

Pharmakotherapie von Asthma und COPD



Zoltán Zádori

zadori.zoltan@med.semmelweis-univ.hu

2019

Schweregrade des Asthmas

	Häufigkeit der Symptome	Nächtliche Symptome	Lungenfunktion
Stufe 1. Intermittierend	max. 1 / Woche	≤ 2 / Monat	FEV ₁ oder PEF ≥ 80% PEF Variabilität < 20%
Stufe 2. Mild persistierend	min. 2 / Woche, aber nicht täglich	> 2 / Monat	FEV ₁ oder PEF ≥ 80% PEF Variabilität 20-30%
Stufe 3. Mittelschwer persistierend	täglich	> 1 / Woche	FEV ₁ oder PEF 60-80%, PEF Variabilität > 30%
Stufe 4. Schwer persistierend	anhaltend, körperliche Aktivität ↓	häufig	FEV ₁ oder PEF ≤ 60%, PEF Variabilität > 30%

FEV₁ – forciertes Ausatemvolumen in der 1. Sekunde

PEF – max. Atemstromstärke bei forcierter Ausatmung

Behandlungsstrategie des Asthmas

1. Beurteilung des Schweregrades von Asthma, Behandlung gemäß den Richtlinien

„Step-up“ (wenn nötig)



2. Schrittweise Erhöhung der Intensität der Behandlung, bis das Asthma „**kontrolliert**“ ist

„Step-down“ (wenn möglich)



3. Allmähliche Dosisreduktion von Medikamenten (wenn möglich), um die Nebenwirkungen zu verringern

Grad der Asthmakontrolle

	kontrolliert	teilweise kontrolliert (1 Kriterium innerhalb 1 Woche erfüllt)	nicht kontrolliert (≥ 3 Kriterien innerhalb 1 Woche erfüllt)
Symptome während des Tages	< 2 Tage / Woche	> 2 Tage / Woche	> 2 Tage / Woche
Einschränkungen der körperlichen Aktivität	∅	✓	✓
Nächtliche Symptome / Erwachen	∅	✓	✓
Benötigte Bedarfsmedikation	< 2 / Woche	> 2 / Woche	> 2 / Woche
Lungenfunktion (PEF und FEV ₁)	normal	< 80 %	< 80 %
Exazerbationen	∅	≥ 1 / Jahr	≥ 1 / Jahr

- regelmäßige Beurteilung der Asthmakontrolle und Anpassung der Behandlung („step-up/down“)

	Häufigkeit der Symptome	Nächtliche Symptome	Lungenfunktion
1. Stufe Intermittierend	max. 1 / Woche	≤ 2 / Monat	FEV ₁ oder PEF ≥ 80% PEF Variabilität < 20%
Mittel der Wahl		Alternativen	
inhalative kurzwirksame β ₂ -AR Agonisten		<ul style="list-style-type: none"> - inhalative kurzwirkende mAchR Antagonisten - orale kurzwirksame β₂-Agonisten 	

❖ Anwendung von Antimuskarinika

- als Zusätze zu β₂-Agonisten (z.B. Ipratropium + Fenoterol)
- wenn β₂-agonisten kontraindiziert oder nicht toleriert werden
- wenn der cholinerge Tonus erhöht ist (z.B. Nächtliches Asthma)

- COPD

Weniger wirksam als β₂-Agonisten (außer COPD)

	Häufigkeit der Symptome	Nächtliche Symptome	Lungenfunktion
Stufe 2. Mild persistierend	min. 2 / Woche, aber nicht täglich	> 2 / Monat	FEV ₁ oder PEF ≥ 80% PEF Variabilität 20-30%
Mittel der Wahl		Alternativen	
Bedarfsmedikation + niedrigdosierte inhalative Glucocorticoide		Bedarfsmedikation + Leukotrien-Antagonisten	

❖ Inhalative Glucocorticoide (inhalative Kortikosteroide, ICS)

- Dauermedikamente ab 2. Stufe
- niedrige Dosen
(Bec.: 200-500 µg, Bud.: 200-400 µg, Flu.: 100-250 µg, Cic.: 80-160 µg)
- geringe Nebenwirkungen, hauptsächlich lokal (oropharyngeale Candidiasis, Heiserkeit)
- normalerweise morgens verabreicht (weniger Einfluss auf die HPA-Achse)
- wenn die Kontrolle ausreichend ist → Dosisreduktion (auf die minimal notwendige Dosis)
- das Absetzen der Therapie führt in der Regel innerhalb weniger Wochen zum Kontrollverlust
- intermittierende vs kontinuierliche Verabreichung
- „non-responders“ (verschiedene Asthma-Phenotypen?)

❖ Leukotrien-Antagonisten

- Alternativen zu inhalativen Steroiden
(weniger wirksam → Medikamente wechseln kann zum Kontrollverlust führen)
- Indikation:
 - wenn der Patient die Verwendung von Steroiden ablehnt („Steroidphobie“)
 - wenn Steroide nicht gut vertragen werden (z. B. Heiserkeit)
- orale Anwendung (Kinder)
 - Montelukast 1x täglich, Zafirlukast 2x täglich
 - einige Patienten sind „Non-Responder“
 - Zileuton – Überwachung der Leberfunktion

	Häufigkeit der Symptome	Nächtliche Symptome	Lungenfunktion
Stufe 3. Mittelschwer persistierend	täglich	> 1 / Woche	FEV ₁ oder PEF 60-80%, PEF Variabilität > 30%
Mittel der Wahl		Alternativen	
Bedarfsmedikation + niedrigdosiertes ICS + inhalative langwirksame β_2 - AR Agonisten		Bedarfsmedikation + - niedrigdosiertes ICS + LT-Antagonist - niedrigdosiertes ICS + Theophyllin (Retard) - mitteldosiertes ICS	

❖ Langwirksame β_2 -AR-Agonisten /LABA/

- einmal (abends) oder zweimal täglich (morgens und abends, halbe Dosis)
- langsamerer Wirkungseintritt (am schnellsten: Formoterol), Wirkdauer > 12 h
- in Kombination mit Entzündungshemmern (Ø Monotherapie)
- orale Wirkstoffe (Clenbuterol, Bambuterol, Procaterol) → mehr Nebenwirkungen
- synergistischer Effekt: niedrigdosiertes ICS + LABA > hochdosiertes ICS
- Nachteil: erhöhtes Todesrisiko durch Asthmaanfall („black box“ warning), aber wahrscheinlich nur bei Monotherapie

The New England Journal of Medicine

© Copyright, 1997, by the Massachusetts Medical Society

VOLUME 337

NOVEMBER 13, 1997

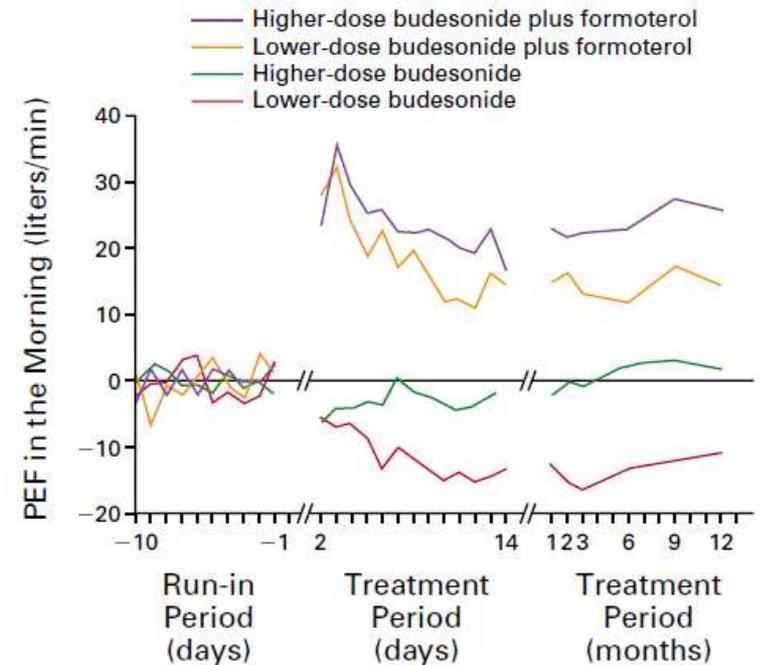
NUMBER 20



EFFECT OF INHALED FORMOTEROL AND BUDESONIDE ON EXACERBATIONS OF ASTHMA

ROMAIN A. PAUWELS, M.D., CLAES-GÖRAN LÖFDAHL, M.D., DIRKJE S. POSTMA, M.D., ANNE E. TATTERSFIELD, M.D.,
PAUL O'BYRNE, M.B., PETER J. BARNES, D.M., AND ANDERS ULLMAN, M.D.,
FOR THE FORMOTEROL AND CORTICOSTEROIDS ESTABLISHING THERAPY (FACET) INTERNATIONAL STUDY GROUP*

- 852 Patienten mit Steroid behandelt
- 4-wöchigen Einlaufzeit mit 2 x 800 µg Budesonid, gefolgt von einer 1-jährigen Behandlungsperiode mit:
 - 2 x 100 µg Budesonid + Placebo
 - 2 x 100 µg Budesonid + 12 µg Formoterol
 - 2 x 400 µg Budesonid + Placebo
 - 2 x 400 µg Budesonid + 12 µg Formoterol
- + Terbutalin nach Bedarf



	Häufigkeit der Symptome	Nächtliche Symptome	Lungenfunktion
Stufe 4. Schwer persistierend	anhaltend, körperliche Aktivität ↓	häufig	FEV ₁ oder PEF ≤ 60%, PEF Variabilität > 30%

Mittel der Wahl	Alternativen
Bedarfsmedikation + mittlere/hohe ICS-Dosis + LABA	Bedarfsmedikation + - mittlere/hohe ICS-Dosis + LT-Antagonist - mittlere/hohe ICS-Dosis + Theophyllin + ggf. weitere entzündungshemmende Mittel oder orale Steroide (Stufe 5.)

	Niedrige Dosis	Mittlere Dosis	Hohe Dosis
Beclomethason	200 – 500 µg	500 – 1000 µg	1000 – 2000 µg
Budesonid	200 – 400 µg	400 – 800 µg	800 – 1600 µg
Fluticason	100 – 250 µg	250 – 500 µg	500 – 1000 µg
Ciclesonid	80 – 160 µg	160 – 320 µg	320 – 1280 µg

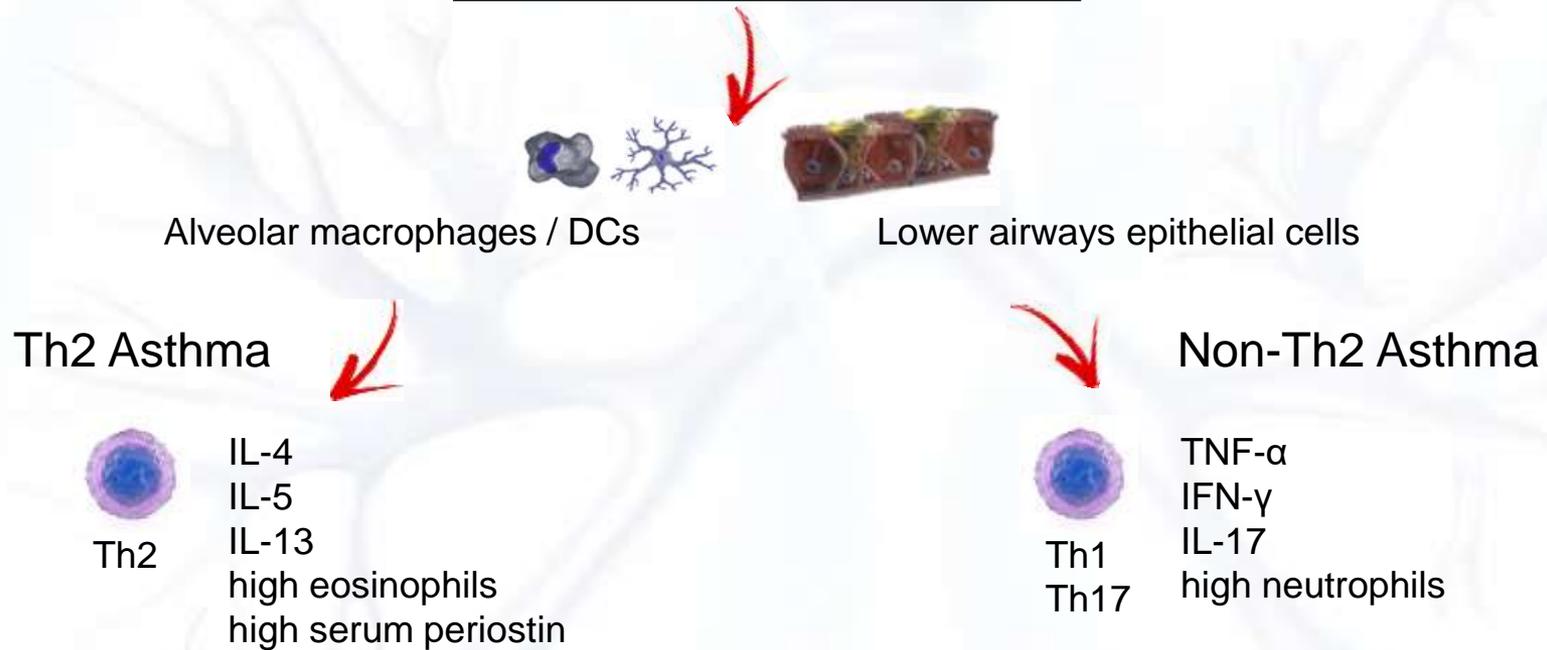
❖ Systemische Glucocorticoide

Prednisolon, Methylprednisolon

- bei schwerem anhaltendem Asthma
 - 4-6 mg MP per oral täglich oder jeden 2. Tag
 - 1 mg/kg MP für 5-10 Tage per oral bei akuter Exazerbation (dann schrittweise Dosisreduktion)
- bei schweren akuten Anfällen 3 x 40 mg MP i.v.
- kurze Anwendung, um sofortige Kontrolle zu erlangen, dann Beginn der Langzeitbehandlung
- mehr Nebenwirkungen
- Mechanismus der akuten Wirkung ?
 - Anzahl der β_2 -Rezeptoren (in vitro) \uparrow und Aktivität der Mastzellen (in vivo) \downarrow innerhalb von 2 h
 - ICS reduzieren die Durchblutung der Atemwege innerhalb von 30 Minuten (Ödem \downarrow ?)

Different asthma phenotypes

Allergens, viruses, air pollution



Good clinical response to:

- ICS
- anti-IL-5 mABs (mepolizumab, reslizumab, benralizumab)
- anti-IL-13 mABs (lebrikizumab, tralokinumab)

No response to:

- anti-IL-1 β , anti-IL-4, anti-IL-17, anti-TNF- α

Good clinical response to:

- anti-CXCL2

No response to:

- anti-IL-1 β , anti-IL-8, anti-TNF- α

Pharmakotherapie von COPD I. – Einschätzung des Schweregrades

Patienten- kategorie	Eigenschaften	Lungenfunktion	Exazerb. / Jahr	CAT score	MMRC score
A	niedriges Exazerbationsrisiko, weniger Symptome	$FEV_1 \geq 50 \%$	≤ 1	< 10	0-1
B	niedriges Exazerbationsrisiko, vermehrte Symptome	$FEV_1 \geq 50 \%$	≤ 1	≥ 10	≥ 2
C	hohes Exazerbationsrisiko, weniger Symptome	$FEV_1 < 50 \%$	≥ 2	< 10	0-1
D	hohes Exazerbationsrisiko, vermehrte Symptome	$FEV_1 < 50 \%$	≥ 2	≥ 10	≥ 2

CAT: COPD Assessment Test

MMRC: Modified Medical Research Council Dyspnea Scale

Pharmakotherapie von COPD II.

Patienten- kategorie	Erste Wahl	Zweite Wahl	Alternativen
A	SAMA / SABA	LAMA / LABA / SABA und SAMA	Theophyllin
B	LAMA / LABA	LAMA und LABA	SABA und/oder SAMA / Theophyllin
C	ICS + LABA / ICS + LAMA	LAMA und LABA / LAMA und PDE ₄ Inhibitor / LABA und PDE ₄ Inhibitor	SABA und/oder SAMA / Theophyllin
D	ICS + LABA und/oder LAMA	ICS + LABA und LAMA / ICS + LABA + PDE ₄ Inhibitor / LAMA und LABA / LAMA und PDE ₄ Inhibitor	Carbocystein SABA und/oder SAMA Theophyllin