

# Obstruktive Atemwegserkrankungen

## Asthma bronchiale / chronisch obstruktive Bronchitis / Emphysem



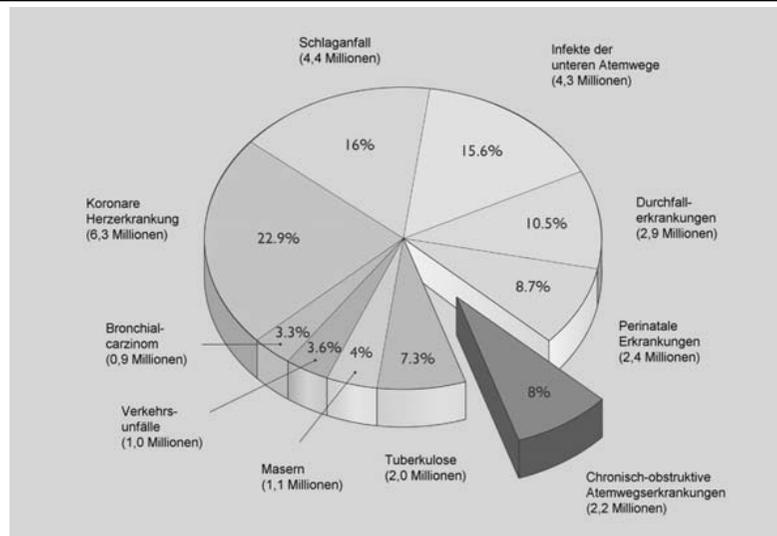
Dr. Andreas Schwalen  
Klinik für Kardiologie und Pneumologie

# Asthma bronchiale (M. R.)

- 71 Jahre
- Asthma bronchiale seit 4. LJ
- Allergien geg. Hausstaubmilbe seit 22. LJ bekannt
- Beginn der systemischen Steroidtherapie mit 22 LJ (~ 1959)
  
- 1991 atraumatische Rippenfraktur bei Osteoporose, anschließend bei hochdosierter Cortisontherapie (250 mg Prednison/d) TVT und 2-malige Lungenembolie
- Rezidivierende Hämoptysen unter Marcumar, deswegen zwischenzeitlich Depot-Heparin-Therapie
- Diabetes mellitus II, seit 6 J insulinpflichtig
- 1993 erstmalige Vorstellung Pneumologie-UKD (wg.rezidivierender supraventrikulärer Tachykardien)

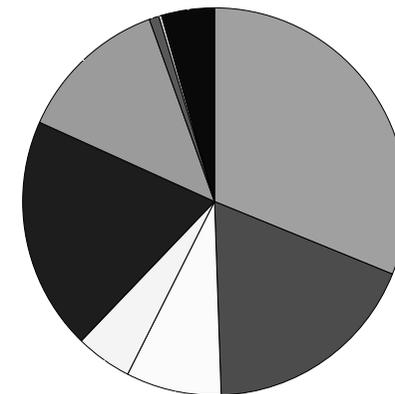
# Asthma und COPD

## Führende Todesursachen weltweit

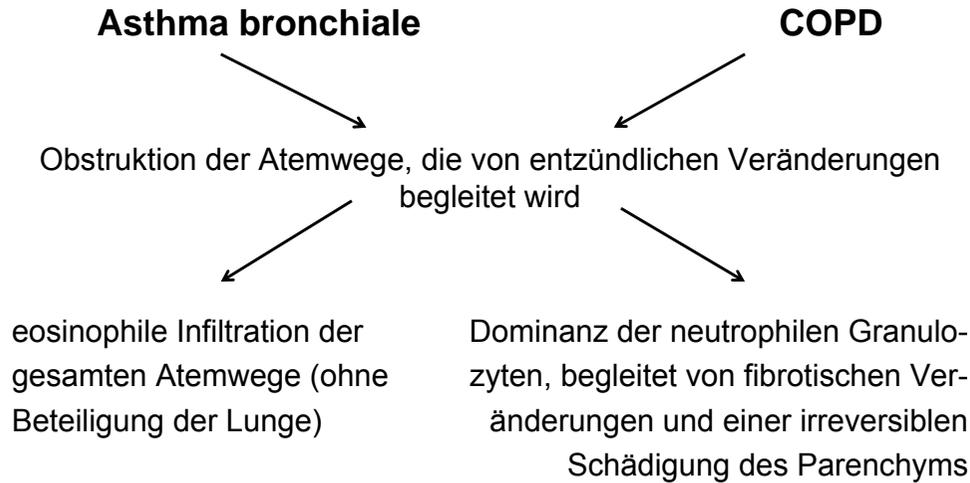


# Atemwegserkrankungen

## Ärztliche Konsultationen



# Asthma und COPD Pathophysiologie



# Zusammenhang zwischen Asthma bronchiale und COPD

Chest 126: 59-65

192 Patienten mit symptomatischem Asthma  
 156 Patienten mit vordiagnostiziertem, klinisch stummen Asthma  
 2751 Patienten ohne Asthma

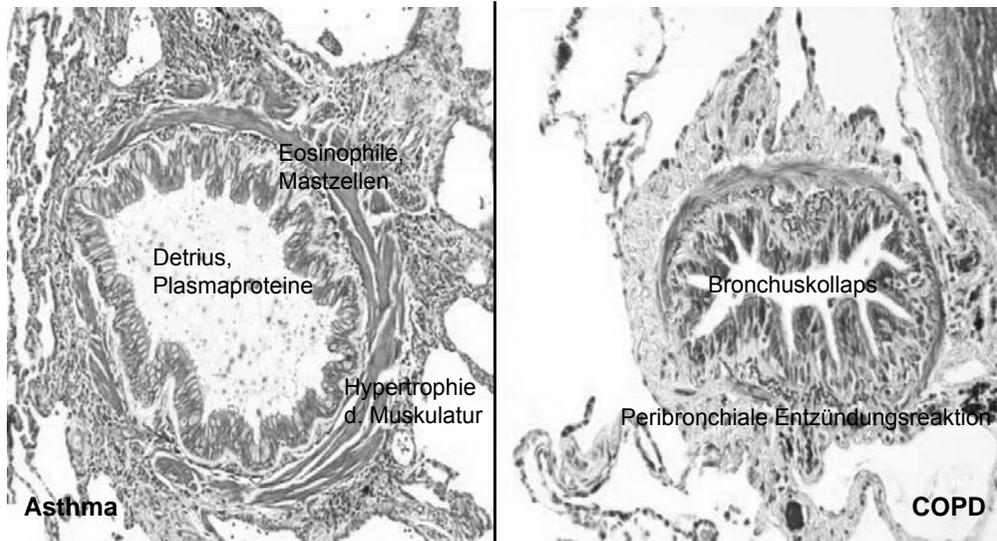
Risiko für Entwicklung von: COPD    Emphysem    Chron. Bronchitis  
 12,5-fach    17-fach    10-fach  
 bei Vorliegen eines sympt. Asthma bronchiale gg. Nicht-Asthmatikern

Table 4—Cox Proportional Hazards Model Predicting CB, Emphysema, and COPD by Asthma at Initial Survey and Other Independent Variables\*

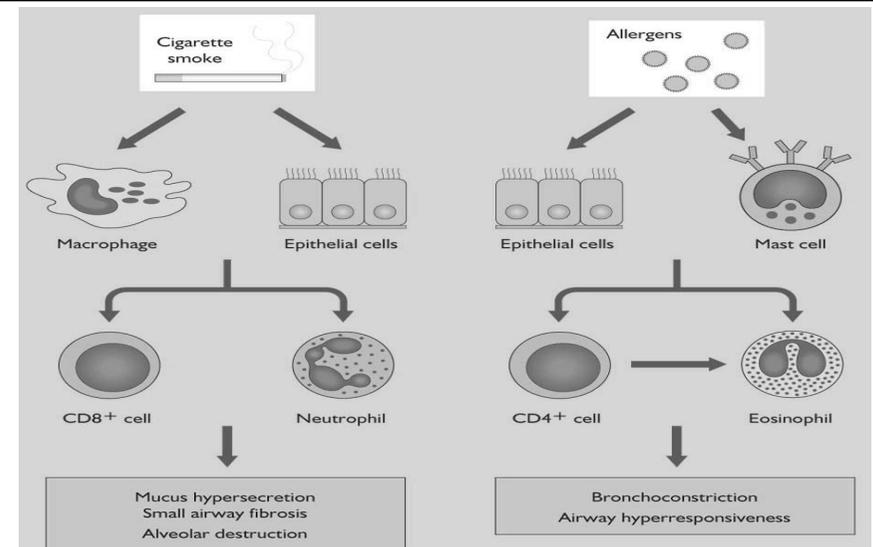
Variables	CB		Emphysema		COPD	
	HR	95% CI	HR	95% CI	HR	95% CI
Inactive asthma	1.24	0.37–4.10	1.17	0.27–5.02	1.35	0.47–3.82
Active asthma	10.0†§	4.90–20.2	17.0†§	8.30–34.8	12.5†§	6.83–22.8
Age, yr (centered)	1.03†	1.02–1.05	1.05†	1.03–1.07	1.04†	1.02–1.05
Female gender	0.65	0.38–1.11	0.41‡	0.23–0.76	0.62	0.39–1.01
Current smoker	3.2†	1.70–5.80	4.1†	2.03–8.18	2.9†	1.70–4.94
Ex-smoker	0.85	0.40–1.85	1.06	0.47–2.41	0.78	0.40–1.52
Log IgE	1.46	0.98–2.18	1.00	0.65–1.50	1.35	0.96–1.91
Positive skin test result	1.02	0.55–1.88	1.29	0.66–2.50	1.05	0.62–1.50

# Asthma und COPD

## Vergleichende Histologie der Bronchiolen



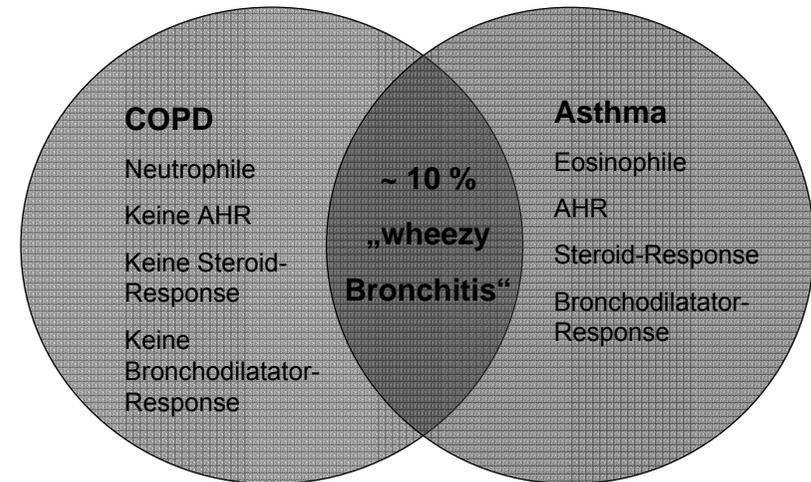
# Vergleich der Entzündungsmechanismen COPD und Asthma



# Differenzialdiagnose Asthma und COPD

Merkmal	Asthma	COPD
Alter bei Erstdiagnose	meist: Kindheit, Jugend	meist > 5. Lebensdekade
Tabakrauchen	kein Kausalzusammenhang	überwiegend Raucher
Atemnot	anfallsartig auftretend	bei Belastung
Allergie	häufig	selten
Obstruktion	variabel, episodisch	progredient
Reversibilität der Obstruktion	gut: $\Delta FEV_1 > 20\%$	nie voll reversibel
Ansprechen auf Kortison	regelmäßig vorhanden	gelegentlich

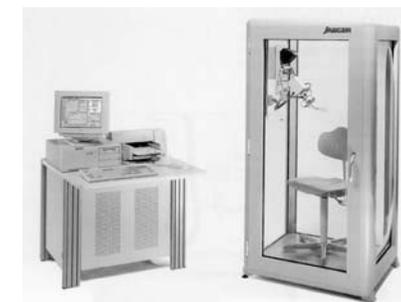
# Asthma und COPD Überlappung beider Erkrankungen



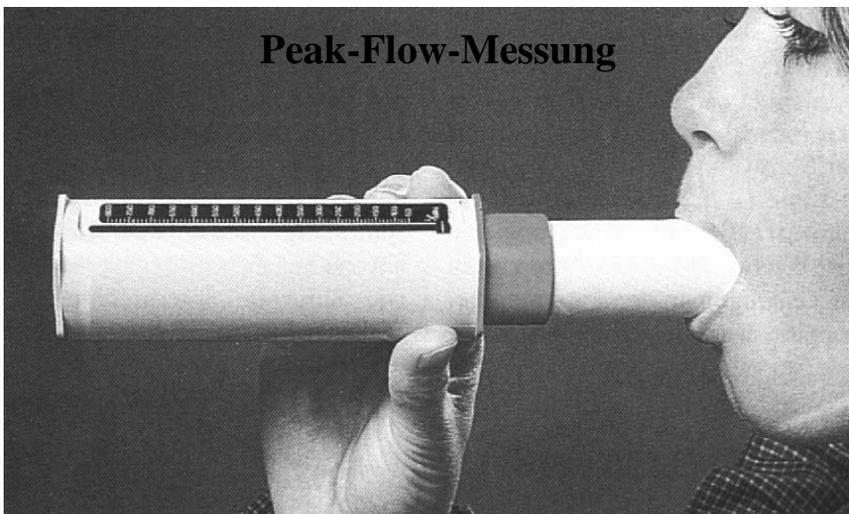
# Diagnostik und Differentialdiagnostik der Atemwegsobstruktion



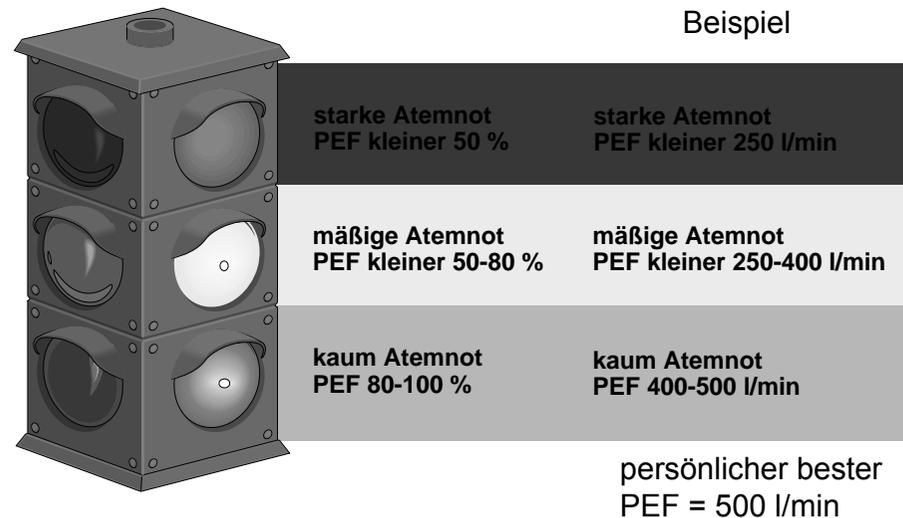
# Lungenfunktions-Messgeräte



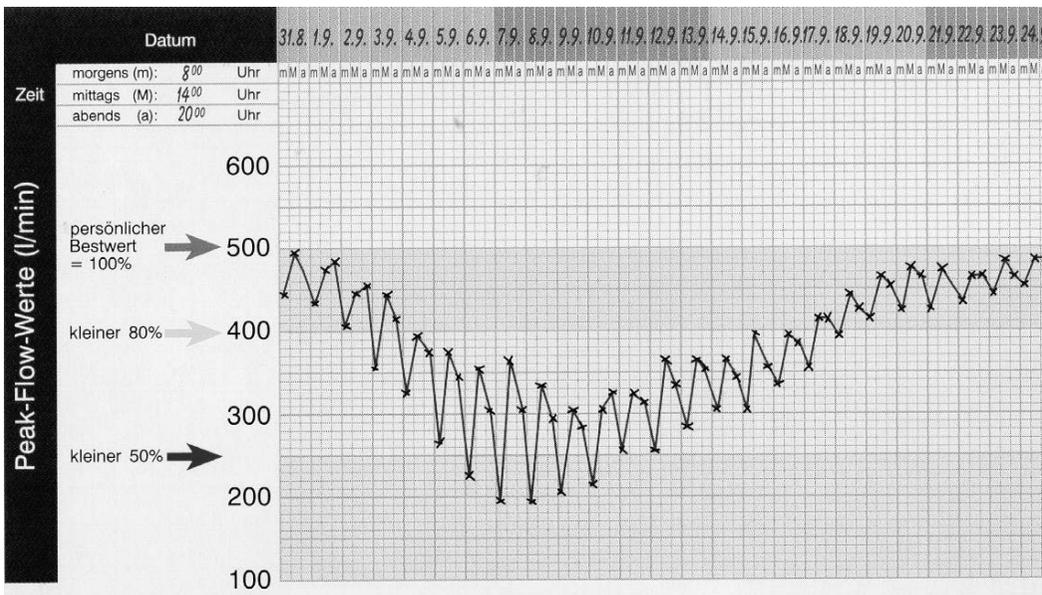
# Obstruktions - Diagnostik



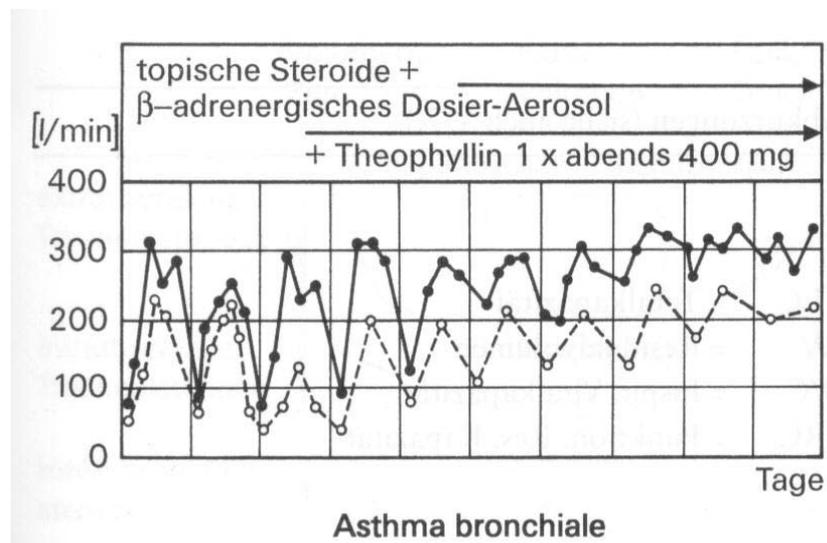
# Ampelschema zur PEF-Kontrolle



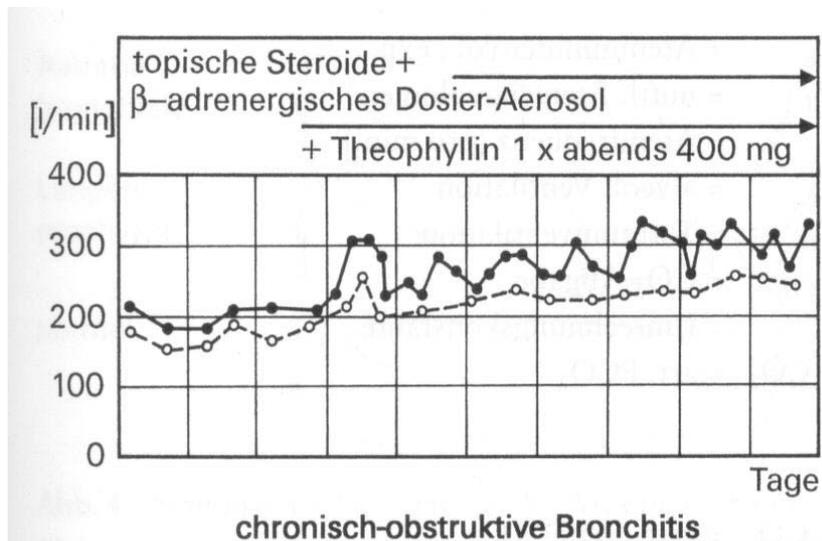
# Peak-Flow-Protokoll



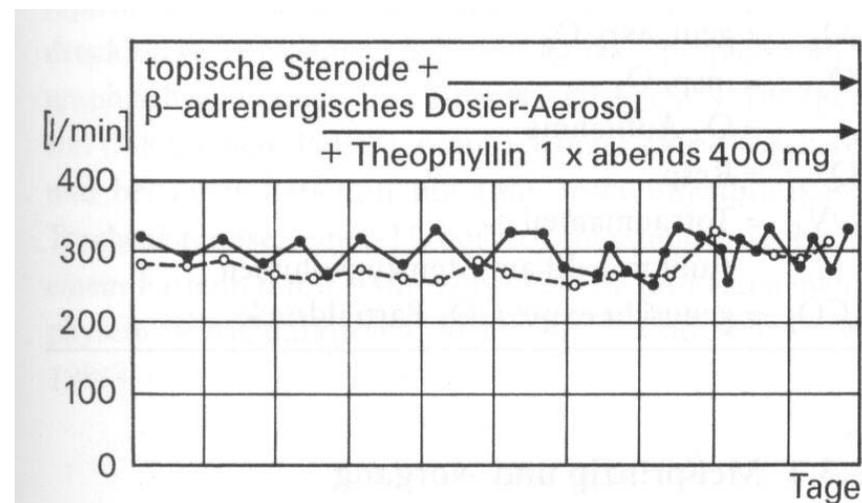
# Peak-Flow-Kurve Asthma



## Peak-Flow-Kurve COPD

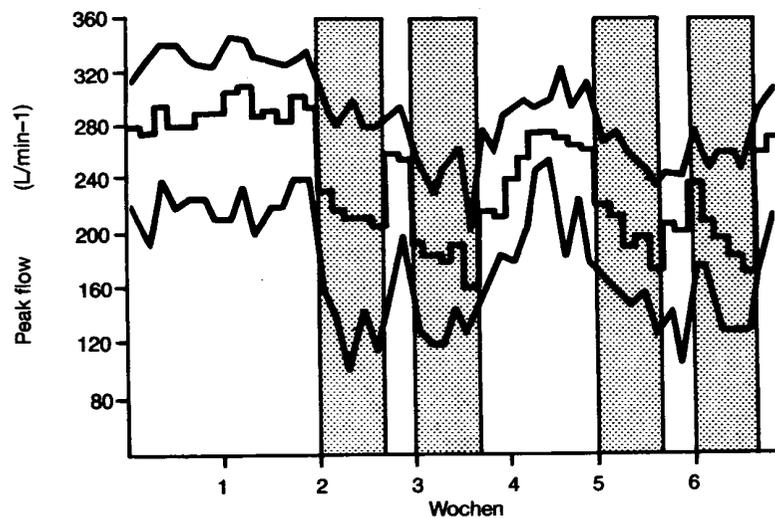


## Peak-Flow-Kurve Emphysem

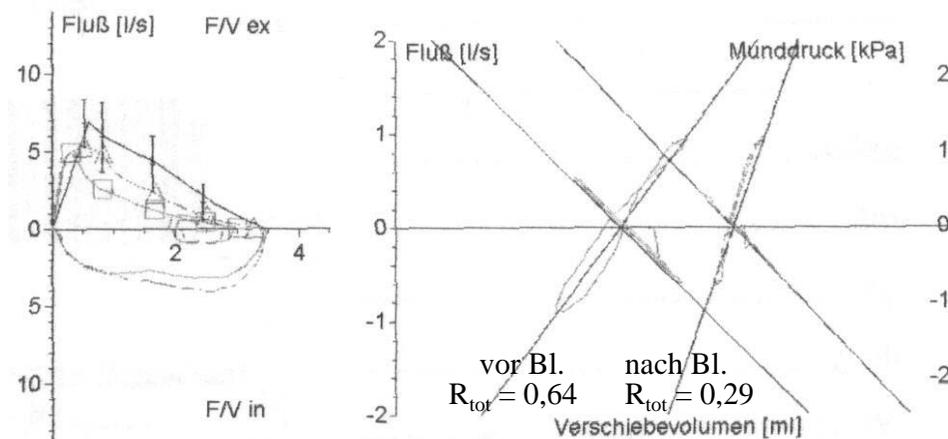


## Berufsbedingtes Asthma

Peakflow-Registrierung über einige Wochen



## Broncholysetest



## Asthma - Definition

„Asthma ist eine variable und reversible Atemwegsobstruktion infolge Entzündung und Hyperreaktivität der Atemwege“ (Nolte, N: Asthma, Urban & Schwarzenberg, 3. Aufl. 1987, S. 3)

- Anfälle von Atemnot
- begleitet von den Zeichen einer Bronchialobstruktion
- ganz oder teilweise reversibel
- Anfall: Akuter Anstieg des Atemwegwiderstandes
- Auslösung durch:
  - » verschiedene Stoffe (exogen-allergisch, Infekt, Analgetika)
  - » Anstrengungen
  - » psycho-neurale Alterationen

## Asthma bronchiale

### Epidemiologie

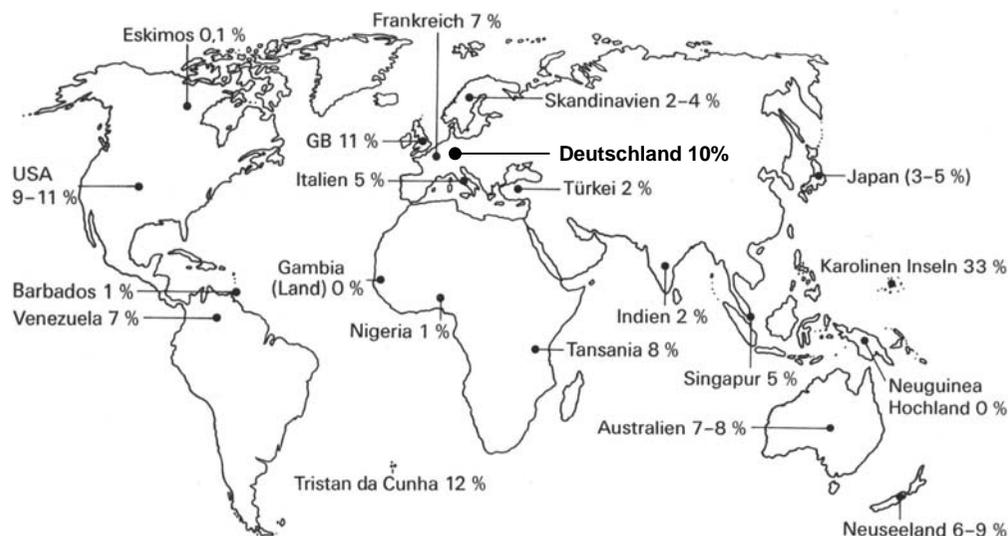
Erwachsene

- Atemwegserkrankungen an 2. Stelle nach Herz-Kreislauserkrankungen
- ca. 4 (3,2 – 4,8) Mio. Asthmakranke (Prävalenz 5%)
- 4000 – 5000 Todesfälle (lt. Totenscheindiagnose) / Jahr
- 3,6 Mio. Arbeitsunfähigkeitstage
- EU durch Asthma bronchiale:  
mittl. Alter (J): Männer 54,0 - Frauen 52,7

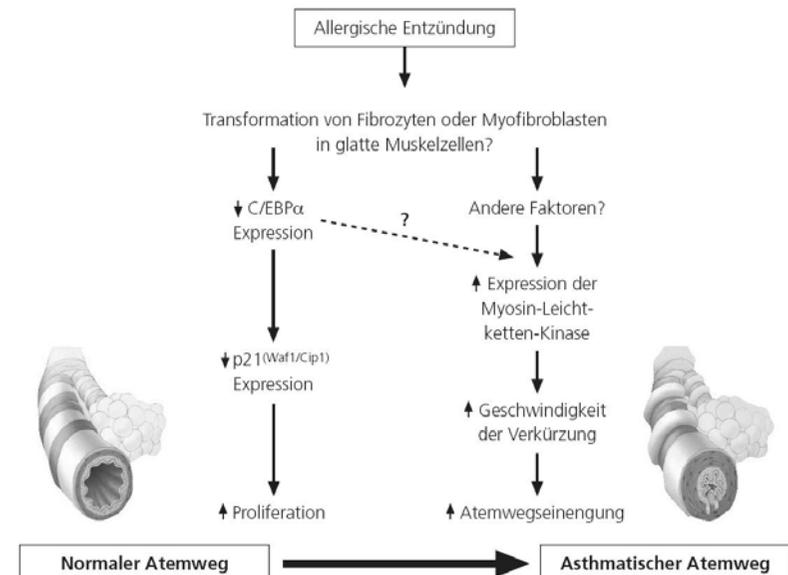
Kinder

- ca. 1-1,5 Mio. Asthmakranke (Prävalenz 10%)

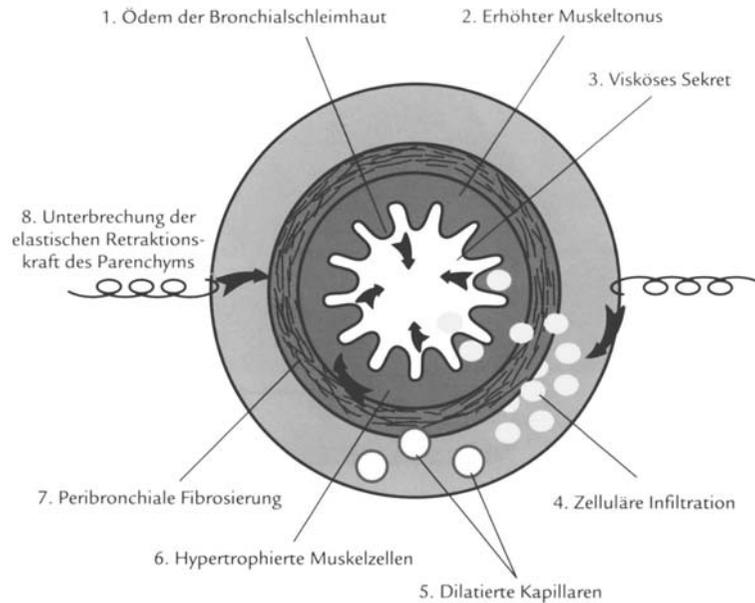
## Asthma bronchiale Prävalenz des Asthmas im Kindesalter



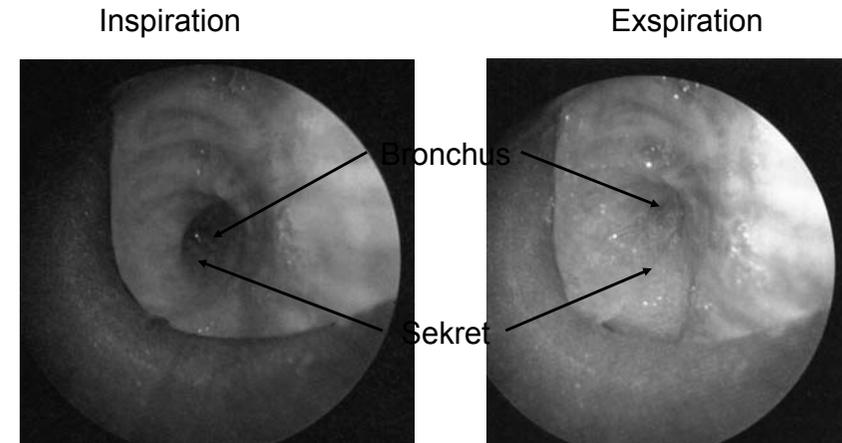
## Asthma - Pathogenese



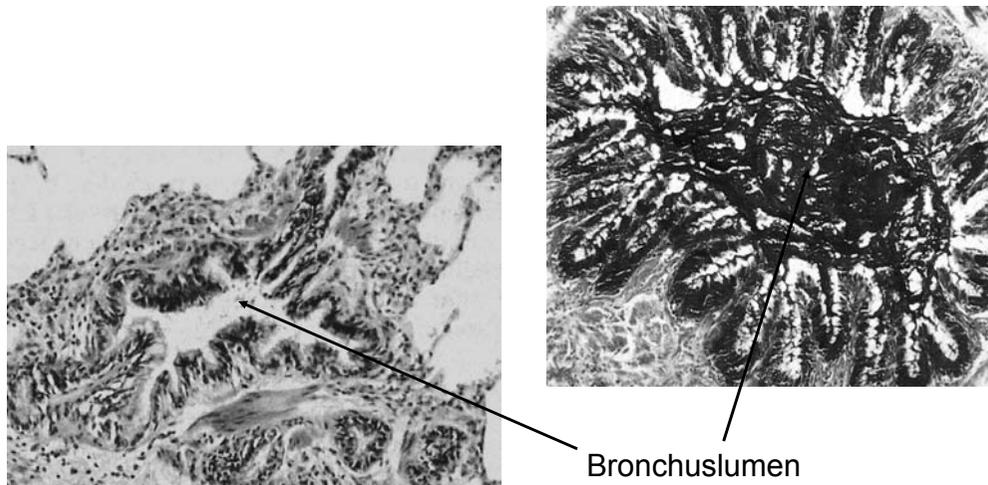
## Ursachen der Behinderung der Ventilation



## Asthmaanfall



## Asthmaanfall



## Asthma Therapieziele – Management-Program

- Vermeidung akuter und chronischer Symptome und Beschwerden
- Aufrechterhaltung einer normalen oder bestmöglichen Lungenfunktion
- Vermeidung von Asthma-Anfällen / Exazerbationen
- Ermöglichung normaler Aktivitäten (inkl. Sport)
- Verminderung der Asthma-bedingten Letalität
  
- Objektivierung des Schweregrades der Erkrankung
- Patientenedukation
- Vermeidung von Asthma-Auslösern (Prävention)
- Aufstellung eines Behandlungsplanes für die Dauertherapie
- Aufstellung eines Behandlungsplanes für den Asthma-Anfall
- Regelmäßige Verlaufskontrolle

# Asthma

## GOAL: Vollständige Asthmakontrolle

Am J Respir Crit Care Med 170:836-844

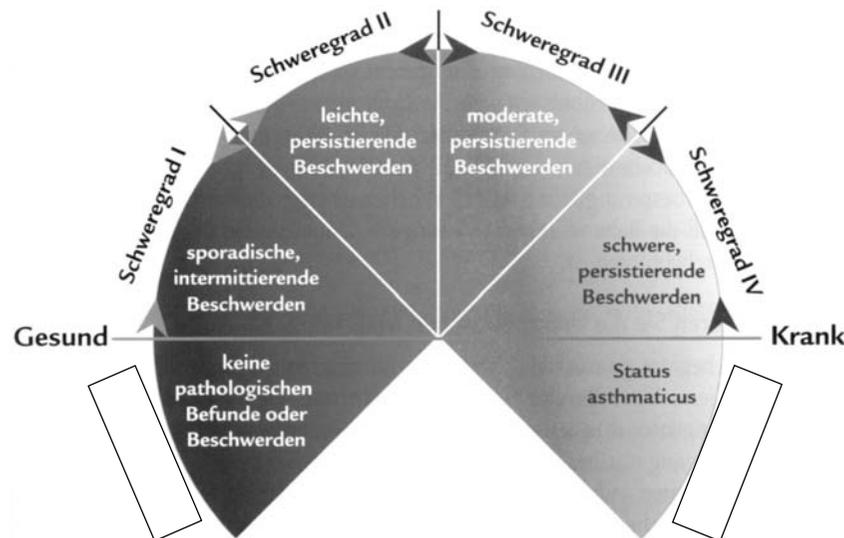
- Keine Symptome tagsüber
  - Keine Notfallmedikation
  - PEF  $\geq$  80% der Norm täglich am Vormittag
  - Kein nächtliches Erwachen
  - Keine Exazerbationen
  - Keine Krankenhauseinweisungen
  - Keine unerwünschten Ereignisse, die eine Behandlungsänderung erfordern
- 
- Vollständige Asthmakontrolle ist erreicht, wenn alle Kriterien in 7 bis 8 Wochen erfüllt sind

## Asthma-Therapie in Deutschland

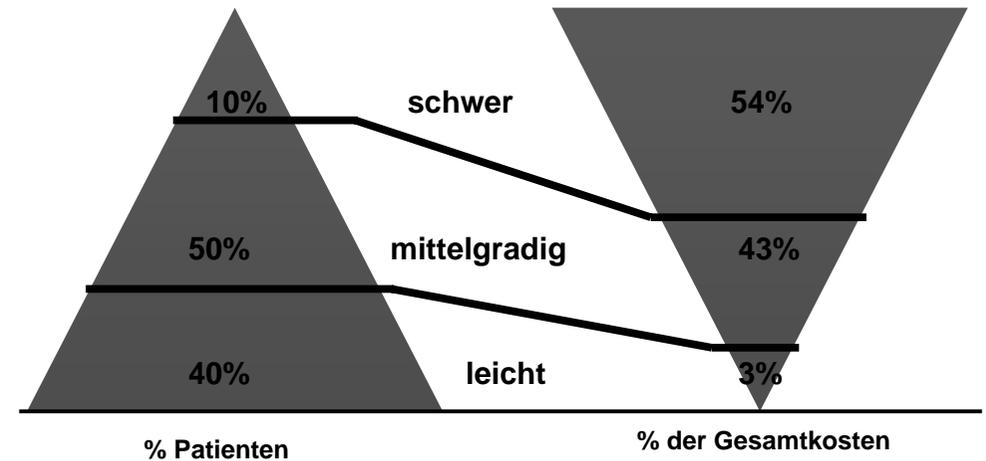
Anspruch	Wirklichkeit	
Antientzündliche Basistherapie	Inhalative Steroide	26%
Minimale (keine) Symptome	Tagsüber:	56%
	Nachts:	41%
Keine Notfälle	Notfalltherapie:	30%
Wenig Bedarfsmedikation	Verschreibung:	78%
Normale Berufstätigkeit	Arbeitsunfähigkeit:	18%
Normale Lebensqualität	Einschränkungen:	85%

Rabe K.F. et al., Eur Respir J (2000) 16: 802-807

## Asthma-Schweregrade



## Asthma bronchiale Schweregrad und Kosten



modifiziert n. Jackson, Health Economic of Asthma 2 (1996) 3-4

## Asthma und COPD – Therapeutika 1907-2005

1907 Theophyllin	1995 Salmeterol
1970 Cromoglicinsäure	1995 Fluticason
1971 Salbutamol	1997 Formoterol
1975 Beclometason	1998 Montelukast
1975 Ipratropium	1999 Kombi Fluticason / Salmeterol
1979 Ketotifen	2001 Kombi Budesonid / Formoterol
1983 Budesonid	2002 Tiotropium
1988 Nedocromil	2003 Mometason
	2005 Ciclesonid

## Antiasthmatika - Antiobstruktiva



### Asthma Bedarfsmedikation (Reliever)

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inhalative kurzwirksame Beta-Sympathomimetika</li> <li>• systemische Glucocorticoide</li> <li>• Theophyllin</li> </ul>	<span style="font-size: 4em;">}</span>	<p style="text-align: center;">Bedarfsorientierte Gabe, u.a. prophylaktisch vor sportlicher Belastung oder Exposition</p>
---	--	---

### Asthma Dauermedikation (Controller)

Inhalative Glucocorticoide	Wenige unerwünschte Nebenwirkungen, Einnahme vor dem Essen, anschließend gründliches Ausspülen von Mund und Rachen
DNCG, Nedocromil	Antiinflammatorische Eigenschaften, weitgehend frei von Nebenwirkungen
Antileukotriene	Hemmen proinflammatorische Mediatoren, Zulassung für Schweregrade 2 und 3 in Kombination mit inhal. Steroiden
Inhalative, langwirksame Beta-Sympathomimetika	Wirkungsdauer 8-12h, daher auch für die Behandlung des nächtlichen Asthma geeignet. Formoterol mit kurzem Wirkungseintritt auch für die Akuttherapie geeignet
Theophyllin	Serumspiegel von ca. 10 mg/l (5-15) in der Regel ausreichend. In Kombination mit langwirksamen Beta-Sympathomimetika Steroideinsparung (Schweregrad 3) möglich
Systemische Glucocorticoide	Initiale Dosis: 50 mg/d meist angemessen. Langzeittherapie: Möglichst 15mg/d nicht überschreiten. Gesamtdosis als Einmalgabe morgens, bei hoher Dosierung ggf. Dosisteilung (2/3 - 0 - 1/3). Bei Langzeittherapie Osteoporoseprophylaxe.

## Stufentherapie des Asthma

1 leicht – intermittierend	2 leicht – persistierend	3 mittelgradig – persistierend	4 schwer – persistierend wie Stufe 3
<ul style="list-style-type: none"> <li>keine</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>inhalative Glucocorticoide in niedriger Dosis</li> <li>alternativ                             <ul style="list-style-type: none"> <li>DNCG</li> <li>Nedocromil</li> <li>ggf. Antileukotriene</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>inhalative Glucocorticoide in mittlerer Dosis</li> <li>langwirks. <math>\beta_2</math>-Sympath.</li> <li>ggf. Antileukotriene</li> <li>ggf. Theophyllin (retardiert)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>jedoch inhalative Glucocorticoide in hoher Dosis</li> <li>plus systemische Glucocorticoide</li> </ul>
⇐	kurzwirksame $\beta_2$ -Sympathomimetika (Anticholinergika)		⇒

## Antiasthmatika - Antiobstruktiva

### Topisch

- Glucocorticoide
- Beta<sub>2</sub>-Sympathomimetika
- Mastzellenstabilisatoren
- (Parasympatholytika)

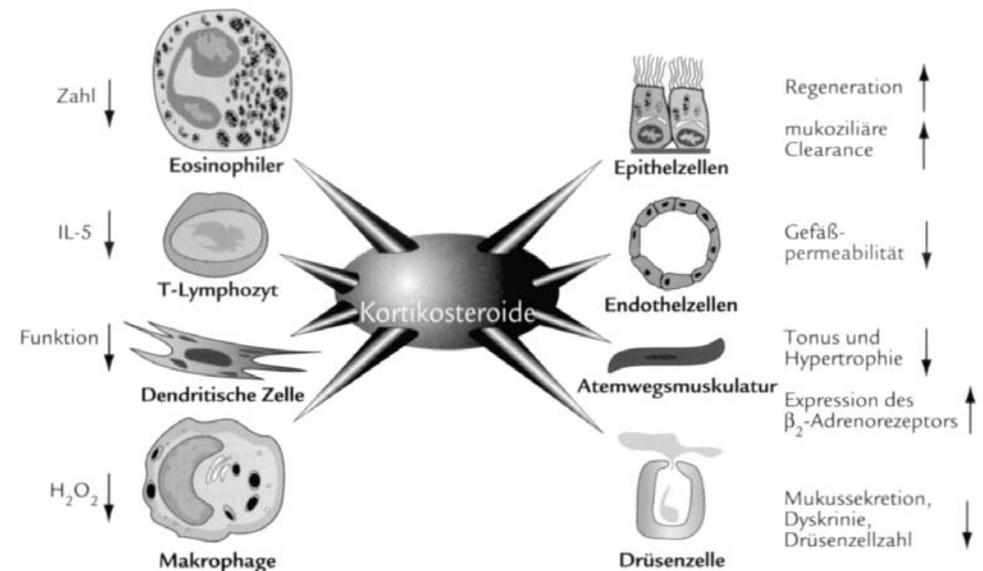
### Systemisch

- Glucocorticoide
- Theophylline
- Leukotrienantagonisten
- (Beta<sub>2</sub>-Sympathomimetika)
- (andere Immunsuppressiva)

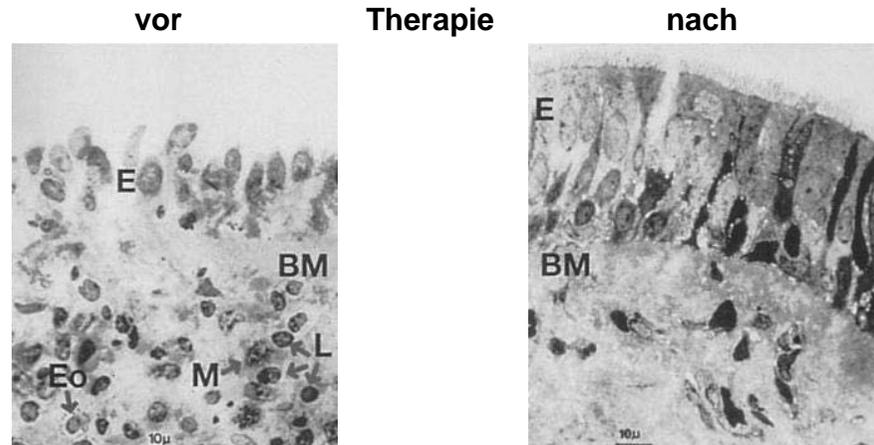
## Antiasthmatika - Antiobstruktiva

Medikamentenklassen	anti-obstruktiv	Wirkung	anti-entzündlich
Inhal. Kortikosteroide	—————	—————	—————
DNCG/Nedocromil	—————	—————	—————
Omalizumab*	—————	—————	—————
Leukotrienhemmer	—————	—————	—————
Theophyllin	—————	—————	—————
Antihistaminika (oral)#	—————	—————	—————
$\beta_2$ -Sympathomimetika	—————	—————	—————
Inhal. Kortikosteroide/ $\beta_2$ -Sympathomimetika**	—————	—————	—————

## Effekte durch Glukokortikoide



## Effekte durch Glukokortikoide



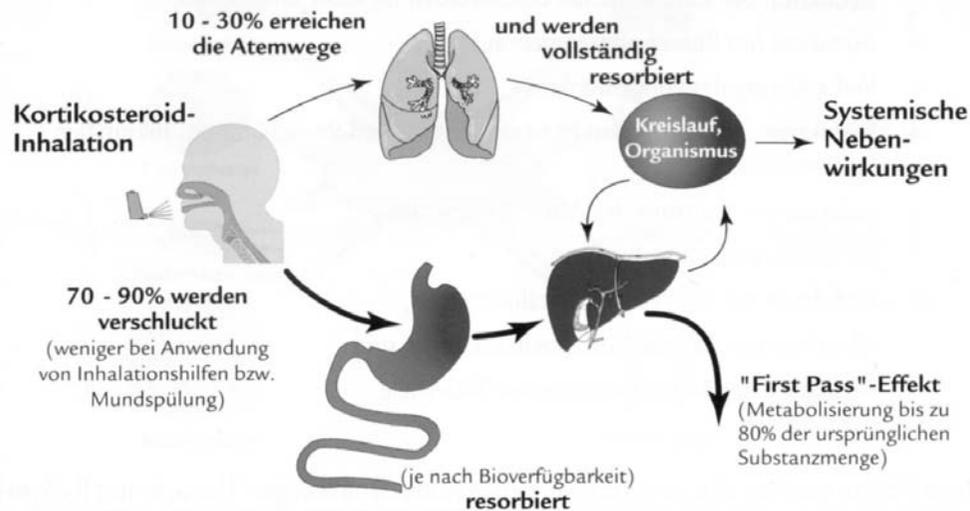
- Zerstörtes Flimmerepithel
- Erhöhte Schleimhautpermeabilität
- Zunahme inflammatorischer Zellen

- Regenerierung des Flimmerepithels
- Reduktion d. Schleimhautpermeabilität
- Abnahme inflammatorischer Zellen

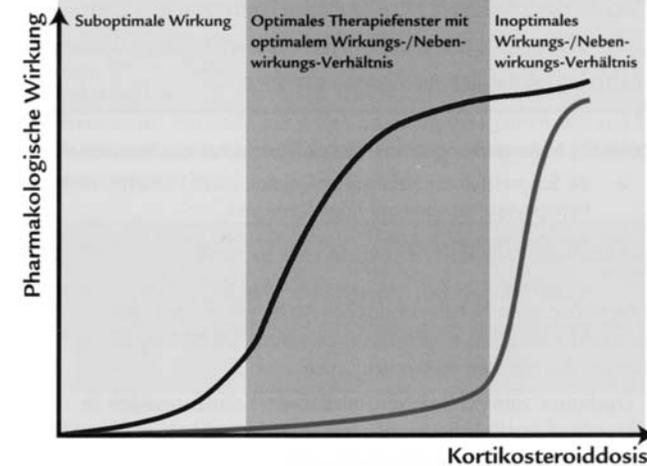
## Effekte durch inhalative Glukokortikoide

- Senkung der bronchialen Hyperreaktivität
- verbesserte Ansprechbarkeit von  $\beta_2$ -Sympathomimetika durch Steigerung der  $\beta_2$ -Rezeptorexpression
- Reduktion bronchodilatatorisch wirkender Medikamente und systemischer Glukokortikoide
- geringe bis keine systemische Bioverfügbarkeit
- Maximum der Wirkung frühestens nach 3-4 Wochen erreicht (keine Akutbehandlung)

## Pharmakokinetik inhalativer Glukokortikoide



BDP	0 - 250 $\mu\text{g}$	250 - 1000 $\mu\text{g}$	> 2000 $\mu\text{g}$
Flunisolid	0 - 250 $\mu\text{g}$	250 - 1000 $\mu\text{g}$	> 2000 $\mu\text{g}$
Budesonid	0 - 200 $\mu\text{g}$	200 - 800 $\mu\text{g}$	> 1000 $\mu\text{g}$
Fluticason	0 - 125 $\mu\text{g}$	125 - 500 $\mu\text{g}$	> 2000 $\mu\text{g}$
Mometason	0 - 100 $\mu\text{g}$	100 - 400 $\mu\text{g}$	> 800 $\mu\text{g}$

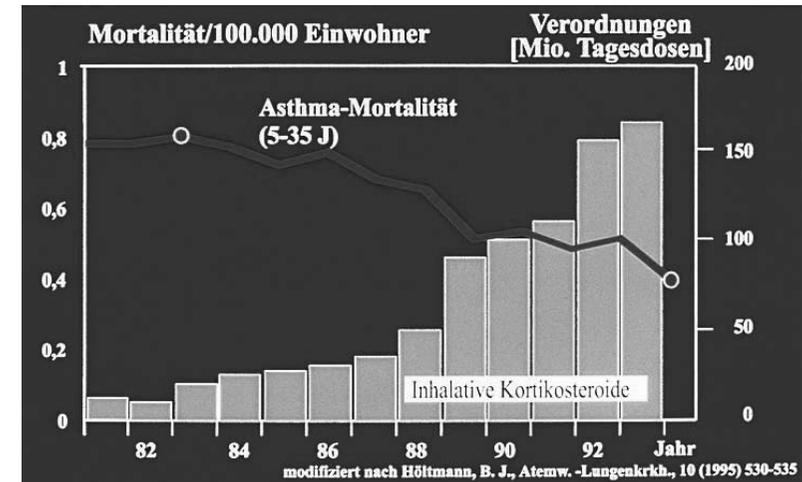


**Dosis-  
Wirkungs-  
beziehung  
inhalativer  
Glukokorti-  
koide**

## Nebenwirkungen durch inhalative Glukokortikoide

- Oropharyngeale Pilzbesiedlung (4-13%) – durch Verwendung eines Spacers und Ausspülen von Mund und Rachen nach der Inhalation vermeidbar
- Dysphonie – wahrscheinlich durch Kortikoideffekte auf die Stimmbandmuskulatur ausgelöst
- Reizhusten (vereinzelt) und Bronchospasmen – durch vorgezogene Verwendung eines  $\beta_2$ -Mimetikums zu verhindern

## Letalitätsentwicklung: Inhalative Glukokortikoide



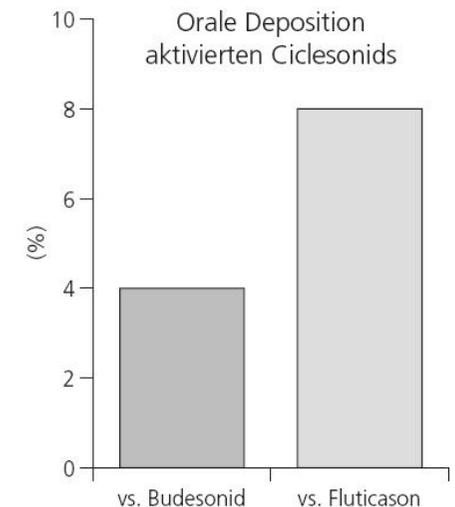
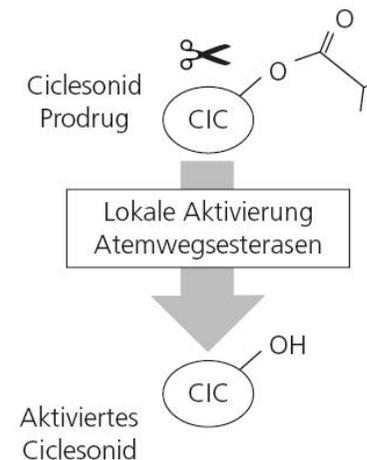
## Glukokortikoide

### Indikation zur systemischen Therapie

- schweres und akutes Asthma, einschließlich Status asthmaticus
- akute Exazerbation unter inhalativer Langzeittherapie
- Langzeittherapie bei schwerem Asthma

## Glukokortikoide aktuelle Entwicklung

Allen et al., JACI 2003)



## Antiasthmatika – Antiobstruktiva $\beta_2$ -Sympathomimetika

Präparate	Fenoterol, Salbutamol Terbutalin etc.	Formoterol, Salmeterol
Wirkdauer (h)	4-6	8-12, >12
Wirkungseintritt	1 Minute	(3-) 10-20 Minuten
Inhibitorische Effekte	allergische Sofortreaktion (IgE)	auch der allergischen Spätreaktion (IgG)
Indikation	akut symptomatisch, sporadisch	prophylaktisch, dauerhaft
Therapieform	Mono- und Kombi- nationstherapie	Kombinationstherapie (vorzugsweise Steroide)

## Theophyllin

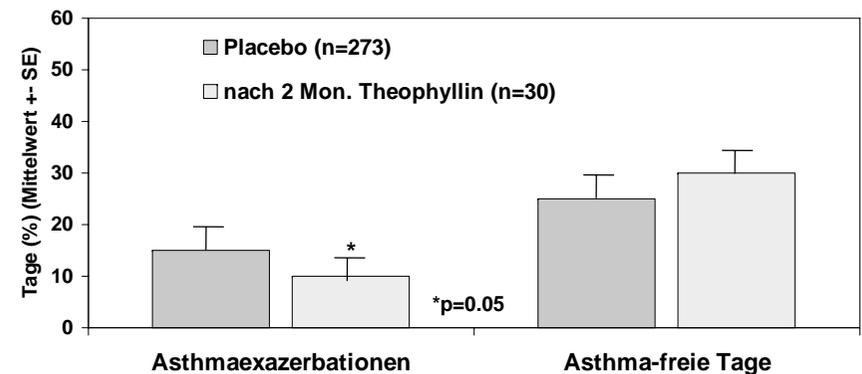
- Bronchodilatation
- Steigerung der mukoziliären Clearance
- zentrale Atemstimulation
- antiinflammatorische Effekte bei niedriger Dosierung

## Antiasthmatika

Wirksubstanzen	<b>Anticholinergika</b> Ipratropiumbromid Oxitropiumbromid (Tiotropiumbromid)	<b>Zellprotektiva</b> DNCG Nedocromil
Eigenschaften	bronchodilatatorisch	antiinflammatorisch antiobstruktiv
Wirkmechanismus	Kompetitive, un- selektive ACH- Rezeptorantagonisten	Hemmung der Degranula- tion von sensibilisierten Mastzellen
Effizienz	ca. 50% Ansprechbarkeit bei nächtl. Asthma	bei Kindern mäßig bis gut
Kontra	Hypersensitivität nach Absetzen auf cholinerge Einflüsse	längerfristige Vorbe- handlungen (4-6 Wochen)

## Theophyllin

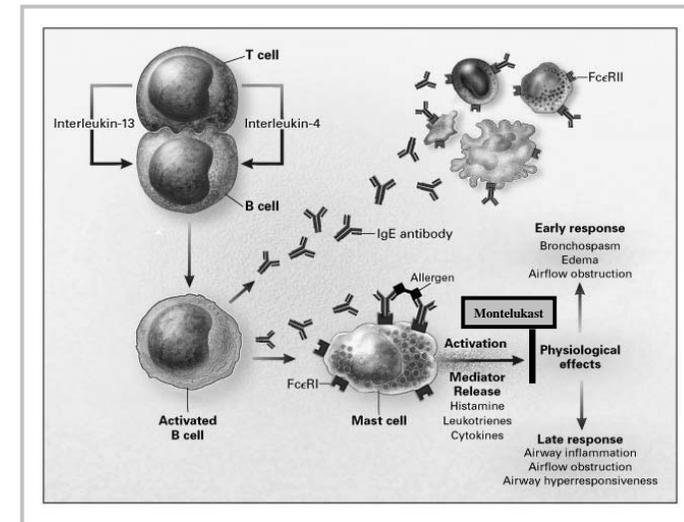
### Asthmasymptomatik



## Indikationen zur Theophyllin-Therapie

- fehlende Krankheitskontrolle unter Dauertherapie mit topischen Steroiden (> 1 mg/die) und  $\beta_2$ -Mimetika
- vor oraler  $\beta_2$ -Mimetika- und Steroid-Therapie (Schweregrad III)
- antiinflammatorische Wirkung bereits bei 5-10 mg/l, nur Retardpräparate
- Steuerung nach Befinden und Lungenfunktion, optimale Serumkonzentration: 10 mg/l  
=> geringe Inzidenz von unerwünschten Theophyllin-Wirkungen

## Leukotrienantagonisten



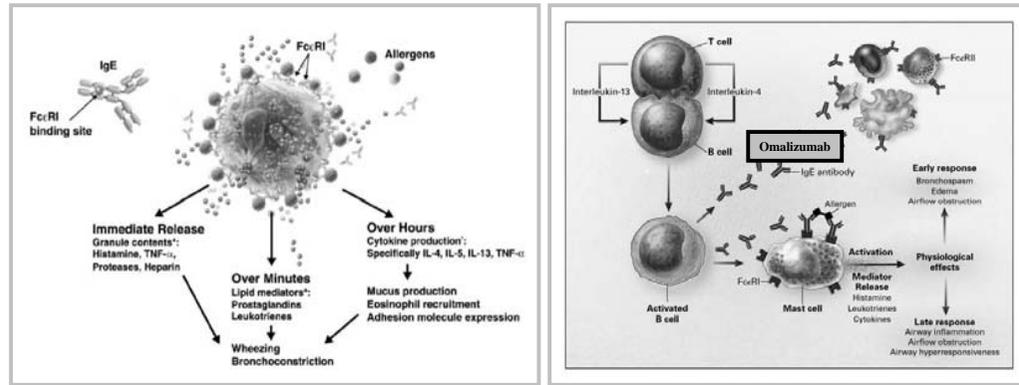
## Leukotrienantagonisten

- bronchodilatatorische Wirkung
- Protektion gegen Zunahme der bronchialen Hyperreagibilität
- Hemmung sowohl der asthmatischen Früh- als auch Spätreaktion
- über die bronchodilatatorische Wirkung von  $\beta_2$ -Mimetika hinausgehende additive Wirkung
- Kortikosteroid - einsparender Effekt
- möglicherweise antientzündliche Wirkung

## IgE-Antikörpertherapie

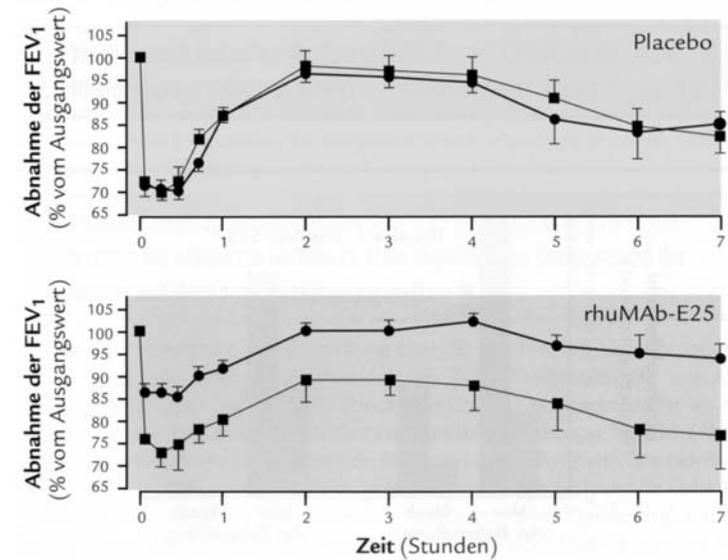
- Rekombinante IgE-1K Antikörper Omalizumap (Xolair®)
- Zugelassen (FDA 2003, in Deutschland seit Nov. 2005) zur Therapie des mittelschweren und schweren Asthma mit nachgewiesener Sensibilisierung gg. saisonale Aeroallergene, wenn inhalative Steroide und  $\beta_2$ -Mimetika nicht ausreichend wirksam sind
- Dosis abhängig vom Serum IgE-Spiegel, subkutane Applikation
- Nachteile: Schwierige Therapiesteuerung, hoher Preis

## IgE-Antikörpertherapie

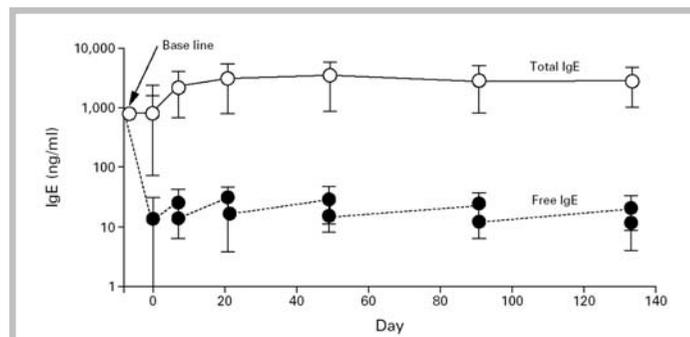


Mastzellaktivierung durch IgE

## IgE-Antikörpertherapie



## IgE-Antikörpertherapie

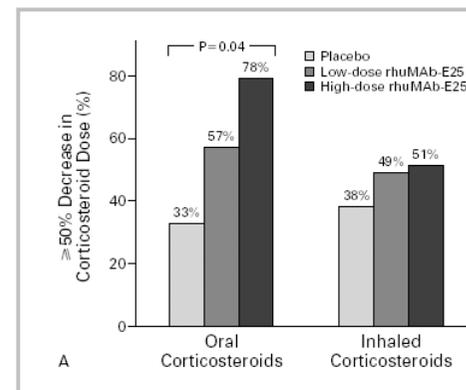


Bereits nach einer Injektion sinkt die Konzentration von freiem IgE um 95 %!

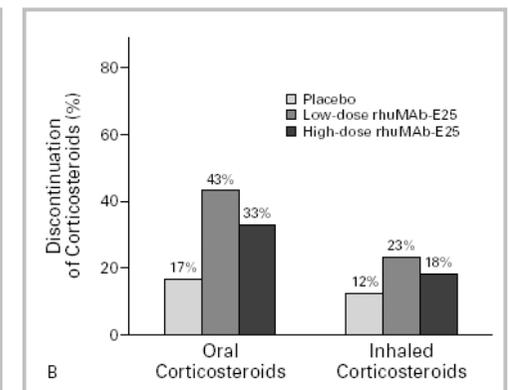
## IgE-Antikörpertherapie

N Engl J Med 1999;341:1966-73

### Verminderung der Steroiddosis



### Rate des Steroidverzichtes



317 steroidpflichtige Asthmatiker, 20 Wochen i.v. Omalizumab (E25) alle 2 Wochen

## IgE-Antikörpertherapie

### Indikationen

- Allergisches Asthma bronchiale (Schweregrad III und IV)
- Saisonales allergisches Asthma bronchiale ab Schweregrad II
- Perenniales Asthma bronchiale gegenüber unvermeidbaren Allergenen (z.B. Hausstaubmilbe)

### Kontraindikationen

- Nicht-allergisches, intrinsisches Asthma bronchiale
- Akute Exazerbation eines allergischen Asthma bronchiale
- Behandlung von Kindern
- Behandlung von Schwangeren

## Hyposensibilisierung

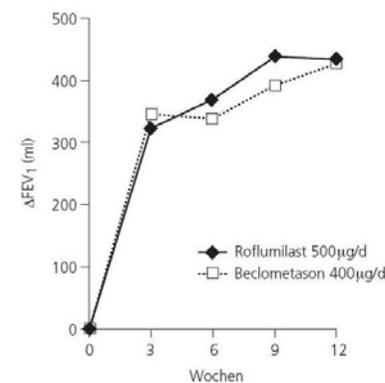
- Stellenwert beim Asthma bronchiale umstritten!
  - Keine grundsätzlichen Unterschiede in der therapeutischen Effektivität zwischen Pollen, Milben, Tierepithelien und Schimmelpilzextrakten, jedoch in fast 100% Besserung der Erkrankungserscheinungen bei Insektengiftallergie
  - Angemessene Kriterien für eine optimale Patientenselektion fehlen!
  - Lange Therapiedauer
- => Angesichts einer gut steuerbaren Therapie mit nebenwirkungsarmen, prophylaktisch zu verabreichenden Pharmaka ist die Hyposensibilisierung nicht die Therapie der ersten Wahl beim Asthma.

## Asthmatherapie

### Kritische Anmerkungen zur Allergiediagnostik

- Für die Mehrzahl erwachsener Asthmapatienten spielen Allergien ursächlich keine Rolle.
- Bei gesicherter klinischer Relevanz einer Allergie ist eine kausale Therapie (Hyposensibilisierung, Karenz) nur selten durchführbar.
- Die Zahl falsch interpretierter Allergietests und der hieraus resultierenden nutzlosen, potentiell gefährlichen Immuntherapie ist nicht unerheblich.

## Phosphodiesterase 4 - Inhibitor



Dosisabhängige Senkung der asthmatischen Früh- und Spätreaktion sowie der Hyperreagibilität

Roflumilast (500µg/d oral) ist so effektiv wie BDP (400µg/d)

- FEV<sub>1</sub>
- Symptomkontrolle
- $\beta_2$ -Mimetika-Verbrauch

- Zulassung 2004 eingereicht, bisher aber nicht erfolgt!

## COPD

### Erkrankungen, die unter „COPD“ erfasst werden

#### Chronische Bronchitis

Ausgeprägte Sekretproduktion der oberen Atemwege  
Täglich produktiver Husten  $\geq 3$  Monate in  $\geq 2$   
aufeinanderfolgenden Jahren

#### COPD

#### Obstruktive Bronchiolitis

Obstruktion der kleinen  
Atemwege mit Entzündung und  
Fibrose

#### Lungenemphysem

Zerstörung der Alveolarwände und  
Vergrößerung der Lufträume, Obstruktion  
der Atemwege, Verlust der Elastizität

## COPD

### Risikofaktoren für die Entwicklung der COPD

- Genuine Faktoren: Genetische Prädisposition, z.B.  $\alpha_1$ -Protease-Inhibitor-Mangel  
bronchiale Hyperreaktivität  
Störungen des Lungenwachstums
- Erworbene Faktoren: Inhalativer Tabakkonsum  
berufsbedingte Stäube  
allgemeine Luftverschmutzung  
häufige Atemwegsinfektionen in der Kindheit

## Chronische Bronchitis

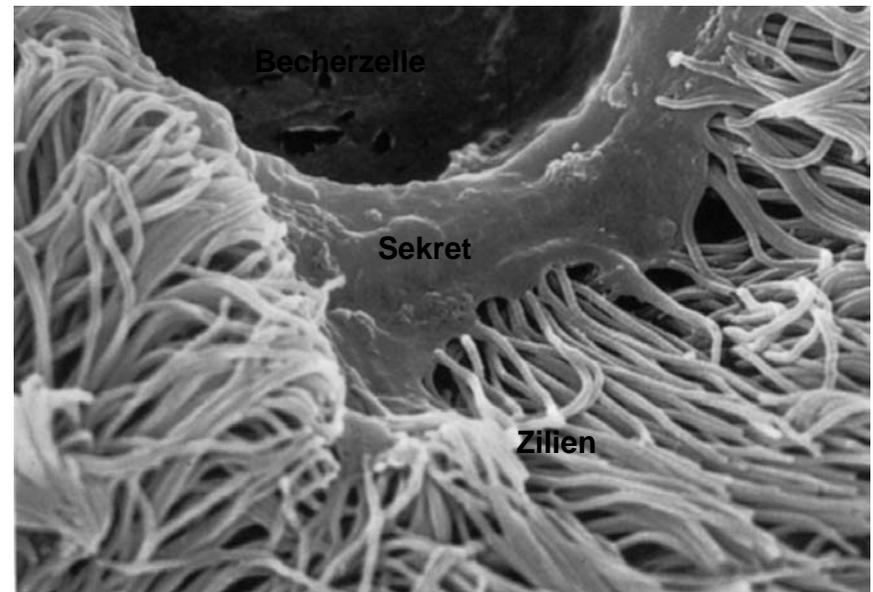
### Definition:

Husten und Auswurf für mehr als 3 Monate innerhalb zwei aufeinanderfolgender Jahre.

⇒ Zustand, der in Verbindung mit längerdauernder Exposition gegenüber unspezifischen bronchialen Reizen auftritt und mit einer Mehrproduktion von Schleim und bestimmten strukturellen Veränderungen der Bronchien einhergeht.

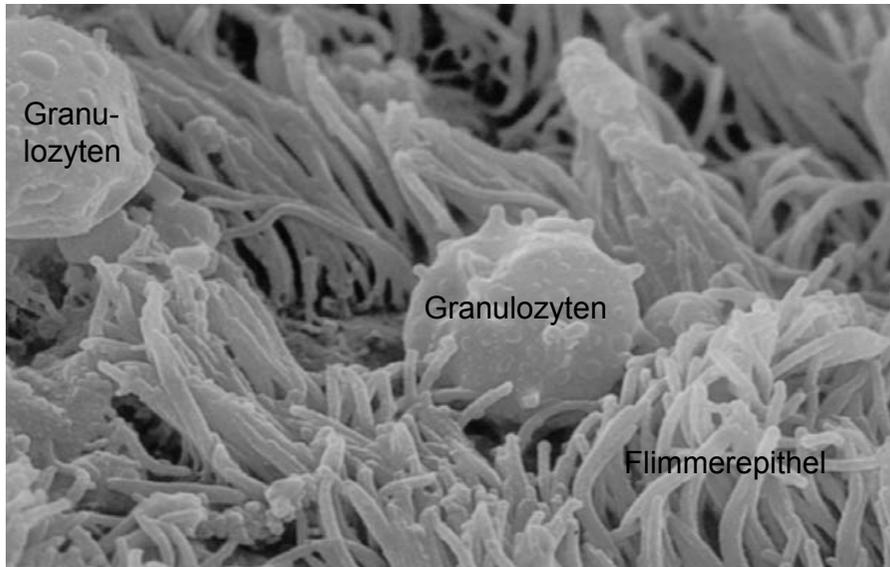
**Symptom:** Chronischer produktiver Husten, in der Regel verbunden mit Zigarettenrauchen.

## Flimmerepithel mit Becherzelle



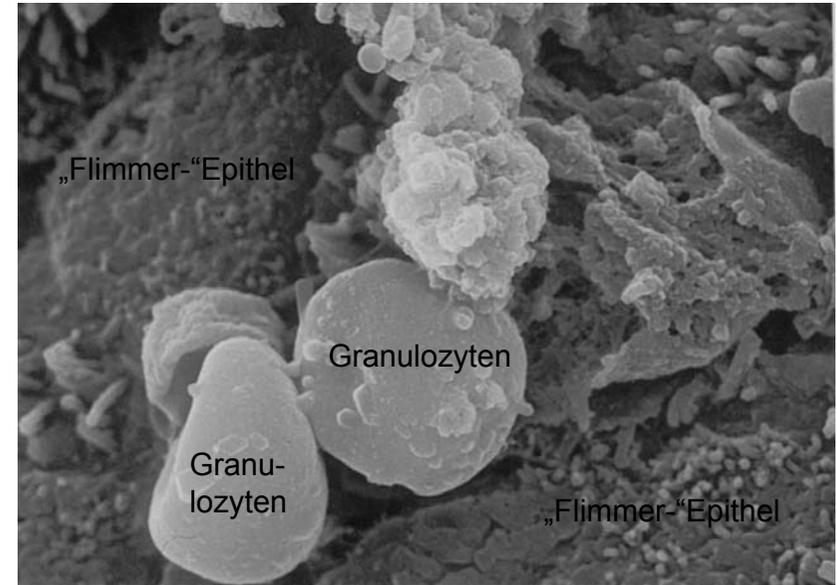
## Flimmerepithel

Mäßige chronische Bronchitis



## Chronische Bronchitis

- akute Exazerbation -



## Definition: Lungenemphysem

- Erweiterung der Lufträume distal der terminalen Bronchiolen mit/ohne Wanddestruktion. (CIBA - Symposium, 1959)
  - Permanente Erweiterung der Lufträume distal der terminalen Bronchiolen mit Wanddestruktion dieser Lufträume, aber ohne wesentliche Fibrose. (NIHLB - Symposium, 1985)
- ⇒ Häufig Obstruktion durch Kollaps der Atemwege durch Verlust der Rückstellungskräfte der kleinen Bronchien.

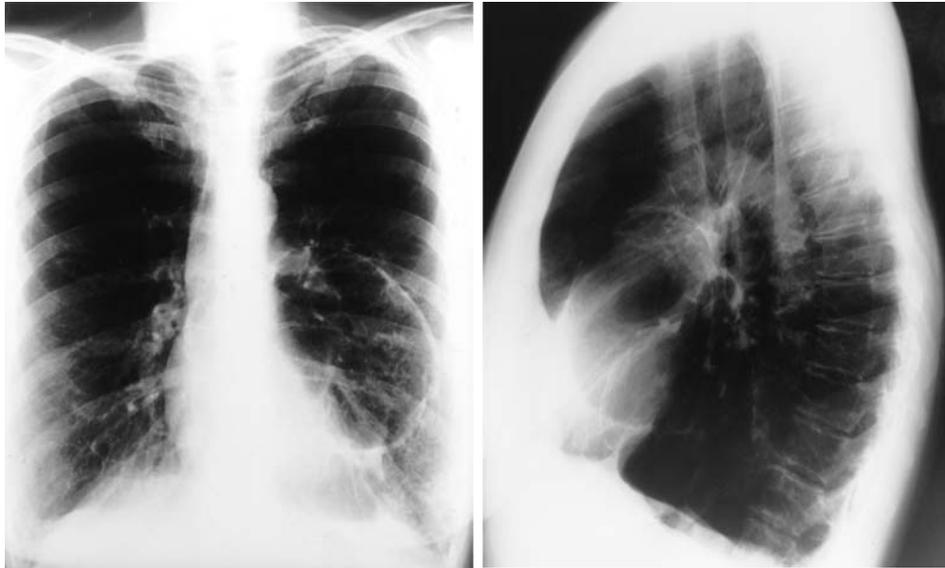
## Emphysem: Ursachen

### (Un-) Gleichgewicht

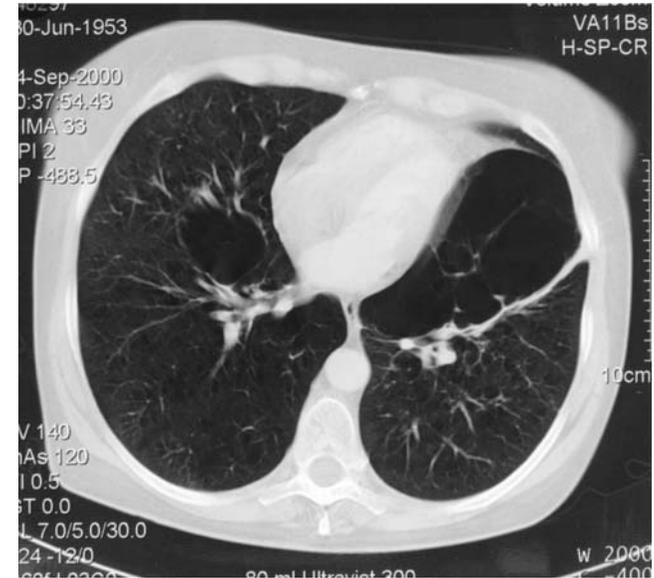
**Prädisposition** ↔ **Exposition**  
(Antiproteasen) (Proteasen)

- Emphysem: Auflösende Enzyme, welche die Lungenbläschen angreifen (Entzündungen, Rauchen, selten  $\alpha_1$ -Antitrypsin-Mangel)
- Chronische Bronchitis:
  - » Atemwegsreizung durch "Reizstoffe", insbesondere Zigarettenrauch
  - » Infekte
  - » Störungen des Immunsystems

## Bullöses Lungenemphysem



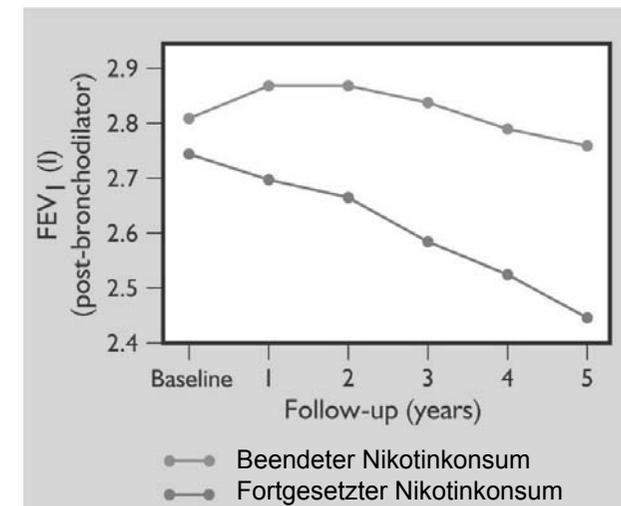
## Bullöses Lungenemphysem



## COPD Therapieoptionen

Prävention	medikamentöse Behandlung	nicht medikamentöse Behandlung	apparative/ operative Behandlung
Raucher- entwöhnung	Anticholinergika $\beta_2$ -Sympatho- mimetika	Körperliches Training	Langzeit-O <sub>2</sub> Therapie
Schutzimpfungen	Theophyllin	Patientenschulung	nichtinvasive Beatmung
Arbeitsplatz- hygiene	Glukokortikoide Antibiotika Mukopharmaka	Physiotherapie Ernährungs- beratung	Emphysem- chirurgie

## COPD Einfluß des Zigarettenrauchens



## Therapie der COPD

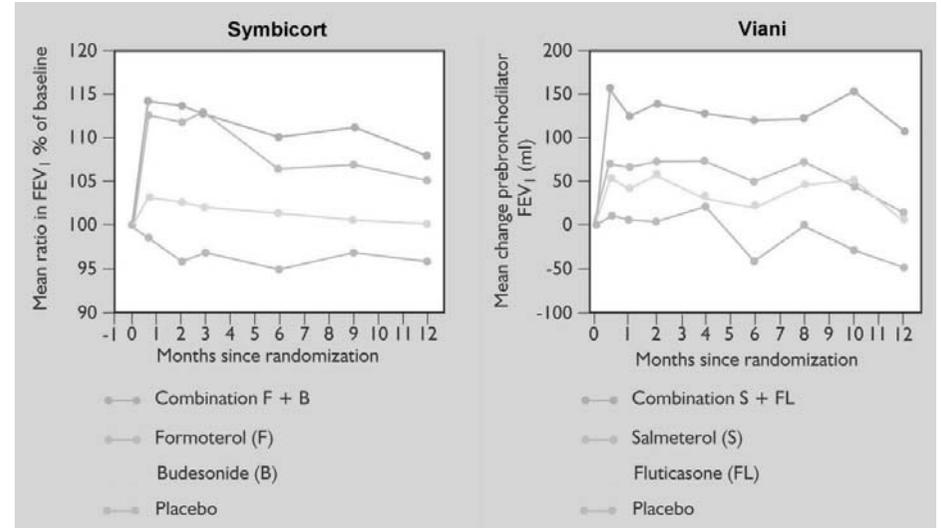
- inhalatives Anticholinergicum
- ggf. + Inhalative  $\beta_2$ -Agonisten

- zuzüglich orales Theophyllin

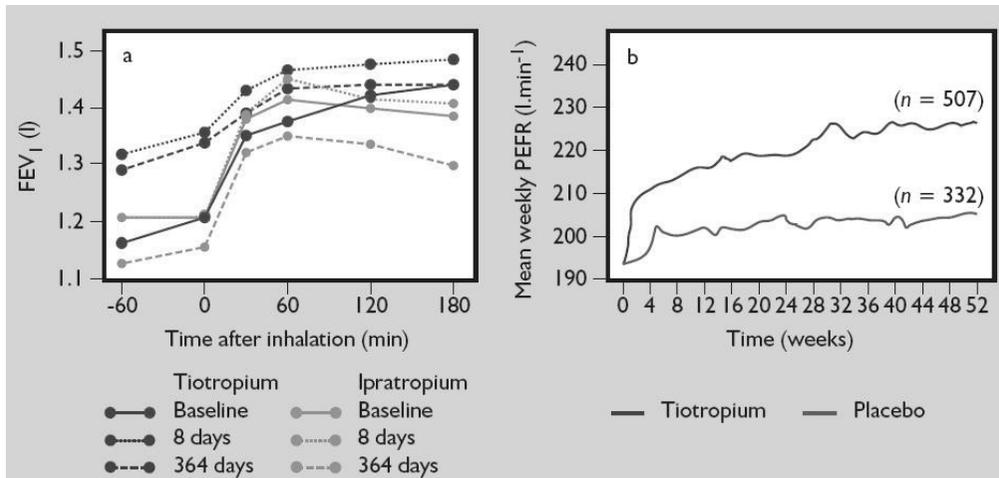
- zuzüglich inhalatives Steroid (bei Nonrespondern absetzen, zu erwarten bei ca. 90% der stabilen COPD-Patienten)

Zunahme  
der  
Symptome

## COPD Kombinationspräparate

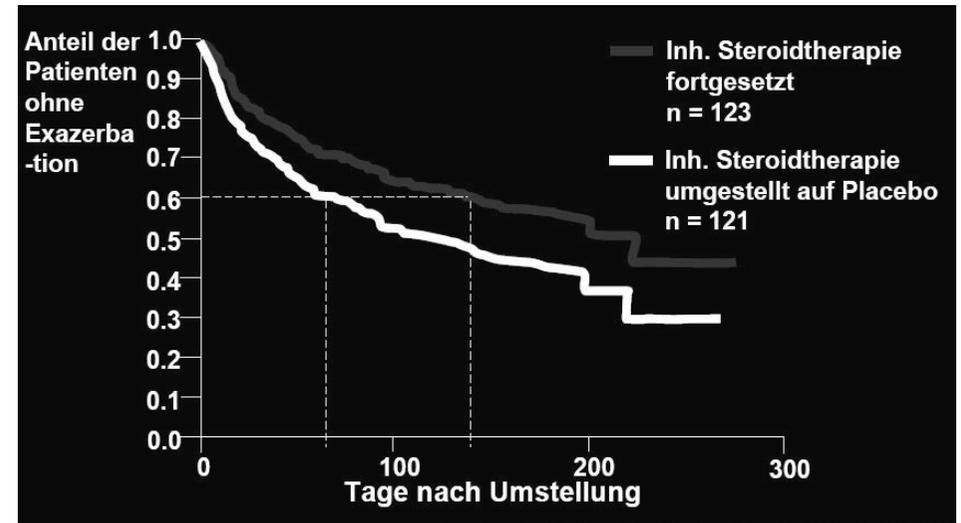


## COPD Tiotropiumbromid (Spiriva®)



Casaburi et al. Eur Respir 2002; 19: 212-24

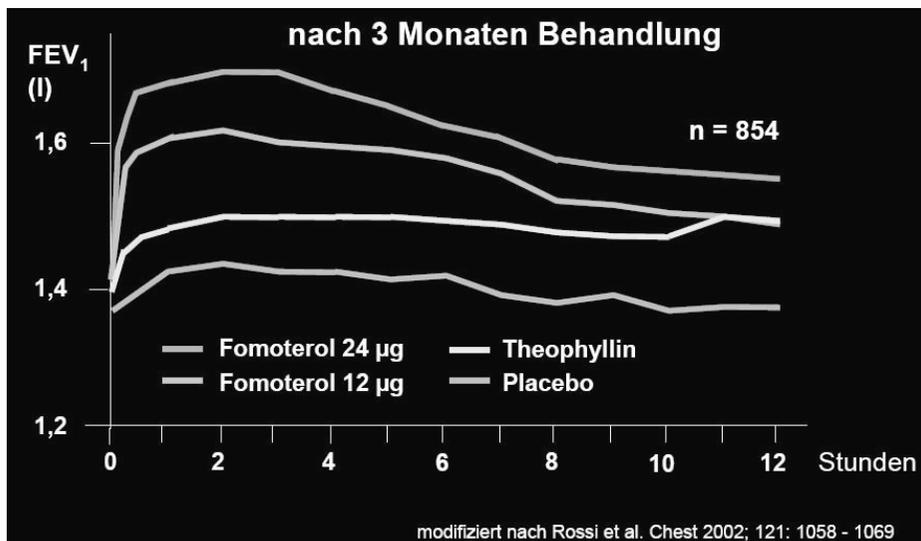
## COPD Inhalative Steroide und Exazerbationsrate



nach van der Valk P et al. Am J Respir Crit Care Med 2002; 166: 1358-1363

## COPD

### Theophyllin vs. Formoterol

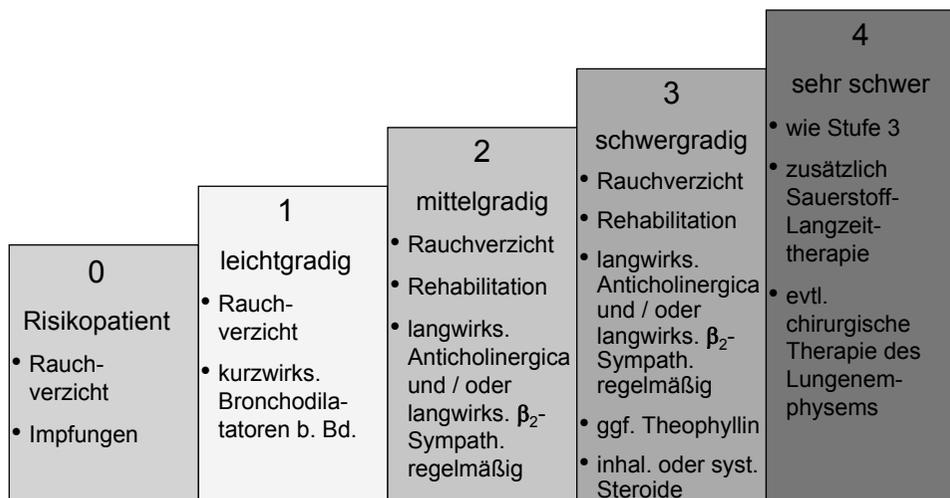


## Schweregradeinteilung der COPD (modifiziert nach Gold\*)

Schweregrad	Charakteristik
IV (sehr schwer)	- FEV <sub>1</sub> < 30% Soll, FEV <sub>1</sub> /VK < 70% und chronische respiratorische Insuffizienz oder Rechtsherzinsuff.
III (schwer)	- 30% ≤ FEV <sub>1</sub> < 50% Soll, FEV <sub>1</sub> /VK < 70% oder - mit/ohne chronische Symptome
II (mittelgradig)	- 50% ≤ FEV <sub>1</sub> < 80% Soll, FEV <sub>1</sub> /VK < 70% - mit/ohne chronische Symptome (Husten, Auswurf, Dyspnoe)
I (leichtgradig)	- FEV <sub>1</sub> ≥ 80% Soll, FEV <sub>1</sub> /VK < 70% - mit/ohne Symptomatik (Husten, Auswurf, Dyspnoe evtl. bei starker körperlicher Belastung)
0 (Risikogruppe)	- normale Spirometrie - chronische Symptome (Husten, Auswurf)

\* Global Initiative for Obstructive Lung Disease 2003

## Stufentherapie der COPD



## Therapie der COPD

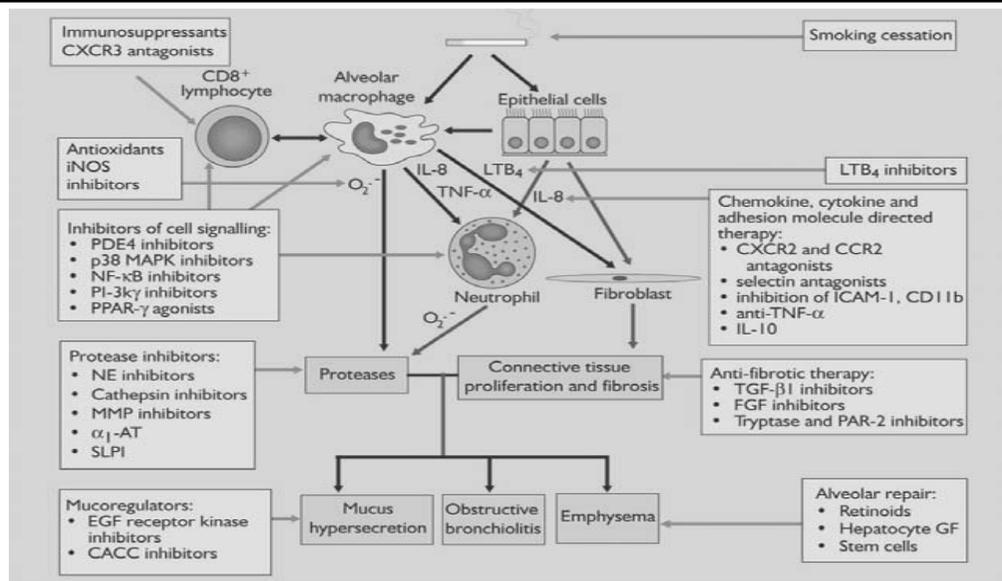
### Effekte einzelner Substanzgruppen

	FEV <sub>1</sub>	Lungen- volumen	Dyspnoe	HRQoL	Exazerba- tionen	Belast- barkeit	Neben- wirkungen
kurzwirksame β <sub>2</sub> -Sympathomimetika	ja (A)	ja (B)	ja (A)	N.B.	N.B.	ja (B)	einzelne
langwirksame β <sub>2</sub> -Sympathomimetika	ja (A)	ja (A)	ja (A)	ja (A)	ja (A)	ja (B)	minimal
Ipratropium	ja (A)	ja (B)	ja (A)	Nein (B)	ja (B)	ja (B)	einzelne
Tiotropium	ja (A)	ja (A)	ja (A)	ja (A)	ja (A)	ja (A)	minimal
inhalierbare Glukokortikoide*	ja (A)**	N.B.	ja (B)	ja (A)	ja (A)	N.B.	einzelne
Kombinationen	ja (A)	N.B.	ja (A)	ja (A)	ja (A)	N.B.	einzelne
Theophyllin	ja (A)	ja (B)	ja (A)	ja (B)	N.B.	ja (B)	bedeutend

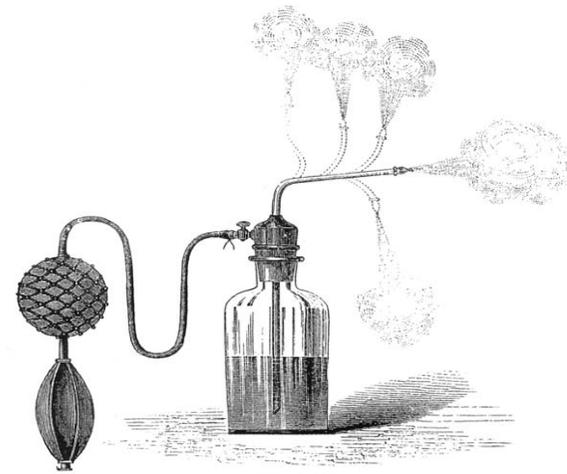
Pneumologie 2007; 61: e1e40

# COPD

## Perspektiven der Therapie



## Moderne Inhalationssysteme



Verbesserte Richardson'scher Apparat.

... und andere Vertreter

## Lungen-Deposition: Relevante Faktoren

- Inhalierter Partikel
  - » Grösse, Form, Dichte, Hygroskopie, elektrische Ladung, Geschwindigkeit
- Inhaler = Device
  - » Prinzip und Design-Besonderheiten [Dosier-Aerosol, Pulver-Inhalator, Vernebler], Verwendung mit oder ohne Inhalierhilfe [Spacer]
- Patient
  - » Inhalationstechnik, mukoziliärer Transport, Lungen-Anatomie, Atem-Muster, Krankheits-Stadium/Schweregrad

## Partikelgröße und -verteilung in den Atemwegen

Mund-Rachenraum	> 10 µm
Obere Atemwege	5 - 10 µm
Kleine Atemwege	1 - 5 µm
Alveolen und Ausatmung	< 1 µm



# Antiasthmatica – Antiobstruktiva

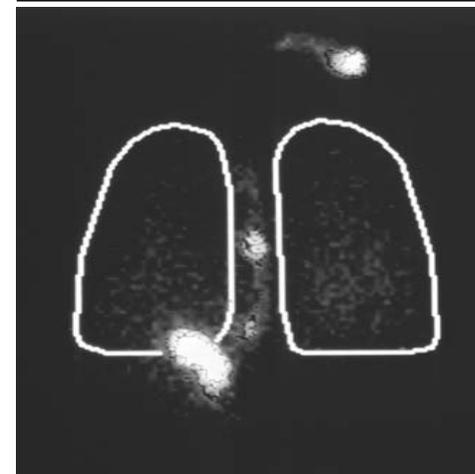
## Inhalative Applikationsformen

Applikationsformen	Treibgasdosier-aerosole	Trockenpulver-inhalationssysteme
Inhalationstechnik	„Press-and breath“	Atemstromgeneriert
Bronchiale Wirkstoffdeposition	10-15%	20-30%
Inhalationshilfen	Volumenansatzstücke (Spacer)	keine, effizient auch bei eingeschränkter Lungenfunktion
Oropharyngeale Deposition	hoch	geringer

## Lungendeposition

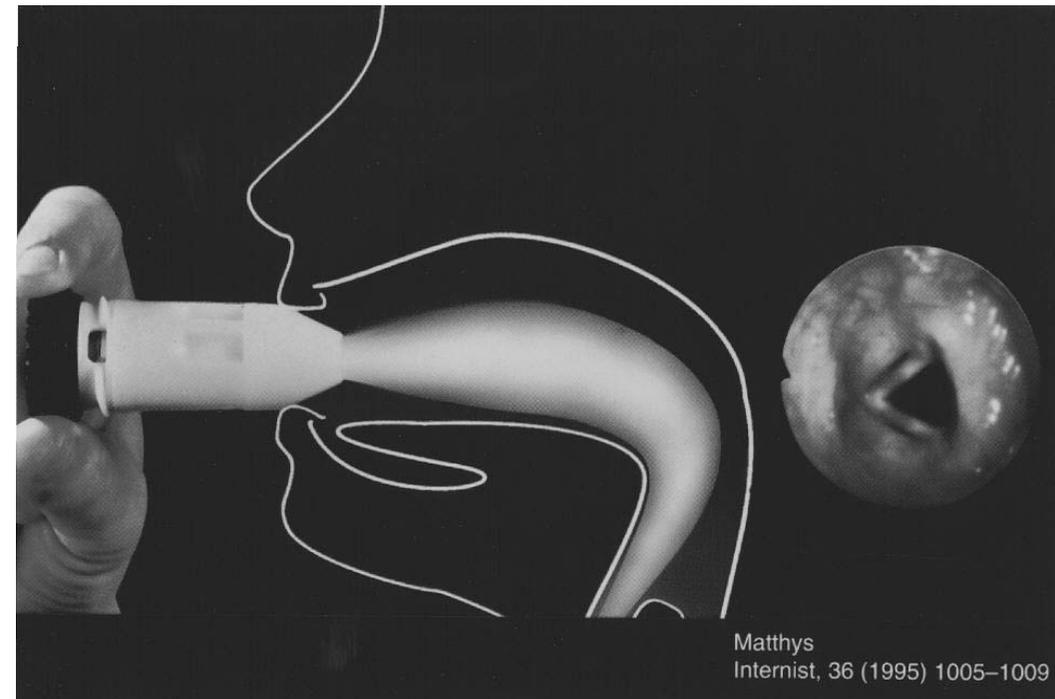
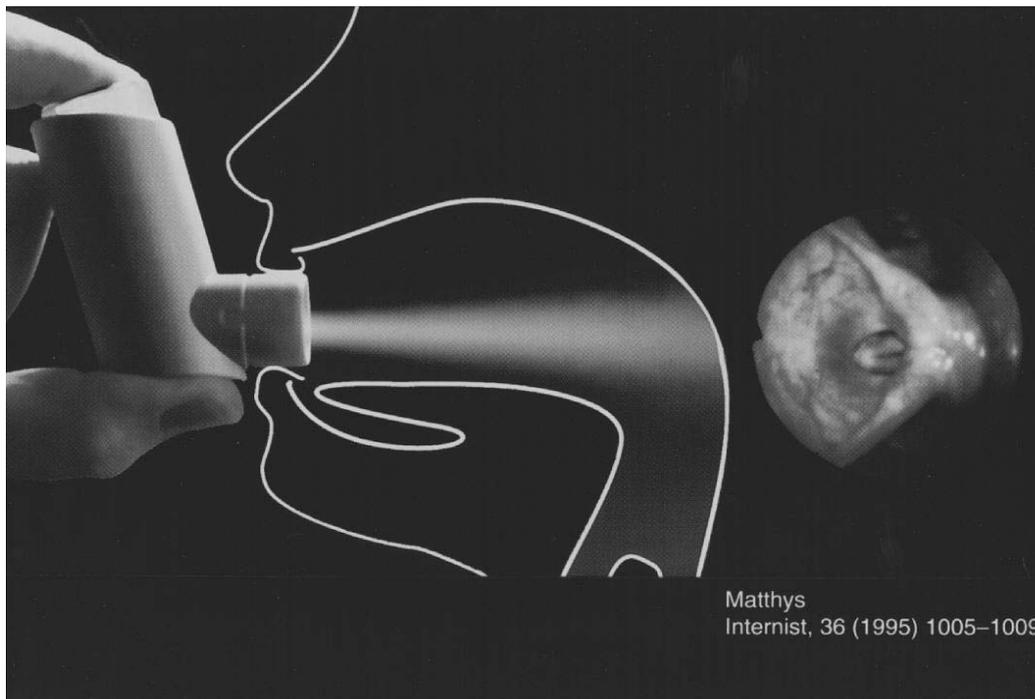
Treibgasdosieraerosol

Turbohaler



**Derom**, Thorax 1994; 49: 402A **8,3 %**  
**Olsson**, Resp. Drug Del. 1996;19-24 **13,3%**  
**Newman**, Pharm. Res. 1995; 12: 231-236 **10,7 %**

**Thorsson**, Eur. Resp. J. 1994;7: 1839-1844 **32 %**  
**Borgström**, Eur. Resp. J. 1994; 7: 69-73 **28 %**



## Anwendungsfehler bei der Inhalation Treibgas - Dosieraerosolen

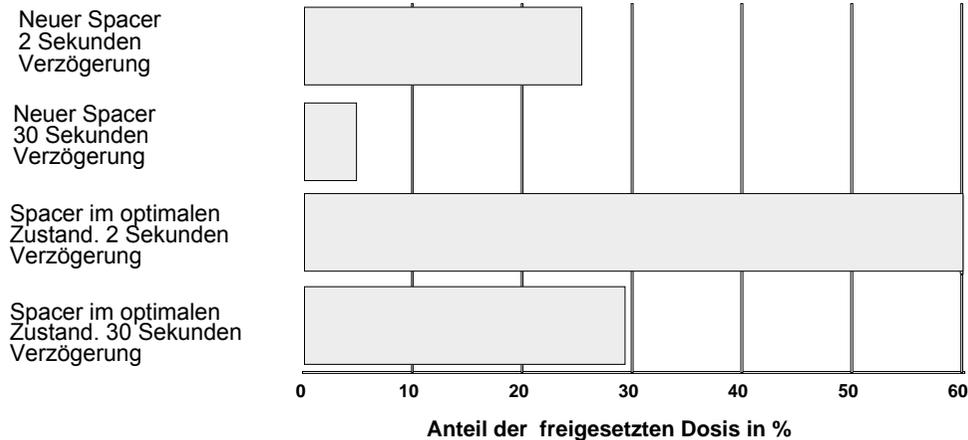
- Schutzkappe nicht abgenommen 5,35 %
- Dosieraerosol falsch herum gehalten 1,78 %
- Dosieraerosol vorher nicht geschüttelt 57,14 %
- Nicht rechtzeitig ausgelöst 67,80 %
- Nicht tief und langsam inhaliert 69,64 %
- Vor der Inhalation nicht tief ausgeatmet 65,80 %

n= 316

modifiziert nach van Beerendonk et al., J. Asthma, 35, (3) (1998) 273 279



## Freigesetzte Dosis von Spacern



modifiziert nach Berg, E. J., Aersol Med 1995; 8 [Suppl.3]: 3-11

## Asthma bronchiale (M. R.)

Mrz 93 Aug 94 Nov 94 Dez 94 Sep 95 Aug 96 Mai 97 Jan 98 Mrz 98 Feb 00 Okt 01 Jun 05

Decortin H	5	5	7,5	50	5 - 10	5	15	40	20	10	>>
Bricanyl	3 x 2,5			>>							
Inhacort / Viani	2 x 2	3 x 2									>>Symbicort 2 x 2
Berotec		4 x 1									Oxis TH 2 x 1>>
Bambec		2 x 1									>>
Cyclosporin A		50	100	100	125	100	150	100	100	100	100
Singular								10	10	10	10
O <sub>2</sub> -LZ-Therapie	2l/min										>>
Verapamil	3 x 80		Rhytmodul						Verapamil 2 x 120		>>
Novodigal	0,2										
Depot-Heparin	jeden 3. d										>>
Euglucon	0,5 1										Marcumar
Cibacalcin	0,5 2x/Wo										>> Insulin
Estradiol-Plaster	4 mg 2x/Wo										
Antra						40					
Tramal 20 Trpf.											b. Bd.
Nebilet											

## Asthma bronchiale (M. R.)

### Lungenfunktion

Mrz 93 Aug 94 Jan 00 Nov 01 Mai 05 Mrz 06

Resistance [kPas*s/l]	0,61		0,52	0,34	0,86	0,35
FEV <sub>1</sub> [%Soll]	47	60				81
FEV <sub>1</sub> /VK [%Soll]	116	100				109
Peakflow [l/min]	240	132				192

- Lungenfunktionsprüfungen nur sporadisch, keine Peak-Flow- Selbst - Messungen, da hierdurch Auslösung von Asthmaanfällen
- Insgesamt klinische Besserung des Asthma

## Asthma bronchiale (M. R.)

- Rezidivierende Exazerbationen des Asthma bronchiale (Infekte, Anstrengungen, psychische Belastung) mit Notwendigkeit der Cortison-Stoßtherapie
- Im Verlauf Optimierung der  $\beta$ -Sympathomimetika-Therapie (Bricanyl [Terbutalin]-> Berotec [Fenoterol]-> Bambec [Bambuterol]-> Oxis [Formoterol] (Symbicort) bzw. Viani [Salmeterol])
- Senkung der Anfallshäufigkeit und Verlangsamung des Krankheitsprogresses unter Cyclosporin A  
-> Basale Cortisondosen zunächst gesteigert, im Verlauf bis zuletzt auf 0 mg (systemisch) reduziert

## Asthma und COPD

### Identische Therapie verschiedener Erkrankungen?

- Steroide: Unverzichtbare Basis der Asthmatherapie, bei COPD nur in ca. 1/3 der Fälle (dauerhaft) effektiv
- Anticholinergica: Beim Asthma bronchiale von untergeordneter Bedeutung, Basistherapeutikum bei der COPD mit guter Effektivität, synergistische Wirkung in Kombination mit Betamimetica
- Leukotrienantagonisten: Steroideinsparungspotential beim Asthma bronchiale, keine Bedeutung bei der COPD
- Theophyllin: Steroideinsparungspotential beim Asthma deutlich höher als bei der COPD (hier profitieren ca. 1/3 der Patienten)
- Rauchen: Untergeordnete Bedeutung für die Entstehung eines Asthma bronchiale, wichtigster Faktor für die COPD-Entwicklung und -Verlauf