, letztendlich steigt die Letalität. Es ist unklar, ob Glukokortikoide auch die Toleranzentwicklung abschwächen. **Kombinationspräparate** sind z. B. Salmeterol + Fluticason (Viani®) oder Formoterol + Budesonid (Symbicort®).

**Nebenwirkungen I** Sie ergeben sich aus der systemischen Stimulation der  $\beta_2$ -Rezeptoren, z. B. Tachykardie, Rhythmusstörungen und Blutdruckanstieg. Dies wird noch verstärkt bei zusätzlicher Gabe positiv-chronotroper Wirkstoffe wie Theophyllin und Anti-

cholinergika. Das gegenüber unbehandelten Patienten erhöhte Risiko, am plötzlichen Herztod zu versterben, ist jedoch viel geringer als die Gefahr, im akuten Anfall zu ersticken. Weiterhin senken  $\beta_2$ -Mimetika das Kalium im Blut, da Kalium in die Muskelzellen verschoben wird. Der Blutzuckerspiegel wird erhöht (Glukoneogenese  $\uparrow$ ).

In der Schwangerschaft verursachen  $\beta_2$ -Mimetika eine **Relaxierung des Uterus** und sollten daher vor der Geburt abgesetzt werden.

**Kontraindikationen** Sie lassen sich aus der allgemeinen Stimulation des Sympathikus ableiten, z. B. Phäochromozytom (s. S. 79), Hyperthyreose, obstruktive Kardiomyopathie, Tachyarrhythmien.

#### MERKE

- $\beta_2$ -Mimetika sind die wirksamsten Bronchodilatoren, sie reduzieren aber langfristig nicht die Entzündungspathologie.
- Die Mortalität ist unter  $\beta_2$ -Mimetika erhöht, wenn sie als Monotherapie oder erst verspätet zusammen mit Glukokortikoiden eingesetzt werden (Cave: Toleranz). Der Einsatz von lang wirksamen  $\beta_2$ -Mimetika erfordert unbedingt die antiinflammatorische Unterstützung mit Glukokortikoiden.

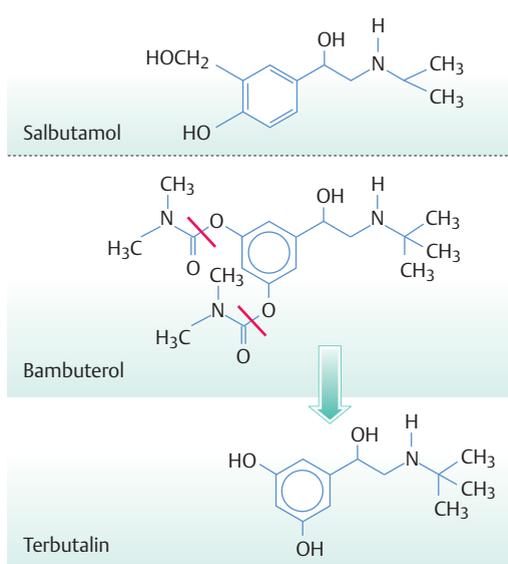
#### Kurz (rasch) wirksame $\beta_2$ -Mimetika

Indikationen s. Tab. 7.3.

**Fenoterol** (Berotec<sup>®</sup>), **Salbutamol** (Sultanol<sup>®</sup>) und **Terbutalin** (Bricanyl<sup>®</sup>) sind die stärksten, sofort wirksamen Reliever bzw. bronchodilatierende Bedarfstherapeutika mit einer Wirkdauer von 4–6 h. Ihre Einnahme verbessert auch die pulmonale Resorption von Glukokortikoiden, die 5–10 min nach den  $\beta_2$ -Mimetika inhaliert werden sollten. Dann ist der Bronchospasmus durch die  $\beta_2$ -Mimetika aufgehoben. Im Notfall kann Terbutalin oder als ultima Ratio auch

Tabelle 7.3

$\beta_2$ -Sympathomimetika			
Wirkstoff	HWZ (h)	Indikation	sonstige Eigenschaften
<b>kurz wirksam</b>			
Fenoterol	5	Bedarf, Anfall	indiziert zur Wehenhemmung
Reproterol	1,5	Anfall	nur i. v.
Salbutamol	3–6	Bedarf, Anfall	
Terbutalin	3	Bedarf, Anfall	
<b>lang wirksam</b>			
		nächtliches Asthma	
Bambuterol	20	Prophylaxe	Prodrug
Formoterol	5–15	Prophylaxe	auch im Anfall schnell wirksam
Salmeterol	10	Prophylaxe	



**Abb. 7.4** Strukturformeln von  $\beta_2$ -Mimetika.  $\beta_2$ -Mimetika sind Weiterentwicklungen des Isoprenalins. Bambuterol wird als unwirksames Prodrug in der Lunge durch Gewebesesterasen (rot markierte Schnittstellen) in das wirksame Terbutalin umgewandelt.

**Adrenalin i. v.** appliziert werden (s. S. 126). **Reproterol** (Bronchospasmin<sup>®</sup>) steht nur zur i. v. Applikation zur Verfügung und als Kombination mit Cromoglycinsäure (Aarane<sup>®</sup>).

#### MERKE

Kurz bzw. rasch wirksame  $\beta_2$ -Mimetika sind Bedarfstherapeutika der ersten Wahl.

#### Lang wirksame $\beta_2$ -Mimetika

Indikation siehe Tab. 7.3.

Der volle  $\beta_2$ -Agonist **Formoterol** (Foradil<sup>®</sup>) und der Partialagonist **Salmeterol** (Aeromax<sup>®</sup>) werden nur per inhalationem verabreicht. Im Gegensatz zu den kurz wirksamen  $\beta_2$ -Mimetika reichern sie sich in der Nähe der Rezeptoren an, was ihre 10–12 h lange Wirkung erklärt. Formoterol mit seinem schnellen Wirkeintritt eignet sich auch zur Bedarfsmedikation.

**Bambuterol** (Bambec<sup>®</sup>) ist ein neues, oral verfügbares  $\beta_2$ -Mimetika, das erst in der Lunge aktiviert wird: gewebsspezifische Esterasen spalten einen Carbaminsäure-Rest ab, der die phenolische –OH-Gruppe maskiert. Dabei entsteht das kurz wirksame Terbutalin (Abb. 7.4). Außerdem stehen **Tulobuterol** (Brelomax<sup>®</sup>) als Sirup, **Clenbuterol** (Spiropent<sup>®</sup>) als Tropfen und **Terbutalin** (Bricanyl-Duriles<sup>®</sup>) als Retardtabletten zur Verfügung.

## MERKE

Lang wirksame  $\beta_2$ -Mimetika eignen sich gut bei nächtlichem Asthma. Sie sollten nie ohne Glukokortikoide eingenommen werden.

## Anticholinergika

Die Bedeutung der Anticholinergika in der Asthma-therapie liegt in der **Kombinationstherapie**, wo sie  $\beta_2$ -Mimetika und Glukokortikoide einsparen helfen. Die Stimulation von muskarinergen  $M_3$ -Acetylcholinrezeptoren führt zur Kontraktion von glatten Bronchialmuskulaturzellen. Im Gegensatz zu den  $\beta_2$ -Rezeptoren ist jedoch die Bedeutung von mACh-Rezeptoren bei der Pathogenese des Asthma wesentlich geringer. Die **quartären Anticholinergika** kommen nur inhalativ bei leichtem Asthma zum Einsatz, denn ihre Wirkung ist mäßig und langsam. Da Anticholinergika auch die Bronchialsekretion vermindern, wird die Expektorationskraft abgeschwächt, was ihre Wirksamkeit zusätzlich begrenzt. Andererseits verursachen sie keine schwerwiegenden Nebenwirkungen, abgesehen von Mundtrockenheit.

**Ipratropium** (Atrovent<sup>®</sup>, HWZ 4–6 h) ist ein kurz wirksamer, unspezifischer Hemmstoff des mACh-Rezeptors. Das neuere **Tiotropium** (Spiriva<sup>®</sup>, HWZ 15–20 h) ist dagegen ein präferenzialer  $M_3$ -Antagonist, der nur einmal täglich inhaliert werden muss. Tiotropium wird erfolgreich bei COPD eingesetzt (s. S. 127), kommt jedoch *off-label* auch beim Asthma zum Einsatz. Kombination mit Feneterol (Berodual<sup>®</sup>) möglich.

## Theophyllin

Wirkmechanismus: **Theophyllin** (Euphyllin<sup>®</sup>) besitzt Eigenschaften eines Relievers und Controllers. Es mindert die Entzündung und Hyperreagibilität und wirkt

- lang anhaltend **bronchodilatierend** via Hemmung von Phosphodiesterasen, wodurch die cAMP-Spiegel erhöht werden
- **antiinflammatorisch** via Hemmung von Adenosinrezeptoren ( $A_{2B}$ ,  $A_3$ , vgl. S. 58), deren Stimulation normalerweise die Kontraktion der Bronchialmuskulatur sowie die Histaminfreisetzung von Leukozyten fördert.



## Praxistipp

**Koffein, ebenfalls ein Methylxanthin, ist nur schwach wirksam, jedoch kann Kaffeekonsum die Asthma-Symptome lindern.**

**Pharmakokinetik** | Theophyllin hat eine **enge therapeutische Breite**. Diese wird durch eine komplexe Kinetik noch kritischer, da sich die Plasma-HWZ abhängig von verschiedenen Kriterien ändert (Tab. 7.4). Der Abbau von Theophyllin wird beschleunigt durch Rau-

Tabelle 7.4

Dosisanpassung bei Theophyllin		
	HWZ	Dosisanpassung*
Frühgeborene und Kinder unter 1 Jahr	> 24 h	↓ ↓
Kinder (> 1 Jahr)	3–5 h	↑
Erwachsene	7–9 h	Vergleichsstandard
erwachsene Raucher	4–5 h	↑
Herz- oder Leberinsuffizienz	> 24 h	↓ ↓

\*bezogen auf Erwachsene

chen oder Enzyminduktoren von Cyp1A2, während Herz- und Leberinsuffizienz sowie hohes Alter den Abbau verlangsamen.

**Indikationen** | Indiziert ist Theophyllin als **prophylaktisches Langzeittherapeutikum** bei mittelschwerem sowie nächtlichem Asthma (Wirkungsbeginn nach 30 min bei oraler Gabe) sowie beim Status asthmaticus (s. S. 126, Wirkungsbeginn 3–5 min nach i. v. Injektion).

Durch Verwendung **retardierter Theophyllin-Präparate** werden Konzentrationsspitzen, die z. B. nach Gabe der rasch wirksamen Theophyllin-Tropfen auftreten, vermieden. Außerdem hilft es beim Einsparen von inhalativen Glukokortikoiden: Theophyllin + 400 mg Budesonid entspricht 800 mg Budesonid.

**Nebenwirkungen** | Die Wirksamkeit wird durch die sehr enge therapeutische Breite limitiert, die regelmäßige Blutspiegelbestimmungen erfordert. Ab 20  $\mu\text{g/ml}$  ist mit schweren Nebenwirkungen zu rechnen, die sich vom gesteigerten cAMP-Spiegel sowie der Blockade des  $A_1$ -Rezeptors ableiten lassen:

- **ZNS**: Unruhe, Kopfschmerz, Erniedrigung der Krampfschwelle (Adenosin-Rezeptoren dämpfen die neuronale Erregung)
- **Herz**: Tachykardien, Tachyarrhythmien
- **Verdauungstrakt**: Übelkeit, Erbrechen.
- **Niere**: gesteigerte Diurese.

**Kontraindikationen** | Epilepsie, Hyperthyreose und Herzerkrankungen.



## Praxistipp

**Im schweren Status asthmaticus hilft i. v. Theophyllin bei Patienten, bei denen  $\beta_2$ -Mimetika nicht mehr greifen (vgl. S. 126).**

## Glukokortikoide

→ vgl. auch S. 285.

**Inhalative und orale Glukokortikoide** gehören zur Gruppe der Controller und bilden die **Basis der Asthmatherapie**. Ihr Einsatz hat die Sterblichkeit deutlich vermindert. Unter allen Antiasthmatica wirken sie am stärksten antiinflammatorisch und vermindern

- die entzündlichen Reaktionen (v. a. TH2-vermittelt)
- die Schleimbildung
- die Zerstörung des Lungenepithels

Außerdem verstärken sie die Wirkung von  $\beta_2$ -Mimetika ( $\beta$ -permissiver Effekt) über die Steigerung der Expression und Empfindlichkeit von  $\beta_2$ -Rezeptoren (mögliche Abschwächung der Toleranzentwicklung von  $\beta_2$ -Mimetika).

#### MERKE

- Grundsätzlich gilt: Glukokortikoide sollten so früh wie möglich eingesetzt werden. Der verzögerte Einsatz verschlimmert die Entzündungspathologie und Exazerbationen und erhöht damit auch die Sterblichkeit.
- Die Angst vor Glukokortikoiden bei Patienten und Angehörigen ist oft ein erhebliches Therapiehindernis.

**Wirkmechanismus** | Da Glukokortikoide in normalen Dosierungen über die Gentranskription ihre Funktionen entfalten, greifen sie nur verzögert und nicht im Anfall. Bei intravenöser Gabe (schwerer Anfall oder Status asthmaticus) kommen jedoch die nicht-genomischen Effekte mit schnellem Wirkungsbeginn zum Tragen. Die **Wirksamkeit** ist **dosisabhängig**, daher wird die Tagesdosis von Stufe 2 zu Stufe 3 zu Stufe 4 jeweils verdoppelt (Tab. 7.5).

Die **Wirklatenz** beträgt 4 bis 7 Tage, unter Umständen bis zu 2 Wochen. Wenn ein (erhöhter) Bedarf vorhersehbar ist (Prüfungsstress, Grippewelle, Schwangerschaft), sollte rechtzeitig mit der Einnahme bzw. Dosiserhöhung begonnen werden. Regelmäßig sollte

die Dosierung und der Bedarf v. a. bei COPD mittels **Auslassversuchen** überprüft werden.

#### BEACHTEN

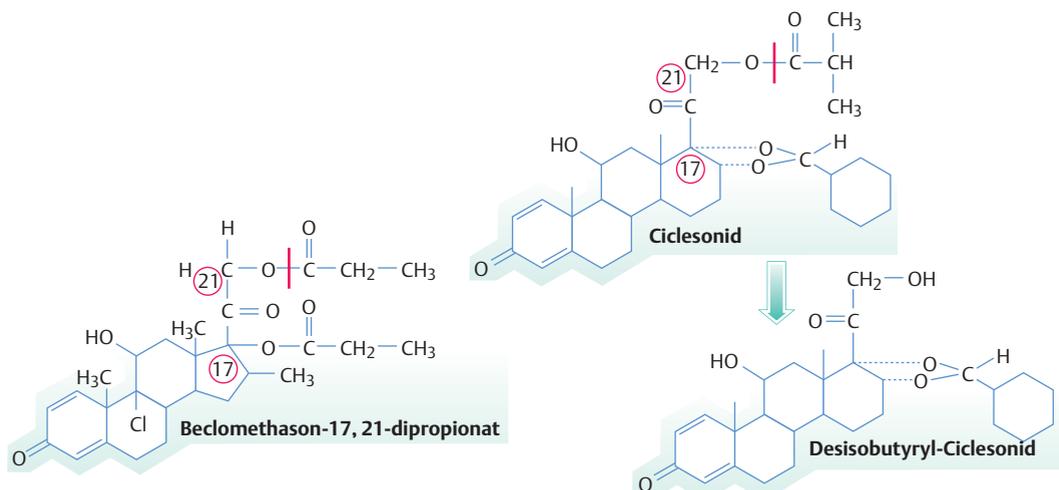
Inhalative Glukokortikoide wirken *per se* nicht broncholytisch und eignen sich nicht zur Anfallstherapie. 5–10 min nach Einnahme von Bronchodilatoren kann jedoch eine inhalative Applikation auch im Anfall wirksam sein.

**Pharmakokinetik** | Um die systemischen Nebenwirkungen (vgl. S. 291) zu vermindern, wurden Glukokortikoide mit einer geringen systemischen Bioverfügbarkeit entwickelt, die bei inhalativer Applikation überwiegend oder ausschließlich lokal in der Lunge wirken. Dieses Ziel kann auf zwei Wegen erreicht werden:

**(A) On-site-Aktivierung** | s. u.

**(B) Geringe Bioverfügbarkeit** | Durch strukturelle Modifikation werden inhalative Glukokortikoide, die systemisch aufgenommen werden (z. B. durch Verschlucken oder Resorption aus dem Respirations-trakt), nur schlecht gastrointestinal resorbiert und/oder in der Leber rasch metabolisiert. Alle inhalativen Glukokortikoide werden durch einen schnellen systemischen Abbau, welcher dem hepatischen Blutfluss entspricht, inaktiviert.

Dennoch muss bei hohen Dosierungen mit systemisch wirksamen Konzentrationen und einer Suppression des Plasma-Kortisols gerechnet werden. Außerdem kann sich durch Mehrfachapplikation die Bioverfügbarkeit erhöhen, die andererseits auch einen therapeutischen Vorteil darstellt.



**Abb. 7.5** Strukturformeln von inhalativen Glukokortikoiden. Die roten Linien markieren die Esterbindungen am C-21 Kohlenstoff, nach deren Abspaltung in der Lunge die aktiven Verbindungen Beclomethason-monopropionat und Desisobutyryl-Ciclesonid entstehen. Die anderen Verbindungen werden bereits als aktive Wirkstoffe inhaliert, mit einem veresterten C-17 und einem nicht veresterten „freien“ C-21, das eine starke Rezeptorverbindung ermöglicht.