

Chronisch obstruktive Lungenerkrankungen

Teil 1: Orale Medikamente

Im Zentrum der Therapie der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) steht die Inhalation von Steroiden und Bronchodilatoren. Allerdings gibt es Patienten, die nicht imstande sind, mit den Inhaliergeräten umzugehen, sei es aus Altersgründen oder weil sie kognitiv nicht dazu in der Lage sind. Diese Menschen sind auf orale Medikamente angewiesen. Eine Bewertung der oralen Pharmakotherapie geben britische Autoren im «British Medical Journal».

BRITISH MEDICAL JOURNAL

Im Wesentlichen geht es bei den vorgestellten oralen Medikamenten um Theophyllin, Steroide und Mukolytika. Alle Substanzen können natürlich prinzipiell nicht nur bei Patienten eingesetzt werden, denen der Umgang mit einem Inhalationsgerät schwerfällt oder unmöglich ist.

Theophyllin

ist einer der ältesten oralen Bronchodilatoren, die für COPD-Patienten zur Verfügung stehen. Theophyllin hat eine ähnliche Struktur wie Koffein, das, in grossen Mengen zugeführt, übrigens auch die Bronchien erweitert. Theophyllin ist ein nichtselektiver Phosphodiesterasehemmer und bewirkt einen Anstieg des zellulären zyklischen AMP, worauf die hemmende Wirkung auf die Entzündungs- und immunmodulatorischen Zellen zurückgeführt wird. Eine weitere Folge der Phosphodiesterasehemmung besteht in der Relaxation der glatten Muskulatur und

Merksätze

- Theophyllinpräparate sind gute Bronchodilatoren, die in Kombinationstherapien die Lungenfunktion etwas verbessern können. Ihr Einsatz ist aufgrund der geringen therapeutischen Breite limitiert.
- Orale Steroide sind als Dauermedikamente unwirksam und zudem durch die vielfältigen Nebenwirkungen belastet. Kurzzeitige Therapiezyklen können aber erforderlich sein.
- Mukolytika können die Zahl der Exazerbationen verringern. N-Acetylcystein hat auch antioxidative Effekte.
- Andere Medikamente, wie Antibiotika, Kalziumantagonisten oder ACE-Hemmer, sind meistens nicht indiziert.

in der Erweiterung der Atemwege. Daneben werden weitere günstige Effekte für diese Substanzen angenommen:

- *Erhöhung der mukoziliären Clearance*
- *Stimulation des Atemzentrums*
- *Hemmung von Zytokinen und anderen Entzündungszellen*
- *Erhöhung der antientzündlichen Wirkkraft von Steroiden*
- *Potenzierung der bronchodilatatorischen Effekte von Betaagonisten.*

Ein lang wirksames Theophyllin-Präparat kann bei Patienten mit fortgeschrittener COPD zum Einsatz gebracht werden, insbesondere wenn die Symptome trotz lang wirkender Bronchodilatoren fortbestehen oder eben bei Patienten, die kein Inhalationsgerät betätigen können. Studien haben gezeigt, dass Theophylline eine moderate Verbesserung der Lungenfunktion bewirken, wenn sie in Kombination mit Bronchodilatoren verabreicht werden. Der langsame Wirkungseintritt und die Notwendigkeit einer genauen Titrierung auf einen therapeutischen Wirkspiegel bedeuten, dass die volle Wirkung zuweilen erst nach mehreren Wochen erreicht wird. Erst dann können Aussagen darüber getroffen werden, ob das Medikament eine

Tabelle: **Umstände, die den Theophyllin-Wirkspiegel beeinflussen**

Erhöhte Konzentration	Verringerte Konzentration
■ Herzinsuffizienz	■ Zigarettenrauch
■ Leberzirrhose	■ Alkoholismus
■ Alter	■ Rifampicin
■ Ciprofloxacin	■ Phenytoin
■ Erythromycin	■ Carbamazepin
■ Clarythromycin	■ Lithium
■ Verapamil	

Verbesserung des Leidens bewirkt, namentlich hinsichtlich der Symptome, der Lungenfunktion, der Lebensqualität und der Leistungsfähigkeit. Werden diese Ziele nicht erreicht, sollte man die Therapie mit Theophyllin abbrechen.

Eine der wichtigsten Limitationen sind die potenziellen Nebenwirkungen wie Tachykardie, Arrhythmie, Übelkeit und Erbrechen, Bauchschmerz, Diarrhö oder Kopfschmerz.

Man sollte dem Patienten mitteilen, dass die Dosis oft langsam erhöht werden muss, bis ein stabiler therapeutischer Wirkspiegel erreicht ist. Bei einer akuten Exazerbation wird empfohlen, die Dosis um die Hälfte zu reduzieren, wenn gleichzeitig Makrolide oder Fluoroquinolone verschrieben werden.

Neu entwickelte Phosphodiesterase-4-Hemmer sind Roflumilast und Cilomilast, die anscheinend eine bessere Verträglichkeit und ein günstigeres pharmakokinetisches Profil aufweisen. Beide Substanzen sind in der Schweiz derzeit nicht erhältlich.

Orale Kortikosteroide

haben eine limitierte Bedeutung im Management der COPD. Es gibt kaum (wenn überhaupt) Daten, die einen Nutzen von oralen Steroiden bei Langzeitanwendung zeigen. Im Allgemeinen gilt der Grundsatz, eine Prednisolon-Therapie möglichst zu vermeiden, auch wenn es sich in manchen Fällen als schwierig erweist, Steroide nach einer Exazerbation wieder abzusetzen. Dies mag zum Teil auch mit den stimmungsaufhellenden Steroidwirkungen zusammenhängen. Wenn ein vollständiger Verzicht auf Steroide unmöglich scheint, so sollte doch zumindest die geringst mögliche Dosis gewählt werden, also etwa 5 mg Prednisolon pro Tag.

Wichtig ist, dass sich die Patienten darüber im Klaren sind, welche Dosis sie einnehmen müssen, wie lang die Therapie dauern soll und welche potenziellen Nebenwirkungen zu beachten sind. Wichtig ist auch, dem Patienten einzuschärfen, dass die Therapie nicht abrupt abgebrochen werden darf, da eine akute Nebenniereninsuffizienz droht, die gelegentlich tödlich endet. Steroidtherapien, die weniger als drei Wochen dauern, müssen im Allgemeinen nicht ausgeschlichen werden.

Das Risiko einer steroidinduzierten Osteoporose hängt von der eingesetzten Steroiddosis ab. Sowohl Menschen, die mehrmals kurze Steroidzyklen erhalten als auch solche, die eine länger dauernde Therapie erhalten, können diese Komplikation erleiden. Ein hohes Risiko haben Patienten, die über 7,5 mg Prednisolon (äquivalent) pro Tag über drei Monate einnehmen. Bisphosphonate können das steroidinduzierte Osteoporoserisiko verringern. Patienten, die älter als 65 Jahre sind oder die eine Fraktur bei geringfügigem Trauma hinter sich haben, sollten immer parallel Bisphosphonate bekommen, unabhängig von der gemessenen Knochendichte.

Mukolytika

Sputumüberproduktion ist häufig bei COPD-Patienten. Orale Mukolytika sollen den Schleim verflüssigen und es dem Patienten erleichtern abzuhusten. Auf die Lungenfunktion haben die Substanzen offenbar keinen nennenswerten Einfluss; einige Studien haben aber gezeigt, dass bei regelmässiger Einnahme seltener Exazerbationen auftreten. Mukolytika wie Carbocistein (z.B. Mephathiol® oder Rhinathiol®) oder N-Acetylcystein (z.B. Solmucol®) werden meist gut vertragen. Sie können insbesondere bei Patienten versucht werden, die häufig Exazerbationen haben, obwohl der genaue Platz der Medikamente, nach Auffassung der BMJ-Autoren, noch nicht gefunden ist. Dafür bedürfte es weiterer Untersuchungen. Erhöhter oxidativer Stress ist am Entzündungsgeschehen der COPD beteiligt. Hier kann, nach Auskunft der Autoren, N-Acetylcystein von Nutzen sein, da es antioxidative Eigenschaften besitzt.

Andere Medikamente

Es gibt bis jetzt keine überzeugenden Daten, dass die prophylaktische Antibiotikagabe für COPD-Patienten von Nutzen ist. Im Gegenteil, sie dürfte die Gefahr der Bildung resistenter Stämme erhöhen. Der manchmal quälende Husten sollte in der Regel nicht mit hustenstillenden Medikamenten bekämpft werden, weil Abhusten für die Patienten wichtig ist. Bei Patienten mit einem Cor pulmonale sind Medikamente wie ACE-Hemmer, Digoxin oder Kalziumantagonisten kaum hilfreich. Lediglich in Fällen, wo eine Hochlagerung der Beine und eine Sauerstofftherapie es nicht vermögen, periphere Ödeme unter Kontrolle zu bringen, können Diuretika versucht werden. ■

Graeme P. Currie et al.: ABC of chronic obstructive pulmonary disease. Pharmacological management - oral treatment. *BMJ* 2006; 332: 1497-1499.

Uwe Beise

Interessenlage: Die Autoren haben Vortragshonorare u.a. von GlaxoSmithKline, Pfizer, MSD und AstraZeneca erhalten.