

# Bronchodilatatoretherapie bei COPD

Indikationen, Medikamentenauswahl, Prognose

**COPD ist verhütbar. Aber ist diese schwere Erkrankung auch behandelbar? Schliesslich ist sie definiert durch eine irreversible Obstruktion. Haben bronchodilatierende Medikamente überhaupt einen Platz in der Therapie der COPD, oder gibt man sie einfach mangels Alternativen und aus dem Zwang heraus, bei symptomatischen COPD-Patienten, die unter Anstrengungsdyspnoe häufig schrecklich zu leiden haben, doch etwas machen zu müssen?**

---

ANDREAS PAKY

---

COPD ist eine Erkrankung, deren funktionell wichtigstes Kriterium eine irreversible Obstruktion beinhaltet. Morphologisch entspricht diese Irreversibilität erstens einem mit Zerstörung und Lumeneinengung einhergehenden Umbau in den kleinen Bronchien (chronisch obstruktive Bronchitis) und zweitens einer Zerstörung der Alveolen (Lungenemphysem). Bei der COPD koexistieren meistens beide Prozesse.

## Wirkmechanismen von bronchodilatierenden Medikamenten bei COPD

Bronchodilatoren sind beim Asthma neben topischen Steroiden nach wie vor die wirksamsten Medikamente. Sie erfreuen sich trotz kritischer Stimmen (siehe unten «Kontroversen») grosser Beliebtheit vor allem deshalb, weil sie via direkte Einwirkung auf die Rezeptoren der Bronchialmuskulatur zur akuten Bronchodilatation und damit Abnahme der Dyspnoe führen. Funktionell äussert sich dies in einer signifikanten Zunahme des FEV<sub>1</sub>. Dass Bronchodilanzien auch bei COPD wirken, ist auf den ersten Blick nicht nachvollziehbar. Das FEV<sub>1</sub> bei COPD wird zwar manchmal, aber bei weitem nicht immer verbessert, weil

COPD ja durch eine irreversible Obstruktion charakterisiert ist. Trotzdem geben die meisten Patienten eine Abnahme der Dyspnoe an. Hier lohnt ein kurzer Blick in die Pathophysiologie der Atemarbeit. Man kann vereinfacht sagen: Je grösser die Atemarbeit für ein definiertes Atemzugvolumen ist, umso eher entsteht Dyspnoe. Bei der COPD, vor allem bei den schweren Formen, sehen wir meistens eine massive Überblähung. Bedingt durch die Zerstörung der elastischen Fasern im Bereich der Alveolen, kommt es zur Zunahme der funktionellen Reservekazität (FRC: Volumen, das am Ende einer normalen Expiration in den Lungen verbleibt), und die Atemruhelage verschiebt sich nach oben. Zur Dehnung des Brustkorbs muss für das gleiche Atemzugvolumen ein wesentlich grösserer Druck aufgebracht werden. Die Atemarbeit steigt an. Die *Abbildung 1* veranschaulicht dies in vereinfachter Form.

Das obige Verhalten der Lungenvolumina bei COPD kann man mit dem Begriff der statischen Überblähung umschreiben. Muss nun ein COPD-Patient körperlich arbeiten, so kommt es zusätzlich zur sogenannten dynamischen Überblähung. Mit jedem Atemzug geht mehr Luft in die Lungen als aus ihnen hinaus. Mit zunehmender Wattzahl verschiebt sich die Atemmittellage in Richtung der totalen Lungenskapazität, und im Teufelskreis der ansteigenden Atemarbeit tritt limitierende Dyspnoe auf (1). Die Wirksamkeit von Bronchodilanzien bei COPD beruht auf der Tatsache, dass sie die Atemmittellage wieder nach unten respektive in den steileren Anteil der Volumen-Druck-Kurve verschieben. Sie wirken im eigentlichen Sinne entblähend.

Messen lässt sich die Überblähung indirekt mit der sogenannten inspiratorischen Kapazität (IC), dem Volumen zwischen Atemruhelage und maximaler Inspiration. Je kleiner die IC ist, umso grösser das Ausmass der Überblähung. Bronchodilanzien führen zu einer Zunahme der IC und häufig auch der relativen Vitalkapazität (*Abbildung 2*).

## Wann welche bronchodilatierenden Medikamente?

*Tabelle 1* zeigt die Behandlungsoptionen in den verschiedenen COPD-Stadien. Es ist richtig, bei jeder symptomatischen COPD Bronchodilatoren zu verordnen. Es ist aber falsch, einen symptomlosen COPD-Patienten (keine Dyspnoe, keine Exazerbationen) pharmakologisch zu behandeln. Es konnte nämlich bis anhin nicht gezeigt werden, dass, mit Ausnahme der Heimsauerstofftherapie, pharmakologische Interventionen bei COPD die Prognose respektive das Überleben verbessern können.

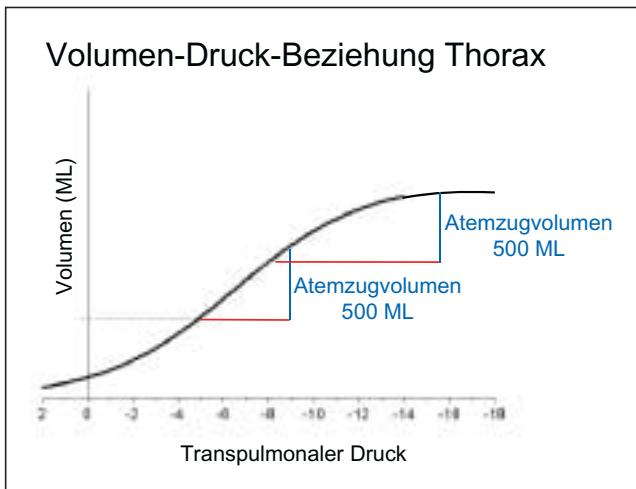


Abbildung 1: Bei COPD verschiebt sich die Atemmittellage nach oben. Die Luftmenge am Ende der ruhigen Expiration (FRC) vergrößert sich, das inspiratorische Reservevolumen nimmt ab, da sich der Thorax nicht endlos dehnen lässt. Die Atemarbeit (das Produkt  $P \times V$ ) nimmt zu.

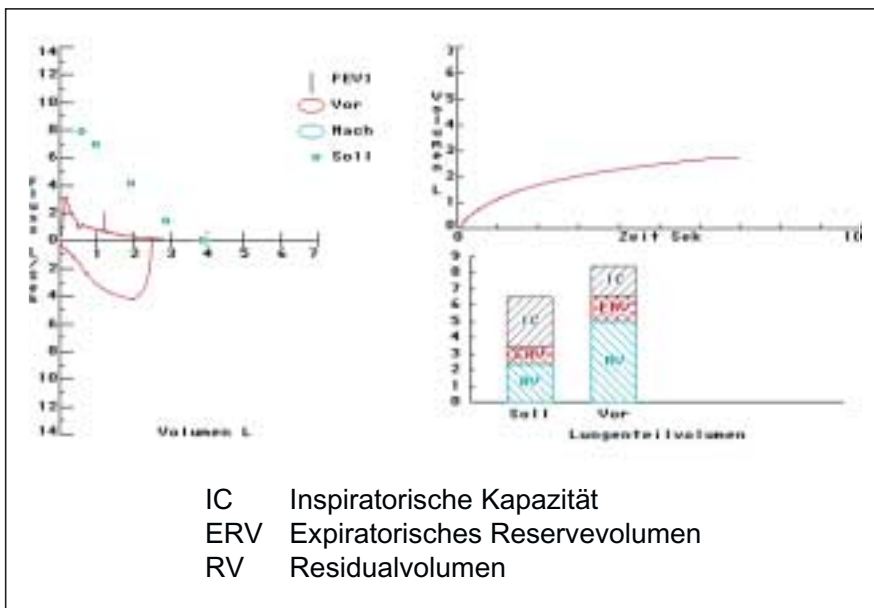


Abbildung 2: Bei COPD nimmt die inspiratorische Kapazität (IC) ab. Dies ist bedingt durch die Zunahme des funktionellen Reservevolumens (RV + ERV). Die Überblähung führt meistens auch zur Abnahme der relaxierten Vitalkapazität (ERV + IC).

### Übersicht der heutigen bronchodilatierenden Medikamente

Drei Arten von Bronchodilatoren werden klinisch angewandt: Betaagonisten (Abbildung 3), anticholinerge Medikamente und Methylxanthine. Sie wirken molekular alle unterschiedlich. Funktionell aber sind sie in der Wirkung identisch: Relaxation der Bronchialmuskulatur, verbesserte Lungenentleerung und Abnahme der statischen und dynamischen Überblähung (bei körperlicher Anstrengung; siehe oben).

#### Kurz wirksame Beta-2-Stimulatoren (Sympathomimetika, Betaadrenergika)

Die Einführung der beta-2-selektiven Sympathomimetika vor über 40 Jahren war eine Revolution (2). Die heute angewandten

Präparate (Tabelle 2) haben eine Wirkungsdauer von zirka vier Stunden. Kurz wirksame Bronchodilanzien gehören auch heute noch zu den beliebtesten Medikamenten. Ihre Popularität verdanken sie in allererster Linie dem Umstand, dass sie ein ausgezeichnetes Wirkungs-Nebenwirkungs-Profil besitzen und dass sie ihre Wirkung unmittelbar entfalten («Aha-Effekt»). Die verschiedenen kurz wirksamen Beta-2-Stimulatoren unterscheiden sich voneinander nicht wesentlich. Terbutalin führt häufiger zu unangenehmen adrenergen Nebenwirkungen wie Tremor, Herzklopfen oder innerer Unruhe.

#### Lang wirksame Beta-2-Stimulatoren

Die in den Neunzigerjahren eingeführten lang wirksamen Beta-2-Stimulatoren revolutionierten zusammen mit topischen Steroiden die Asthmatherapie. Da sie nur zweimal pro Tag inhaliert werden müssen und da sie potent, rasch und anhaltend wirken, erfreuen sie sich zunehmender Beliebtheit auch in der Therapie der COPD. Ihre Wirkdauer beträgt zwölf und mehr Stunden (Tabelle 2). Formoterol und Salmeterol unterscheiden sich nicht wesentlich voneinander. Formoterol hat einen rascheren Wirkungseintritt und ist mit etwas mehr adrenergen Nebenwirkungen behaftet als das «mildere» Salmeterol.

#### Anticholinergika

Parasympatholytika (Atropinderivate, Abbildung 4) haben eine gute bronchospasmolytische Wirkung. Es wird das inhalativ wirksame Ipratropiumbromid (Atrovent®) verwendet, das keine systemische anticholinerge Nebenwirkung entfaltet. Ipratropiumbromid wird vor allem bei COPD und in Kombination mit einem Betaadrenergikum im Asthmaanfall verwendet. Kombination von Ipratropiumbromid mit Fenoterol: Berodual-N®. Neu im Handel ist das lang wirksame Anticholinergikum Tiotropium (Spiriva®), das nur einmal täglich

inhaliert werden muss. In der angegebenen Dosierung sind die im Handel befindlichen Anticholinergika weitgehend nebenwirkungsfrei (Tabelle 3).

#### Kombination eines lang wirksamen Beta-2-Stimulators mit Tiotropium

Über diese Kombinationsmöglichkeit gibt es noch relativ wenig Daten (3). Der Ansatz ist aber in jedem Fall interessant, indem durch die Kombination eventuell eine maximale und anhaltende Bronchodilatation resultiert, wie diese aufgrund der auf Sicherheit bedachten Dosierungsrichtlinien der Einzelkomponenten nicht in jedem Fall erreicht werden kann. Es ist denkbar, dass in Zukunft Kombinationspräparate angeboten werden.

Tabelle 1: **Bronchodilatierende Medikamente kommen in jedem Stadium der (symptomatischen) COPD in Betracht**

Stadium	Charakteristik	Behandlung	
Alle	FEV <sub>1</sub> /FVC < 70%	Vermeide Risikofaktoren	Grippe- und Pneumokokkenimpfung
I: Leicht	FEV <sub>1</sub> ≥ 80%	kurz wirksame Bronchodilatoren (KBD) bei Bedarf	
II: Mittelschwer	50% ≤ FEV <sub>1</sub> < 80%	lang wirksame Bronchodilatoren in fixer Dosierung; KBD bei Bedarf	
III: Schwer	30% ≤ FEV <sub>1</sub> < 50%	lang wirksame Bronchodilatoren in fixer Dosierung; KBD bei Bedarf; evtl. orale Theophylline	bei reversibler Komponente und/oder Exazerbationen topische Steroide
IV: Sehr schwer	FEV <sub>1</sub> < 30 % oder FEV <sub>1</sub> < 50% und respiratorische Insuffizienz (pO <sub>2</sub> < 8 kPa und/oder PCO <sub>2</sub> > 6,7 kPa)	lang wirksame Bronchodilatoren in fixer Dosierung; KPD bei Bedarf; evtl. orale Theophylline	topische Steroide

Tabelle 2: **Heute angewandte kurz und lang wirksame Beta-2-Mimetika**

Substanz	Markenname	Form	Dosis	Dosierung	adrenerge NW
Salbutamol	Ventolin®	DA	100 µg/Hub	4(-6) x 2 Hübe	
		IL	5 mg/ml	4(-6) x 5-10 Trpf.	
	Ventodisk®	Diskhaler®	200/400 µg	3-4 x 200/400 µg	+
Fenoterol	Berotec®	DA	200 µg/Hub	4(-6) x 1-2 Hübe	
		IL	5 mg/ml	4(-6) x 4 Trpf.	
	Inhaletten®	Pulver	200 µg	3 x 1	++
Terbutalin	Bricanyl®	DA	250 µg/Hub	4(-6) x 2 Hübe	
		IL	10 mg/ml	4(-6) x 4 Trpf.	
		Turbuhaler®	0,5 mg	4(-6) x 0,5 mg	++
Salmeterol*	Serevent®	DA	25 µg	2 x 1-2 Hübe	
		Diskhaler®	50 µg	2 x 1 Hub	
		Diskus®	50 µg	2 x 1 Hub	(+)
Formoterol*	Foradil®	DA	12 µg	2 x 1-2 Hübe	
		Pulver/Certih	12/10 µg	2 x 1 Hub	
	Oxis®12	Turbuhaler®	12 µg	2 x 1-2 Hübe	++

\* = lang wirksam; IL: Inhalationslösung; DA: Dosieraerosol

che Bronchodilatoren. Die therapeutische Bandbreite ist klein und die Pharmakokinetik komplex. Die «slow release»-Medikamente (z. B. Unifyl Continus®, Theolair SR®) haben diese Probleme etwas entschärfen können. Sie führen zu etwas stabileren Plasmaspiegeln. Sicherheitshalber müssen diese periodisch überwacht werden (Zielwert 8-14 µg/dl). Theophylline kommen dann in Betracht, wenn COPD-Patienten (meistens Stadium III-IV) trotz ausgeschöpfter Inhalationstherapie (inkl. topischer Steroide) über limitierende Dyspnoe klagen.

**Kontroversen zum (übermäßigen?) Gebrauch von Beta-2-Stimulatoren**

In den Sechzigerjahren erschienen erste Arbeiten, die im Zusammenhang mit dem Gebrauch kurz wirksamer Beta-2-Stimulatoren eine erhöhte Asthmamortalität beschrieben. Später wurde in Assoziation mit

**Theophylline**

Gerade in letzter Zeit sind die Theophylline wieder etwas mehr im Brennpunkt, da ihnen bei COPD eine antientzündliche Wirkung via Erhöhung der im Zellkern enthaltenen Histon-Deacetylase 2 (HDAC2 verhindert die Aktivierung von Entzündungsgenen) zugeschrieben wird (4). Grundsätzlich sind Theophylline (ausserhalb von Exazerbationen) relativ schwa-

Fenoterol (Berotec®) in Neuseeland eine dramatische Zunahme der Asthmasterblichkeit beschrieben. Weitere ähnliche Studien folgten. Es handelte sich durchwegs um Fall-Kontroll-Studien, und eine wirkliche Kausalität zwischen Beta-2-Stimulatoren und Asthmamortalität konnte naturgemäss nie bewiesen werden (5-7). Heute ist ziemlich klar, dass der übermäßige Gebrauch von Beta-2-Stimulatoren einen Marker für ein ungenügend

Tabelle 3: **Heute angewandte Anticholinergika**

Substanz	Präparat	Form	Dosis	Dosierung
Ipratropiumbromid	Atrovent®	DA	20 µg/Hub	3-4 × 2 Hübe
		IL	0,25 mg/ml	4-6 × 10-20 Trpf.
Fenoterol und Ipratropiumbromid	Berodual-N®	DA	50/21 µg	3 × 1-2 Hübe
		IL	500 µg / 261 µg/ml	0,2-0,5 ml 4-6 × 4-10 Trpf.
Tiotropium*	Spiriva®	Pulver	10 µg	1 × pro Tag

\* = lang wirksam

Lang wirksame Beta-2-Stimulatoren gelten im Allgemeinen als sicher. Auch sie werden in letzter Zeit aber kritisch hinterfragt, indem Arbeiten in einer kleinen Subgruppe von Patienten eine Verschlechterung der Asthmakontrolle und eine Zunahme der Mortalität beim Gebrauch von Salmeterol (Serevent®) aufzeigten (8). Kausal spielen hier möglicherweise genetische Polymorphismen des Beta-2-Rezeptors eine Rolle.

**Zusammenfassung**

Bronchodilatoren bilden nach wie vor einen Eckstein in der pharmako-

logischen Therapie der COPD. Sie werden für symptomatische COPD-Patienten aller Stadien empfohlen. Viele Jahre konzentrierte man sich in Studien nur auf das (unphysiologische) FEV<sub>1</sub>, weshalb den Bronchodilanzien bei COPD oft Wirkungslosigkeit attestiert wurde. Heute erkennt man, dass Bronchodilatoren vor allem bei schweren COPD-Formen nicht so sehr das FEV<sub>1</sub>, sondern vielmehr die statischen Lungenvolumina beeinflussen. Bronchodilanzien führen zu einer Abnahme der inspiratorischen Kapazität, was einer Entblähung und damit einer Reduktion der Atemarbeit gleichkommt. In Analogie zur Emphysemchirurgie (Lung Volume Reduction Surgery, LVRS) kann man von einer pharmakologisch induzierten Lungenvolumen-Reduktion sprechen. ■

*Dr. med. Andreas Paky  
FMH Pneumologie, Innere Medizin  
Museumsstrasse 33, 9000 St. Gallen  
E-Mail: apaky@bluewin.ch*

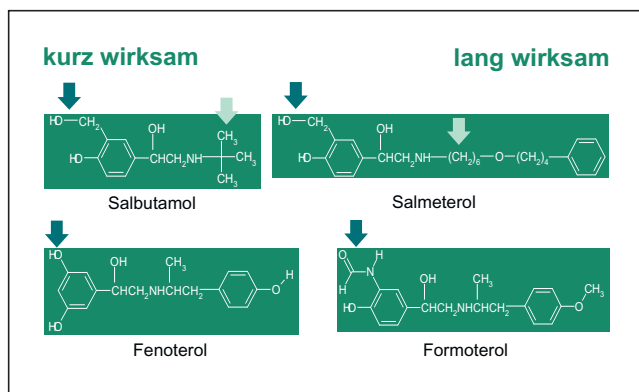


Abbildung 3: Kurz und lang wirksame Betaadrenergika bei COPD. Alle kurz wirksamen Beta-2-Stimulatoren sehen molekular ähnlich aus und binden mit einer OH-Gruppe am Aromatring (hellgrüner Pfeil links oben) an den Beta-2-Rezeptor. Die Verlängerung der Wirkung beruht auf einer chemischen Modifikation der Seitenkette (dunkelgrüner Pfeil rechts).

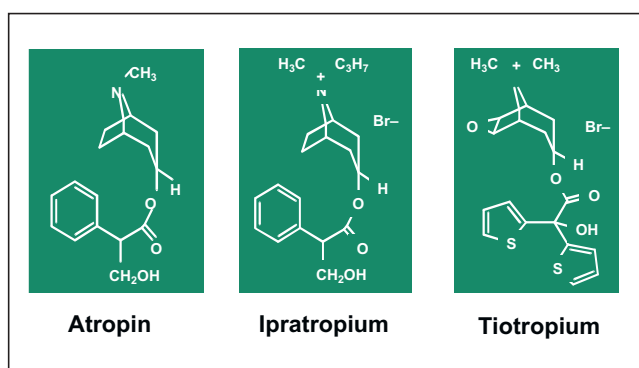


Abbildung 4: Anticholinergika bei COPD

kontrolliertes Asthma oder eine suboptimal therapierte COPD darstellt, dass er zudem Ausdruck einer falschen Diagnose sein kann und immer ernst genommen werden muss.

Literatur:

1. Proceedings of ATS 2006; Vol 3/3: 234-38.
2. Inhaled beta-2-Agonists in the Treatment of Asthma. Editorial N Engl J Med 1996; 335: 886-888.
3. An Noord I.A., Aumann J.L., Janssens E. et al.: Effects of tiotropium with and without formoterol on airflow obstruction and resting hyperinflation in patients with COPD. Chest 2006; 129 (3): 509-517.
4. Kazuhiro I. et al.: Decreased Histone Deacetylase Activity in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. N Engl J Med 2006; 352: 1967-1976.
5. Speizer F.E., Doll R., Heaf P., Strang L.B.: Investigation into use of drugs preceding death from asthma. BMJ 1968; 1: 339-343.
6. Crane J. et al.: Prescribed fenoterol and death from asthma in New Zealand, 1981-83: case-control study. Lancet 1989; 1: 917-922.
7. Spitzer W.O. et al.: The use of beta-agonists and the risk of death and near death from asthma. N Engl J Med 1992; 326: 501-506.
8. Nelson H.S. et al.: The Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial (SMART): a comparison of usual pharmacotherapy for asthma or usual pharmacotherapy plus salmeterol. Chest 2006; 129: 15.

Erstpublikation in TMJ 7/2006.