

Chronisch obstruktive Lungenerkrankung



Was inhalieren bei akuten Exazerbationen?

Beatrice Hamberger, Berlin

Mit einem Kommentar von Dr. Christoph Ruwwe-Glösenkamp, Berlin

Kurz wirksame Beta₂-Sympathomimetika gehören zur Standardtherapie bei akuten Exazerbationen der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD). Ob Patienten von der Hinzugabe von kurz wirksamen Anticholinergika profitieren, ist bislang unklar. Nun haben Forscher die alleinige Gabe von Terbutalin mit einer Kombination von Terbutalin und Ipratropiumbromid verglichen. Demnach macht das zusätzliche Medikament keinen Unterschied.

Bei akuten Krankheitsschüben der COPD sind Bronchodilatoren zur Erweiterung der Bronchien angezeigt. Dabei kommen hauptsächlich die beiden Wirkstoffklassen Beta₂-Sympathomimetika wie Terbutalin und Anticholinergika wie Ipratropiumbromid zum Einsatz [1, 4]. Wegen ihrer unterschiedlichen, aber sich ergänzenden Wirkungsmechanismen wird seit längerem die Kombination beider Substanzklassen diskutiert [2]. Während sich

bei stabilen COPD-Patienten die Kombinationstherapie in zahlreichen Studien als wirksamer erwiesen hat, gibt es für COPD-Patienten mit akuten Exazerbationen (AECOPD) diesbezüglich bisher keine Evidenz [3, 5]. Die wenigen Studien, in denen ein Beta₂-Sympathomimetikum mit einer Kombinationstherapie aus Beta₂-Sympathomimetikum und Ipratropiumbromid verglichen wurden, konnten keine Verbesserung der Lungenfunktion unter der

Kombinationstherapie zeigen. Zudem fehlen wichtige Daten zu klinischen Endpunkten wie Krankenhauseinweisung, Krankenhaussterblichkeit oder Intubation sowie zu der Frage, wie sich die beiden Therapieansätze bei AECOPD-Patienten auswirken, die einer nichtinvasiven Beatmung bedürfen.

Studiendesign

In einer Studie (Tab. 1) wurde nun untersucht, ob COPD-Patienten, die wegen einer akuten Verschlechterung eine Notfallambulanz aufsuchen, von der Inhalationstherapie mit Terbutalin und Ipratropiumbromid profitieren oder ob die Standardtherapie mit Terbutalin allein ausreichend ist. Primäre Studienendpunkte waren die Rate an Krankenhauseinweisungen und Intubationen innerhalb der ersten 24 Stunden nach Beginn der Therapie.

In die doppelblinde, randomisierte, kontrollierte Studie wurden insgesamt 232 Patienten aus drei universitären Notfallambulanzen in Tunesien eingeschlossen.

Alle Patienten erfüllten die Kriterien einer COPD und litten an einer Exazerbation, die folgendermaßen definiert war: anhaltende Verschlechterung, die innerhalb der letzten 14 Tage eine Medikationsänderung erforderlich machte, Kohlendioxidpartialdruck > 45 mm Hg, arterieller pH < 7,35 sowie arterielle Sauerstoffsättigung < 90 %.

Nach dem Zufallsprinzip erhielten die Patienten entweder 2 ml (5 mg) Terbutalin-Sulfat gemischt mit einem Placebo in Form von 3 ml Kochsalzlösung (Terbutalin-Gruppe) oder 2 ml Terbutalin gemischt mit 2 ml (0,5 mg) Ipratropiumbromid (Iprovent, Uni-med Laboratories) und 1 ml Kochsalzlösung (Terbutalin/IB-Gruppe). Die Inhalationslösungen wurden in der ersten Stunde dreimal verabreicht, in den folgenden 24 Stunden erfolgte

Tab. 1. Studiendesign [Beltaief et al. 2018]

Erkrankung	Akute Exazerbation bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung
Studienziel	Evaluation, ob eine Therapie mit Terbutalin plus Ipratropiumbromid die Rate an Krankenhauseinweisungen ins Krankenhaus und auf die Intensivstation im Vergleich zu Terbutalin alleine reduziert
Studientyp	Interventionsstudie, Vergleichsstudie
Studiendesign	Multizentrisch, randomisiert, doppelblind, kontrolliert
Eingeschlossene Patienten	232, Durchschnittsalter 65 Jahre
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> ■ Terbutalin + Ipratropiumbromid + Placebo (n = 115) ■ Terbutalin + Placebo (n = 117)
Primärer Endpunkt	Rate an Einweisungen ins Krankenhaus und endotrachealer Intubationen innerhalb der ersten 24 Stunden nach Beginn des Behandlungsprotokolls
Sekundäre Endpunkte	Verbesserungen von Dyspnoe-Score und div. physiologischer Parameter, Dauer des Krankenhausaufenthalts, Rate an Einweisungen auf die Intensivstation, 7-Tages-Sterblichkeit
Sponsor	University of Monastir
Studienregisternummer	NCT 01944033

die inhalative Therapie einmal alle vier Stunden.

Parallel erhielten alle Patienten eine nichtinvasive Beatmung mittels abnehmbarer Atemmaske, bis eine Sauerstoffsättigung von mindestens 95 % erreicht war, sowie Methylprednisolon (i. v. 0,5 mg/kg alle 6 Stunden), Antibiotika und Flüssigkeit.

Ein klinisches Monitoring zeichnete in den ersten 24 Stunden Parameter wie Atemfrequenz, Herzfrequenz, Blutdruck, Puls und Sauerstoffsättigung auf. Überdies wurden Blutgasanalysen durchgeführt und die Atemnot anhand des Dyspnoe-Scores gemessen.

Je nach Grad der Verbesserung konnten die Patienten nach 24 Stunden entweder entlassen werden oder die Behandlung musste im Krankenhaus beziehungsweise auf der Intensivstation fortgesetzt werden.

Ergebnisse zeigen keinen Unterschied

Laut Hypothese der Autoren hätte es den Patienten aus der Terbutalin/IB-Gruppe anschließend deutlich besser gehen müssen als jenen, die nur Terbutalin bekamen. Doch es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

So gab es zwar in der Terbutalin/IB-Gruppe insgesamt etwas weniger Krankenhauseinweisungen (59,8 % versus 65,2 %), jedoch war hier der Anteil der intensivmedizinisch behandelten Patienten höher (32,2 % vs. 25,6 %). Eine endotracheale Intubation während der ersten 24 Stunden war bei 8,7 % der Terbutalin/IB-Gruppe und bei 7,7 % der Terbutalin-Gruppe erforderlich.

Auch bei den physiologischen Parametern, der Dauer des Krankenhausaufenthaltes und der 7-Tages-Sterblichkeit gab es keinen nennenswerten Unterschied (Tab. 2).

Tab. 2. Ergebnisse [Beltaief et al. 2018]

	Terbutalin/IB	Terbutalin	RR (95%-KI)	p-Wert
Krankenhaus-einweisung	75 (65,2)	70 (59,8)	1,09 (0,93–1,27)	0,39
■ Normale Station	38 (33,0)	40 (34,2)	0,96 (1,19–0,78)	0,85
■ Intensivstation	37 (32,2)	30 (25,6)	1,25 (1,02–1,54)	0,27
Endotracheale Intubation	10 (8,7)	9 (7,7)	1,13 (0,88–1,44)	0,78
7-Tages-Sterblichkeit	13 (11,3)	14 (11,9)	0,94 (1,20–0,7)	0,87
Tage im Krankenhaus	6,5 (±2,1)	5,5 (±2,4)	1,15 (0,90–1,39)	0,11

Die Daten beziehen sich auf n (%) oder auf den Durchschnitt (±Standardabweichung) IB: Ipratropiumbromid; RR: respiratory rate (Atemfrequenz); KI: Konfidenzintervall

Fazit der Studienautoren

Da man in dieser Studie keinen Unterschied zwischen der Terbutalin/IB-Gruppe und der Terbutalin-Gruppe feststellen konnte, ist nicht davon auszugehen, dass COPD-Patienten bei akuten Exazerbationen von zusätzlichem Ipratropiumbromid klinisch profitieren, so das Fazit der Autoren.



Kommentar

Der Leitsatz „Viel hilft viel“ wurde durch die vorgestellte

Studie auch bei der hyperkapnischen akuten Exazerbation einer COPD infrage gestellt. Eine der wichtigsten therapeutischen Maßnahmen für die genannte Patientengruppe ist die nichtinvasive Beatmung, die gleich mehrere pathophysiologische Mechanismen adressiert.

Der Effekt einer zusätzlichen Bronchodilatation, mittels Beta₂-Mimetika und/oder Anticholinergika, wirkt sich dagegen vergleichsweise gering aus. So ist die fehlende Verbesserung für die mit zusätzlichem Ipratropiumbromid behandelten Patienten wahrscheinlich durch die geringe Effektgröße erklärt. Allerdings erlaubt die Studie aufgrund der geringen Patien-

tenzahl auch nicht, generell von der zusätzlichen Behandlung mit inhalativen Anticholinergika abzuraten.

Quelle

Beltaief K, et al. Nebulized terbutaline and ipratropium bromide versus terbutaline alone in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease requiring noninvasive ventilation: A randomized double-blind controlled trial. *Acad Emerg Med* 2018; doi: 10.1111/acem.13560.

Literatur

1. Brulotte CA, Lang ES. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in the emergency department. *Emerg Med Clin North Am* 2012;30:223–47.
2. Easton PA, Jadue C, Dhingra S, Anthonisen NR. A comparison of the bronchodilating effects of a beta-2 adrenergic agent (albuterol) and an anticholinergic agent (ipratropium bromide), given by aerosol alone or in sequence. *N Engl J Med* 1986;315:735–9.
3. McCrory DC, Brown CD. Anticholinergic bronchodilators versus beta₂-sympathomimetic agents for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(1):CD003900.
4. National Institute for Health and Care Excellence. Chronic obstructive pulmonary disease in over 16s: diagnosis and management. 2010. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/CG101>. Accessed Jun 23, 2010 (Zugriff am 15.01.19).
5. Van der Molen T, Cazzola M. Beyond lung function in COPD management: effectiveness of LABA/LAMA combination therapy on patient-centered outcomes. *Prim Care Respir J* 2012;21:101–8.