Medikamente von Asthma und COPD

Zoltán Zádori

zadori.zoltan@med.semmelweis-univ.hu

2019

Asthma - Symptome, Epidemiologie

- obstruktive, entzündliche Erkrankung der Atemwege

- Prävalenz: ~ 5 %

- Symptome: paroxysmale Dyspnoe, pfeifendes Atemgeräusch, vor allem die Ausatmung ist erschwert

- Pathophysiologie: Hyperreagibilität, Kontraktion der glatten Muskulatur, Entzündung, erhöhte Schleimsekretion

- Formen: allergisches (extrinsisches), nicht-allergisches (intrinsisches)

terrifies the patient. At the beginning of February of this year, a patient of mine, a nervous woman, who at one time had herself been a medical student, had her first severe (prolonged) attack of asthma. She had previously only had very slight attacks. She recovered immediately after an injection of adrenaline, but was so distressed that she committed suicide within a few hours, giving as her reason her fear of being an invalid. At the post-mortem (Dr. J. F. Taylor) nothing abnormal was found in the lungs.

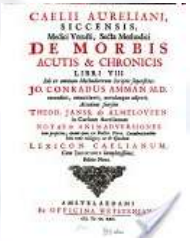
The History of Bronchial Asthma and Allergy.
By E. Stolkind, M.D.

1933

Geschichte von Asthma

400 v. Chr. | **I-II. Jh.** | **IV-V. Jh.** | **XII. Jh.** | **XVII. Jh.** | **XVIII. Jh.**

Hippocrates



Soranus

Caelius Aurelianus

Moses Maimonides

Thomas Willis

William Cullen

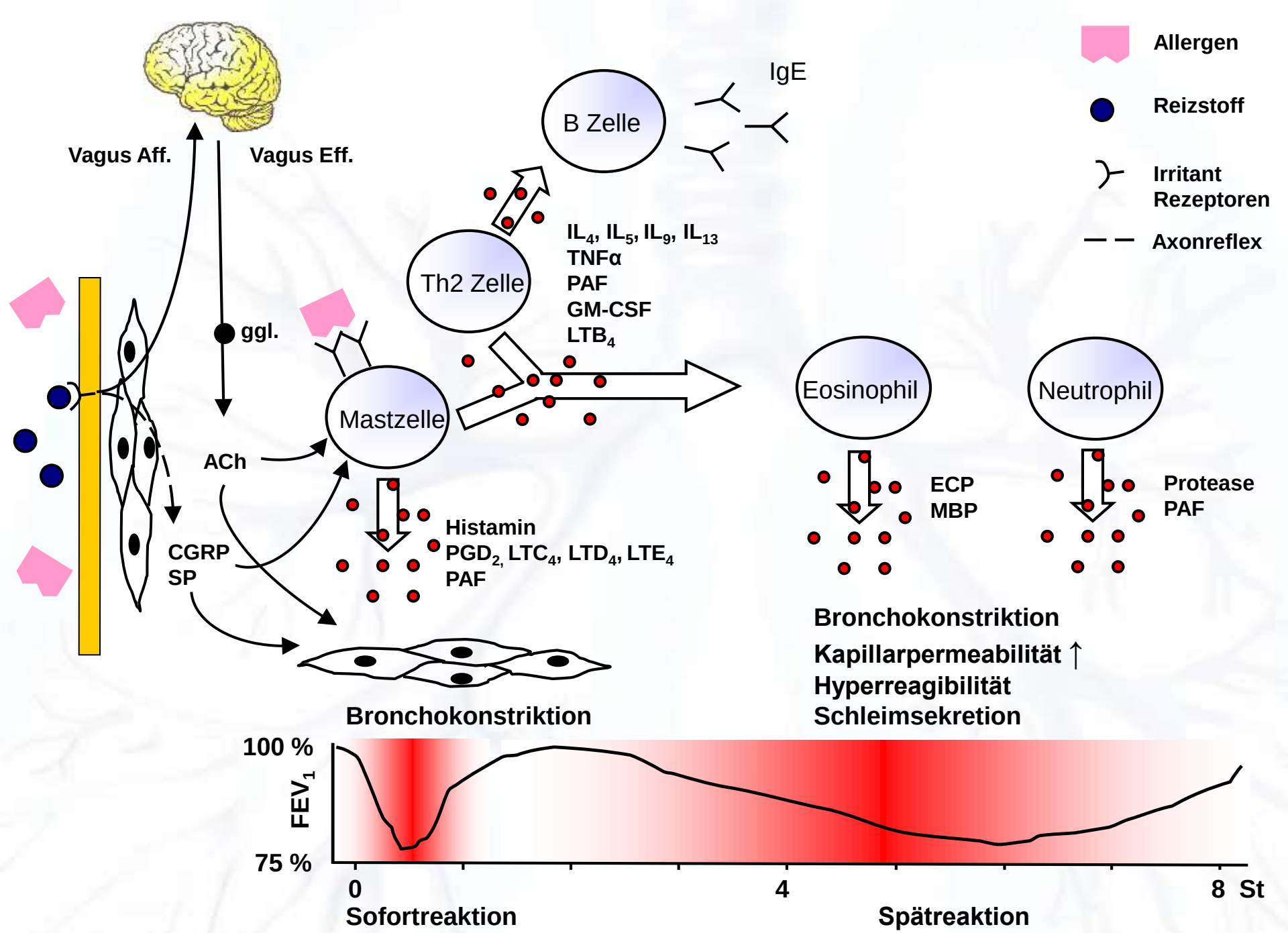
„Asthma" (άσθμα)
~ Dyspnoe

Ø Phlebotomie,
Stadt → Vorstadt

ZNS

„De morbis acutis et chronicis"
Eigenschaften von Asthma,
Behandlungsvorschläge

neuronale Faktoren,
Opium



www.semmelweis.hu/pharmacology

Klassifizierung der Antiasthmatika

pharmakologisch

Bronchodilatatoren

- β_2-AR Agonisten
- Xanthin Derivate
- mAchR Antagonisten

Entzündungshemmer

- Glucocorticoide
- Leukotrien-Antagonisten
- Monoklonale Antikörper
- Degranulationshemmer

klinisch

Bedarfsmedikation („Reliever”)

- Kurzwirkende β_2-AR Agonisten /SABA/
- Xanthin Derivate
- Kurzwirkende mAchR Antagonisten /SAMA/

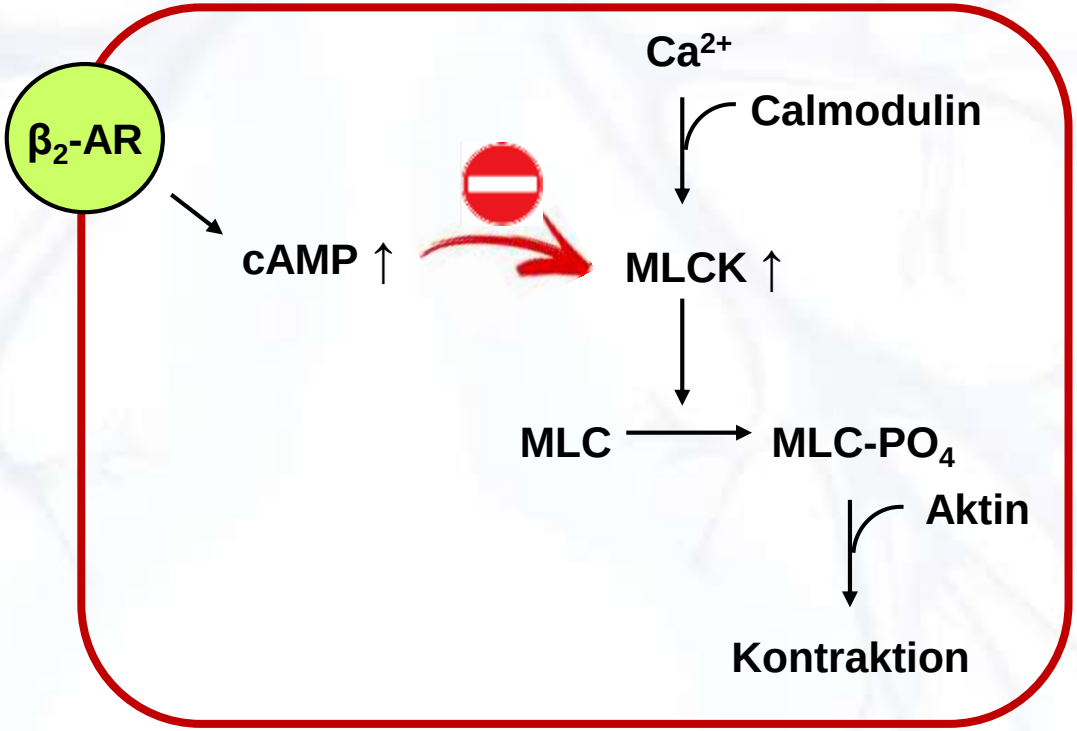
Dauermedikation („Controller”)

- Glucocorticoide
- Leukotrien-Antagonisten
- Monoklonale Antikörper
- Langwirkende β_2-AR Agonisten /LABA/
- Xanthin Derivate
- Langwirkende mAChR Ant. /LAMA/

Bronchodilatatoren 1.
β_2-AR Agonisten

Wirkungen

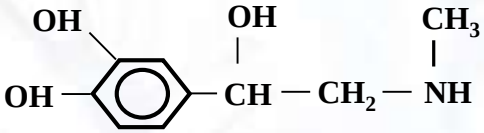
- Bronchodilatation
- Tätigkeit des Flimmerepithels ↑
- Mediatorfreisetzung ↓



❖ Nicht-selektive β_2-AR Agonisten (geringe antiasthmatische Bedeutung)

v. Chr. 200 Ephedrin (Ephedra sinica, ma huang,麻黄)

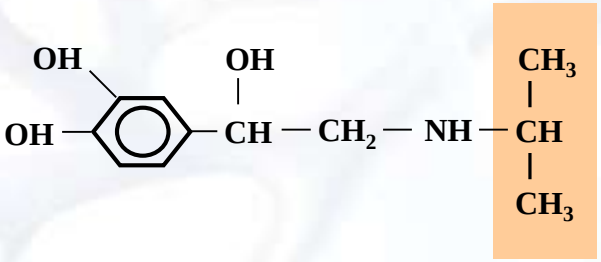
1905 Adrenalin



α_1	α_2	β_1	β_2
++	++	+++	+++

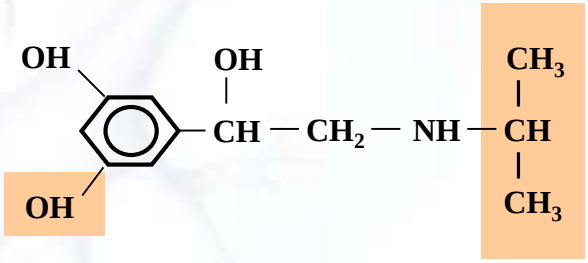
Nachteile: - Herzwirkungen
- kurze $T_{1/2}$
- oral nicht wirksam

1940s Isoprenalin (Isoproterenol)



α_1	α_2	β_1	β_2
-	-	+++	+++

1963 Orciprenalin (Metaproterenol)



α_1	α_2	β_1	β_2
-	-	+	+++

Vorteil: - bessere orale Bioverf.
Nachteil: - Herzwirkungen

❖ Kurzwirkende β_2-AR Agonisten /SABA/

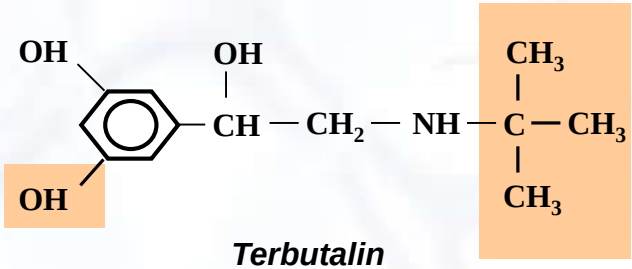
α_1	α_2	β_1	β_2
-	-	-	+++

1968 Salbutamol (Albuterol)

1969 Terbutalin

1974 Fenoterol

1999 Levosalbutamol (Levalbuterol)



Terbutalin

- Wirkungseintritt: ~ 5 Min, Maximum: ~ 30 Min, Dauer: 4-6 St

- Salbutamol auch per os, Terbutalin auch i.v. / s.c.

- Ind.: Inhalation bei Bedarf

❖ Langwirkende β_2-AR Agonisten /LABA/

Langsamer Wirkungseintritt, Dauer > 12 St

/höhere Lipofilität → Kumulation in der Membran/

Salmeterol (1988) - Partialagonist

Formoterol (1990) - schneller Wirkungseintritt

Clenbuterol
Bambuterol → → Terbutalin
} orale Anwendung

Indacaterol, Olodaterol, Vilanterol (Wirkdauer > 24 St)

Anwendung

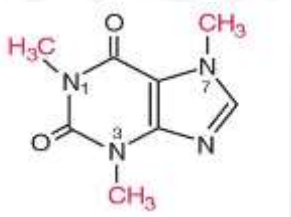
- Anfallsprophylaxe bei mittelschwerem / schwerem Asthma und COPD
- immer in Kombination mit Glucocorticoiden

Unerwünschte Wirkungen

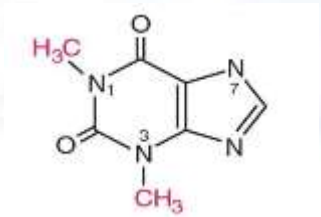
- kardiovaskuläre Störungen (Palpitation, Tachykardie, Angina)
    - direkte Herzwirkungen (β_1,β_2)
    - Vasodilatation (β_2)
    - presynaptische NA Freisetzung (β_2)
- Tremor (nach längerer Anwendung nimmt ab)
- Hypokaliämie
- metabolische Wirkungen (Hyperglykämie, Hyperlipidämie)
- arterieller $PaO_2 \downarrow$
- Appetitlosigkeit, Schlafstörungen
- Toleranz

Bronchodilatatoren 2.
Xanthin Derivate

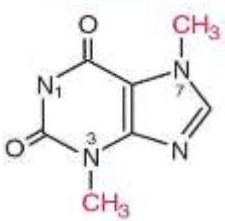
- Methylxanthine - Alkaloide (*Coffea arabica, Thea sinensis, Theobroma cacao*)



Koffein



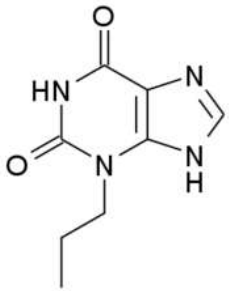
Theophyllin



Theobromin

Aminophyllin
(2xTheophyllin - Ethylenediamin)

- Enprofyllin (3-Propylxanthin)



Albrecht Kossel
1888

Wirkungen von Theophyllin

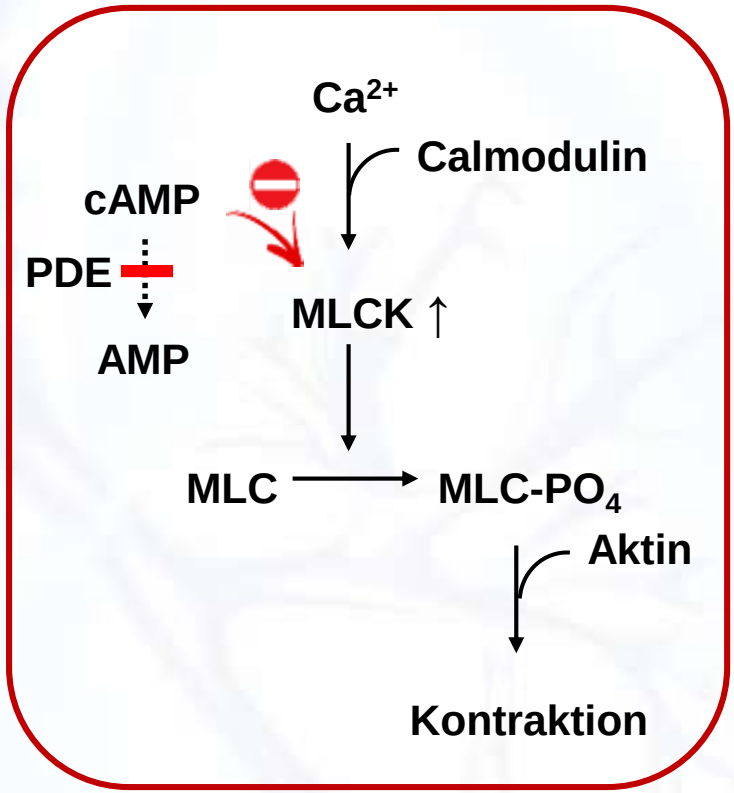
- Bronchodilatation

  - PDE ↓ → cAMP ↑
  - A_1 Rez. ↓

- Freisetzung von Entzündungsmediatoren ↓

  - PDE_4 ↓, A_1 Rez. ↓, $HDAC_2$ ↑

- Tätigkeit des Flimmerepithels ↑

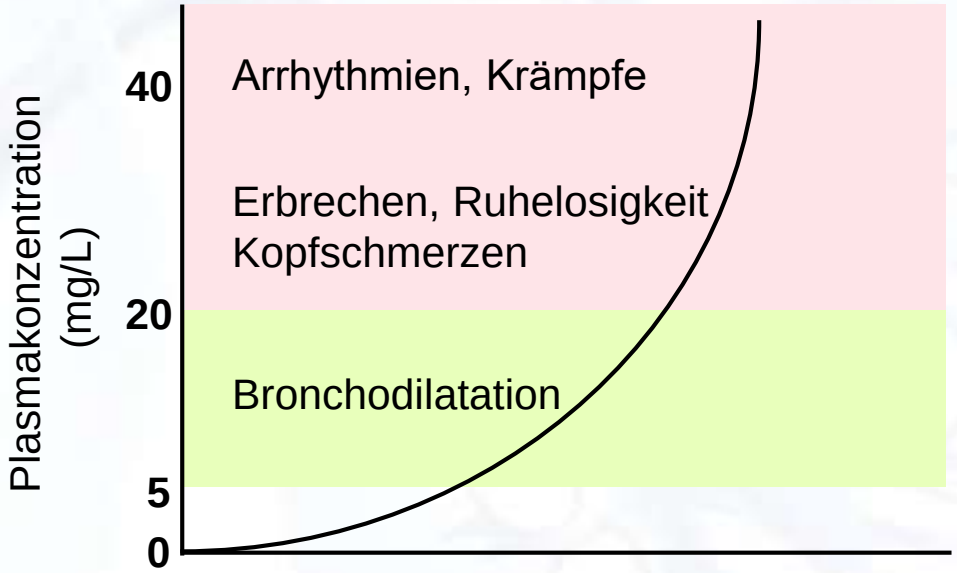


Nebenwirkungen

- ZNS ↑ → Ruhelosigkeit, Schlafstörungen, Tremor, Krämpfe
- kardiovask. Störungen
  - niedrige Dosen - geringe Blutdruck ↑ (A Rez. ↓)
  - höhere Dosen - „Inodilatoren" (CAMP ↑)
- diuretische Wirkung (GFR ↑, tubuläre Na Resorption ↓)
- GI Sekretionen ↑ (Magensäure, Verdauungsenzyme)

Pharmakokinetik

- gute orale Resorption
- hepatischer Metabolismus /CYP1A2/ (Erythromycin, Fluorchinolone !)
- Geschwindigkeit des Metabolismus und $T_{1/2}$ schwanken sehr stark
- geringe therapeutische Breite



Anwendung

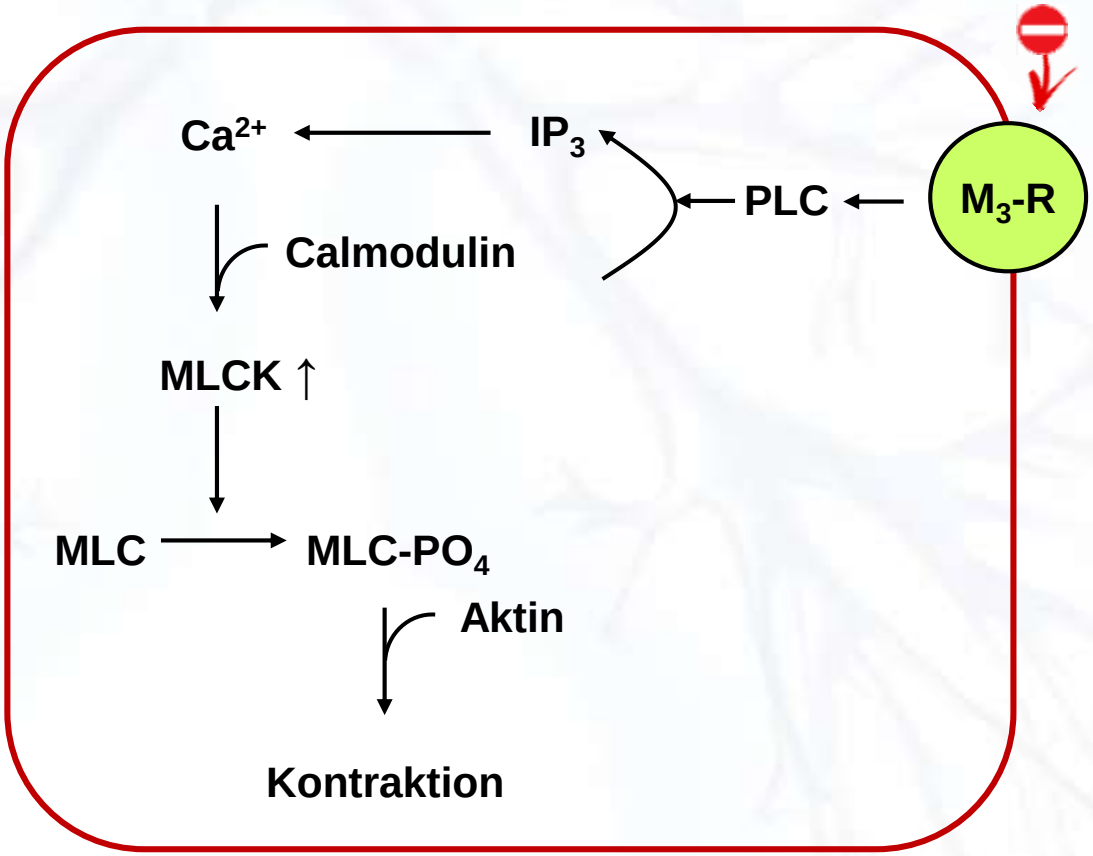
- prophylaktisch bei mittelschwerem / schwerem Asthma (oral, Retardtabletten)
- Akutbehandlung eines akuten Bronchospasmus (Aminophyllin i.v.)

Bronchodilatatoren 3.
mAChR Antagonisten

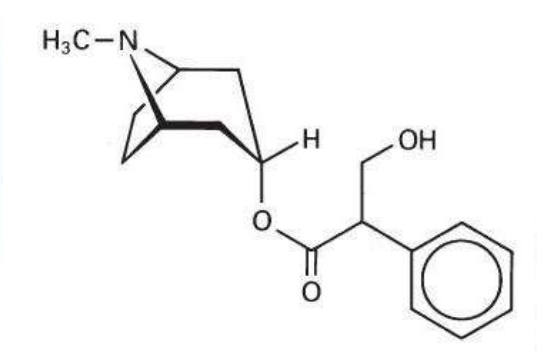
- Atropin (1859)

Wirkungen

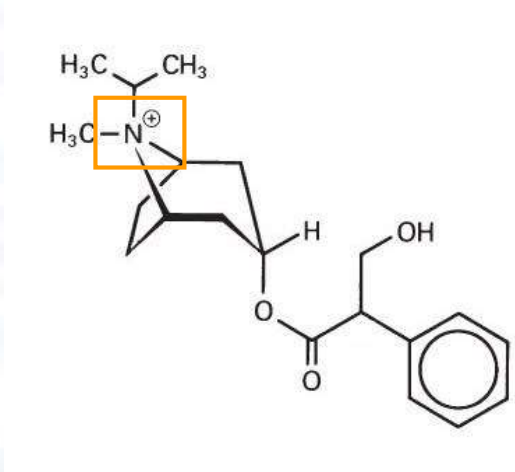
- Bronchodilatation
- Bronchial-Sekretion ↓



Datura stramonium



Atropin



Ipratropium

Ipratropium

- nicht-selektiver mAChR Antagonist
- Wirkungseintritt: < 15 Min, Dauer: 4-6 St, Inhalation 3-4mal täglich

Tiotropium, Glycopyrronium, Aclidinium, Umeclidinium

- pharmakokinetische Selektivität für M_3 Rezeptoren (langsame Dissoziation)
- längere Wirkung ($T_{1/2}$ 11 St - 6 Tage, außer Aclidinium), 1mal täglich

Unerwünschte Wirkungen

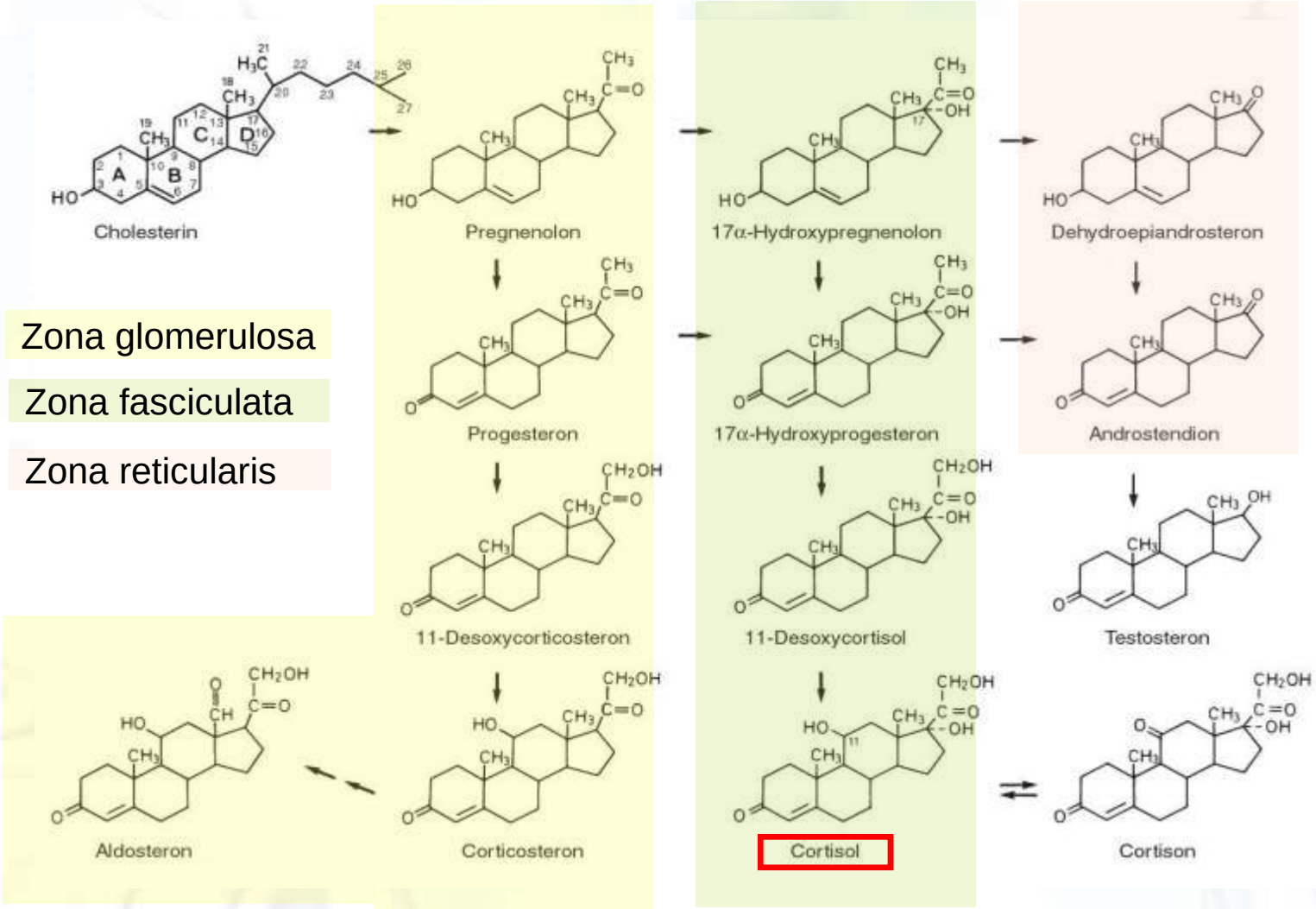
- Mundtrockenheit, Husten

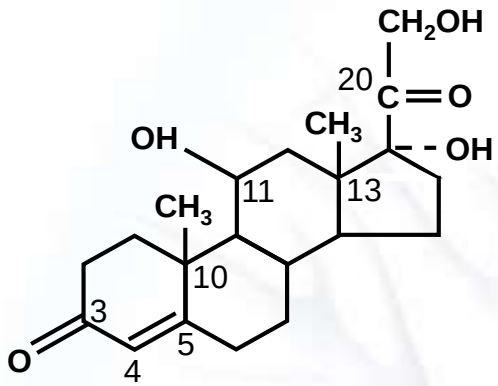
(quärtere Struktur → geringe systemische NW)

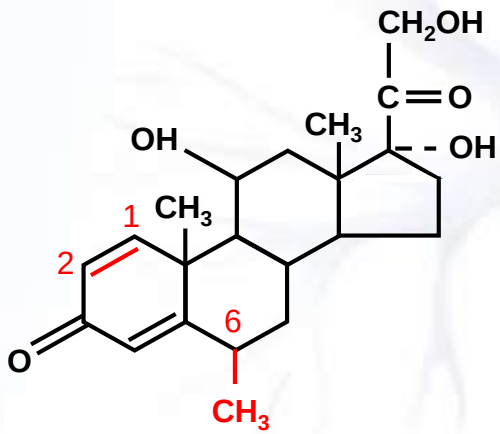
Anwendung

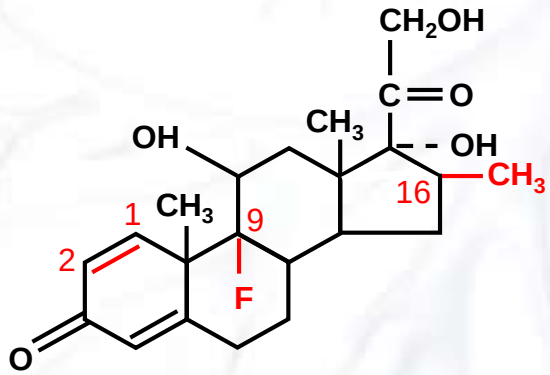
- Akutbehandlung (Ipratropium) oder Prophylaxe von Asthma und **COPD**

Entzündungshemmer 1. Glucocorticoide



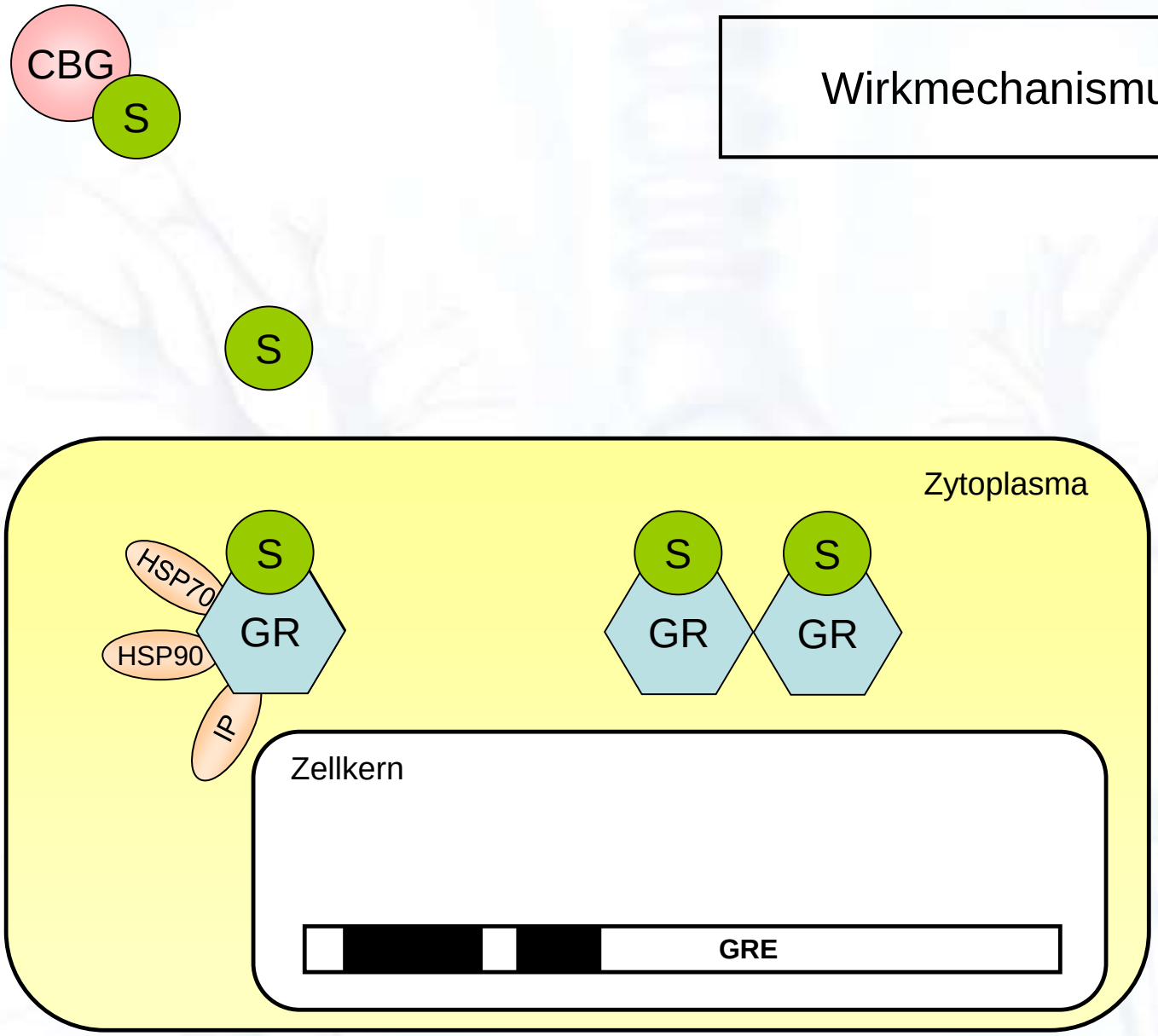






	M	G
Cortisol	1	1
Fludrocortison	125	10
Prednison	0,8	4
Prednisolon	0,8	4
Methylprednisolon	0,5	5
Triamcinolon	0	5
Dexamethason	0	25
Betamethason	0	25

Wirkmechanismus



Therapeutische Wirkungen

- entzündungshemmende / immunsuppressive Wirkung

  Vasodilatation ↓, Extravasation und Ödem ↓

  Migration der Neutrophilen ↓, Aktivität von Leukozyten und Makrophagen ↓

  Annexin-1 ↑ → COX-2 Expression ↓, PLA_2 ↓ (PG, LT ↓)

  Pro-inflammatorische Zytokine ↓ (IL-1 - IL-6, IL-8, TNF-α, GM-CSF)

  iNOS Expression ↓

  Histamin Freisetzung ↓

  IgG Produktion ↓

  Komplementkaskade↓

- bronchiale Hyperreagibilität ↓

- β_2 Rezeptor Expression ↑

Nachteile

Ø Bronchodilatation, langsame Wirkungseintritt (> 4 St) → nur prophylaktisch

relativ flache Dosis-Wirkungs-Kurve

„non-responder" Patienten (Steroid-Resistenz)

Unerwünschte Wirkungen (bei systemischer Anwendung)

- Infektionen - oropharyngeale Candidiasis
- Hyperglykämie, Diabetes
- Magengeschwür
- Cushing-Syndrom
- Osteoporose
- reduziertes Wachstum
- Muskelschwäche, verminderte Muskelmasse
- ZNS (Krämpfe, Depression, intrakranieller Druck ↑)
- GH, LH, TSH Sekretion ↓
- Glaukom, Hypokaliämie, verzögerte Wundheilung, Hautatrophie
- akute Nebenniereninsuffizienz (nach plötzlichem Absetzen)

Relative Kontraind .:

- Herzkreislauf. Krankheiten
- Magengeschwür
- Glaukom
- Diabetes
- Osteoporose
- Psychose
- Infektionen (HSV, TBC)

❖ Inhalative Glucocorticoide (ICSs)

Medikament	Anwendung	Tägliche Dosis		
		Niedrig	Mäßig	Hoch
Beclomethason dipropionat (Prodrug)	als Aerosol	200 – 500 µg	500 – 1000 µg	1000 – 2000 µg
Budesonide		200 – 400 µg	400 – 800 µg	800 – 1600 µg
Fluticasone		100 – 250 µg	250 – 500 µg	500 – 1000 µg
Ciclesonide (Prodrug)		80 – 160 µg	160 – 320 µg	320 – 1280 µg

NW der inhalativen Glucocorticoide

- bei niedrigen Dosen gering
    - oropharyngeale Candidiasis
    - Heiserkeit (Veränderung der Stimmbänder)
- bei mittleren / hohen Dosen Risiko von systemischen Nebenwirkungen

Anwendung

- prophylaktisch bei mildem - schwerem Asthma und COPD
- systemische Anwendung von Steroiden (Prednisolon p.os oder Methylprednisolon i.v.) bei schweren akuten Anfällen oder bei schwerem persistierendem Asthma - viele NW

Entzündungshemmer 2.
Leukotrien-Antagonisten

Phospholipiden
(Zellmembran)

PLA_2

Arachidonsäure

5-LOX

COX

LTB_4	Chemotaxis
LTC_4	Bronchokonstriktion Gefäßpermeabilität ↑
LTD_4	Gefäßpermeabilität ↑
LTE_4	Gefäßpermeabilität ↑

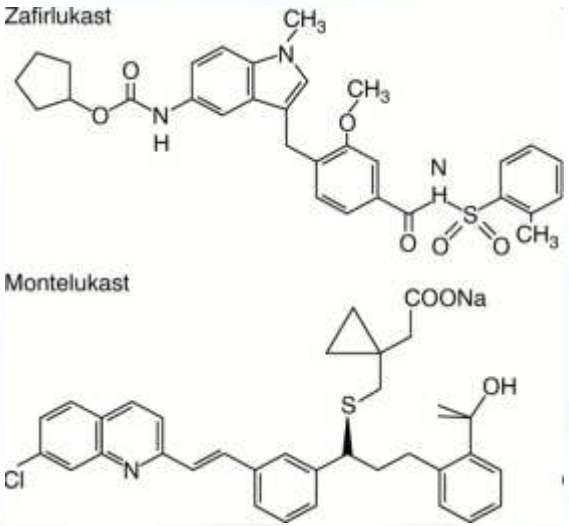
CysLT1
(G_q)

PGE_2	Vasodilatation, Hyperalgesie Fieber, Gefäßpermeabilität ↑
$PGF_{2\alpha}$	Vasokonstriktion Uteruskontraktion ↑
PGI_2	Vasodilatation Thrombocytenaggregation ↓
TXA_2	Vasokonstriktion Thrombocytenaggregation ↑

❖ $CysLT_1$ Rezeptor Antagonisten

Zafirlukast

Montelukast



Wirkungen

- Entzündung ↓ (LTC_4, LTD_4, LTE_4 ↓ → Gefäßpermeabilität und Ödeme ↓)
- Bronchodilatation (gering → nur prophylaktisch)
- Nachteil: „non-responder” Patienten

Anwendung

- Anfallsprophylaxe (orale Gabe, 1-2mal täglich)

Nebenwirkungen

- gering (Kopfschmerzen, Diarrhö), Churg-Strauss-Syndrom ?

❖ 5-Lipoxygenase-Inhibitoren

Zileuton

Wirkungen

- Entzündung ↓ (LTC_4, LTD_4, LTE_4 ↓ → Gefäßpermeabilität und Ödeme ↓)

  + Chemotaxis ↓ (LTB_4)

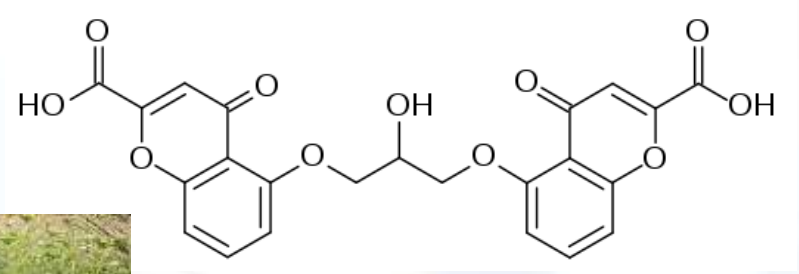
  + $CysLT_2$ Rezeptor-vermittelte Wirkungen ↓

- Bronchodilatation (gering → nur prophylaktisch)

Probleme

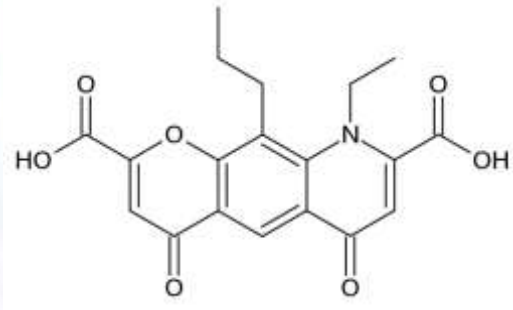
- 2,5 St $T_{1/2}$ → 4mal tägliche Gabe (oral)
- Leberschädigung (4-5 %)
- Metabolismus durch CYP1A2 (Interaktion mit Theophyllin)

Entzündungshemmer 3. Degranulationshemmer

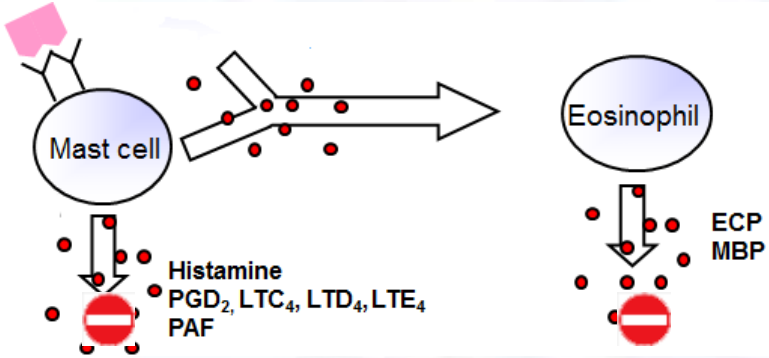


Cromolyn

A. visnaga → Khellin



Nedocromil



Wirkungen

- Entzündung ↓ (Wirkmechanismus ?)
  - Freisetzung von Mediatoren aus Mastzellen und Eosinophilen ↓
- bronchiale Hyperreagibilität ↓ (Hemmung der Reizrezeptoren)

Nebenwirkungen

- gering: lokale Reizung, Husten

Anwendung

- allergische Rhinitis, Konjunktivitis
- Anfallsprophylaxe bei mildem Asthma (schwache Wirkung, 4malige Inhalation täglich, maximale Wirkung erst nach 3-4 Wochen)

Entzündungshemmer 4.
Monoklonale Antikörper

Omalizumab

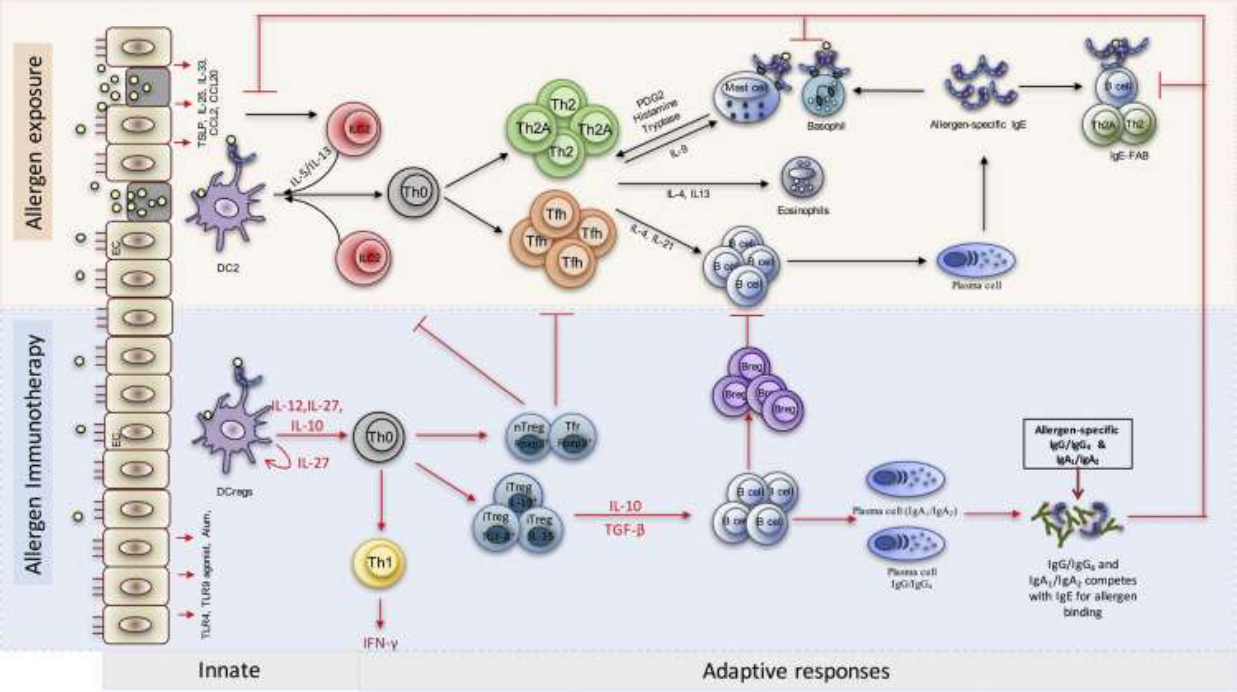
- humanisierter anti-IgE mAB
- IgE-Bindung an Mastzellen, Monozyten und Granulozyten ↓
- zur Anfallsprophylaxe bei schwerem persistierendem allergischem Asthma (wenn ICS + LABA nicht ausreichend)
- auch zur Behandlung von cronischen spontanen Urtikaria
- $T_{1/2}$ - 26 Tage, alle 2-4 Wochen s.c.
- NW: Allergie (lokale Rötung → anaphylaktische Reaktionen)

Reslizumab (i.v.), Mepolizumab, Benralizumab (s.c.)

- humanisierte anti-IL5 mABs
- zur Anfallsprophylaxe bei schwerem eosinophilem Asthma (alle 4 Wochen)
- NW: Allergie, Kopfschmerzen, Muskelschmerzen

Weitere Möglichkeiten

- H_1 Rezeptor Antagonisten (schwache Wirkung, Sedierung)
- PDE_4 Inhibitoren (Roflumilast, *Ibudilast*)
- Desensibilisierung
- Antibiotika, O_2



Journal of Allergy and Clinical Immunology, 140:6, 1485-1498, 2017

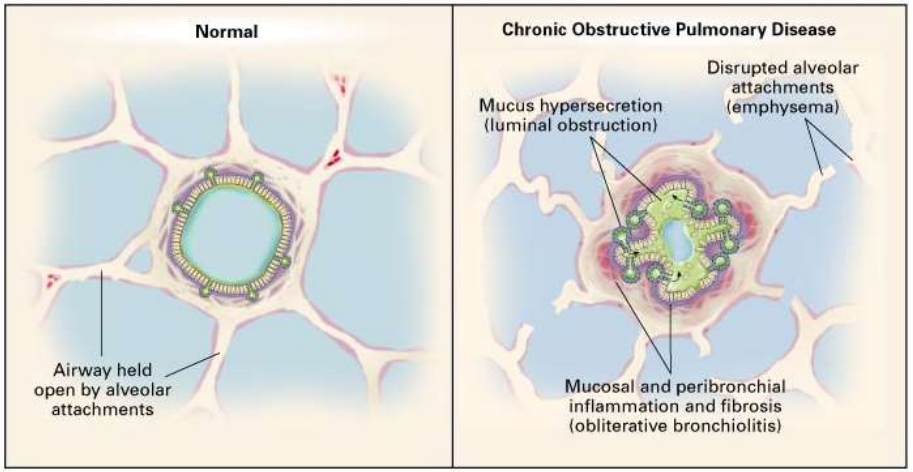
Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD)

- Komponenten der COPD:
  - chronische Bronchitis
  - Obstruktion der kleinen Atemwege
  - Emphysem, Vergrößerung der Lufträume, Zerstörung des Lungenparenchyms, Abnahme der Lungenelastizität

- häufige Exazerbationen, Symptome beeinträchtigen die Lebensqualität

- Progression der Krankheit trotz medikamentöser Therapie

- Hauptursache (80-90%): chronisches Rauchen (Raucherentwöhnung → Progression ↓)



	Asthma	**COPD**
Atopie	√	-
Alter bei Diagnose	Jedes Alter (auch Kinder)	Über 40
Rauchen	-	√
Symptome	Nicht permanent	Permanent
Obstruktion	Reversibel	Irreversibel
Hyperreaktivität	√	-
Entzündungszellen	Eosinophil	Neutrophil
Steroiden und β_2-Agonisten	wirksam	weniger wirksam
Anticholinerg Stoffe	weniger wirksam	wirksam