

Neue Wege in der Asthmatherapie

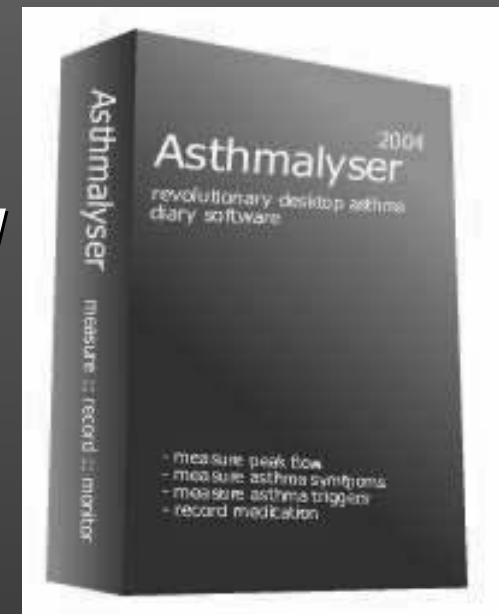


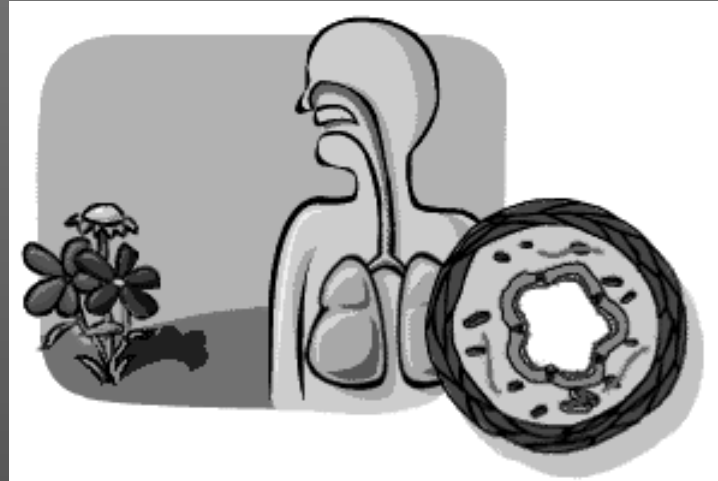
www.uni-leipzig.de/~pharm/

Karen Nieber

Universität Leipzig
Institut für Pharmazie

Pharmakologie für Naturwissenschaftler





**Die richtige Therapie zu finden ist eine Sache
der Ausdauer.**

„Evidenz basierte Leitlinie zur Diagnostik und Therapie“

http://www.evidence.de/Leitlinien/leitlinien-intern/Asthma_Start/asthma_start.html

<http://www.atemwegsliga.de/pages/info.htm#Empfehlungen>

Asthma - Versorgungsprobleme

Zu seltener Einsatz von inhalativen Kortikosteroiden oder anderen antiinflammatorischen Substanzen (inhalative Kortikoide nur 33% Anteil am „Gesamtmarkt bronchiale Therapie“).

Zu häufiger, nicht dem Schweregrad der Erkrankung angepasster oder nicht leitliniengerechter Einsatz von Xanthinderivaten, kurzwirksamen inhalativen β_2 -Sympathomimetika und Mukolytika.

Unzureichende Umsetzung der evidenzbasierten Therapieleitlinien.

Differentialdiagnose des Asthma bronchiale

Anfallsweises Auftreten von Atemnot infolge variabler und reversibler Bronchialverengungen durch Entzündungen und bronchiale Hyperreaktivität

→ allergisches (extrinsisches) Asthma bronchiale

- IgE-vermittelte Sofortreaktion durch Inhalation von Allergenen

→ intrinsisches Asthma bronchiale

- ausgelöst durch verschiedene Faktoren wie Atemwegsinfektionen, chemische/physikalische Reize, Stress, unbekannte Allergene

→ anstrengungsbedingtes Asthma bronchiale

(exercise induced asthma)

- tritt nach Beendigung körperlicher Anstrengungen auf

→ Analgetika-induziertes Asthma bronchiale

- wird durch Analgetika ausgelöst, die in die Prostaglandinsynthese eingreifen (z.B. Acetylsalicylsäure)

Therapieziele

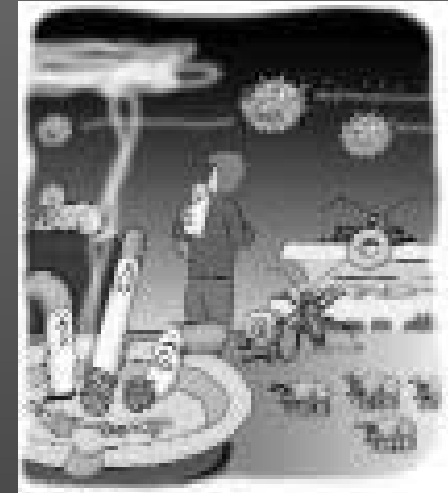
Das Therapieziel bei der Behandlung des Asthma bronchiale besteht in der weitgehenden Symptombefreiheit und der frühestmöglichen Behandlung der Exazerbation.

Indikatoren der Asthmakontrolle sind die Teilnahme an den Aktivitäten des Lebens, die Qualität des Nachtschlafes, die sportliche Betätigung sowie Besuch von Schulen oder Arbeitsstätten.



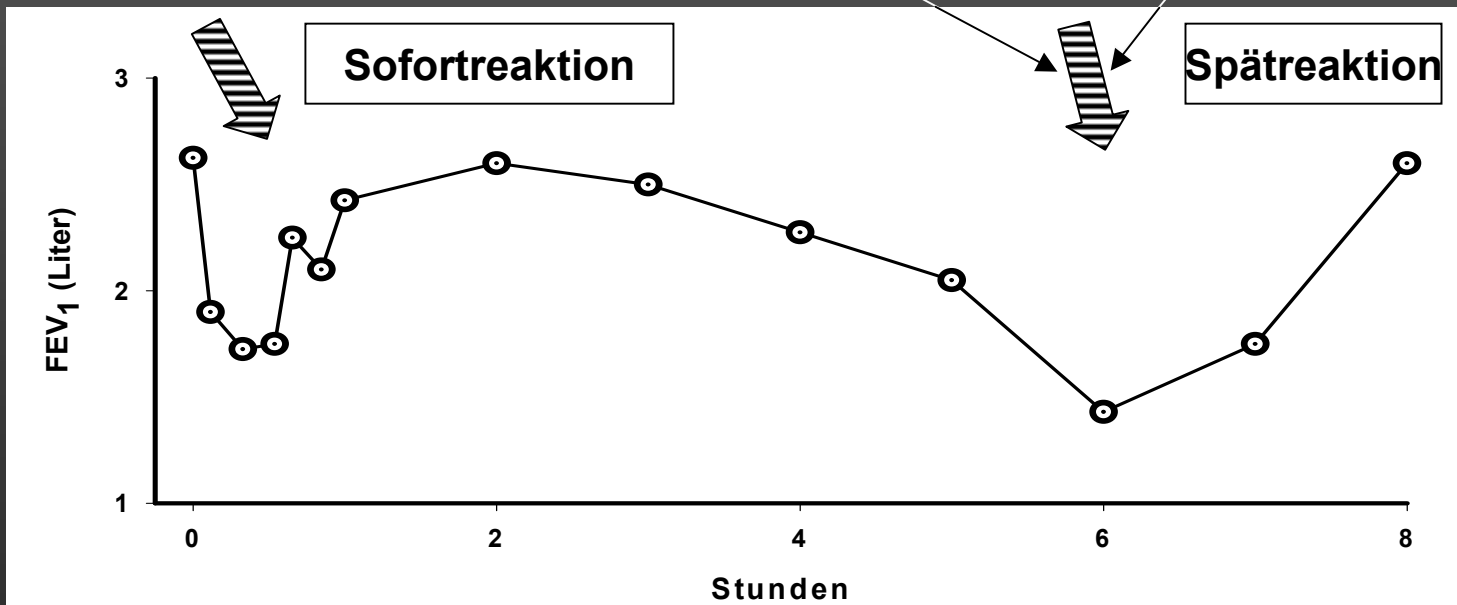
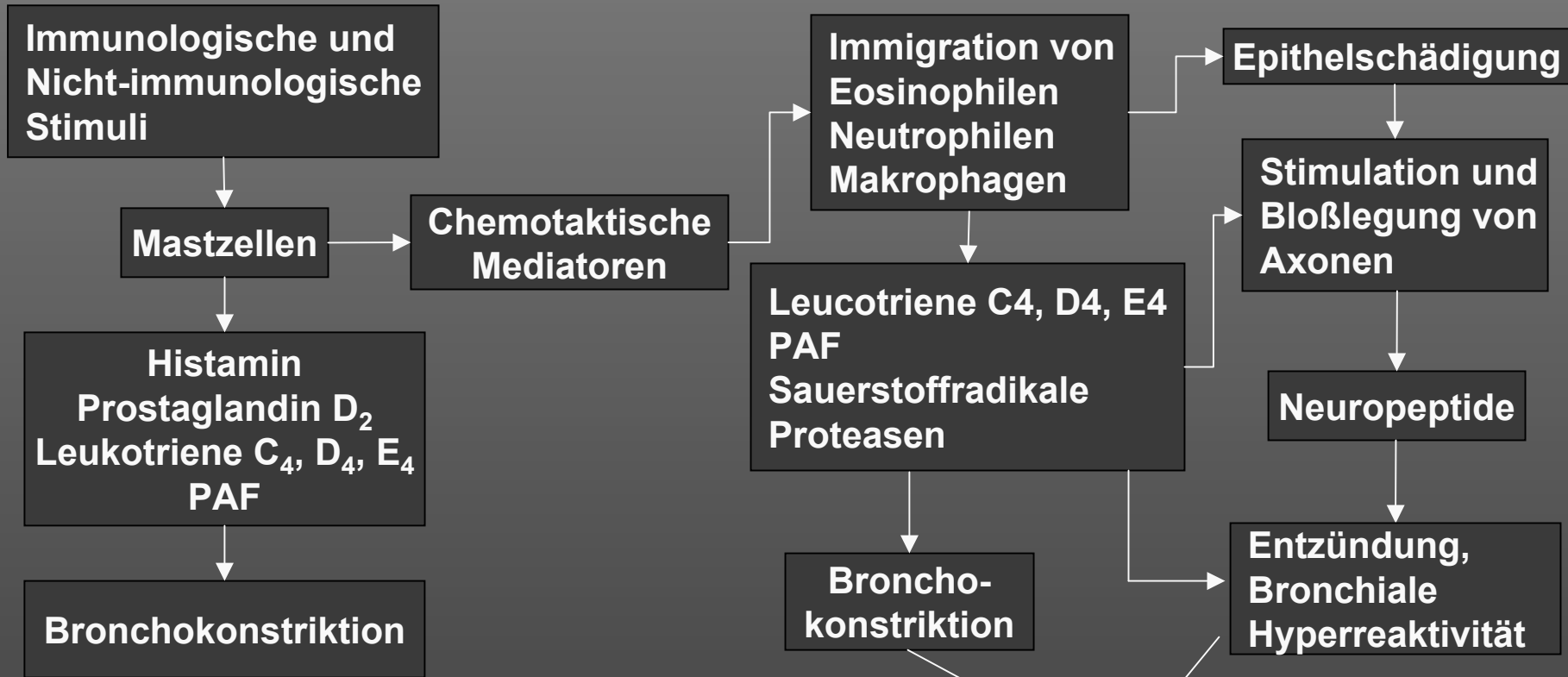
Prophylaxe

- Allergenkarenz - Vermeidung von Triggerfaktoren
- Stillen
- Exposition gegenüber Mikroorganismen
- Immuntherapie /Hypo-/Desensibilisierung



„Bei übergewichtigen Patienten mit Asthma wird Körper-
Gewichtsreduktion empfohlen“

„Eine Pharmakotherapie zur Primärprävention von Asthma
kann derzeit nicht empfohlen werden“



Pharmakologische Interventionen

Asthma ist zwar in der Regel nicht heilbar, kann jedoch sehr gut behandelt werden.

Chronisch Asthmakranke können heute nahezu beschwerdefrei leben, wenn sie rechtzeitig behandelt werden.

Zwei Typen der Medikation werden derzeit eingesetzt:

Bronchodilatoren (reliever) zur Unterdrückung der akuten Symptome (Atemnot)

und

entzündungshemmende Medikamente (controller), welche die Symptome vermindern und die Auslösung der Asthmaanfälle verhindern

Therapie des Asthma Bronchiale

β_2 -Sympathomimetika

schnellwirkende/langwirkende β_2 -Rezeptoragonisten

Muscarinrezeptor-Antagonisten

Glucucorticoide

inhalativ/oral

Theophyllin

Cromone

Leukotrienantagonisten

Stufenplan für die Langzeittherapie bei Erwachsenen

Stufe	Bedarfsmedikation	Dauermedikation
4	↑	wie Stufe 3, jedoch inhalative Glucocorticoide: hohe Dosis plus orale Glucocorticoide
3	schnellwirkende β_2 -Sympathomimetika	inhalative Glucocorticoide: mittlere Dosis + langwirkende β_2 -Sympathomimetika alternativ: Theophyllin, Leukotrien-antagonisten
2	↓	inhalative Glucocorticoide: niedrige Dosis alternativ: DNCG, Nedocromil, Leukotrien-antagonisten
1	↓	keine

Äquivalenzdosen inhalativer Glucocorticoide bezogen auf die Stufentherapie

Stufe	Beclomet- dipropionat	Budesonid	Flunisolid	Fluticason -17-propionat
1				
2	<= 500 µg	<= 400 µg	<= 500 µg	<= 250 µg
3	<= 1000 µg	<= 800 µg	<= 1000 µg	<= 500 µg
4	<= 2000 µg	<= 1600 µg	<= 2000 µg	<= 1000 µg

Dosierung langwirksamer β_2 -Sympathomimetika

Formoterol	6-48 µg/d (max. 72µg/d)
Salmeterol	100 µg/d (max. 200µg/d)

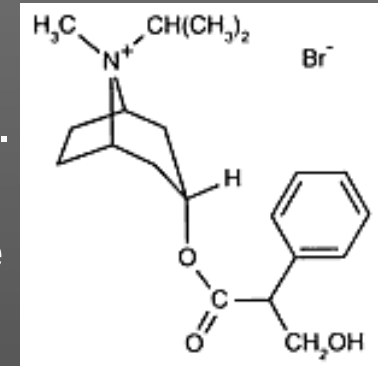
Dosierung oraler Glucocorticoide zur Stoßtherapie

Prednisolon	< 40-50 mg/d
Prednison	< 40-50 mg/d
Methylprednisolon	< 50 mg/d
Flucorton	< 40-50 mg/d

Stellenwert der Anticholinergika

Die alleinige Inhalation von Ipratropiumbromid wird zur inhalativen Behandlung des Asthmaanfalls nicht empfohlen.

Der Nutzen von Parasympatholytika in der Langzeittherapie ist nicht bewiesen.



Bei einer schweren Exazerbation oder bei einem therapieresistenten Asthmaanfall kann die hochdosierte Therapie mit Ipratropiumbromid kombiniert mit einem β_2 -Sympathomimetikum eine zusätzliche Bronchodilatation bewirken.

Es wird empfohlen, Ipratropiumbromid in 4-stündigen Abständen zu geben. Eine maximale Bronchodilatation wird mit Einzeldosen von 500 μ g Ipratropiumbromid erreicht. Lösungen von Ipratropiumbromid und β_2 -Sympathomimetika können im Verneblerkopf gemischt werden.

Probleme

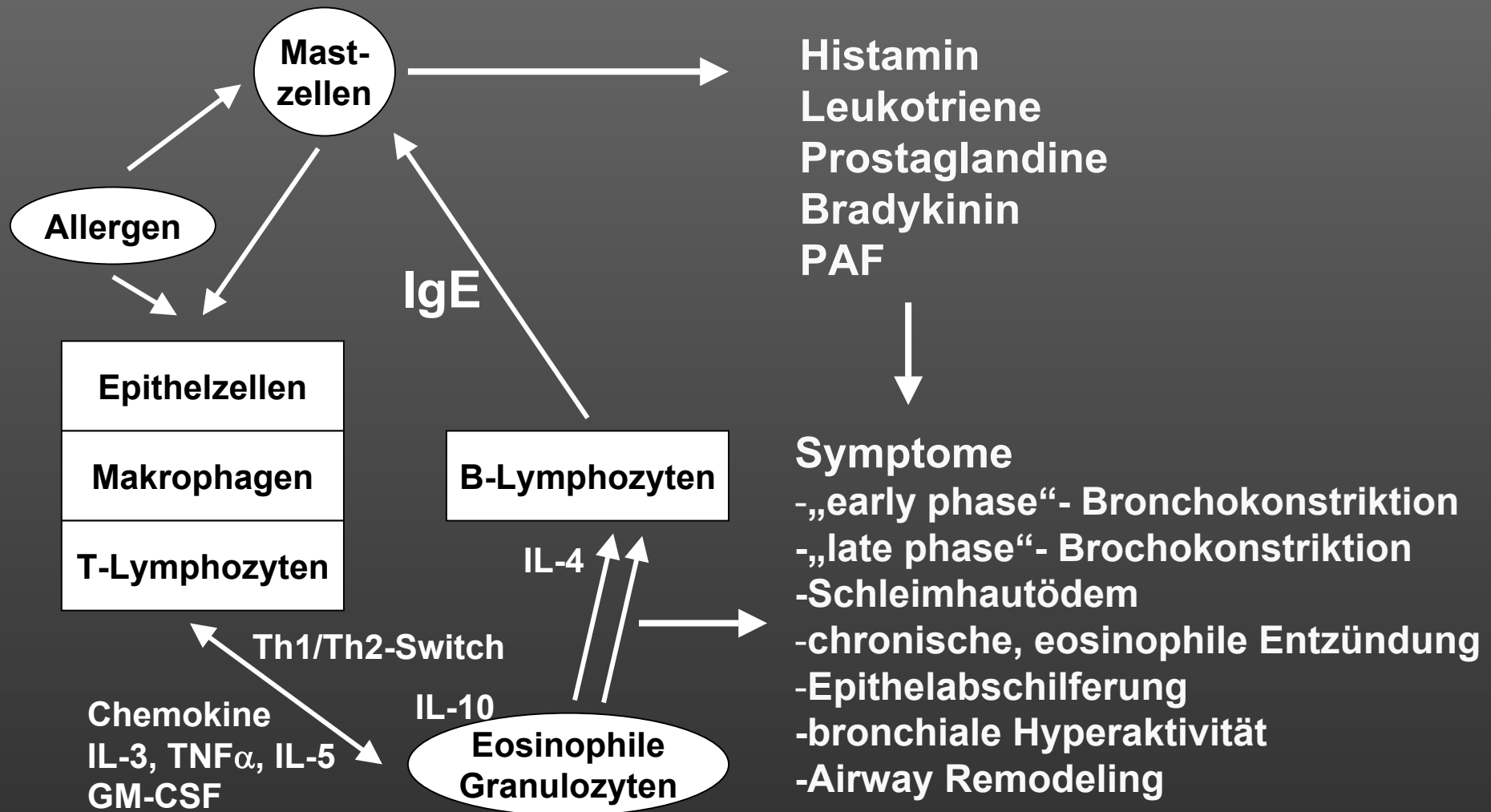
- symptom-orientierte Therapie
- erhebliche Nebenwirkungen
- nächtliche Asthmaanfälle
- Fehler bei der Anwendung von Dosierhilfen
- schlechte Compliance

Neue Medikamente

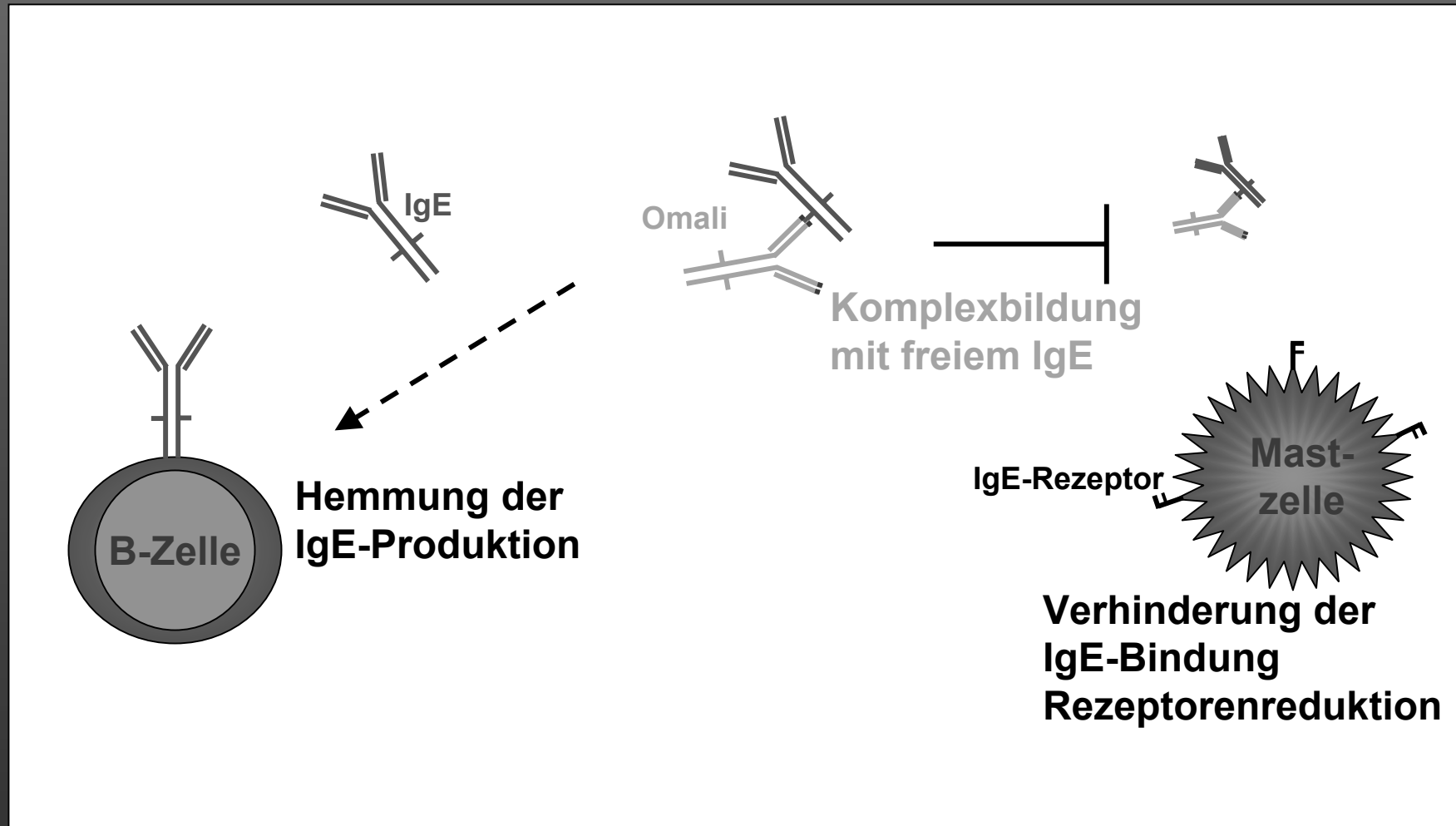
1. Der monoklonale Antikörper Omalizumab
(rhu Mab-E25, Xolair®)



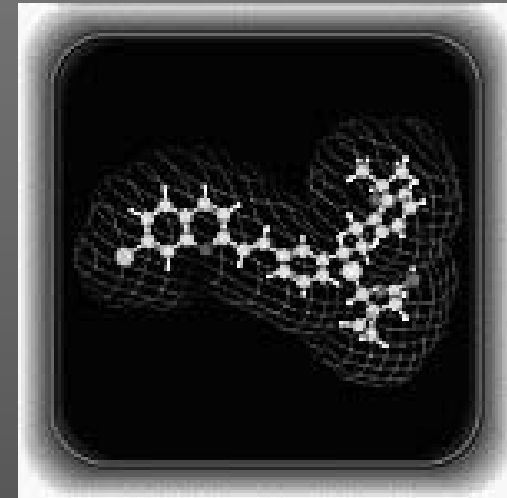
Die chronischen allergischen Entzündungen beim Asthma bronchiale



Hemmung der IgE-vermittelten Immunreaktion durch Anti-IgE-Antikörper



Omalizumab (Xolair®)



- Anwendung bei eindeutig IgE-vermitteltem mittelschwerem bis schwerem Asthma.
- Omalizumab wird alle vier Wochen als subkutane Injektion appliziert.
- Anpassung der Dosis an die IgE-Serumkonzentration des Patienten und das Körpergewicht sind erforderlich.
- Der Einsatz von Glucocorticoiden kann verringert werden.
- Die Verträglichkeit ist gut.
1% Rötungen an der Einstichstelle, 0,4% Müdigkeit.

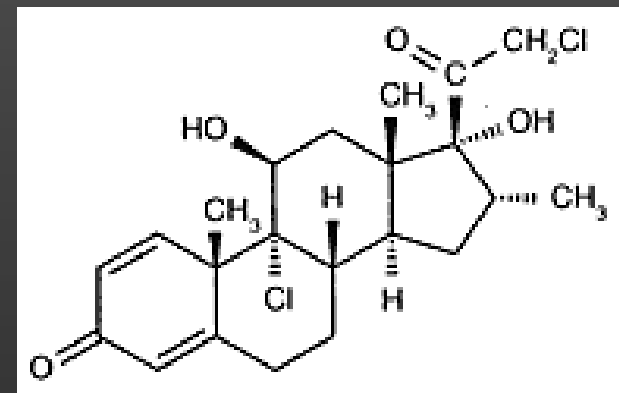
Neue Medikamente

1. Der monoklonale Antikörper Omalizumab
(rhu Mab-E25)
2. Mometason
(Asmanex® Twisthaler®, Nasonex®)



Mometason

- Mometason ist ein inhalatives Glucokorticoid in einem neuen atemzugssteuernden Pulverinhalator
- zugelassen für alle Schweregrade des Asthmas
- Dosierung: einmal tgl. 400 µg
- Nebenwirkungen:
orale Candidose (Mundsoor)
Pharyngitis, Heiserkeit



Neue Medikamente

1. Der monoklonale Antikörper Omalizumab (rhu Mab-E25)
2. Mometason
3. Tiotropiumbromid (Spiriva®)



Tiotropiumbromid (Spiriva®)

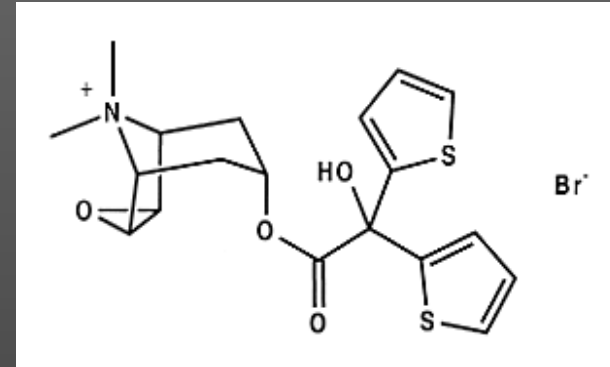
- langwirksamer Muskarinrezeptor-Antagonist mit Präferenz für M_1 - M_5 -Rezeptoren. Es dissoziiert sehr langsam vom M_3 -Rezeptor der Bronchialmuskulatur.

- Einnahme einmal tgl. zur gleichen Zeit; Inhalation von 10 µg mit Handihaler®.

- Nebenwirkungen: Mundtrockenheit; sonst gut verträglich, da kaum systemische Wirkungen.

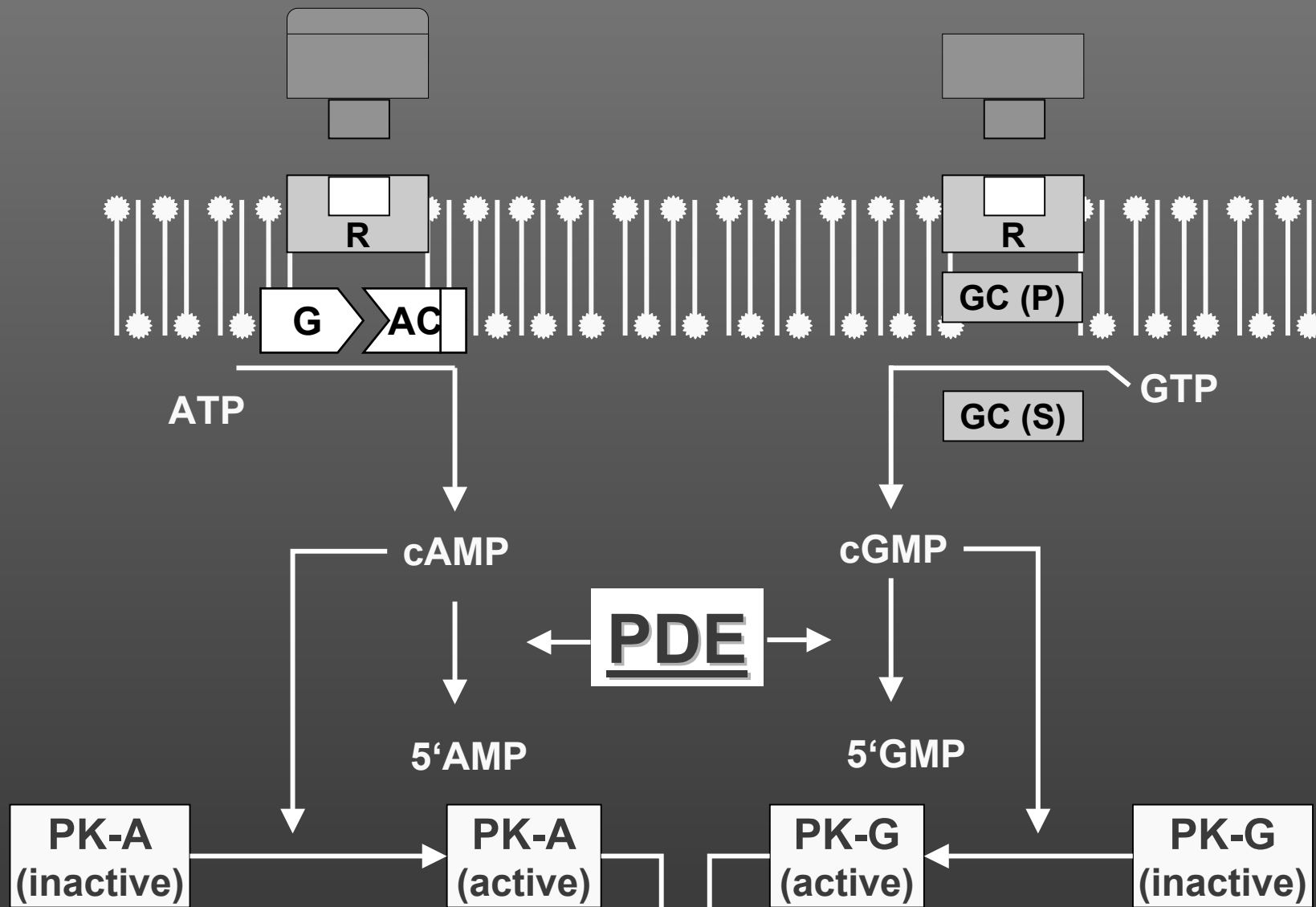
Problem:

Handhabung und Reinigung des Pulverinhalators



Neues aus der Arzneimittelforschung und -entwicklung

1. Neuartige PDE4 - Inhibitoren

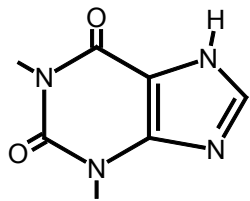


- ↓ Airways smooth muscle contractility
- ↓ Microvascular leakage
- ↓ Inflammatory cell activity

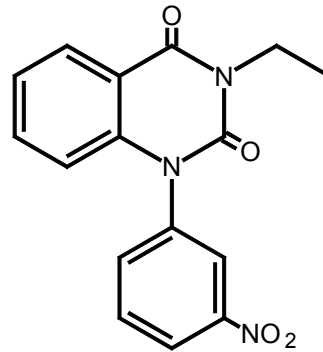
Verteilung von Phosphodiesterase Isoenzymen in Entzündungszellen

Zelltyp	dominante PDE	Wirkung von PDE-Inhibitoren
basophiler Granulozyt	4	↓ Mediatorfreisetzung
eosinophiler Granulozyt	4	↓ Superoxidbildung
Lymphozyt	3, 4	↓ Mediatorfreisetzung ↓ Zytotoxizität ↓ Blastogenese
Mastzelle	4	↓ Mediatorfreisetzung
Monozyt	4	↓ Mediatorfreisetzung
neutrophiler Granulozyt	4	↓ Mediatorfreisetzung ↓ Superoxidbildung

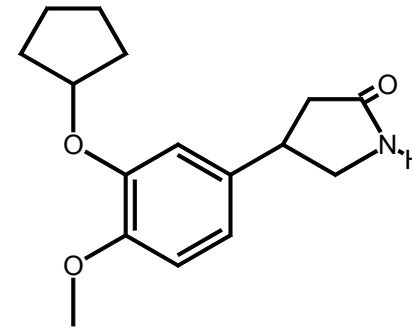
Klassische PDE4-Inhibitoren



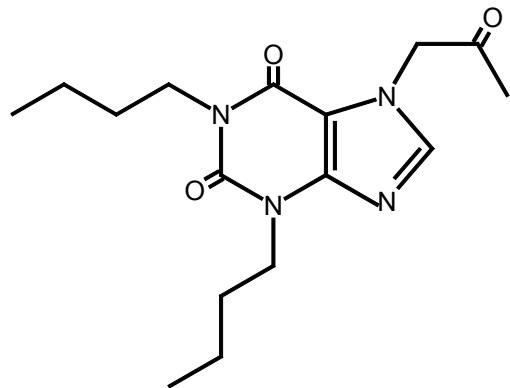
Theophyllin



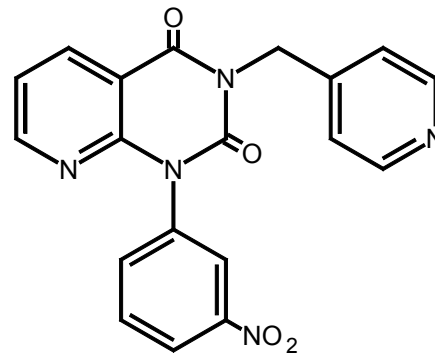
Nitraqazon



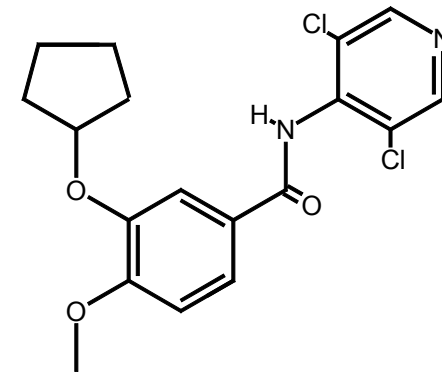
Rolipram



Denbufyllin



RS-25344



RPR 73401

Hemmung des Methacholin-induzierten Bronchospasmus durch verschiedene PDE-Inhibitoren

Substanz	Wirkmechanismus	Hemmung [%]
Tylose	Kontrolle	-
Salbutamol 30µg/kg i. pulm.	β ₂ -Agonist	48
Ipratropium 0,3µg/kg i.v.	Anticholinergikum	23
Ipratropium 0,3µg/kg i. pulm. + Salbutamol 30µg/kg i. pulm.	Anticholinergikum + β ₂ -Agonist	97
Rolipram 1 mg/kg p.o.	PDE4-Hemmer	36
Rolipram 1 mg/kg p.o. + Ipratropium 0,3µg/kg i.v.	PDE4-Hemmer + Anticholinergikum	51
SB 207499 30 mg/kg p.o.	PDE4-Hemmer	21
SB 207499 30 mg/kg p.o. + Ipratropium 0,3µg/kg i.v.	PDE4-Hemmer + Anticholinergikum	44

Beeinflussung der Rolipram-induzierten Emesis am Hausschwein

Substanz	Dosierung	Emesis	Häufigkeit der Emesis
Haloperidol	10 mg/Tier i.v.	0/4	-
Ondansetron	4 mg/Tier i.v.	0/2	-
Ranitidin	50 mg/Tier i.v.	0/2	-
	100 mg/Tier i.v.	0/2	-
Rolipram	3 mg/Tier p.o.	8/8	4,0
Rolipram Haloperidol	3 mg/Tier p.o. 5 mg/Tier i.v.	4/4	3,8
Rolipram Ondansetron	3 mg/Tier p.o. 4 mg/Tier i.v.	3/4	4,3
Rolipram Ranitidin	3 mg/Tier p.o. 100 mg/Tier i.v.	3/3	2,6

Ausgewählte selektive PDE4-Inhibitoren für die Therapie allergischer Erkrankungen

Substanz	Firma	Indikation
Cilomilast (Ariflo®)	SmithKline Beecham	Asthma bronchiale COPD
Roflumilast (Daxas®)	Byk Gulden	Asthma bronchiale
AWD 12-281	Asta Medica	Asthma bronchiale allergische Rhinitis (COPD)

Bekannte Nebenwirkungen:

Nausea, Erbrechen (verschwindet nach einigen Behandlungstagen)
gastrointestinale Störungen

Neues aus der Arzneimittelforschung und -entwicklung

1. Neuartige PDE4-Inhibitoren

2. Adenosinrezeptorliganden

Klassifizierung der Adenosinrezeptoren

Rezeptoren	A ₁	A _{2A}	A _{2B}	A ₃
G-Protein-Kopplung	G _{i/o}	G _s	G _s G _q	G _i G _q
Wirkungen	↓cAMP ↑IP ₃ ↑K ⁺ ↓Ca ²⁺	↑cAMP	↑cAMP ↑IP ₃	↓cAMP ↑IP ₃
Selektive Agonisten	CPA	CGS21680	-	IB-MECA 2CI-IB-MECA
Selektive Antagonisten	DPCPX	ZM241385 CSC SCH58261	-	MRS-1220

Gewebeverteilung der Adenosinrezeptoren

Adenosinrezeptoren

A₁

A_{2A}

A_{2B}

A₃

Rezeptor-
dichte



Gehirn
Rückenmark
Fettgewebe
Herz
Niere

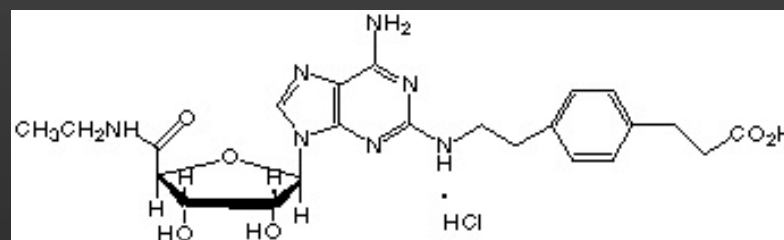
Gehirn
Fett/Thymus
Herz/Lunge
Thrombozyten
Neutrophile
Endothel
Lymphozyten

Dickdarm
Blase
Caecum
Lunge
Entzündungszellen
Gehirn
geringes Vorkommen
in anderen Zellen

Atemwege
Entzündungszellen
Leber
Aorta
Gehirn
Hoden

Einfluß eines Adenosin A_{2A}- Agonisten auf die brochiale Hyperreaktivität aktiv sensibilisierter BP-Mäuse

Behandlung		Methacholin-Reagibilität	
		PD ₉₀ [µg/kg i.v.]	PD ₁₅₀ [µg/kg i.v.]
naive Kontrollen		17,1 ± 7,0*	30,4 ± 9,4*
sensibilisierte Kontrollen		9,2 ± 2,7	18,5 ± 3,5
CGS-21680 1mg/kg i.p.	A _{2A} -Agonist	13,8 ± 6,4	26,0 ± 5,4*
SB 207499 30mg/kg p.o.	PDE4-Inhibitor	12,3 ± 4,7	22,8 ± 4,3*



Einfluß eines Adenosin A_{2A}- Agonisten auf eosinophiler Granulozyten in der BAL aktiv sensibilisierter BP-Mäuse

Behandlung		Gesamtzellzahl [n*1000]	eosinophile Granulozyten [%]
naive Kontrollen		633 ± 170	3,7 ± 1,3
sensibilisierte Kontrollen		1879 ± 669	52 ± 9
CGS-21680 1mg/kg i.p.	A _{2A} -Agonist	1248 ± 474	39 ± 22
SB 207499 30mg/kg p.o.	PDE4-Inhibitor	1919 ± 676	40 ± 17
CGS-21680 1mg/kg i.p. + SB 207499 30mg/kg p.o.		1440 ± 451	16 ± 7

Fazit

- Es gibt neue Therapieansätze.
- Neue Medikamente werden in den nächsten Jahren eingeführt.
- Ihr Stellenwert in der Asthmabehandlung ist heute noch nicht abzuschätzen.
- Vor übertriebenen Hoffnungen muß gewarnt werden.
- Trotz aller Fortschritte bleibt:
 - *Ein Arzneimittel, von dem behauptet wird, daß es keine Nebenwirkungen habe, steht im dringenden Verdacht, auch keine Hauptwirkung zu besitzen.*

Gustav Kuschinsky



Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!