

# Sekretelimination bei CF-Patienten unter Amiloridinhalation\*

H. Lindemann, Th. Becker, P. Bittner, A. Boldt, Th. Hofmann, H.-J. Schwandt  
Zentrum für Kinderheilkunde, Justus-Liebig-Universität Gießen

## Sputum Elimination in CF Patients Supported by Aerosolized Amiloride

Inhaled amiloride reduces active absorption of sodium of respiratory epithelium in CF patients and so, transiently, diminishes loss of water. 10 CF patients, 8 to 28 years of age, were examined on two days. First day, they inhaled in a randomised order isotonic saline and a solution of amiloride hydrochloride (0.3 mg/ml) one after another, each inhalation taking twenty minutes. Second day, inhalations were performed in an inverse order. To intensify the effect of inhalation, the inhalation procedure was combined with „autogenic drainage“, a special kind of physiotherapy. Main criterion for evaluation was the amount of expectorated sputum. — Mean increase of sputum during amiloride inhalation in comparison to saline was + 50.4%. Patients and physiotherapist observed a liquefaction of secretion and a decrease of coughing by amiloride and a support of physiotherapy. — These results suggest a beneficial clinical effect of regular amiloride inhalation in CF patients.

## Zusammenfassung

10 CF-Patienten im Alter von 8 bis 28 Jahren inhalierten an zwei Tagen in randomisierter Reihenfolge jeweils 20 min lang nacheinander isotonische Kochsalzlösung und Amiloridhydrochloridlösung (0,3 mg/ml). Die Inhalation wurde zur Intensivierung des Effektes mit einer modifizierten Form der Autogenen Drainage kombiniert. Zur Abschätzung des Behandlungserfolges wurde zum einen die expectorierte Sputummenge, zum anderen die Beurteilung des Sputums durch die Patienten und den Physiotherapeuten herangezogen. Die Sekretexpectoration nahm unter Amiloridinhalation im Vergleich zur Kochsalzinhalation im Mittel um + 50,4% zu. Nach Beobachtungen des Krankengymnasten und der Patienten kam es durch Amilorid zu einer Verflüssigung des Sekrets und Minderung des Hustenreizes. Diese Resultate lassen auf einen günstigen klinischen Effekt regelmäßiger Amiloridinhalationen bei CF-Patienten hoffen.

## Einleitung

Inhalativ appliziertes Amilorid reduziert am respiratorischen Epithel die bei CF-Patienten erhöhte Permeabilität der Natriumkanäle (3) und bewirkt dadurch eine Wasserretention im Bronchiallumen. Es ist somit zu erwarten, daß die Inhalation von Amiloridlösung eine Sekretverflüssigung zur Folge hat. Ziel der vorliegenden Studie war es, erste Erfahrungen im Umgang mit der inhalativen Anwendung von Amilorid zu sammeln. Darüber hinaus sollte im Vorfeld einer breiteren klinischen Anwendung der akute Effekt einer einmaligen Amiloridinhalation an CF-Patienten untersucht werden.

## Methodik

Es wurden 10 Mukoviszidosepatienten im Alter von 8 bis 28 Jahren mit leichter bis schwerer bronchopulmonaler Manifestation untersucht (Chrispin-Norman-Score 10 bis 27 (1)). Die Patienten inhalierten an zwei Tagen in randomisierter Reihenfolge nacheinander jeweils 20 Minuten

lang 2 ml einer  $10^{-3}$  molaren Amiloridhydrochloridlösung und einer isotonen Kochsalzlösung. Am jeweils zweiten Untersuchungstag wurden die Inhalationen zur gleichen Tageszeit in umgekehrter Reihenfolge durchgeführt. Das Intervall zwischen beiden Untersuchungstagen betrug maximal 14 Tage.

Die Amiloridinhalationslösung wurde nach dem Verfahren der Sterilfiltration hergestellt. Die Stabilität wurde anhand regelmäßiger Messungen im Hochdruckflüssigkeitslabor des Zentrums für Kinderheilkunde überprüft, die Sterilität war durch mikrobiologische Untersuchungen im Institut für Mikrobiologie der Justus-Liebig-Universität Gießen sichergestellt. Als Inhalationsgerät wurde der Inhalierboy (Fa. Pari/Ritzau) ausgerüstet mit einer verbesserten Düse (Nr. 19.21) und einem Prallschirm, verwendet; nach Angaben des Herstellers ist dadurch eine um etwa 20 bis 30% verbesserte bronchiale Partikeldeposition gewährleistet. Zur Intensivierung der inhalativen Applikation wurde der Inhalationsvorgang mit einer modifizierten Form der Autogenen Drainage kombiniert (5).

**Tab. 1** Expektorierte Sputummenge (in g) bei 10 CF-Patienten, die an 2 Tagen in wechselnder Reihenfolge nacheinander jeweils Inhalationen mit  $10^{-3}$  molarer Amiloridhydrochloridlösung (Amilorid) und mit 0,9%iger Kochsalzlösung (NaCl) durchführten. CN: Röntgen-Score nach *Chrispin-Norman* (1);  $\Delta\%$ : Prozentuale Änderung der Sputummenge unter Amiloridinhalation bezogen auf die Sputummenge unter NaCl-Inhalation

Pat.	Alter	CN Score	Sputummengen (g)		$\Delta\%$	Sputummengen (g)		$\Delta\%$
			1. Amilorid	2. NaCl		1. NaCl	2. Amilorid	
1. weibl.	21 J.	(19)	15,2	6,6	+ 130,3	15,8	15,7	- 0,7
2. männl.	28 J.	(27)	19,3	16,4	+ 17,7	7,8	13,9	+ 78,2
3. männl.	15 J.	(10)	5,8	5,6	+ 3,6	4,3	4,9	+ 14,0
4. männl.	27 J.	(26)	24,0	18,1	+ 32,6	13,6	12,7	- 6,6
5. weibl.	11 J.	(16)	2,1	1,1	+ 90,9	1,2	3,2	+ 166,7
6. männl.	15 J.	(12)	4,9	1,1	+ 345,5	4,0	1,7	- 57,5
7. weibl.	8 J.	(18)	4,2	2,0	+ 110,0	0,7	1,1	+ 57,1
8. weibl.	24 J.	(11)	24,4	11,2	+ 117,9	20,2	10,4	- 48,5
9. weibl.	11 J.	(20)	4,9	5,2	- 5,8	3,4	1,5	- 55,9
10. weibl.	15 J.	(12)	8,7	7,1	+ 22,5	5,1	4,9	- 3,9
$\bar{x}$	17,5	17,1	11,3	7,4	+ 86,5	7,6	7,0	+ 14,3
$s_{\bar{x}}$	7,1	6,1	8,6	6,0	+ 104,2	6,7	5,6	+ 70,0

Zur Beurteilung der Wirksamkeit des Amilorids bzw. der isotonen Kochsalzlösung wurde nach gründlicher Entfernung von Saliva zum einen die expektorierte Sputummenge, gemessen mit einer Präzisionswaage (Fa. Mettler), zum anderen die subjektive Beurteilung der Sputumkonsistenz durch den Physiotherapeuten und den Patienten herangezogen.

### Ergebnisse

Die Übersicht über die Einzeldaten zeigt, daß die größten Sputummengen sowohl bezüglich der Minimal- als auch der Maximalwerte nach initialer Amiloridinhalation gemessen wurden (Tab. 1). Die statistische Auswertung läßt erkennen, daß im Mittel während Amiloridinhalation mehr Sputum expektoriert wurde als während Kochsalzinhalation.

Die Unterschiede werden deutlicher, wenn man die prozentuale Änderung der Sputummenge unter Amiloridinhalation, bezogen auf die Sputummenge unter Kochsalzinhalation, zur Beurteilung heranzieht. Läßt man die Reihenfolge der Inhalationen unberücksichtigt, so errechnet sich im Durchschnitt eine Zunahme der eliminierten Sputummengen unter Amilorid gegenüber Kochsalz von + 50,4% ( $p < 0,05\%$ ). Berücksichtigt man die Reihenfolge der applizierten Inhalationslösungen, so ist die Zunahme der Sekretmenge am eindrucksvollsten, wenn Amilorid als erstes Inhalat verabreicht wird (+ 86,5%). Wird Amilorid in Anschluß an die Kochsalzlösung appliziert, so ist die Zuwachsrate gegenüber der Kochsalzsammelperiode deutlich geringer (+ 14,3%; Tab. 1). Im Differenz-Rangtest nach Wilcoxon war der Unterschied zwischen Amilorid- und NaCl-Inhalation statistisch signifikant ( $p = 0,011$ ).

Patienten und Krankengymnast beobachteten im Anschluß an Amiloridinhalationen eine Verflüssigung des Sekrets und eine Reduzierung des Hustenreizes sowie – damit einhergehend – eine Erleichterung der Physiotherapie und der Expektoration.

### Diskussion

Die Ergebnisse legen nahe, daß die Sekretelimination unter Amiloridinhalation gegenüber derjenigen unter Inhalation isotoner Kochsalzlösung verbessert ist. Entgegen unserer ursprünglichen Erwartung wirkte sich die Amiloridinhalation nur wenig auf die Sputummenge aus, die während der nachfolgenden Kochsalzinhalation gesammelt wurde. Hierfür dürfte zum einen die relativ kurze Wirkungsdauer des Amilorid mit einer Eliminationshalbwertszeit von etwa 40 Minuten verantwortlich sein (2, 4). Zum anderen ist einleuchtend, daß unmittelbar im Anschluß an eine wirkungsvolle Bronchialtoilette weniger Sputum expektoriert wird. So ist auch erklärlich, daß im Anschluß an eine ergiebige Expektoration unter Kochsalzinhalation der Effekt einer Amiloridinhalation weniger beeindruckend ist als bei vorausgehender Amiloridinhalation (z.B. Casus 1, Tab. 1).

Die Resultate unserer Studie bestätigen die Ergebnisse früherer aufwendigerer Untersuchungen, die nach Amiloridinhalation eine Besserung der mukoziliären Clearance und der Husten-Clearance nachwiesen (2, 4). Die expektorierte Sputummenge ist zwar ein relativ grobes Maß zur Objektivierung der Wirksamkeit eines Medikamentes. Durch Einbeziehung der Autogenen Drainage und präzise eingehaltener Zeiten wurde jedoch ein gut standardisierbares Vorgehen erreicht. Die Einbindung einer wirksamen Physiotherapie in den Inhalatinsvorgang erschien wichtig, weil auf diese Weise der Einfluß des Amilorid besonders gut zum Tragen kommt: Die beobachtete Verflüssigung des Sekrets vermindert den Hustenreiz und erleichtert die Durchführung der Autogenen Drainage (5).

Kürzlich vorgelegte Ergebnisse von Knowles et al. (2) belegen die klinisch und funktionell günstigen Auswirkungen einer Amiloridlangzeittherapie bei erwachsenen CF-Patienten. Unerwünschte Wirkungen des Medikamentes wurden nicht beobachtet. Diese Resultate ermutigen zu einer langfristigen Anwendung auch im Kindesalter.

**Literatur**

- <sup>1</sup> *Chrispin, A. R., A. P. Norman*: The systematic evaluation of the chest radiograph in cystic fibrosis. *Pediat. Radiol.* 2 (1974) 101–106
- <sup>2</sup> *Knowles, M. R., L. Nina L. Church, W. E. Waltner, J. R. Yankaskas, P. Gilligan, M. King, L. J. Edwards, R. W. Helms, R. C. Boucher*: A pilot study of aerosolized amiloride for the treatment of lung disease in cystic fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 322 (1990) 1189–1194
- <sup>3</sup> *Knowles, M., J. Gatzky, R. Boucher*: Increased bioelectric potential difference across respiratory epithelia in cystic fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 305 (1981) 1489–1495
- <sup>4</sup> *Köhler, D., E. App, M. Schmitz-Schumann, G. Würtemberger, H. Matthys*: Inhalation of amiloride improves the mucociliary and the cough clearance in patients with cystic fibrosis. *Eur. J. Respir. Dis.* 69 (1986) 319–326
- <sup>5</sup> *Lindemann, H.*: Die autogene Drainage, ein krankengymnastisches Verfahren zur Sekretelimination. *Krankengymnastik* 41 (1989) 1002–1005

---

*Prof. Dr. H. Lindemann*

---

Zentrum für Kinderheilkunde der JLU Gießen  
Feulgenstraße 12  
D-6300 Gießen