

2 Pharmakodynamik

Die Pharmakodynamik beschreibt die Wirkung und den Wirkungsmechanismus von Arzneistoffen am tierischen oder menschlichen Organismus sowie an Mikroorganismen und Parasiten. Spezifisch wirkende Substanzen wie z. B. Neurotransmitter, Mediatoren, Hormone und Zytokine interagieren mit definierten körpereigenen Zielmolekülen. Diese Interaktion kann mit den Methoden der Pharmakodynamik exakt beschrieben werden. Die meisten Arzneistoffwirkungen beruhen auf charakteristischen Wirkungsmechanismen, die für ein Verständnis der oftmals komplexen Medikamentenwirkungen in der Klinik essenziell sind. Die Grundzüge der Pharmakodynamik bilden daher die Grundlage für eine rationale Arzneimitteltherapie.

Die Pharmakodynamik umfasst:

- die Art der Wirkung (Wirkprofil, Wirkqualität),
- den Wirkungsmechanismus,
- den Ort der Wirkung,
- die Wirkstärke (Potenz; engl. potency) und
- die Wirksamkeit (Effektivität; engl. efficacy).

Spezifisch wirkende Substanzen interagieren mit Proteinen wie Rezeptoren, Transportern und Enzymen, aber auch mit DNA, RNA oder Lipiden. Sie wirken bereits in niedrigen Dosierungen bzw. Konzentrationen (meist im nano- oder mikromolaren Bereich) und ihr Effekt hängt von der chemischen Struktur und damit von der Form, Größe und stereochemischen Anordnung des Moleküls wie von der Lage funktioneller Gruppen im Molekül und der Elektronenverteilung ab.

Verbindungen mit Angriff an demselben Zielmolekül besitzen vielfach gemeinsame Strukturelemente, sog. pharmakophore Gruppen, in entsprechender räumlicher Anordnung (vgl. z. B. ACE-Hemmer, ▶ Kap. 28.2.1 und Betablocker, ▶ Kap. 24.2, ▶ Kap. 33).

Zur spezifischen Wirkung gehört auch, dass ein Pharmakon möglichst selektiv an den genannten Strukturen angreift. Da bei den meisten Arzneistoffen diese Forderungen nur unvollständig erfüllt sind oder wenn die gleichen Zielmoleküle an verschiedenen Zelltypen bzw. Geweben vorkommen, muss neben der erwünschten Hauptwirkung auch mit unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW, Nebenwirkungen, ▶ Kap. 4) gerechnet werden.

Auf molekularpharmakologischer Ebene gehört zur Spezifität und Wirksamkeit, dass das Pharmakon mit ausreichender Affinität an sein Zielmolekül bindet und darüber hinaus die Fähigkeit besitzt, infolge dieser Bindung dessen Funktion zu steigern oder zu hemmen.

Von der amerikanischen Zulassungsbehörde für Arzneimittel, der Food and Drug Administration (FDA), sind Arzneistoffe mit Angriff an mehr als 600 unterschiedlichen Zielstrukturen zugelassen.

Unspezifisch wirkende Substanzen sind dadurch charakterisiert, dass sie

- nicht spezifisch mit endogenen Verbindungen reagieren und
- sich bei nicht zu tiefgreifender chemischer Abwandlung in ihrer Wirkung kaum verändern.

Allerdings gehören nur sehr wenige Verbindungen zu dieser Art von Pharmaka. Beispiele sind Osmolaxanzien bzw. Osmodiuretika (▶ Kap. 55.4.2) sowie einige Desinfektionsmittel (▶ Kap. 88).

Wirkungsmechanismen. Beispiele für charakteristische Wirkungsmechanismen von Pharmaka sind in □ Tab. 2.1 zusammengestellt.

Arzneistoffe wirken insbesondere durch:

- Interaktion mit membranständigen Rezeptoren (Rezeptorstimulation oder -blockade),
- Öffnen oder Blockieren von spannungsabhängigen oder ligandengesteuerten Ionenkanälen,
- Regulation der Gentranskription durch Bindung an intrazelluläre Rezeptoren,
- Beeinflussung von transmembranären oder intrazellulären Transportern,
- Hemmung oder Aktivierung von Enzymen sowie
- Störung von Biosynthesen in Mikroorganismen.

Auf weitere Wirkungsmechanismen, wie z. B. die von Antimetaboliten, Antikörpern oder mit der DNA bzw. RNA reagierenden Wirkstoffen wird in den entsprechenden Kapiteln eingegangen.

Im Folgenden werden **körpereigene Liganden** vorgestellt, die mit Arzneimittelzielstrukturen wechselwirken.

2.1 Endogene Liganden an Pharmakon-Zielstrukturen

2.1.1 Neurotransmitter – Amine

Neurotransmitter sind endogene chemische Substanzen im peripheren und zentralen Nervensystem, die eine Signalweitergabe über chemische Synapsen ermöglichen. Es handelt sich bei ihnen um extrazelluläre

▣ **Tab. 2.1** Wirkungsmechanismen von Pharmaka

Art des Mechanismus	Beispiele
Interaktion mit membranständigen Rezeptoren	
Rezeptorstimulation	Erregung von Adrenozeptoren durch Sympathomimetika (►Kap. 23), Erregung von Muscarinrezeptoren durch direkte Parasympathomimetika (►Kap. 25)
Rezeptorblockade	Hemmung von Adrenozeptoren durch α - oder β -Adrenoceptor-Antagonisten (►Kap. 24), Blockade von Histaminrezeptoren durch H_1 - und H_2 -Antihistaminika (►Kap. 2.1.7)
Beeinflussung von nukleären Rezeptoren	
Stimulation von nukleären Rezeptoren	Stimulation des Schilddrüsenhormonrezeptors durch Triiodthyronin (►Kap. 61.2), Stimulation von PPAR γ durch Glitazone (►Kap. 60.6.2)
Hemmung von nukleären Rezeptoren	Hemmung des Mineralocorticoidrezeptors durch Eplerenon (►Kap. 55.4.1)
Beeinflussung spannungsabhängiger Ionenkanäle	
Öffnung spannungsabhängiger Ionenkanäle	Öffnung von Kaliumkanälen durch Kaliumkanalöffner (z. B. Minoxidil ►Kap. 28.2.7)
Blockade spannungsabhängiger Ionenkanäle	Schließen von Natriumkanälen durch Lokalanästhetika (►Kap. 17), Blockade von Calciumkanälen durch Calciumkanalblocker (►Kap. 28.2.4)
Interaktion mit Transportern	
Hemmung von aktiven Transportprozessen	Hemmung der Wiederaufnahme von Monoaminen durch Antidepressiva (►Kap. 10.4, ►Kap. 10.5), Hemmung der vesikulären Speicherung von Monoaminen durch Reserpin (►Kap. 24.3.2)
Hemmung von Carriern	Hemmung des $Na^+/K^+/2Cl^-$ -Kotransporters durch Schleifendiuretika vom Furosemidtyp (►Kap. 55.3), Hemmung des Na^+/Cl^- -Kotransporters durch Thiazide (►Kap. 55.2)
Enzymbeeinflussung	
Enzymaktivierung	Aktivierung von Plasmin durch Alteplase (►Kap. 39.1), Stimulation der Guanylylcyclase durch NO (►Kap. 33.2.1)

Art des Mechanismus	Beispiele
Enzymbeeinflussung	
Enzymhemmung	Hemmung der Prostaglandinsynthese durch nichtsteroidale Antiphlogistika (►Kap. 15.3.2), Hemmung der Acetylcholinesterase durch indirekte Parasympathomimetika (►Kap. 25.2), Hemmung des Angiotensin-Konversionsenzym durch ACE-Hemmer (►Kap. 28.2.1)
Beeinflussung von Biosynthesen in Mikroorganismen	
Hemmung der Zellwandsynthese von Bakterien	bakterizide Wirkung von Betalactam-Antibiotika (►Kap. 82)
Störung der Proteinsynthese von Bakterien	bakteriostatische Wirkung von Tetracyclinen (►Kap. 82.3.1)
Störung der Folsäuresynthese	bakteriostatische Wirkung von Sulfonamiden (►Kap. 82.5.2)

Botenstoffe, sog. first messenger, die die Kommunikation zwischen Neuronen oder anderen Zelltypen sicherstellen und eine Vielzahl biologischer Antworten hervorrufen. Die genaue Zahl endogener Substanzen, die eine Rolle als Neurotransmitter spielen, ist unbekannt. Mehr als 100 verschiedene chemische Botenstoffe konnten bisher identifiziert werden.

Die Kriterien für die Identifizierung einer chemischen Substanz als Neurotransmitter sind die gleichen, die Otto Loewi bei der Entdeckung der chemischen Neurotransmission bereits 1921 prinzipiell zugrunde gelegt hat:

- Der Neurotransmitter muss in präsynaptischen Terminalen vorhanden sein und durch neuronale Aktivität in ausreichender Menge freigesetzt werden.
- Die zelluläre und biologische Wirkung ist durch exogene Zugabe des Botenstoffs ebenfalls auslösbar und kann durch spezifische pharmakologische Agonisten und Antagonisten initiiert bzw. blockiert werden.
- Über einen definierten zellbiologischen Mechanismus, z. B. Wiederaufnahme oder enzymatischer Abbau, muss die Wirkung des Transmitters beendet werden können.

Aufgrund ihrer chemischen Struktur können Neurotransmitter in folgende Gruppen eingeteilt werden:

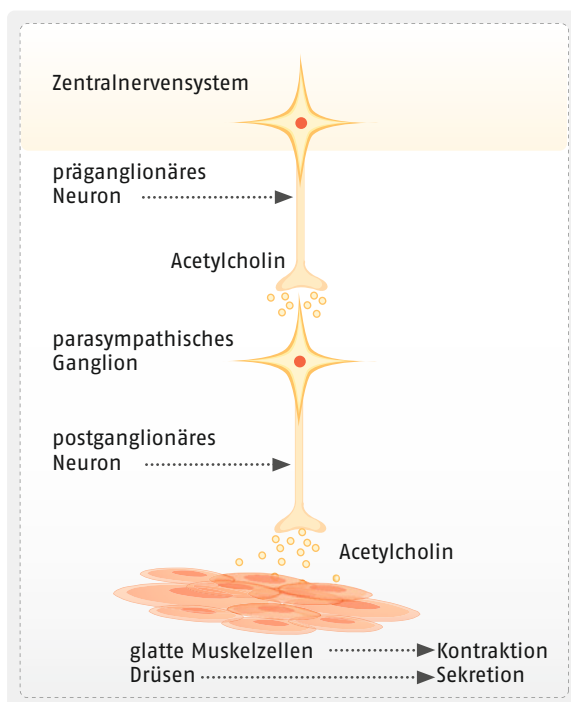
- Amine (z. B. Noradrenalin, Dopamin, Histamin, Serotonin),
- Aminosäuren (z. B. Glycin, γ -Aminobuttersäure, Glutamat),
- Peptide (z. B. Endorphine und Enkephaline, Substanz P, Somatostatin, Calcitonin Gene-Related Peptide) und
- gasförmige Transmitter (NO, CO, H₂S).

Histamin und Serotonin, die auch als Zellmediatoren wirken, werden weiter unten in diesem Kapitel näher besprochen.

Acetylcholin

Durch eine Erregung des Parasympathikus werden vor allem **trophotrope Reaktionen** hervorgerufen, die der Restitution des Organismus dienen. In **Tab. 2.2** sind die Effekte bei Aktivierung des Parasympathikus an den einzelnen Organen zusammengestellt.

Parasympathische Erregungsübertragung. Vom Zentralnervensystem ausgehende parasympathische Fasern ziehen zu den parasympathischen Ganglien. Dort wird der Nervenimpuls durch Acetylcholin als Neurotransmitter auf das postganglionäre Neuron umgeschaltet, dessen Erregung in den parasympathischen Nervenendigungen zur Acetylcholinfreisetzung führt (**Abb. 2.1**). Nach Diffusion durch den synaptischen Spalt erregt Acetylcholin die parasympathischen Rezeptoren (Muscarinrezeptoren, m-Cholinozeptoren) des Erfolgsorgans und löst damit den jeweiligen Effekt aus.



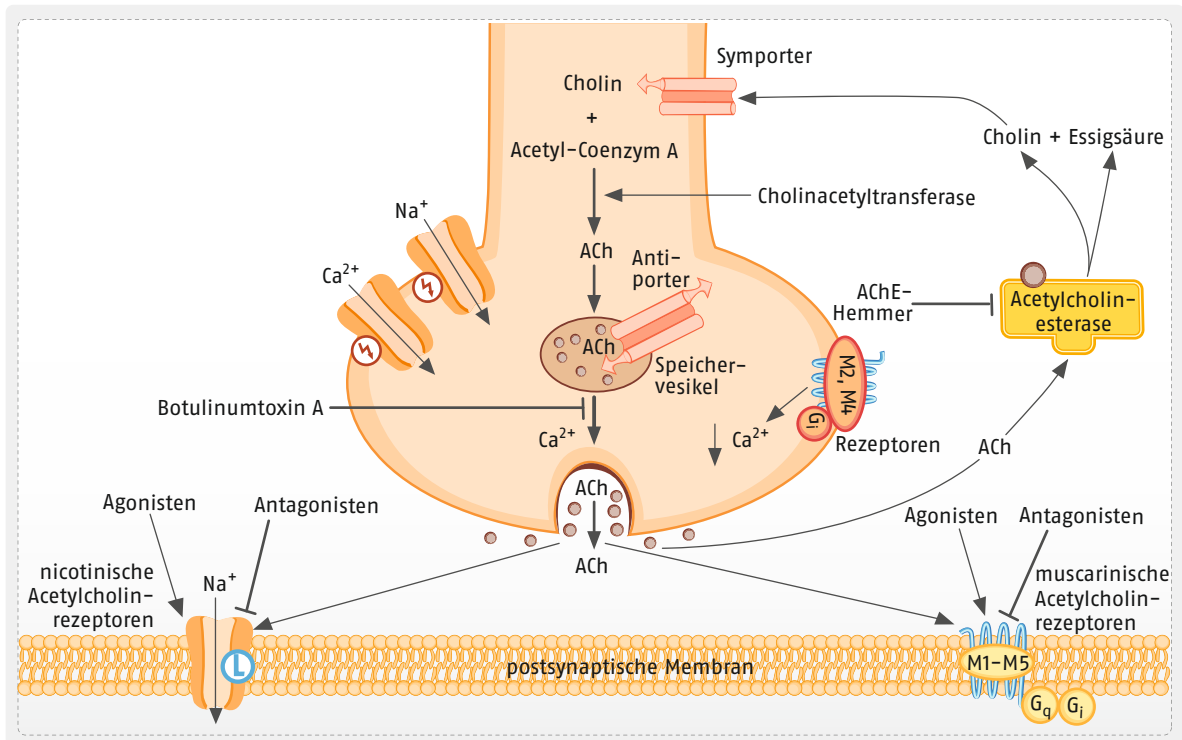
● **Abb. 2.1** Parasympathische Erregungsübertragung in schematischer Darstellung

■ **Tab. 2.2** Effekte bei Aktivierung des Parasympathikus an verschiedenen Organen

Organ oder Organsystem	Parasympathikuswirkungen
Auge	
M. sphincter pupillae	Miosis
Ziliarmuskel	Kontraktion, Nahakkommodation
Tränendrüse	Sekretion ↑
Herz	
Sinusknoten	Herzfrequenz ↓
Vorhofmuskulatur	Kontraktilität ↓
AV-Knoten	Überleitungsgeschwindigkeit ↓
Gefäße	
Genitale	Vasodilatation
Magen-Darm-Trakt	
Speicheldrüsen	starke seröse Sekretion
Verdauungsdrüsen	Sekretionssteigerung
Gallenwege	Kontraktion
Motilität bzw. Tonus	↑
Sphinkteren	Erschlaffung
Bronchialsystem	
Muskulatur	Kontraktion
Drüsen	Sekretionssteigerung
Niere und Harnwege	
Blasenwandmuskulatur	Kontraktion
Innerer Schließmuskel	Erschlaffung
Pankreas	
Acini	Sekretion ↑

Acetylcholinfreisetzung, -speicherung und -abbau.

Die Erregung von parasympathischen Nervenfasern setzt Acetylcholin frei. Nach der Freisetzung wird es rasch durch die (spezifische) **Acetylcholinesterase** (Acetylcholinhydrolase), die in der prä- und postsynaptischen Membran lokalisiert ist, zu unwirksamem Cholin und Essigsäure abgebaut. Cholin wird – durch aktiven Transport – wieder in das Axon aufgenommen, Essigsäure mit dem Blut abtransportiert. Aus Cholin und Acetyl-CoA wird dann durch das Enzym **Cholinacetyl-**



• **Abb. 2.2** Pharmakologische Intervention an der cholinergen Synapse. ACh Acetylcholin, AChE Acetylcholinesterase, G G-Protein

transferase wieder Acetylcholin gebildet und aus dem Axoplasma über einen Protonen-Acetylcholin-Antiporter in neurosekretorische Speicher-vesikel aufgenommen (• Abb. 2.2).

Neben der Membranebenen, spezifischen Acetylcholinesterase kommt im Blut und in der Leber eine unspezifische Cholinesterase (**Pseudocholinesterase**, Butyrylcholinesterase) vor, durch die neben Acetylcholin auch andere Cholinester, z. B. Suxamethoniumchlorid (► Kap. 19.2.2), hydrolysiert werden. Die Funktion der unspezifischen Cholinesterase besteht vor allem darin, eine Acetylcholinwirkung entfernt vom Freisetzungsort zu verhindern.

Acetylcholinrezeptoren. Acetylcholin wirkt als Neurotransmitter an Synapsen des Zentralnervensystems, an den parasympathischen Ganglien und am postganglionären Parasympathikus. Ferner bewirkt es die Erregungsübertragung an den sympathischen Ganglien und an den Endplatten der quergestreiften Muskulatur. Acetylcholin stimuliert hierbei Nicotin- oder Muscarinrezeptoren.

Bei den **Nicotinrezeptoren** (syn. n-Cholinozeptoren) handelt es sich um ligandengesteuerte Ionenkanäle, die, wie aus dem Namen hervorgeht, außer durch Acetylcholin auch durch Nicotin erregt werden können. Sie kommen in Neuronen von ZNS und Ganglien sowie an der neuromuskulären Endplatte vor und setzen sich aus 5 Untereinheiten zusammen. Sie gehören zur Familie der Cystein-loop-Rezeptoren, die auch den

5-HT₃-Rezeptor sowie die GABA_A- und Glycinrezeptoren umfasst. Die Zusammensetzung der n-Cholinozeptoren unterscheidet sich zelltypspezifisch, was sich in unterschiedlichen pharmakologischen Eigenschaften widerspiegelt. Die Hauptform im adulten Muskel besteht aus (α₁)₂β₁δε-, in Ganglien aus (α₃)₂(β₂)₃-, im zentralen Nervensystem aus (α₄)₂(β₂)₃- und (α₇)₅-Untereinheiten (• Abb. 2.38).

Die **Muscarinrezeptoren** (m-Cholinozeptoren) sind dagegen G-Protein-gekoppelte Rezeptoren, die neben Acetylcholin auch durch Muscarin aktiviert werden können. Von ihnen existieren 5 Subtypen: M₁-Rezeptoren kommen vorrangig in neuronalen Strukturen (ZNS, Ganglien) vor. Sie sind an Gedächtnis- und Lernvorgängen sowie an der ganglionären Übertragung beteiligt. M₂-Rezeptoren sind besonders am Herzen (Erniedrigung der Herzfrequenz), M₃-Rezeptoren an der glatten Muskulatur (Kontraktion) und den exokrinen Drüsen (Sekretion) funktionell bedeutsam. M₄-Rezeptoren wurden u. a. im Vorderhirn, Hippocampus und Striatum gefunden, doch ist ihre physiologische Funktion noch nicht eindeutig geklärt. Nachweislich sind sie am Schmerzgeschehen beteiligt. Die vor allem im Zentralnervensystem gefundenen M₅-Rezeptoren sind möglicherweise für die Vasodilatation zerebraler Arteriolen und die Dopaminfreisetzung im Striatum von Bedeutung.

Prä- und postsynaptische Muscarinrezeptoren. Wie bei anderen Synapsen sind bei der parasympathischen

Erregungsübertragung neben postsynaptischen auch präsynaptische Rezeptoren beteiligt, deren Erregung zu einer Hemmung der Acetylcholinfreisetzung führt. Alle Muscarinrezeptor-Subtypen wurden auch präsynaptisch nachgewiesen.

Acetylcholinwirkungen. Nach intravenöser Gabe von Acetylcholin treten folgende, sehr kurz dauernde Wirkungen auf (▣ Tab. 2.2):

- die Herzfrequenz nimmt ab,
- der periphere Gefäßwiderstand sinkt,
- die Speichel-, Magensaft-, Bronchial- und Schweißsekretion werden gesteigert,
- der Tonus der glatten Muskulatur des Magen-Darm-Kanals, der ableitenden Harnwege und der Bronchialmuskulatur nimmt zu,
- die Pupille wird verengt und
- das Auge auf den Nahpunkt akkommodiert.

Die Wirkung von Acetylcholin kommt dadurch zustande, dass dieses nach der Bindung an seine Rezeptoren die Membranpermeabilität für Natrium-, Kalium- und Calciumionen beeinflusst. An Ganglienzellen und an der motorischen Endplatte erhöht Acetylcholin vor allem die Na^+ -Permeabilität wesentlich stärker als die der Kaliumionen. Die Folge ist eine Depolarisation. An den Schrittmacherzellen des Herzens steigert es dagegen vorwiegend die K^+ -Permeabilität und führt damit zu einer Hyperpolarisation, als deren Konsequenz die Herzfrequenz abnimmt. Bei verschiedenen Drüsenzellen (z. B. Speicheldrüsen, Nebennierenmark) und in verschiedenen Geweben der glatten Muskulatur (z. B. Blase, Bronchialmuskulatur) fördert Acetylcholin besonders den Einstrom von Calciumionen, die ihrerseits die Sekretion aktivieren bzw. eine Kontraktion ermöglichen. Am intakten Gefäßendothel bewirkt Acetylcholin eine Freisetzung von NO und damit eine Gefäßerschließung. Durch Stimulation präsynaptischer Heterorezeptoren reduziert Acetylcholin außerdem die Noradrenalinfreisetzung.

Im ZNS sind cholinerge Neurone weit verbreitet. Cholinerge Neurone im Vorderhirn sind in den magnozellulären Vorderhirnkernen lokalisiert. Die Degeneration einer dieser Kernbereiche, des Nucleus basalis Meynert, der hauptsächlich in den Cortex projiziert, ist mit der Alzheimer-Erkrankung (► Kap. 22) assoziiert. Neurone des Nucleus septohippocampalis sind an der cholinergen Stimulation des Hippocampus beteiligt und tragen zur Gedächtnisbildung bei. Ferner gibt es zahlreiche lokale cholinerge Interneurone, vor allem im Striatum. Dies hat direkte Implikationen für die Therapie des Morbus Parkinson (► Kap. 21).

Am Parasymphathikus angreifende Wirkstoffe

Aufgrund des raschen Abbaus spielt Acetylcholin in der Arzneimitteltherapie kaum eine Rolle. In der Therapie

etabliert sind jedoch Muscarinrezeptor-Agonisten (m-Cholinozeptor-Agonisten, **direkte Parasympathomimetika**), die wie Acetylcholin die Muscarinrezeptoren erregen, aber langsamer als dieses inaktiviert werden. Beispielsweise sind Bethanechol bei Harnblasenatonie und Pilocarpin, lokal angewendet, als Glaukommittel indiziert (► Kap. 25).

Einen anderen Wirkungsmechanismus haben **indirekte Parasympathomimetika** wie die Carbaminsäure-Derivate Physostigmin, Neostigmin, Pyridostigminbromid und Distigminbromid, die die Acetylcholinesterase reversibel hemmen. Physostigmin als gehirngängiger Cholinesterasehemmer wird intravenös bei postoperativ auftretenden Störungen (z. B. bei zentralem anticholinergem Syndrom und verzögertem postoperativem Erwachen) sowie als Antidot bei Vergiftungen mit parasympatholytisch wirkenden Verbindungen angewendet. Anwendungsgebiete der anderen Substanzen, die aufgrund ihrer chemischen Struktur die Blut-Hirnschranke nicht überwinden können, sind Myasthenia gravis, Antagonisierung der muskelrelaxierenden Wirkung nichtdepolarisierender Muskelrelaxanzien, Lambert-Eaton-Syndrom, neurogene Blasenentleerungsstörungen und postoperative Darmatonie (► Kap. 25).

Cholinerge Neurone im Gehirn beeinflussen den Wachheitsgrad, das Belohnungssystem, Lernen und Erinnern sowie die motorische Kontrolle. Da cholinerge Neurone im Rahmen der Alzheimer-Erkrankung besonders stark geschädigt werden, besteht ein therapeutischer Ansatz darin, ihre Funktion gezielt zu unterstützen, wie im Fall dopaminergener Neurone im Rahmen der Therapie des Morbus Parkinson (► Kap. 21). Realisiert werden kann dies u. a. durch Hemmung des Abbaus von Acetylcholin. Therapeutisch verwendete Cholinesterasehemmer sind die Antidementiva Donepezil, Galantamin und Rivastigmin (► Kap. 22.2.1).

Muscarinrezeptor-Antagonisten (**Parasympatholytika**, Anticholinergika, m-Cholinozeptor-Antagonisten) blockieren durch kompetitiven Antagonismus die Acetylcholin-vermittelte Erregungsübertragung an Muscarinrezeptoren. Während die Wirkungen und Nebenwirkungen der Parasympatholytika grundsätzlich ähnlich sind, ergeben sich Unterschiede insbesondere bzgl. der Resorption und ZNS-Gängigkeit (► Kap. 26). Leitsubstanz der Parasympatholytika ist das tertiäre Amin Atropin, das zur Narkoseprämedikation und Kurzzeittherapie akuter bradykarder Rhythmusstörungen sowie als Antidot bei Vergiftungen mit Parasympathomimetika (z. B. Phosphorsäureester als Insektizide und chemische Nervenkampfstoffe) verwendet wird. Ferner wird es gegen Koliken im Magen-Darm-Bereich und der Gallen- und Harnwege angewendet und dient in Form von Augentropfen als Mydriatikum.

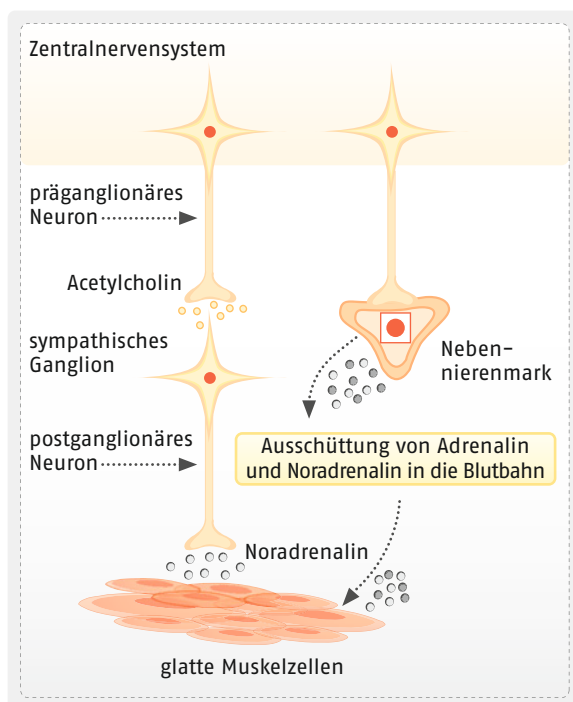
Weitere Parasympatholytika sind Scopolamin und Tropicamid, die als Augentropfen zur Pupillenerweite-

rung eingesetzt werden. Andere Parasympatholytika werden zur Therapie der Harninkontinenz angewendet (z. B. Oxybutynin, Darifenacin). Die quartäre Ammoniumverbindung Butylscopolaminiumbromid dient zur Behandlung von Spasmen der glatten Muskulatur vor allem des Gastrointestinaltrakts. Eine systematische Darstellung der Parasympatholytika findet sich in ▶ Kap. 26.

Eine Lebensmittelvergiftung mit den von *Clostridium botulinum* gebildeten Neurotoxinen, den Botulinumtoxinen, ist stets lebensbedrohlich (▶ Kap. 91.5.2). Allerdings werden die rekombinanten Toxine auch therapeutisch eingesetzt. **Clostridium botulinum (Onabotulinum) Toxin Typ A** hemmt die Ca^{2+} -abhängige Acetylcholinfreisetzung an der cholinergen Synapse (◉ Abb. 2.2) und führt dadurch zu einer irreversiblen Hemmung der neuromuskulären Übertragung. Lokal appliziert, kann es zur Blepharospasmus-(Lidkrampf-) Behandlung, zur Therapie der dystonen Kontraktionen der periorbitalen Muskulatur sowie bei anderen spastischen Zuständen der quergestreiften Muskulatur eingesetzt werden. *Clostridium-botulinum*-Toxin wird außerdem als sog. **Anti-Aging-Spritze** zur vorübergehenden Faltenglättung im Gesichtsbereich eingesetzt, wenn diese Falten eine erhebliche psychologische Belastung für die Personen darstellen (▶ Kap. 19.2.4).

Adrenalin und Noradrenalin

Adrenalin und Noradrenalin sind zentrale Neurotransmitter des vegetativen **sympathischen Nervensystems**,



◉ **Abb. 2.3** Erregungsübertragung im sympathischen Nervensystem

über das ergotrope (d. h. die Leistung steigernde) Reaktionen ausgelöst werden. Der Sympathikus, der in das sympatho-nervale und das sympatho-adrenale System unterteilt werden kann, befähigt den Organismus zur Auseinandersetzung mit der Umwelt.

Von verschiedenen Kernen im Hirnstamm, insbesondere vom Locus coeruleus in der Brücke ausgehende sympathische Fasern ziehen zu den sympathischen Ganglien bzw. zum Nebennierenmark (◉ Abb. 2.3). In den Ganglien wird durch den Neurotransmitter **Acetylcholin** der Nervenimpuls auf das postganglionäre Neuron umgeschaltet, dessen Erregung in den sympathischen Varikositäten zur Depolarisation der Axoplasmamembran führt. Die dadurch hervorgerufene Öffnung von spannungsabhängigen N-Typ- Ca^{2+} -Kanälen und der damit verbundene Einstrom von Calcium bewirkt die Verschmelzung von Vesikeln mit der Axoplasmamembran und die Freisetzung des Neurotransmitters **Noradrenalin** in den synaptischen Spalt. In Stress- und Notfallsituationen werden – wiederum unter Vermittlung von Acetylcholin als Neurotransmitter – aus dem Nebennierenmark **Adrenalin** und untergeordnet auch Noradrenalin in die Blutbahn freigesetzt und gelangen auf dem Blutweg zu den Erfolgsorganen.

Synthese, Speicherung und Freisetzung der Catecholamine. Die Catecholamine Dopamin, Noradrenalin und Adrenalin werden im Organismus auf folgende Weise synthetisiert (◉ Abb. 2.4): Tyrosin wird in das Axoplasma aufgenommen, dort mittels Tyrosin-Hydroxylase am aromatischen Kern zu Dihydroxyphenylalanin (Dopa) hydroxyliert und dieses anschließend durch die Dopa-Decarboxylase zu Dopamin decarboxyliert. Dopamin gelangt nunmehr durch aktiven Transport in Speichervesikel, wo es die Dopamin- β -Hydroxylase in der Seitenkette zu Noradrenalin hydroxyliert. Eine weitere Umwandlung zu Adrenalin ist – außer im Gehirn – in den sympathischen Nervenendigungen nicht möglich, da diesen die *N*-Methyltransferase fehlt, die Noradrenalin in Adrenalin überführt.

In den chromaffinen Zellen des Nebennierenmarks dagegen, in denen die *N*-Methyltransferase vorhanden ist, wird aus Noradrenalin durch Methylierung am Stickstoff Adrenalin gebildet.

Der geschwindigkeitsbestimmende Schritt in der Synthesekette ist die Aktivität der Tyrosin-Hydroxylase. Wird vermehrt Noradrenalin freigesetzt, steigt auch die Aktivität dieses Enzyms, sinkt dagegen die Noradrenalinfreisetzung, nimmt die Enzymaktivität ab.

Die neuronale Speicherung von Noradrenalin in Vesikeln des Axoplasmas erfolgt mittels eines vesikulären Monoamintransporters (VMAT), der in zwei Isoformen, VMAT1 und VMAT2, vorkommt. VMAT1 wird vor allem im peripheren Nervensystem exprimiert sowie in neuroendokrinen Zellen des Nebennierenmarks.

37

Thrombozytenaggregationshemmer

Thromboembolische Ereignisse (z. B. Schlaganfall, Herzinfarkt) sind in den westlichen Industrienationen die häufigste Todesursache. Einer wirksamen Prophylaxe und Therapie dieser Erkrankungen mit Thrombozytenaggregationshemmern und Antikoagulanzen kommt somit eine außerordentliche Bedeutung zu. Acetylsalicylsäure (ASS) und Clopidogrel sind derzeit die am häufigsten verordneten Thrombozytenaggregationshemmer. Acetylsalicylsäure ist nicht rezeptpflichtig, daher wird sie oft – ohne Diagnose und gerechtfertigte Indikation – in der Selbstmedikation zur Herzinfarktprophylaxe eingesetzt. Da ASS aber mit einem erhöhten Blutungsrisiko (z. B. im Gastrointestinaltrakt oder Gehirn) vor allem bei älteren Menschen assoziiert ist, ist die Einnahme ohne sorgfältige ärztliche Nutzen–Risiko–Abwägung nicht ungefährlich.

Da **arterielle Thrombosen**, die sich meist auf dem Boden arteriosklerotischer Veränderungen oder auf körperfremden Oberflächen (z. B. künstlichen Aortenklappen) entwickeln, zumindest initial vorwiegend durch **Abscheidungsthromben (Plättchenthromben)** bedingt sind, kann die **Thrombozytenaggregationshemmung** kardiovaskuläre Ereignisse wie Myokardinfarkt, Schlaganfall und auch kardiovaskulär bedingte Todesfälle reduzieren.

Der Zusammenlagerung von Thrombozyten geht eine komplexe Thrombozytenaktivierung voraus, die zu einer Formveränderung der Thrombozyten führt und zu einer Konformationsänderung der GP-IIb/IIIa-Rezeptoren, die bewirkt, dass diese Fibrinogen und auch den von-Willebrand-Faktor binden können (● Abb. 37.1). Die Thrombozytenaktivierung wird wahrscheinlich durch die Bindung von Kollagen an den GP-VI-Rezeptor initiiert. Als starke Thrombozytenaktivatoren fungieren außerdem ADP, Thrombin und Thromboxan A_2 , weitere Stimuli sind beispielsweise Serotonin und Adrenalin. Durch Interaktion mit den entsprechenden Rezeptoren lösen die Aktivatoren verschiedene intrazelluläre G-Protein-vermittelte Signaltransduktionsprozesse aus, wobei der Freisetzung von Calciumionen eine besondere Bedeutung zukommt (● Abb. 37.2). Während der Thrombozytenaggregation, bei der Fibrinogen jeweils zwei Thrombozyten miteinander verknüpft, kommt es außerdem aufgrund der Sekretion von Substanzen wie z. B. ADP, Ca^{2+} , Serotonin und Fibrinogen aus den thrombozytären Granula zu einer Amplifikation der Thrombozytenaktivierung und -aggregation.

Thrombozytenaggregationshemmer greifen an verschiedenen Stellen der Thrombozytenaktivierung und -aggregation an. Nach ihrem Wirkungsmechanismus lassen sie sich einteilen in:

- Hemmstoffe der Cyclooxygenase-1: Acetylsalicylsäure,
- ADP-Rezeptor-Antagonisten (P2Y₁₂-Rezeptor-Antagonisten): Clopidogrel, Prasugrel, Ticlopidin, Ticagrelor, Cangrelor,

- Phosphodiesterasehemmer: Dipyridamol und Cilostazol,
- Glykoprotein-(GP-)IIb/IIIa-Antagonisten: Abciximab, Tirofiban, Eptifibatid.

Thrombozytenaggregationshemmer werden hauptsächlich zur Prophylaxe und Therapie von Myokardinfarkt sowie nach perkutaner Koronarintervention (Ballondilatation) und Stentimplantation eingesetzt (► Kap. 33.3). Zur Schlaganfallprophylaxe bei nicht valvulärem Vorhofflimmern sind dagegen orale Antikoagulanzen (► Kap. 38.3) besser wirksam.

Allen Thrombozytenaggregationshemmern ist als Nebenwirkung gemeinsam, dass durch die Beeinträchtigung der Thrombozytenfunktion die Blutungsneigung steigt.

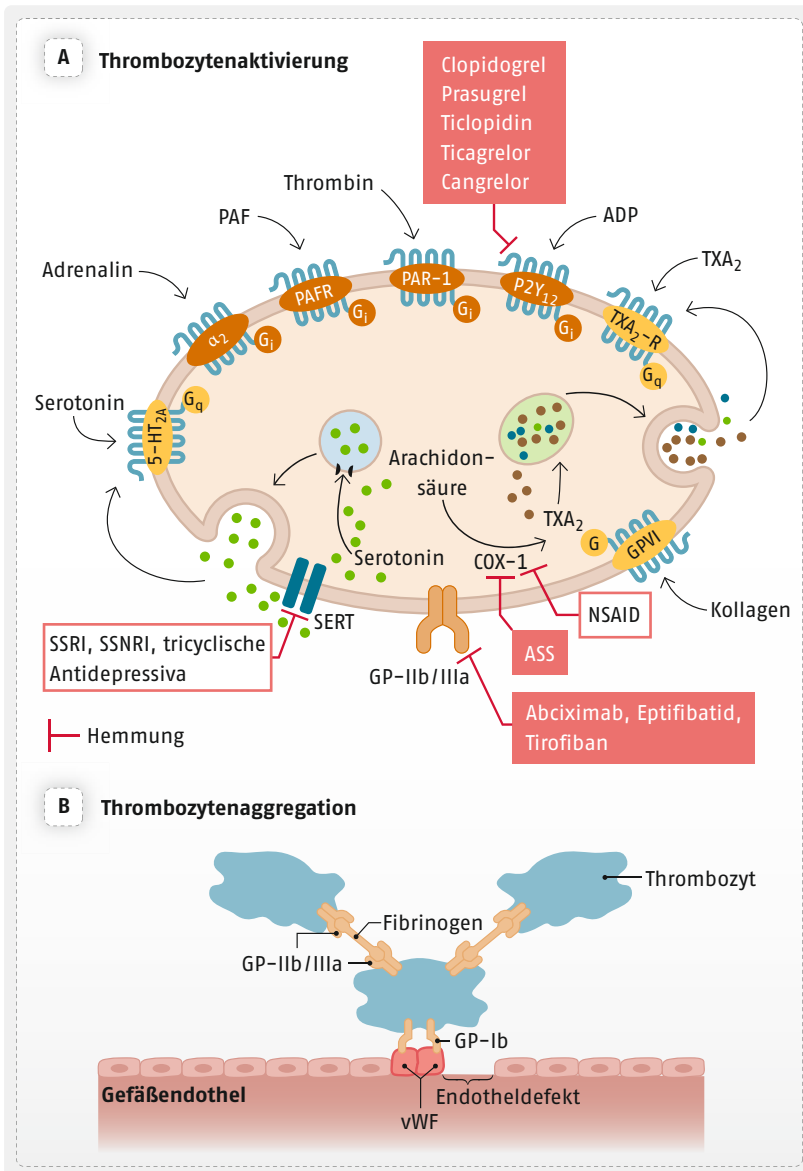
Auch die pharmakodynamischen Interaktionen stimmen weitgehend überein. Die gleichzeitige Gabe von Arzneistoffen, die die Hämostase beeinträchtigen, z. B. Antikoagulanzen, NSAID, Antidepressiva (z. B. tricyclische Antidepressiva, SSRI, NSRI) erhöht das Blutungsrisiko aufgrund eines additiven Effekts (● Abb. 37.1).

Akute pathologische Blutungen, z. B. bei Magen-Darm-Geschwüren, stellen für alle Thrombozytenaggregationshemmer Kontraindikationen dar.

37.1 Hemmstoffe der Cyclooxygenase-1

Acetylsalicylsäure (z. B. Aspirin[®] protect) ist noch immer der am häufigsten eingesetzte Thrombozytenaggregationshemmer.

Der Wirkungsmechanismus der Acetylsalicylsäure (ASS) beruht auf der **irreversiblen Hemmung der Cyclooxygenase-1** (COX-1, ► Kap. 15.3.2) durch Acetylierung, die dadurch **Thromboxan** A_2 , einen starken Plättchenaktivator, nicht mehr synthetisieren kann (● Abb. 37.1). Dabei ist von Vorteil, dass die thrombozytenaggregationshemmende Wirkung von ASS wesentlich länger anhält als die – ebenfalls durch COX-1-Block-



● **Abb. 37.1** A Thrombozytenaktivierung und Angriffspunkte von Thrombozytenaggregationshemmern. B Thrombozytenaggregation über GP-IIb/IIIa-Rezeptoren. ADP Adenosindiphosphat, COX-1 Cyclooxygenase-1, GP Glykoprotein, PAF Plättchenaktivierender Faktor, PAR Protease-aktivierte Rezeptoren, P2Y₁₂ Purinrezeptor, SERT Serotonintransporter, TXA₂ Thromboxan A₂, vWF von-Willebrand-Faktor

ckade vermittelte – Hemmung der Synthese von **Prostacyclin** (PGI₂, ● Abb.37.2) im Endothel, das als physiologischer Gegenspieler zu Thromboxan A₂ thrombozytenaggregationshemmend wirkt. Thrombozyten haben keinen Zellkern und damit auch keine DNA, und nur in geringem Umfang mRNA, die von den Megakaryozyten (► Kap.36.1.3) stammt. Deshalb sind sie nur sehr begrenzt zur Proteinbiosynthese befähigt. Im Gegensatz zu den Prostacyclin-bildenden Endothelien können Blutplättchen, deren COX-1 acetyliert wurde, daher kein neues COX-Enzym und damit auch kein Thromboxan A₂ synthetisieren. Eine Thrombozytenaggregation ist somit erst wieder durch neu entstandene Thrombozyten möglich.

Weiterhin ist günstig, dass ASS bereits im Pfortaderblut, wo sie in hoher Konzentration und noch weitgehend unmetabolisiert vorliegt, die COX-1 der Blutplätt-

chen acetyliert, während ihre Konzentration durch rasche Entacetylierung im Blut an den Endothelien der Gefäße des großen Kreislaufs bereits erheblich abgenommen hat. Die Prostacyclinsynthese wird somit auch deshalb weniger beeinflusst.

Zur Thrombozytenaggregationshemmung reichen wesentlich niedrigere Dosierungen aus als für die Schmerztherapie (► Kap.15.3.2). Obwohl noch nicht endgültig geklärt ist, mit welchem Dosierungsregime von Acetylsalicylsäure die besten Erfolge bei gleichzeitig möglichst geringer Nebenwirkungsrate erreicht werden können, geht man derzeit davon aus, dass 100 mg pro Tag für folgende Indikationen ausreichen:

- instabile Angina pectoris und akuter Myokardinfarkt (jeweils als Teil der Standardtherapie),
- Vorbeugung von transitorischen ischämischen Attacken und Hirninfarkten,

■ nach arteriellen gefäßchirurgischen oder interventionellen Eingriffen (z. B. Bypass-Operationen). Zur Reinfarktprophylaxe beträgt die Dosierung 300 mg pro Tag.

Nebenwirkungen treten aufgrund der niedrigen Dosis in geringerem Umfang auf als in der Schmerztherapie.

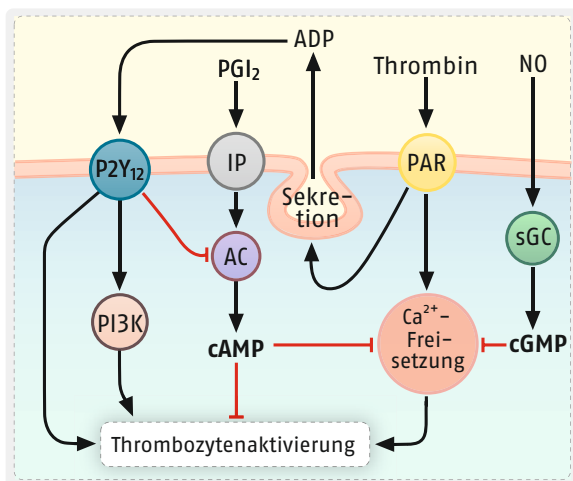
Interaktionen sind bei gleichzeitiger Gabe von Ibuprofen (wahrscheinlich auch von Naproxen und Metamizol) möglich, das den thrombozytenaggregationshemmenden Effekt von ASS abschwächen kann (►Kap. 5.1.7). Außerdem vermindert ASS auch in niedriger Dosierung die Methotrexat-Ausscheidung (◉Abb. 5.4) und erhöht dadurch dessen Toxizität. Die gleichzeitige Gabe von mehr als 15 mg Methotrexat pro Woche ist daher kontraindiziert. Darüber hinaus ist ASS im letzten Trimenon der Schwangerschaft kontraindiziert, wenn die Dosis mehr als 150 mg pro Tag beträgt.

Die Prostacyclin-Derivate Epoprostenol und Iloprost, die ebenfalls die Thrombozytenaggregation hemmen, werden in ►Kap. 28.4.1 besprochen.

37.2 ADP-Rezeptor-Antagonisten

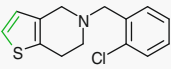
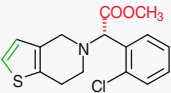
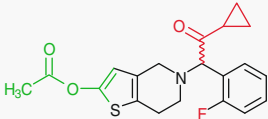
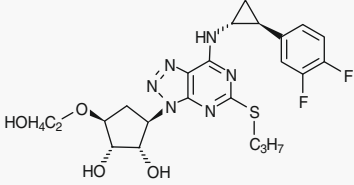
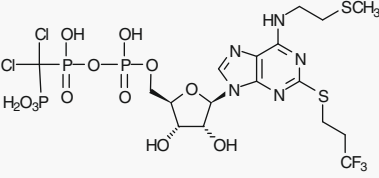
Zu den ADP-Rezeptor-Antagonisten (P2Y₁₂-Rezeptor-Antagonisten) zählen Clopidogrel, Prasugrel, Ticlopidin sowie Ticagrelor und Cangrelor.

Wirkungsmechanismus. Diese Substanzklasse blockiert selektiv die Bindung von Adenosindiphosphat (ADP) an



◉ **Abb. 37.2** Vereinfachter Mechanismus der Thrombozytenaktivierung durch ADP und Thrombin sowie der Hemmung der Thrombozytenaktivierung durch die endothelialen Inhibitoren Prostacyclin (PGI₂) und Stickstoffmonoxid (NO). ADP fungiert als positiver Feedback-Mediator. AC Adenylatcyclase, P2Y₁₂ Purinrezeptor, PAR Protease-aktivierte Rezeptoren, PI3K Phosphoinositid-3-Kinasen, sGC lösliche Guanylylcyclase. Nach Kirkby

◻ **Tab. 37.1** ADP-Rezeptor-Antagonisten

Strukturformel	Handelspräparat	
INN	HWZ	Tagesdosis
		z. B. Tiklyd® 500 mg p. o.
Ticlopidin	30–50 h ¹	
		z. B. Plavix® 75 mg p. o.
Clopidogrel	8 h ¹	
		Efient® 10 mg p. o.
Prasugrel	7 h ²	
		Brilique® 120–180 mg p. o.
Ticagrelor	7–8 h	
		Kengrexal™ 4 µg/kg KG/min i. v.
Cangrelor	3–6 min	

¹ Halbwertszeit des aktiven Metaboliten nicht bekannt


² Halbwertszeit des aktiven Prasugrel-Metaboliten


seine Thrombozytenrezeptoren (◉Abb. 37.2). Auf ihrer Oberfläche tragen die Blutplättchen **Purinrezeptoren** (z. B. P2Y₁₂), die an G-Proteine gekoppelt sind (G_i im Falle von P2Y₁₂). Durch Blockade dieser P2Y₁₂-Rezeptoren unterbleibt die ADP-induzierte Thrombozytenaktivierung und folglich die Vernetzung der Thrombozyten über den GP-IIB/IIIa-Rezeptor-Komplex, so dass die Thrombozytenaggregation gehemmt wird.

Irreversible ADP-Rezeptor-Antagonisten

Die Thienopyridine (◻Tab. 37.1) Clopidogrel, Prasugrel und Ticlopidin hemmen die ADP-Rezeptoren irreversibel. Es handelt sich bei diesen Arzneistoffen um **Pro-**

drugs, die selbst keine Thrombozytenaggregationshemmende Wirkung besitzen.

Kinetik. Die Bioaktivierung von **Clopidogrel** erfolgt hauptsächlich über CYP2C19 (im ersten Reaktionsschritt, ) und über CYP3A4 (im zweiten Reaktionsschritt). Sie betrifft im Mittel nur 15 % einer oral verabreichten Dosis, die anderen 85 % werden durch hepatische Esterasen zu unwirksamen Metaboliten abgebaut.


Die Wirkung von Clopidogrel unterliegt einer sehr hohen interindividuellen Variabilität. Das liegt neben der geringen oralen Bioverfügbarkeit des aktiven Metaboliten auch daran, dass es genetische Varianten von CYP2C19 gibt, die mit einer reduzierten Aktivität des Enzyms einhergehen (CYP2C19*2) und damit zu einer geringeren Bioaktivierung führen, sodass die Wirksamkeit von Clopidogrel bei Langsam-Metabolisierern (ca. 25 % der Population, ) verringert ist.

Der aktive Metabolit von **Prasugrel** wird über CYP3A4, CYP2B6 und in geringerem Ausmaß über CYP2C9 und CYP2C19 gebildet. Der Anteil der Dosis, der bioaktiviert wird, ist bei Prasugrel deutlich größer als bei Clopidogrel. Die interindividuelle Variabilität der Wirkung von Prasugrel ist im Vergleich zu der von Clopidogrel geringer.

Der Mechanismus der Bioaktivierung von **Ticlopidin** sowie die beteiligten Enzyme sind nicht vollständig aufgeklärt.


Die Halbwertszeiten der ADP-Rezeptor-Antagonisten bzw. ihrer aktiven Metaboliten sind für die Wirkungsdauer nicht relevant, da die Hemmung der ADP-Rezeptoren irreversibel ist. Nach Absetzen der Thrombozytenaggregationshemmer dauert es etwa 5–7 Tage bis die normale Thrombozytenfunktion wiederhergestellt ist.

Indikationen. Das breiteste Indikationsspektrum besitzt Clopidogrel. Es ist indiziert zur Sekundärprävention atherothrombotischer Ereignisse nach Myokardinfarkt oder ischämischem Schlaganfall, bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit sowie bei akutem Koronarsyndrom (z. B. instabile Angina pectoris). Im Fall einer Stentimplantation wird es in Kombination mit Acetylsäure eingesetzt

(Kombinationspräparat Duopla[®]). Auch bei Patienten mit Vorhofflimmern () kann Clopidogrel in Kombination mit Acetylsalicylsäure zur Prophylaxe atherothrombotischer und thromboembolischer Ereignisse, einschließlich Schlaganfall, angewendet werden (wird dafür in den Leitlinien aktuell allerdings nicht empfohlen).

Prasugrel ist in Kombination mit Acetylsalicylsäure zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom nach perkutaner Katheterintervention zugelassen.

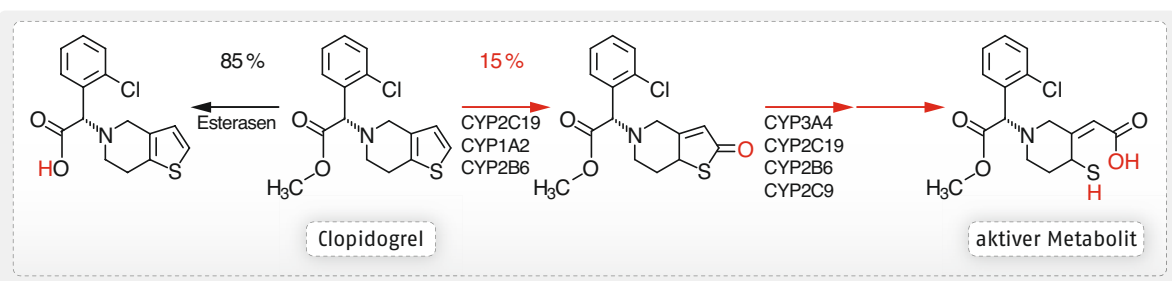
Ticlopidin kann bei Hämodialysepatienten mit Shuntkomplikationen sowie zur Apoplexprophylaxe eingesetzt werden, wenn Acetylsalicylsäure wegen Unverträglichkeit nicht gegeben werden kann.

Dosierung. Die Tagesdosen sind in  angegeben. Bei akutem Koronarsyndrom wird zu Beginn der Behandlung einmalig eine höhere Aufsättigungsdosis (Loading dose) appliziert, die für Clopidogrel 300 mg und für Prasugrel 60 mg beträgt.

Nebenwirkungen. Im Vordergrund steht das erhöhte Blutungsrisiko, häufig treten Anämien, gastrointestinale Blutungen sowie Hämatome auf. Auch Magen-Darmstörungen (z. B. Durchfall, Bauchschmerzen) sind häufig.

Blutbildveränderungen (Thrombo- und Leukopenie, evtl. auch Agranulozytose), einschließlich der gefährlichen **thrombotisch-thrombozytopenischen Purpura** (Kap. 37.5) werden insbesondere nach Ticlopidin-Gabe beobachtet, nach Applikation von Clopidogrel und Prasugrel sind sie seltener. Aufgrund des ungünstigeren Nebenwirkungsspektrums ist die Anwendung von Ticlopidin heute stark eingeschränkt.

Interaktionen. Die gleichzeitige chronische Gabe anderer Substanzen, die die Hämostase hemmen (z. B. Heparine, orale Antikoagulanzen oder andere Thrombozytenaggregationshemmer), erhöht das Blutungsrisiko und darf nur bei strenger Indikation (z. B. bei der Stentimplantation, s. u.) erfolgen. Auch die gleichzeitige Anwendung von NSAID (z. B. Ibuprofen) und von Antidepressiva, die die Serotonintransporter hemmen (SSRI, SSNRI, tricyclische Antidepressiva, Johannis-



 **Abb. 37.3** Metabolische Aktivierung von Clopidogrel. Nach Zhu

krautextrakt, ● Abb. 37.1), ist aufgrund eines additiven Effekts mit einem erhöhten Blutungsrisiko assoziiert.

Potente CYP2C19-Inhibitoren, z. B. aus dem Bereich der Antidepressiva (z. B. Fluvoxamin, Fluoxetin) oder auch Omeprazol (in hoher Dosierung), sind sehr wahrscheinlich in der Lage, die Bioaktivierung von **Clopidogrel** und damit dessen Wirksamkeit einzuschränken.

Auch Ticlopidin ist ein starker CYP2C19-Inhibitor und kann seinerseits die Plasmaspiegel von CYP2C19-Substraten (z. B. Omeprazol, Diazepam) erhöhen.

Reversible ADP-Rezeptor-Antagonisten

Ticagrelor und **Cangrelor** (i. v.) sind im Gegensatz zu Clopidogrel, Prasugrel und Ticlopidin keine Prodrugs, außerdem ist ihre Hemmwirkung reversibel.

Kinetik. Ticagrelor wird durch CYP3A4 zu einem noch wirksamen Metaboliten verstoffwechselt. Die Halbwertszeit von Ticagrelor beträgt 7 Stunden, die des aktiven Metaboliten 8,5 Stunden. Die Wirkung setzt rasch ein und hält den Halbwertszeiten der Wirksubstanzen entsprechend an.

Cangrelor wird im Plasma zu einem Nucleosid-Metaboliten dephosphoryliert, die Halbwertszeit ist mit 3–6 Minuten sehr kurz. Mit Cangrelor (i. v.) setzt die Plättchenhemmung innerhalb von 2 Minuten ein und normalisiert sich 1 Stunde nach Absetzen wieder vollständig.

Indikationen, Dosierung. Ticagrelor ist zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom sowie nach Myokardinfarkt in einer Dosierung von 2-mal 90 mg täglich (einmalige Initialdosis 180 mg), meist in Kombination mit Acetylsalicylsäure, indiziert.

Cangrelor wird in Kombination mit Acetylsalicylsäure im Bereich der perkutanen Koronarintervention zur Senkung von thrombotischen kardiovaskulären Ereignissen bei Patienten eingesetzt, die vorher keine orale Therapie mit P2Y₁₂-Antagonisten hatten und/oder diese nicht möglich ist. Nach einem Initialbolus von 30 µg/kg KG wird die Infusion von Cangrelor mit 4 µg/kg KG/min über maximal 4 Stunden fortgesetzt.

Nebenwirkungen. Zusätzlich zu erhöhter Blutungsneigung trat in Studien mit Ticagrelor bei 14 % der Patienten eine Dyspnoe auf, auch mit Cangrelor wird diese sehr häufig beobachtet. Ferner sind für Ticagrelor Hyperurikämie und erhöhte Serumkreatininwerte beschrieben.

Interaktionen. Die Wirkung von Clopidogrel, aber nicht die von Prasugrel, wird bei gleichzeitiger Gabe von Cangrelor abgeschwächt. Ansonsten entsprechen die pharmakodynamischen Interaktionen sowie auch die Kontraindikationen denen der irreversiblen ADP-

Rezeptor-Antagonisten und anderen Thrombozytenaggregationshemmern.

CYP3A4-Inhibitoren wie Clarithromycin, Diltiazem oder Itraconazol erhöhen die Plasmaspiegel von Ticagrelor, sodass eine Dosisanpassung erforderlich sein kann.

Ticagrelor ist ein P-gp-Inhibitor und erhöht die Plasmaspiegel von Digoxin.

37.3 Phosphodiesterasehemmer (PDE-Hemmer)

Zu den Phosphodiesterasehemmern, die die Thrombozytenaggregation hemmen, gehören Dipyridamol (in Asasantin[®]) und Cilostazol (Pletal[®]).

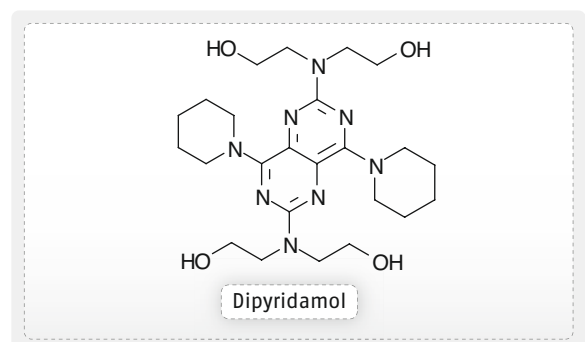
Dipyridamol hemmt die Phosphodiesterase-5 in Thrombozyten und führt dadurch zu einer Anreicherung von cGMP. **Cilostazol** ist ein PDE-3-Hemmer, der hauptsächlich die cAMP-Konzentration und in geringerem Umfang auch die cGMP-Konzentration erhöht (● Abb. 37.5). Durch die cAMP- und cGMP-Anstiege werden die Calciumfreisetzung und die Thrombozytenaktivierung gehemmt (● Abb. 37.2).

Dipyridamol inhibiert darüber hinaus Adenosintransporter und damit die Aufnahme von Adenosin in die Thrombozyten. Extrazellulär bindet Adenosin an Adenosin-A₂-Rezeptoren auf den Thrombozyten und stimuliert dadurch die thrombozytäre Adenylylcyclase, sodass wiederum vermehrt cAMP gebildet wird.

Dipyridamol und Cilostazol haben sowohl thrombozytenaggregationshemmende als auch vasodilatierende Eigenschaften.

Dipyridamol. Dipyridamol (● Abb. 37.4), das ursprünglich als Koronartherapeutikum entwickelt wurde, wird in Kombination mit 25 mg Acetylsalicylsäure in einer Dosis von 2-mal 200 mg täglich zur Sekundärprävention ischämischer Schlaganfälle sowie transitorischer ischämischer Attacken eingesetzt.

Es wird langsam resorbiert, die Bioverfügbarkeit wird mit 30–60 %, die Halbwertszeit mit 10 Stunden an-



● Abb. 37.4 Strukturformel: Dipyridamol

43 Pharmakotherapie der COPD

COPD (chronic obstructive pulmonary disease, chronisch obstruktive Lungenerkrankung) ist eine Sammelbezeichnung für chronische Atemwegserkrankungen, die mit einer zunehmenden, nicht vollständig reversiblen Einschränkung der Lungenventilation einhergehen. Die COPD gehört zur Gruppe der obstruktiven Atemwegserkrankungen und beinhaltet die Kombination aus chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem mit persistierender und progredienter Atemwegsobstruktion. Bezüglich Morbidität und Mortalität ist sie eine sehr ernst zu nehmende Erkrankung. In Deutschland wird die Prävalenz auf ca. 5–10 % der erwachsenen Bevölkerung geschätzt. Weltweit ist sie die vierthäufigste Todesursache.

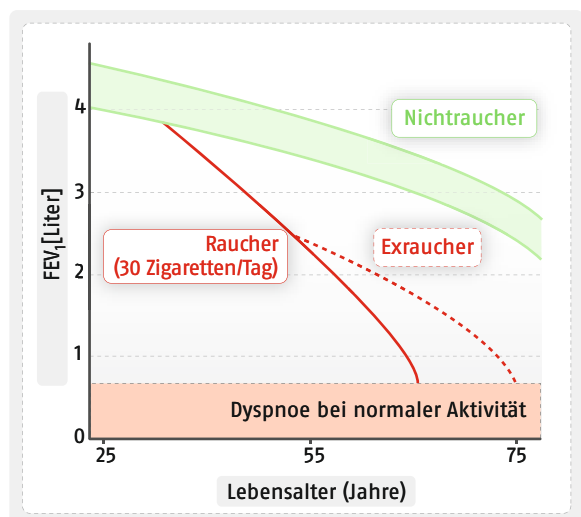
43.1 Pathophysiologische Grundlagen

Die chronische Bronchitis ist durch exzessive Schleimproduktion in den Atemwegen und Husten gekennzeichnet. Nach einer Definition der WHO ist diese Erkrankung dann anzunehmen, wenn bei einem Patienten an mindestens 3 aufeinander folgenden Monaten während 2 Jahren Husten mit oder ohne Auswurf bestand. Im weiteren Verlauf, wenn zusätzlich die Atemwege eingengt sind, geht die chronische Bronchitis in eine chronisch obstruktive Bronchitis über, die dann als COPD bezeichnet wird. Im Gegensatz zum Asthma bronchiale handelt es sich bei der COPD um eine – auch unter optimaler Therapie – nicht mehr voll reversible chronische Atemwegsobstruktion (● Abb. 41.3).

Die COPD ist die häufigste chronische Lungenerkrankung mit progredienter Atemwegsobstruktion auf dem Boden einer chronischen Bronchitis und/oder eines Lungenemphysems. Obwohl sie die vierthäufigste Todesursache ist, findet sie noch immer nicht die notwendige Beachtung und wird oft zu spät diagnostiziert und behandelt. Die Diagnose COPD bedarf stets des Ausschlusses einer Reihe anderer kardiopulmonaler Krankheiten, die ähnliche Symptome hervorrufen (z. B. Bronchiektasen, Bronchialkarzinom, Lungentuberkulose, Asthma bronchiale, Linksherzinsuffizienz).

Die COPD ist durch eine schnelle Abnahme der Lungenfunktionsparameter charakterisiert. Als auslösende Ursache ist an erster Stelle das **Rauchen** zu nennen, das die ohnehin stattfindende altersbedingte Verringerung der Lungenfunktion massiv beschleunigt (● Abb. 43.1). Wiederholte virale Infekte können ebenfalls eine Schädigung des Zilien-tragenden Respirationsepithels und damit einen Sekretstau hervorrufen. Auch mit dem Grad der Luftverschmutzung am Wohnort nimmt die Morbidität zu.

Die zugrunde liegenden Pathomechanismen der COPD sind zum Teil noch unklar. Man vermutet, dass die molekularen Mechanismen der Entzündungsreaktionen andere sind als beim Asthma bronchiale, ohne



● Abb. 43.1 Abnahme der Einsekundenkapazität (FEV₁) in Abhängigkeit vom Alter. Darstellung für Nichtraucher, Raucher und Exraucher. Nach Grimminger

sie genau zu verstehen. Entzündungen in den Atemwegen und im Lungenparenchym werden hauptsächlich durch neutrophile Granulozyten, Makrophagen und CD8⁺-T-Lymphozyten vermittelt, die dann verschiedene Proteasen (z. B. Elastase, MMP = Matrix-Metalloproteinasen) aktivieren sowie zur Fibrose der kleinen Atemwege und schließlich zur Zerstörung des Lungenparenchyms führen können. Die zunächst beobachtete Hyperreagibilität des Bronchialsystems bewirkt reflektorisch eine Freisetzung von **Acetylcholin**, das seinerseits die Mastzellen der Bronchialwand degranuliert und dabei Entzündungsmediatoren freisetzt. Acetylcholin und andere Mediatoren sind gemeinsam an der Bronchokonstriktion, der Hypersekretion von zähem Schleim und an der Ausbildung des Wandödems beteiligt. Inhalative Reize verursachen außerdem eine Störung der Zilienfunktion und damit eine Unterbrechung des Schleimtransports. Der Retention des Schleims folgt oft eine sekundäre bakterielle Infektion. Die Haupterreger sekundärer Infektionen sind *Haemophilus influenzae*

zae, Pneumokokken, Staphylokokken sowie bestimmte gramnegative Keime. Die von den Bakterien produzierten sensibilisierenden Mediatoren und Toxine verstärken dann auf dem beschriebenen Weg den Krankheitsprozess. Die Entzündungsvorgänge können diffus über das Bronchialsystem verteilt sein oder vorwiegend die Trachea (Tracheitis), die großen Bronchien (Bronchitis) bzw. die peripheren Bronchien (Bronchiolitis) betreffen.

Weiterhin nimmt man an, dass auch schwerer chronischer Husten die bereits vorgeschädigten Wände der Bronchien und Bronchiolen zusätzlich in ihrer Struktur verändert. Gestützt wird diese Hypothese durch die Beobachtung, dass sich das Fortschreiten der Erkrankung verlangsamt, wenn es gelingt, den Husten effektiv einzudämmen.

43.2 Grundlagen der COPD-Therapie

Früher orientierte sich die medikamentöse Stufentherapie der COPD hauptsächlich nach dem Schweregrad der Atemwegsobstruktion. Nach GOLD (global initiative for chronic obstructive lung disease) wird der Schweregrad der Obstruktion anhand der post-bronchodilatatorisch gemessenen FEV₁-Werte in 4 Stufen eingeteilt, die hauptsächlich diagnostische Bedeutung haben (▣ Tab. 43.1).

Da die Lungenfunktionsparameter allerdings nicht gut mit den Symptomen und Exazerbationen der Patienten korrelieren, wurde in der neuen Leitlinie ein Schema vorgeschlagen, das die durch validierte Fragebögen erfassten Symptome und die anamnestiche Anzahl an Exazerbationen einschließt. So lassen sich 4 **Gruppen (A–D)** von COPD-Patienten unterscheiden (● Abb. 43.2), die für den Therapiealgorithmus maßgeblich sind (s. u.). Bestandteil jeder Therapie sollte sein, unbedingt das **Rauchen einzustellen** und irritative Umgebungseinflüsse zu vermeiden.

Die Pharmakotherapie der COPD soll die Symptome lindern, Frequenz und Schweregrad der Exazerbatio-

▣ **Tab. 43.1** Schweregrad der Atemwegsobstruktion bei COPD nach GOLD. Nach Vogelmeier

Schweregrad nach FEV ₁ (nach Bronchodilatation gemessen)	Kriterium für Obstruktion (FEV ₁ /FVC < 70 %)
1 (leicht)	FEV ₁ ≥ 80 % Soll
2 (mittelgradig)	50–79 % Soll
3 (schwer)	30–49 % Soll
4 (sehr schwer)	FEV ₁ < 30 % Soll

FEV₁ Einsekundenkapazität, FVC forcierte Vitalkapazität

Patientengruppe		Symptome	
		weniger Symptome mMRC = 0–1, CAT < 10	mehr Symptome mMRC ≥ 2, CAT ≥ 10
Risiko	hohes Risiko GOLD 3–4 (FEV ₁ < 50%) Exazerbationen ≥ 2/Jahr	C	D
	geringes Risiko GOLD 1–2 (FEV ₁ ≥ 50%) Exazerbationen ≤ 1/Jahr	A	B

● **Abb. 43.2** Einteilung der COPD-Patienten in die Gruppen A, B, C und D. Für die Gruppeneinteilung sind die respiratorischen Symptome (mittels der Fragebögen mMRC und CAT erhoben) und die Exazerbationshäufigkeit relevant. Exazerbationen gelten als erhöhtes zukünftiges Risiko für eine schlechtere Prognose. FEV₁ Einsekundenkapazität (post-bronchodilatatorisch), mMRC modifizierte Medical-Research-Council-Dyspnoe-Skala, CAT COPD Assessment Test

nen reduzieren sowie den Gesundheitsstatus und die Belastbarkeit verbessern. Keine der zurzeit zugelassenen Substanzen hat allerdings einen eindeutigen Effekt auf den Verlust an Lungenfunktion über die Zeit.

43.2.1 Bronchospasmolytika

Bronchospasmolytika (Bronchodilatoren) werden bei Bedarf zur Symptomlinderung oder regelmäßig als Basistherapie zur Linderung oder Vorbeugung von Symptomen eingesetzt. Die bei COPD zugelassenen Bronchodilatoren sind in ▣ Tab. 43.2 zusammengefasst. Es kommen zum Einsatz:

- quartäre **Muscarinrezeptor-Antagonisten** (Parasympatholytika, Anticholinergika, ▶ Kap. 26.1, ▶ Kap. 42.3.1) und
- **β₂-Sympathomimetika** (▶ Kap. 23.2.3).

Quartäre Muscarinrezeptor-Antagonisten

Bei COPD werden hauptsächlich **quartäre Muscarinrezeptor-Antagonisten** wie das kurzwirksame (SAMA, short-acting muscarinic antagonist) **Ipratropiumbromid** und besonders die langwirkenden Substanzen (LAMA, long-acting muscarinic antagonists) **Tiotropiumbromid**, **Glycopyrroniumbromid**, **Umeclidiniumbromid** oder **Aclidiniumbromid** per inhalationem verordnet (▣ Tab. 43.2), da sie bei COPD aufgrund des pathophysiologischen Stellenwerts von Acetylcholin meist besser bronchodilatatorisch wirksam sind als β₂-Sympathomimetika. Diese quartären Ammoniumverbindungen sind nur schlecht bioverfügbar und Blut-Hirn-Schranken-gängig, sodass systemische und zentralnervöse Nebenwirkungen gering sind. Aclidiniumbromid und Tiotropiumbromid sind sog. kinetisch selektive M₃-Rezeptor-Antagonisten, d. h., dass sie

■ **Tab. 43.2** Bronchodilatoren, die bei COPD zugelassen sind (Strukturformeln ■ Tab. 26.1). Nach Vogelmeier

Wirkstoff	Handelspräparat	Wirkdauer (h)
Kurzwirksame Muscarinrezeptor-Antagonisten (short-acting muscarinic antagonists, SAMA)		
Ipratropiumbromid	z. B. Atrovent®	6–8
Langwirksame Muscarinrezeptor-Antagonisten (long-acting muscarinic antagonists, LAMA)		
Tiotropiumbromid	z. B. Spiriva®	24
Glycopyrroniumbromid	z. B. Seebri® Breezhaler®	24
Umeclidiniumbromid	z. B. Incruse®	24
Aclidiniumbromid	z. B. Bretaris® Genuair®	12
Kurzwirksame β_2-Sympathomimetika (short-acting β_2-agonists, SABA)		
Fenoterol	z. B. Berodual® Respimat®	4–6
Salbutamol	z. B. Salbutamol-ratiopharm®	4–6
Terbutalin	Aerodur® Turbohaler®	4–6
Langwirksame β_2-Sympathomimetika (long-acting β_2-agonists, LABA)		
Indacaterol	z. B. Onbrez® Breezhaler®	24
Olodaterol	z. B. Striverdi® Respimat®	24
Formoterol	z. B. Formoterol-ratiopharm®	12
Salmeterol	z. B. Serevent Diskus	12

deutlich langsamer von M_3 - als von anderen Muscarinrezeptoren der Lunge dissoziieren, weshalb eine lang anhaltende bronchodilatatorische Wirkung zustande kommt. Demzufolge muss Tiotropiumbromid nur 1-mal täglich und Aclidiniumbromid nur 2-mal täglich appliziert werden. Auch Glycopyrroniumbromid und Umeclidiniumbromid werden nur 1-mal täglich inhaaliert. Das kurzwirksame Ipratropiumbromid muss dagegen bis zu 4 \times am Tag gegeben werden. Bei einigen Substanzen sind verschiedene Inhalationssysteme auf dem Markt. Da der Anteil des Wirkstoffs, der in die Lunge und somit an den Wirkort gelangt, in Abhängig-

keit vom Inhalationssystem sehr stark variieren kann, erfordert ein Wechsel auf ein anderes System u. U. eine Dosisanpassung und eine erneute Schulung des Patienten.

Als Nebenwirkungen der inhalativen Muscarinrezeptor-Antagonisten kommen u. a. Mundtrockenheit, Harnverhalt, Verschlechterung des Augeninnendrucks bei Glaukom, Sinusitis, Husten und Durchfall vor.

β_2 -Sympathomimetika

Wie bei Asthma bronchiale, werden auch bei COPD β_2 -Sympathomimetika eingesetzt. Neben den SABA und LABA Formoterol und Salmeterol werden besonders die langwirkenden und nur 1-mal täglich anzuwendenden inhalativen β_2 -Sympathomimetika **Indacaterol**, **Olodaterol** und **Vilanterol** (nur in Kombination mit Umeclidiniumbromid) verordnet (■ Tab. 43.2). Sie sind lipophiler als andere β_2 -Sympathomimetika und reichern sich deshalb im Fettgewebe an und sind zurzeit nur bei COPD zugelassen.

Die häufigsten Nebenwirkungen sind Husten, Nasopharyngitis, Schwindel, Kopfschmerzen und Infektionen der oberen Atemwege.

Darüber hinaus wurden auch **inhalative Fixkombinationen** bestehend aus einem langwirkenden β_2 -Sympathomimetikum (LABA) und einem langwirkenden Muscarinrezeptor-Antagonisten (LAMA) zur Therapie von COPD-Patienten der Gruppen B–D (s. o.) auf den Markt gebracht. Die bronchodilatatorischen Effekte sollen sich dann teilweise addieren. Beispiele sind die Kombinationen **Indacaterol/Glycopyrroniumbromid** (Ultibro® Breezhaler®), **Vilanterol/Umeclidiniumbromid** (ANORO®), **Formoterol/Aclidiniumbromid** (z. B. Duaklir® Genuair®) und **Olodaterol/Tiotropiumbromid** (Spiolto® Respimat®). Durch diese dualen Fixkombinationen sollen sowohl eine effektivere Bronchodilatation als auch eine bessere Exazerbationsprophylaxe erreicht werden. Ferner sind Kombinationen aus einem LABA mit einem Glucocorticoid (ICS, ▶ Kap. 42.3.2) und seit Kurzem auch eine LABA/LAMA/ICS Dreier-Kombination (Formoterol/Glycopyrroniumbromid/Beclometason, Trimbow®) für COPD-Patienten zugelassen. Die Dreier-Kombination soll der dualen Kombination in puncto Exazerbationsprophylaxe überlegen sein.

Theophyllin

Die Gabe von **Theophyllin** (▶ Kap. 42.3.1) soll wegen der geringen therapeutischen Breite, des großen Interaktionspotenzials und der relativ geringeren Wirksamkeit bei COPD-Patienten erst dann erfolgen, wenn mit β_2 -Sympathomimetika und/oder Muscarinrezeptor-Antagonisten kein ausreichender Therapieerfolg mehr erzielbar ist.

43.2.2 Inhalative Glucocorticoide

Der Einsatz von **inhalativen Glucocorticoiden** (► Kap. 42.3.2) wird bei COPD-Patienten der Gruppe C und D (s. u.) empfohlen, wenn die $FEV_1 < 50\%$ des Sollwerts beträgt und mindestens zwei Exazerbationen pro Jahr auftreten. Allerdings sollen inhalative Glucocorticoide nur individuell nach nachgewiesenem Therapieeffekt und dann in Kombination mit einem LABA oder als Dreifachkombination mit einem LABA/LAMA eingesetzt werden. Inhalative Glucocorticoide haben nämlich keine Zulassung für die Monotherapie bei COPD. Prinzipiell ist das Ansprechen der COPD-Patienten auf Glucocorticoide schlechter als bei Asthmapatienten.

43.2.3 Roflumilast

Beträgt die FEV_1 weniger als 50% des Sollwerts und hat ein Patient häufige Exazerbationen, kann auch der antiinflammatorisch wirksame selektive Phosphodiesterase-4-Hemmer (PDE-4-Hemmer) **Roflumilast** (Daxas®) bei Patienten mit schwerer COPD (Gruppe D) angewendet werden.

Als Wirkungsmechanismus wird vermutet, dass die Hemmung der PDE-4 besonders in Entzündungszellen zu erhöhten intrazellulären Konzentrationen von cAMP führt, das wiederum die Ausschüttung von Entzündungsmediatoren wie Leukotrien B₄, reaktiven Sauerstoffspezies oder Tumornekrosefaktor- α (TNF- α) hemmt.

Die Bioverfügbarkeit wird mit 80% angegeben. Die Halbwertszeit liegt bei ca. 17 Stunden und die des ebenfalls wirksamen N-Oxid-Metaboliten bei ca. 30 Stunden.

Die Dosierung von Roflumilast beträgt 0,5 mg pro Tag (oral).

Als häufige Nebenwirkungen wurden bisher hauptsächlich Gewichtsverlust, Schlafstörungen, Kopfschmerzen und Diarrhö festgestellt.

Da Roflumilast hauptsächlich mittels CYP1A2 und CYP3A4 metabolisiert wird, kommt es zu Wechselwirkungen mit CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Erythromycin, Itraconazol) und CYP1A2-Inhibitoren (z. B. Fluvoxamin). Andererseits führen entsprechende CYP-Induktoren (z. B. Rifampicin, Rauchen) zu einer reduzierten Wirksamkeit von Roflumilast.

Bei schweren Leberfunktionsstörungen darf die Substanz nicht eingesetzt werden.

43.3 Therapiealgorithmus der COPD

Die Pharmakotherapie von COPD-Patienten (◉ Abb. 43.4) orientiert sich an der Einteilung in die vier Patientengruppen A, B, C oder D (◉ Abb. 43.2).

- Patienten mit geringem Exazerbationsrisiko und wenig Symptomen (**Gruppe A**) erhalten irgendeinen **Bronchodilatator**. Bei Nichtansprechen

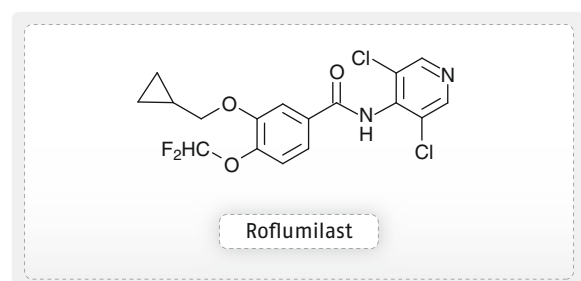
kann auf eine andere Klasse eines Bronchodilatators gewechselt werden.

- Patienten mit geringem Exazerbationsrisiko und mehr Symptomen (**Gruppe B**) erhalten einen langwirksamen Bronchodilatator (**LABA oder LAMA**). Bei Nichtansprechen wird eine Fixkombination eines LAMA mit einem LABA empfohlen.
- Patienten mit hohem Exazerbationsrisiko aber geringer Symptomatik (**Gruppe C**) werden zunächst mit einem LAMA behandelt, weil Substanzen dieser Klasse einem weiteren Exazerbationsrisiko vorbeugen. Bei weiteren Exazerbationen wird die Fixkombination LAMA plus LABA empfohlen, alternativ (2. Wahl) auch ein LABA zusammen mit einem inhalativen Glucocorticoid (ICS).
- Patienten mit hohem Exazerbationsrisiko und starker Symptomatik (**Gruppe D**) beginnen mit einer **LAMA/LABA-Fixkombination**. Patienten, die unter dieser Kombination immer noch Exazerbationen haben, können auf eine Triple-Kombination bestehend aus LAMA/LABA plus einem inhalativen Glucocorticoid wechseln. Die Patienten, die dann immer noch Exazerbationen aufweisen, können entweder mit Roflumilast (bei schlechter Lungenfunktion und chronischer Bronchitis) oder mit einem Makrolid (bei Ex-Rauchern) behandelt werden.

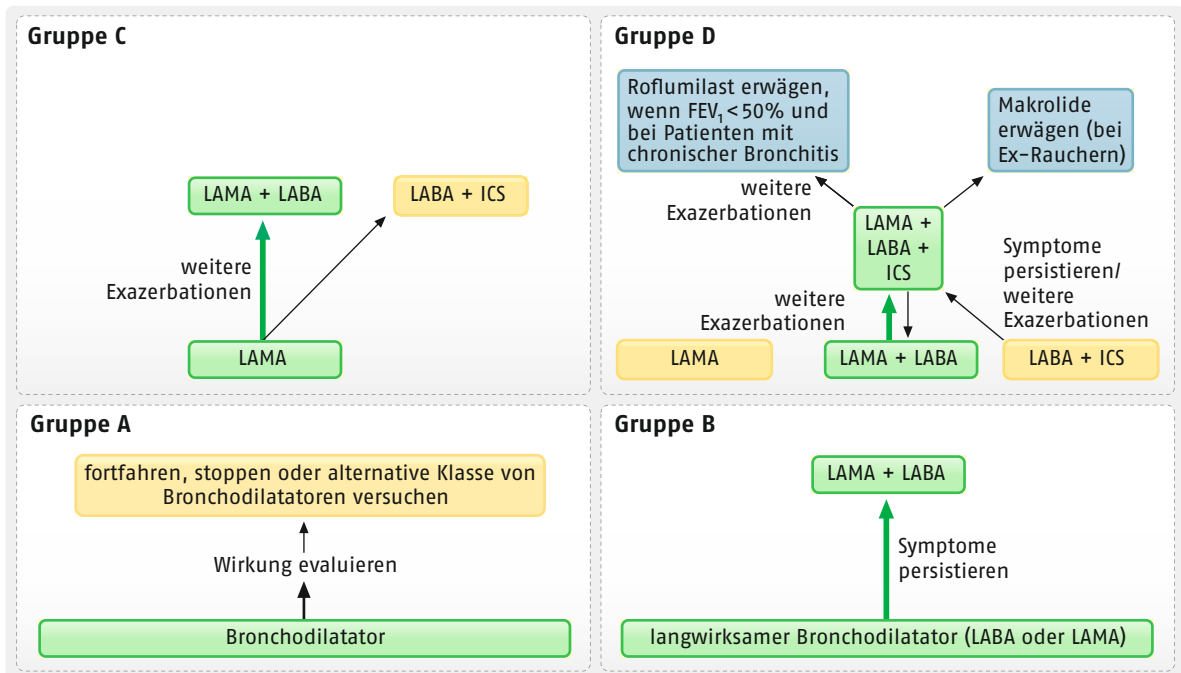
43.4 Sonstige Therapieoptionen

Rauchen gilt als die häufigste Ursache von COPD. Deshalb ist die **Raucherentwöhnung** (auch mit pharmakologischer Unterstützung) eine wichtige therapeutische Maßnahme. Da Patienten mit einer COPD häufig an Infekten leiden, wird auch eine **Impfung** gegen **Influenza** und **Pneumokokken** empfohlen. Darüber hinaus muss jede beginnende bakterielle Superinfektion **antibiotisch** behandelt werden.

Der zusätzliche Einsatz von Expektoranzien wird nicht allgemein empfohlen. Bei produktivem Husten dürfen keine Antitussiva angewendet werden, da sonst das Abhusten des Schleims behindert werden kann.



◉ Abb. 43.3 Strukturformel: Roflumilast



• **Abb. 43.4** Pharmakologischer Therapiealgorithmus für die vier Patientengruppen (A–D, • Abb. 43.2) Die bevorzugte Therapieoption ist grün dargestellt. Der grüne Pfeil zeigt die jeweils nächste Eskalationsstufe innerhalb einer Gruppe an. LABA langwirksames β_2 -Sympathomimetikum, LAMA langwirksamer Muscarinrezeptor-Antagonist, ICS inhalatives Glucocorticosteroid, FEV₁ Einsekundenkapazität. Nach Arand

Eine seltene, genetisch bedingte Ursache von COPD kann ein α_1 -Protease-Inhibitor-Mangel (Häufigkeit eines α_1 -Protease-Inhibitor-Mangels 1:10 000) sein. Die betroffenen Patienten können zusätzlich zur normalen COPD-Therapie eine wöchentliche **Infusionstherapie** mit aus menschlichem Plasma gewonnenen α_1 -**Protease-Inhibitor** erhalten.