

Roland Seifert

Basiswissen Pharmakologie

Springer-Lehrbuch

Roland Seifert

Basiswissen Pharmakologie

Mit 67 Abbildungen

Prof. Dr. med. Roland Seifert
Medizinische Hochschule Hannover
Institut für Pharmakologie
Hannover, Deutschland

ISSN 0937-7433

Springer-Lehrbuch

ISBN 978-3-662-56302-1

ISBN 978-3-662-56303-8 (eBook)

<https://doi.org/10.1007/978-3-662-56303-8>

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

Springer

© Springer-Verlag GmbH Deutschland, ein Teil von Springer Nature 2018

Das Werk einschließlich aller seiner Teile ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung, die nicht ausdrücklich vom Urheberrechtsgesetz zugelassen ist, bedarf der vorherigen Zustimmung des Verlags. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Bearbeitungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.

Der Verlag, die Autoren und die Herausgeber gehen davon aus, dass die Angaben und Informationen in diesem Werk zum Zeitpunkt der Veröffentlichung vollständig und korrekt sind. Weder der Verlag noch die Autoren oder die Herausgeber übernehmen, ausdrücklich oder implizit, Gewähr für den Inhalt des Werkes, etwaige Fehler oder Äußerungen. Der Verlag bleibt im Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutionsadressen neutral.

Umschlaggestaltung: deblik Berlin

Springer ist ein Imprint der eingetragenen Gesellschaft Springer-Verlag GmbH, DE
und ist ein Teil von Springer Nature
Die Anschrift der Gesellschaft ist: Heidelberger Platz 3, 14197 Berlin, Germany

Widmung

Ich widme dieses Buch meinem Freund und Kollegen Armin Buschauer.

Vorwort

Die Pharmakologie ist im Medizinstudium ein typisches Querschnittsfach an der Schnittstelle zwischen vorklinischer und klinischer Ausbildung. Das Ziel des Erlernens der Kenntnisse in Pharmakologie ist es, mithilfe von Arzneistoffen Krankheitszustände zu heilen oder zumindest zu lindern.

Es gibt eine Vielzahl von umfassenden Pharmakologielehrbüchern auf dem Markt. Durch die bundesweit fortschreitende Modularisierung des Curriculums in Unterrichtsblöcke ist es jedoch für Studenten zunehmend schwierig geworden, innerhalb eines Zeitraumes von maximal 4–5 Wochen neben den Lehrveranstaltungen ein solches Lehrbuch kursbegleitend zu studieren.

Ziel des vorliegenden Lehrbuches ist es, die Lücke zwischen den umfassenden Pharmakologielehrbüchern und den häufig ausgegebenen Kursskripten zu schließen und Studenten ein Buch an die Hand zu geben, das parallel zum Pharmakologiemodul verstanden werden kann. Dies bedeutet auch, dass dieses Buch nicht den Anspruch erfüllen kann, umfassend zu sein. Der Fokus des Buches liegt darauf, Prinzipien der Pharmakologie zu verstehen und ärztlichen Kollegen, Pflegepersonal, Patienten und Angehörigen erklären zu können. Das Buch wurde aus dem über viele Jahre stets sehr positiv evaluierten und mit Preisen ausgezeichneten Modul „Pharmakologie und Toxikologie“ an der Medizinischen Hochschule Hannover entwickelt. Wichtige Gründe für den nachhaltigen Erfolg des Moduls sind die klare Struktur und die Lernspirale, die Themen wiederholt in verschiedenen Kontexten aufnimmt.

Das Buch folgt dem Nationalen Kompetenzbasierten Lernzielkatalog Medizin (NKLM) für das Fach Pharmakologie. Damit gibt das Buch auch eine gute Orientierung für den neuen Gegenstandskatalog des IMPP, der derzeit aus dem NKLM entwickelt wird. Der NKLM stellt für Dozenten, Studenten und Buchverlage eine immense Herausforderung dar, da fächerübergreifendes Wissen, Handlungskompetenzen und die Fähigkeit zum kritischen Denken im Kontext des Gesundheitssystems erworben werden sollen. Dadurch verwischen die Fachgrenzen und es ist unmöglich, alle Themen in einem vernünftigen Umfang umfassend darzustellen. Daher versucht dieses Buch an vielen Stellen, die Ziele des NKLM beispielhaft zu erreichen. Das in den jeweiligen Kapiteln erworbene Wissen müssen Studenten dann selbstständig auf andere Themen übertragen.

In dem Buch werden die traditionellen, aber oft willkürlichen Grenzen zwischen der „Grundlagenpharmakologie“ und der „Klinischen (oder speziellen) Pharmakologie“ entsprechend dem NKLM konsequent aufgelöst und beide Aspekte des Fachs werden integriert. Das Buch stellt pharmakologische Therapieprinzipien für wichtige Erkrankungen dar und vermittelt anhand von Fallbeispielen, dass Pharmakologie ein praktisches Fach ist. Es richtet sich primär an Medizinstudenten und junge Ärzte, kann aber auch von Pharmaziestudenten zur Vorbereitung des Staatsexamens und von Apothekern zur Patientenberatung eingesetzt werden.

► Kap. 1–4 führen in die Pharmakologie und in die Grundlagen von Arzneimittelallergie und Arzneimittelvergiftungen ein. Das Buch behandelt ca. 400 ausgewählte Arzneistoffe, die nach integrativen Systemen (► Kap. 5–12) oder Indikationen (► Kap. 13–35) abgehandelt werden. Etliche Arzneistoffgruppen werden mit unterschiedlichem Schwerpunkt in mehreren Kapiteln diskutiert (Lernspirale). Im Text sowie in den Abbildungen und Tabellen sind zahlreiche Querverweise angegeben. Dadurch ist es möglich, die Lektüre des Buches in jedem Kapitel zu beginnen und von einem zum anderen Kapitel zu springen. Ausgewählte Prüfungsfragen (► Kap. 36) und Fallbeispiele in ► Kap. 1–35 sowie ► Kap. 37 sowie Zusammenfassungen, Merksätze, Übersichtstabellen und pathophysiologisch-pharmakotherapeutische Übersichtsschemata sollen das Lernen sowie Wiederholen des Stoffs erleichtern. Der Anhang gibt einen Überblick über alle in diesem Buch dargestellten Arzneistoffgruppen mit ausgewählten Arzneistoffen, jeweils nach Kapiteln sortiert und in einigen Fällen auch zusätzlich kapitelübergreifend. In den Übersichtsschemata (Abbildungen) bedeutet die Farbe blau eine nützliche pharmakologische Intervention, die Farbe rot eine toxische Intervention oder UAW und die Farbe grün eine pathophysiologische Veränderung. Bei der Bezeichnung von Arzneistoffgruppen wurde, wenn immer möglich, der Wirkmechanismus in den Vordergrund gestellt und auf tradierte und breit benutzte aber unpräzise Begriffe wie „Anticholinergika“, „Antihistaminika“, „Basistherapeutika“, „Betablocker“ oder „nicht-steroidale Antirheumatika“ konsequent verzichtet. Zu dieser Problematik hat der Autor kürzlich einen Übersichtsartikel verfasst (Seifert R. (2018) Rethinking pharmacological nomenclature Trends Pharmacol Sci (im Druck)).

Aus Gründen der Lesbarkeit wurde generell bei Personenbezeichnungen nur das männliche Geschlecht genannt, damit werden aber alle Geschlechter umfasst. Geschlechterspezifische Zuordnungen ergeben sich aus dem Kontext.

Nach der Lektüre des Buches sollte der Leser einen guten Überblick über die wichtigsten Arzneistoffgruppen haben und in der Lage sein, deren Stellenwert in der Pharmakotherapie wichtiger Erkrankungen kritisch beurteilen können.

Roland Seifert

Hannover im Juni 2018

Seifert: Basiswissen Pharmakologie

Einleitung:

Worum geht es in diesem Kapitel?

Merke:

Das muss man für die Praxis wissen! Sonst können schwere Behandlungsfehler auftreten! (Red Flag)

Merksätze:

Die wichtigsten Punkte am Anfang im Überblick

Fallbeispiele:

Stellen einen anschaulichen Bezug zur Praxis her

60 Kapitel 5 · Cholinerges und adrenerges System

Die Neurotransmitter ACh und NE sowie das Hormon EPI regulieren über das autonome Nervensystem eine Vielzahl von Organfunktionen. ACh spielt darüber hinaus eine wichtige Rolle als Neurotransmitter an der neuromuskulären Endplatte. ACh wirkt entweder über Ligand-gesteuerte Ionenkanäle oder GPCR; NE und EPI über GPCR. Durch Agonisten und Antagonisten an diesen Rezeptoren lassen sich verschiedene Erkrankungen behandeln. Auch die Hemmung der ACh-Freisetzung durch Botulinum-Neurotoxin ist therapeutisch bedeutsam. Weitere pharmakologische Eingriffsmöglichkeiten in diese Systeme sind die Hemmung des Neurotransmitterabbaus, die Hemmung der Wiederaufnahme von Neurotransmittern sowie die Stimulation der Freisetzung von Neurotransmittern aus Speichervesikeln.

5

Merksätze

- Botulinum-Neurotoxin hemmt die ACh-Freisetzung und wird zur Therapie von Muskelspasmen und Dystonien eingesetzt.
- AChE-Inhibitoren werden bei Myasthenia gravis und Glaukom eingesetzt.
- M_2 -R-Antagonisten werden bei Bradykardie, Koliken, AChE-Inhibitorintoxikation, Asthma, Kinetose sowie zur Pupillendilatation eingesetzt.
- EPI wird beim anaphylaktischen Schock, in der Lokalanästhesie und bei Herzstillstand eingesetzt; NE beim septischen Schock.
- Tachyphylaxie limitiert die therapeutische Anwendung indirekter Sympathomimetika.
- α_1 -AR-Agonisten werden bei Rhinitis und Konjunktivitis eingesetzt.
- α_1 -AR-Antagonisten werden bei Hypertonie und BPH eingesetzt.

5.1 Physiologische Grundlagen

Das autonome Nervensystem reguliert die Funktion aller peripheren Organe. Der **Sympathikus** vermittelt *fight-and-flight*-Reaktionen und erhöht die Leistungsbereitschaft des Körpers, während der **Parasympathikus** *rest-and-*

➔ **Propanolol ist aufgrund seiner fehlenden β_1 -AR-Selektivität für die Bluthochdrucktherapie und Behandlung von KHK und CHF obsolet.**

digest-Reaktionen vermittelt und der Erholung des Körpers dient. Sympathikus und Parasympathikus sind funktionell antagonistisch, aber nicht für alle Körperfunktionen sind beide Schenkel des autonomen Nervensystems klinisch gleich bedeutsam.

5.2 Acetylcholinrezeptoren und Adrenozeptoren

ACh ist der endogene Agonist an AChR. ACh hat keine therapeutische Bedeutung, da es sehr rasch abgebaut wird. ■ Abb. 5.1 zeigt eine Übersicht über AChR, die in M_x R und nAChR unterteilt werden. nAChR gehören zu den Ligand-gesteuerten Ionenkanäle (► Kap. 1).

Fallbeispiel

Ein 27-jähriger Mann klagt seit vier Wochen über Abgeschlagenheit und Muskelschwäche. Das Hauptproblem sei, dass ihm schon am frühen Vormittag die Augen zu fließen und Doppelbilder aufträten, obwohl er ausreichend lange schläft. Ihnen fallen eine gering ausgeprägte Mimik und ein schwacher Händedruck auf. Sie stellen die Verdachtsdiagnose Myasthenia gravis.

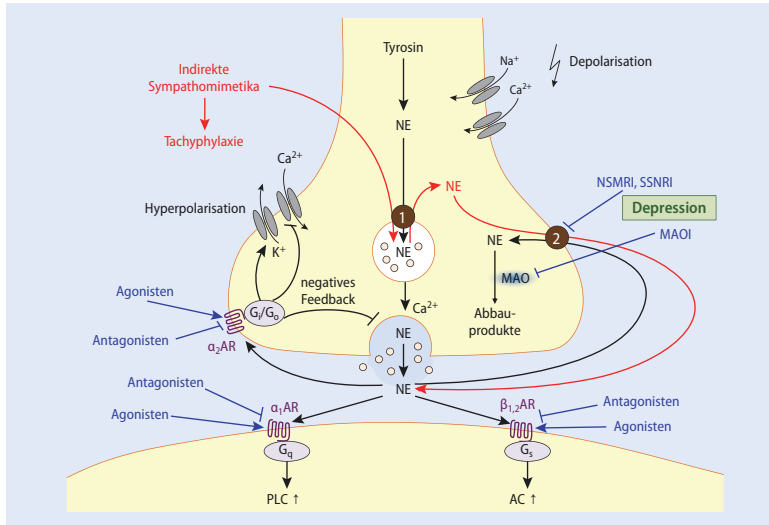
Übungsfragen (zum Fallbeispiel)

1. Welche pharmakologische Untersuchung führen Sie durch, um die Diagnose abzusichern?
2. Warum werden in der Dauertherapie der Myasthenia gravis Pyridostigmin und Neostigmin eingesetzt, nicht jedoch Physostigmin?

Lösungen ► Kap. 38

Übungsfragen am Kapitelende:

Fragen zur Selbstkontrolle. Auflösungen in der Sektion Prüfungsteil



■ Abb. 5.4 Pharmakologische Eingriffsmöglichkeiten in die noradrenerge Synapse. 1, vesikulärer Transporter; 2, NE-Transporter. Siehe auch ► Abb. 6.1 und 28.2

Abbildungen:
Eingängiger Farbcode für schnelles Verstehen

Bedeutung der Farben:

Blau: nützliche pharmakologische Intervention

Rot: toxische Intervention oder UAW

Grün: pathophysiologische Veränderung

Prüfungsteil

MC-Fragen und -Antworten

Klinische Fälle

37.7 Schwangerschaftsdiabetes durch Wehentropf?

36.1 MC-Fragen

1. Welche Aussage zur Pharmakodynamik trifft zu?

- A. Gifte besitzen keine therapeutisch nutzbaren Wirkungen.
- B. Je kleiner der therapeutische Index ist, desto größer ist die Sicherheit eines Arzneimittels.

1. Antwort E ist richtig.

- Zu A: Gifte können therapeutisch nutzbare Wirkungen besitzen, wenn sie entsprechend angewendet werden.
- Zu B: Der therapeutische Index wird durch den Quotienten TD_{50}/ED_{50} definiert.

Eine 36-jährige normalgewichtige Frau in der 26. Schwangerschaftswoche wird wegen vorzeitiger Wehen in die Frauenklinik eingeliefert. Ansonsten ist die Frau gesund. Es bestehen keine Auffälligkeiten hinsichtlich Herz-Kreislauf-Funktion

Antworten zu den Fallbeispielen

■ Fallbeispiel zu Kapitel 7

1. Sie verschreiben der Patientin einen H_1 -Antagonisten der 2. Generation. **Cetirizin**, **Fexofenadin** oder **Loratadin** kommen infrage. Um möglichst keine ZNS-UAW (Sedation und damit ineffektives Lernen)

Prüfungsteil:
Für eine optimale Vorbereitung auf MC-Fragen und klinische Fallstudien

Danksagung

Frau Annette Stanke danke ich herzlichst für die hervorragende Gestaltung der Abbildungen und die unermüdliche Mitarbeit bei der Fertigstellung des Buches. Frau Prof. Dr. Elke Oetjen, PD Dr. Astrid Rohrbeck, PD Dr. Sandra Steffens und Dr. Sabine Wolter sowie Herrn Dr. Bastian Schirmer, Prof. Dr. Stefan Dove, Prof. Dr. Werner Geurtsen, Prof. Dr. Ingo Just, Prof. Dr. Volkhart Kaever, Prof. Dr. Detlef Neumann, Prof. Dr. Klaus Resch, Prof. Dr. Erich Schneider, Prof. Dr. Karl-Friedrich Sewing und Prof. Dr. Thomas Wieland danke ich sehr herzlich für die kritische Durchsicht von Teilen des Manuskriptes oder des gesamten Manuskriptes. Frau Dr. Anja Goepfrich und Frau Rose-Marie Doyon vom Springer-Verlag danke ich für die sehr gute Projektplanung und Frau Dr. Martina Kahl-Scholz für das sehr sorgfältige Lektorat.

Der Autor



(Foto: Karin Kaiser, Hannover)

Professor Dr. med. Roland Seifert

Roland Seifert ist Arzt für Pharmakologie und Toxikologie und habilitierte sich 1992 für dieses Fach. Er ist Direktor des Instituts für Pharmakologie der Medizinischen Hochschule Hannover und ist Autor von mehr als 240 Originalpublikationen und 40 Übersichtsarbeiten, vornehmlich auf dem Gebiet der G-Protein-gekoppelten Rezeptoren und zyklischen Nukleotide. Er ist Herausgeber von Fachbüchern und der ältesten existierenden pharmakologischen Fachzeitschrift, *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*. Seifert lehrt seit 1986 engagiert das Fach Pharmakologie in allen Aspekten. Für seine ausgezeichnete Lehre hat Seifert zahlreiche Preise erhalten.

Inhaltsverzeichnis

I Allgemeine Prinzipien

1	Pharmakodynamik	3
1.1	Einführung und allgemeine Begriffsbestimmungen	4
1.2	Pharmakologische Zielstrukturen	7
1.3	Konzentrations-Wirkungs-Beziehungen	13
1.4	Therapeutische Breite	16
2	Pharmakokinetik	19
2.1	ADME-Parameter: Pharmakotherapeutische Relevanz	21
2.2	Bedeutung des <i>first-pass</i> -Effektes	25
2.3	Bedeutung der Blut-Hirn-Schranke (BHS)	26
2.4	Bedeutung der Plasma-HWZ	30
2.5	Bedeutung von CYP-Induktoren und CYP-Inhibitoren	34
3	Arzneimittelallergie	39
3.1	Pathophysiologische Grundlagen	40
3.2	Übersicht über Typ-I- bis Typ-IV-Arzneimittelallergien	42
3.3	Pathophysiologie und Therapie der Typ-I-Reaktion sowie pseudoallergischer Reaktionen	42
3.4	Pathophysiologie und Prävention von Typ-IV-Reaktionen	44
4	Behandlung von Arzneimittelvergiftungen	47
4.1	Allgemeines zu Vergiftungen	48
4.2	Primäre Giftelimination	52
4.3	Sekundäre Giftelimination	53
4.4	Leitsymptome, Behandlung und Antidote wichtiger Arzneimittelvergiftungen	53

II Pharmakologie integrativer Systeme

5	Cholinerges und adrenerges System	59
5.1	Physiologische Grundlagen	60
5.2	Acetylcholinrezeptoren und Adrenozeptoren	60
5.3	Pharmakologische Modulation ausgewählter Organfunktionen durch Acetylcholinrezeptoren und Adrenozeptoren	66
5.4	Pharmakologische Modulation der cholinergen Synapse	68
5.5	Pharmakologische Modulation der noradrenergen Synapse	70
6	Serotonerges System	73
6.1	(Patho-)Physiologische Grundlagen	74
6.2	Pharmakologische Modulation von Serotoninrezeptoren	76
6.3	Pharmakologische Modulation der serotonergen Synapse	76
6.4	Pharmakologische Behandlung der Migräne	78
6.5	Pharmakologische Behandlung des Erbrechens	80

7	Histaminerges System	83
7.1	(Patho-)Physiologische Grundlagen und Histaminrezeptoren	84
7.2	H ₁ -Rezeptorantagonisten	86
7.3	Pharmakologische Modulation der Protonensekretion im Magen	87
7.4	Pharmakologische Modulation der Mastzelle	88
8	Dopaminerges System	91
8.1	(Patho-)Physiologische Grundlagen und pharmakologische Eingriffsmöglichkeiten in das dopaminerge System	92
8.2	Pathophysiologie und Pharmakotherapie des M. Parkinson	96
8.3	Pathophysiologie und Pharmakotherapie des Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätssyndroms	99
9	NO-cGMP-System	101
9.1	(Patho-)Physiologische Grundlagen	102
9.2	NO-Donatoren	103
9.3	PDE5-Inhibitoren	105
9.4	sGC-Stimulatoren und -Aktivatoren	106
10	Schmerzpharmakologie	109
10.1	Pathophysiologie des Schmerzes	110
10.2	Pharmakologische Ansatzpunkte zur Schmerztherapie	112
10.3	Nicht-Opioidalangetika (Nicht-MOR-Agonisten)	117
10.4	Opioidalangetika (MOR-Agonisten)	121
11	Immunpharmakologie	125
11.1	Pathophysiologie von Autoimmunerkrankungen und Transplantatabstoßung: Pharmakologische Eingriffsmöglichkeiten	126
11.2	Glucocorticoide (GC)	137
11.3	Inhibitoren des Purin- und Pyrimidinstoffwechsels und der DNA-Synthese	138
11.4	Immunophilin-Liganden	140
11.5	Biologicals	141
12	Pharmakologie der Niere	143
12.1	Pathophysiologie des chronischen Nierenversagens	144
12.2	Pharmakotherapeutische Prinzipien und spezifische Arzneistoffe zur Behandlung des chronischen Nierenversagens	154
12.3	Dosisanpassung von Arzneistoffen bei chronischem Nierenversagen	156
12.4	Arzneistoffe mit UAW auf die Nierenfunktion	157
 III Pharmakotherapie		
13	Arzneistoffe zur Behandlung von Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	163
13.1	Pathophysiologie und Pharmakotherapie der gastroösophagealen Refluxerkrankung	165

13.2	Pathophysiologie und Pharmakotherapie der gastroduodenalen Ulkrankung	169
13.3	Pathophysiologie und Pharmakotherapie der Diarrhoe	171
13.4	Pathophysiologie und Pharmakotherapie der Obstipation	173
13.5	Pathophysiologie und Pharmakotherapie von Colitis ulcerosa und M. Crohn . . .	174
14	Arzneistoffe zur Behandlung von Atemwegserkrankungen	179
14.1	Pathophysiologie des Asthmas	180
14.2	Pharmakotherapie des Asthmas	185
14.3	Pathophysiologie der chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung	187
14.4	Pharmakotherapie der chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung	188
14.5	Pathophysiologie der Mukoviszidose	190
14.6	Pharmakotherapie der Mukoviszidose	191
15	Antihypertensiva	193
15.1	Pathophysiologische Grundlagen	194
15.2	Glatte Gefäßmuskulzellen als Angriffspunkt für Antihypertensiva	195
15.3	Pharmakologische Modulation des Blutdrucks über das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System	197
15.4	Arzneistoffe der Klasse A	200
15.5	Arzneistoffe der Klasse B	201
15.6	Arzneistoffe der Klasse C	201
15.7	Arzneistoffe der Klasse D	202
15.8	Reserveantihypertensiva	202
15.9	Praktische Therapie der Hypertonie	203
15.10	Therapie der hypertensiven Krise	204
16	Arzneistoffe zur Behandlung der Herzinsuffizienz und koronaren Herzerkrankung	207
16.1	Pathophysiologie der Herzinsuffizienz	208
16.2	Wichtige klinische Studien zur Pharmakotherapie der Herzinsuffizienz	212
16.3	Pharmakotherapie der Herzinsuffizienz	213
16.4	Pathophysiologie der koronaren Herzerkrankung und pharmakotherapeutische Konzepte	215
17	Antiarrhythmika	219
17.1	Pathophysiologische Grundlagen und pharmakologische Eingriffsmöglichkeiten	220
17.2	Vorhofflimmern	223
17.3	Ventrikuläre Tachykardien	224
17.4	Torsade-de-pointes-Arrhythmien	225
18	Arzneistoffe zur Behandlung von Blutgerinnungsstörungen	229
18.1	Blutgerinnung und Fibrinolyse sowie pharmakotherapeutische Angriffspunkte bei thromboembolischen Erkrankungen	230
18.2	Heparine	234
18.3	Vitamin-K-Antagonisten	235
18.4	Neue orale Antikoagulanzen	236
18.5	Fibrinolytika	236

18.6	(Patho-)Physiologische Regulation der Thrombozytenaktivierung	237
18.7	Thrombozytenaggregationsinhibitoren	238
19	Antidiabetika	241
19.1	Pathophysiologische Grundlagen des Diabetes und pharmakotherapeutische Konzepte	242
19.2	Insuline	246
19.3	Metformin	247
19.4	PPAR- γ -Agonisten	248
19.5	Sulfonylharnstoffe	248
19.6	GLP-1R-Agonisten und DPP4-Inhibitoren	248
19.7	SGLT-2-Inhibitoren	249
19.8	α -Glucosidase-Inhibitoren	250
19.9	Therapie der Hypoglykämie	250
19.10	Therapie des Coma diabeticum	250
20	Antiosteoporotika	253
20.1	Pathophysiologie der Osteoporose und pharmakologische Eingriffsmöglichkeiten	254
20.2	Vitamin D ₃ und Calcium	255
20.3	Bisphosphonate	258
20.4	Selektive Estrogenrezeptormodulatoren	259
20.5	Denosumab	259
20.6	Teriparatid	259
21	Arzneistoffe zur Behandlung von Schilddrüsenerkrankungen	261
21.1	Physiologische Grundlagen	262
21.2	Pathophysiologie und Pharmakotherapie der Hyperthyreose	265
21.3	Pathophysiologie und Pharmakotherapie der Hypothyreose	267
22	Arzneistoffe zur Behandlung von Lipidstoffwechselstörungen	269
22.1	Pathogenese der Arteriosklerose und pharmakologische Eingriffsmöglichkeiten	270
22.2	HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren	273
22.3	Cholesterinresorptionsinhibitoren	275
22.4	Anionenaustauscherharze	275
22.5	PPAR- α -Agonisten	275
22.6	PCSK9-Inhibitoren	276
23	Arzneistoffe zur Behandlung der Gicht	277
23.1	Pathophysiologie der Gicht	278
23.2	Arzneistoffe zur Behandlung der akuten Gicht	280
23.3	Arzneistoffe zur Behandlung der chronischen Gicht	281
24	Sexualhormone	285
24.1	Physiologie der Sexualhormone	286
24.2	Pharmakologische Eingriffsmöglichkeiten	288
24.3	Hormonelle Kontrazeptiva	292
24.4	Hormonersatztherapie bei der Frau	297

25	Antiepileptika und Benzodiazepine	301
25.1	Pathophysiologie der Epilepsie und pharmakologische Eingriffsmöglichkeiten	302
25.2	Wichtige Antiepileptika	304
25.3	Benzodiazepine und Z-Substanzen: Vergleich mit Barbituraten	308
26	Lokalanästhetika	313
26.1	Wirkmechanismus der Lokalanästhetika	314
26.2	Wichtige Lokalanästhetika, Anwendungsgebiete und UAW	315
26.3	Vasokonstriktorzusätze zu Lokalanästhetika	318
27	Inhalations- und Injektionsnarkotika	319
27.1	Prinzipien der Inhalationsnarkose	320
27.2	Wichtige Inhalationsnarkotika	321
27.3	Wichtige Injektionsnarkotika	325
28	Antidepressiva und Stimmungsstabilisatoren	327
28.1	Pathophysiologische Grundlagen der Depression und pharmakotherapeutische Konzepte	328
28.2	Nicht-selektive Monoaminwiederaufnahme-Inhibitoren (NSMRI) und <i>Non</i> -NSMRI	333
28.3	Selektive 5-HT-Wiederaufnahme-Inhibitoren (SSRI)	334
28.4	Selektive 5-HT/NE-Wiederaufnahme-Inhibitoren (SSNRI)	335
28.5	α_2 -Adrenozeptorantagonisten	336
28.6	Monoaminoxidase-Inhibitoren (MAOI)	336
28.7	Stimmungsstabilisatoren (<i>mood stabilizer</i>)	336
29	Antipsychotika	339
29.1	Pathophysiologische Grundlagen der Schizophrenie und pharmakotherapeutische Konzepte	340
29.2	Typische Antipsychotika	345
29.3	Atypische Antipsychotika	347
30	Antidementiva	349
30.1	Pathophysiologische Grundlagen von Demenzerkrankungen und Therapiestrategien	350
30.2	Derzeitig angewendete Arzneistoffe	351
30.3	Pharmakologische Strategien zur Beeinflussung von Tau-Aggregaten	353
30.4	Pharmakologische Strategien zur Beeinflussung von Amyloid-Plaques	354
31	Ophthalmika	357
31.1	Pathophysiologie des Glaukoms	358
31.2	Pharmakotherapie des Glaukoms	360
31.3	Pathophysiologie der altersbedingten Makuladegeneration	363
31.4	Pharmakotherapie der altersbedingten Makuladegeneration	364
32	Arzneistoffe zur Behandlung von malignen Tumorerkrankungen	367
32.1	Pathophysiologie maligner Tumoren und pharmakologische Eingriffsmöglichkeiten	369
32.2	Prinzipien der Tumorthherapie	370
32.3	Klassische Zytostatika	378
32.4	Targeted therapeutics	381

33	Antibakterielle Chemotherapeutika	385
33.1	Prinzipien der antibakteriellen Chemotherapie	386
33.2	Wichtige bakterielle Infektionen und deren Pharmakotherapie	389
33.3	Antibiotika, die die Zellwandbiosynthese hemmen	398
33.4	Antibiotika, die die DNA-Replikation hemmen	400
33.5	Antibiotika, die die Proteinbiosynthese hemmen	401
33.6	Antibiotika, die die Tetrahydrofolsäuresynthese hemmen	403
33.7	Antituberkulotika	403
34	Antivirale Chemotherapeutika	405
34.1	Überblick über Virusinfektionen und pharmakologische Eingriffsmöglichkeiten	406
34.2	Virustatika zur Behandlung von Herpes-Infektionen	412
34.3	Virustatika zur Behandlung der HIV-Infektion	412
34.4	Virustatika zur Behandlung der Hepatitis C	414
35	Antimykotika	417
35.1	Überblick über die wichtigsten Pilzinfektionen und deren Pharmakotherapie	418
35.2	Azolanantimykotika	423
35.3	Polyenantimykotika	423
35.4	Echinocandine	424

IV Prüfungsteil

36	MC-Fragen und Antworten	427
36.1	MC-Fragen	428
36.2	MC-Antworten	433
37	Klinische Fälle	445
37.1	Herzrhythmusstörungen nach <i>tropical-fruit-Party</i>	446
37.2	Generalisierter Juckreiz und fehlende klinische Wirkung eines Antibiotikums bei unkomplizierter Zystitis	447
37.3	Schmerzen trotz Einnahme von Analgetika	448
37.4	Kleinkind mit gastrointestinalem Infekt und Schiefhals in der Notaufnahme	449
37.5	Kritische Überprüfung eines Medikationsplanes	450
37.6	Eine Ballerina mit Hypertonie und Nervosität	451
37.7	Schwangerschaftsdiabetes durch Wehentropf?	452
37.8	Eine sinnvolle Dauertherapie mit Pantoprazol?	453
37.9	Nervenzusammenbruch nach nächtlichen Computersitzungen	453
37.10	Ausreichende Schmerztherapie bei metastasierendem Mammakarzinom?	454
38	Antworten zu den Fallbeispielen	457
	Serviceteil	473
	Arzneistoffliste	474
	Sachverzeichnis	488

Abkürzungsverzeichnis

AA	<i>arachidonic acid</i>	CCK₂R	Cholezystokininrezeptor, Subtyp 2
AC	Adenylzyklase	CCR5	CC-Chemokinrezeptor 5
ACE	<i>angiotensin-converting enzyme</i>	CDK	<i>cyclin-dependent kinase</i>
ACEI	ACE-Inhibitor (ACE, angiotensin-converting enzyme)	CFTR	<i>cystic fibrosis transmembrane conductance regulator</i>
ACH	Acetylcholin	cGMP	zyklisches GMP (ein <i>second messenger</i>)
ACHE	Acetylcholinesterase	[Ca²⁺]_i	intrazelluläre freie Calciumkonzentration
ACS	<i>acute coronary syndrome</i>	CAD	<i>cationic-amphiphilic drug</i>
ACTH	adrenocorticotropes Hormon	CGRP	<i>calcitonin gene-related peptide</i>
AD	Alzheimer-Demenz	CGRPR	<i>calcitonin gene-related peptide-Rezeptor</i>
ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätssyndrom	CHF	<i>chronic heart failure</i>
ADME	Absorption, Distribution, Metabolisierung, Elimination	CKD	<i>chronic kidney disease</i>
ADPKD	autosomal-dominante polyzystische Nierenerkrankung	COMT	Catechol-O-Methyltransferase
AICAR	5-Aminoimidazol-4-carboxamidribonucleotid	COPD	<i>chronic-obstructive pulmonary disease</i>
AMD	altersbedingte Makuladegeneration	COX	Cyclooxygenase (Isoenzyme 1 und 2)
(5-)ASA	(5-)Aminosalicylsäure	CTZ	Chemorezeptortriggerzone
ASS	Acetylsalicylsäure	CYP	Cytochrom-P ₄₅₀ -Isoenzym (CYPXXX; Subtypenklassifikation mit Kombination Ziffer-Buchstabe-Zahl)
AT₁R	Angiotensin-II-Rezeptor, Subtyp 1	CysLT₁R	Leukotrien D ₄ -Rezeptor
ATO	Arsentrioxid	DA	Dopamin
ATRA	all- <i>trans</i> -Retinsäure	DOR	δ-Opioidrezeptor
α_xAR	α-Adrenozeptoren (x, Subtypen 1 und 2)	DPP4	Dipeptidylpeptidase 4
BD	Blutdruck	D_xR	Dopaminrezeptoren (x, Subtypen 1–5)
BHS	Blut-Hirn-Schranke	EC₅₀ (ED₅₀)	Konzentration (Dosis), bei der ein Agonist 50% seines Maximaleffektes erreicht
BK₂R	Bradykininrezeptor, Subtyp 2	ECL	<i>enterochromaffin-like</i>
BPH	benigne Prostatahyperplasie	ED	erektiler Dysfunktion
BtMVV	Betäubungsmittel-Verschreibungsverordnung	EGF	<i>epidermal growth factor</i>
β_xAR	β-Adrenozeptoren (x, Subtypen 1-3)	EMB	Ethambutol
CAD	<i>cationic-amphiphilic drug</i>	EPI	Epinephrin (Adrenalin)
CAH	Carboanhydrase	EPR	E-Typ-Prostaglandin-Rezeptoren
cAMP	zyklisches AMP (ein <i>second messenger</i>)	EPMS	extrapyramidal-motorische Bewegungsstörungen
CaSR	calciumsensitiver Rezeptor		
CB₁R	Cannabinoidrezeptor, Subtyp 1		

Abkürzungsverzeichnis

ET_AR	Endothelinrezeptor, Subtyp A	HSV	Herpes-simplex-Virus
ER	Estrogenrezeptoren (Subtypen α und β)	(5-)HT_xR	(5-)Hydroxytryptamin (5-HT, Serotonin)rezeptoren (x, Subtypen 1-7)
FI	Fusionsinhibitoren (bei HIV-Therapie)	HWZ	Halbwertszeit
FPR	F-Typ-Prostaglandin-Rezeptor	H_xR	Histaminrezeptoren (x, Subtypen 1-4)
FSH	Follikel-stimulierendes Hormon	I	Inhibitor (eines Enzyms oder Zytokins)
(5-)FU	(5-)Fluorouracil	IC₅₀ (ID₅₀)	Konzentration (Dosis), bei der ein Antagonist oder Enzyminhibitor 50% seiner Maximalhemmung erreicht
GABA	γ -Aminobuttersäure	ICS	inhalierbare Corticosteroide
GABA_AR	γ -Aminobuttersäurerezeptor, Subtyp A	IFN	Interferon
G-CSF	Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor	IL-X	Interleukin, Zahl X bezeichnet das spezifische Interleukin
GC	Glucocorticoid	i.m.	intramuskulär
GCR	Glucocorticoidrezeptor	INH	Isoniazid
GERD	<i>gastroesophageal reflux disease</i>	INI	Integrase-Inhibitoren (HIV-Therapie)
GFR	glomeruläre Filtrationsrate	INN	<i>international non-proprietary name</i> (internationaler Freiname eines Arzneistoffs)
GLP-1	<i>glucagon-like peptide 1</i>	INR	<i>international normalized ratio</i> (Parameter zur Einstellung einer Therapie mit VKA)
GLP-1R	<i>glucagon-like peptide 1</i> -Rezeptor	IOD	intraokulärer Druck
GPCR	G-Protein-gekoppelter Rezeptor	IPR	Prostazyklin (PGI ₂)-Rezeptor
GTN	Glyceryltrinitrat	i.v.	intravenös
G_x-Protein	heterotrimeres Guaninnukleotid-bindendes Protein (x; Subtyp s, i, o oder q)	KHK	koronare Herzerkrankung
HA	Histamin	KOR	κ -Opioidrezeptor
HAART	<i>highly-active antiretroviral therapy</i>	LABA	<i>long-acting β_2-adrenoceptor agonist (controller)</i>
HCMV	humanes Cytomegalievirus	LAMA	<i>long-acting muscarinic receptor antagonist</i>
HCN4	<i>hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated channel 4</i>	LH	luteinisierendes Hormon
HCV	Hepatitis-C-Virus	LOX	Lipoxygenase
HDC	Histondecarboxylase	LSD	Lysergsäurediethylamid
HER2	<i>human epithelial growth factor receptor 2</i>	LT	Leukotrien
HERG-Kanal, HERG	<i>human ether-à-go-go-related gene</i>	LTRA	Leukotrienrezeptorantagonist
HET	Hormonersatztherapie	MAO	Monoaminoxidase (Isoenzyme A und B)
HF	Herzfrequenz	MAOI	Monoaminoxidaseinhibitoren
HIV	humanes Immundefizienz-Virus	MCP	Metoclopramid
HLA	<i>human leukocyte antigen</i>	MCR	Mineralocorticoidrezeptor
HMG-CoA-Reduktase	3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A-Reduktase		
HMV	Herzminutenvolumen		
(5-)HT	(5-)Hydroxytryptamin (5-HT, Serotonin)		

MCRA	Mineralocorticoidrezeptor-antagonist	PGA	Prostaglandinanalogen
MI	Myokardinfarkt	PK	Proteinkinase (allgemein)
MOR	μ -Opioidrezeptor	PLA₂	Phospholipase A ₂
(6-)MP	(6-)Mercaptopurin	PLC	Phospholipase C
MRP	<i>multidrug resistance protein</i>	PML	progressive multifokale Leukenzephalopathie
MRSA	multiresistenter <i>Staphylococcus aureus</i>	p.o.	<i>per os</i> (peroral)
mTOR	<i>mechanistic target of rapamycin</i>	PP	Protonenpumpe
MTX	Methotrexat	PPAR	<i>peroxisome proliferator-activated receptor</i> (Subtypen α und γ)
M_xR	muskarinische Acetylcholin-rezeptoren (x , Subtypen 1–5)	PPI	Protonenpumpeninhibitor
		PTHr	Parathormonrezeptor
nAChR	nikotinische Acetylcholin-rezeptoren	PUD	<i>peptic ulcer disease</i>
NE	Norepinephrin (Noradrenalin)	PTH	Parathormon
NEP	Neprilysin	P2Y₁₂R	purinerge Rezeptor für ADP, der auf Thrombozyten exprimiert wird
NK₁R	Neurokinrezeptor, Subtyp 1	PZA	Pyrazinamid
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat	R	Rezeptor
NMH	niedermolekulares Heparin	RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
NNP	Natriumnitroprussid	Raf	<i>rapidly-accelerated-fibrosarcoma-protein-kinase</i>
NO	Stickstoffmonoxid	RANK	<i>receptor activator of nuclear factor κB</i>
NOAK	neue orale Antikoagulanzen	RANKL	<i>receptor activator of nuclear factor-κB ligand</i>
NPC1L1	<i>Niemann-Pick C1-like protein</i>	RMP	Rifampicin
NRTI	nucleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (HIV-Therapie)	ROS	reaktive Sauerstoffspezies
NNRTI	nicht-nucleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (HIV-Therapie)	SABA	<i>short-acting β_2-adrenoceptor agonist (reliever)</i>
NSMRI	nicht-selektive Monoamin-Wiederaufnahmeinhibitoren	SAMA	<i>short-acting muscarinic receptor antagonist</i>
OAT	organischer Anionentransporter	s.c.	subkutan
OR	Opioidrezeptor (Subtypen M [μ], D [δ] und K [κ])	SERM	selektive Estrogenrezeptor-modulatoren
PAH	pulmonale arterielle Hypertonie	sGC	lösliche Guanylylzyklase
PAR1	<i>protease-activated receptor 1</i> (Rezeptor für Thrombin)	SGLT-2	<i>sodium/glucose cotransporter 2</i>
PARP-1	Poly-ADP-Ribose-Polymerase 1	SJS	Stevens-Johnson-Syndrom
PCSK9	Proproteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9	SM	Streptomycin
PDE	Phosphodiesterase (Isoenzyme 3, 4 und 5 wichtig)	S1P₁R	Sphingosin-1-Phosphatrezeptor, Subtyp 1
PI	Proteaseinhibitoren (HIV- und HCV-Therapie)	SSNRI	selektive 5-HT/NE-Wiederaufnahmeinhibitoren
PG	Prostaglandin	SSRI	selektive 5-HT-Wiederaufnahmeinhibitoren

T3	Liothyronin	TSH	Thyreoidea-stimulierendes Hormon
T4	Levothyroxin	TX	Thromboxan
TAI	Thrombozytenaggregations-inhibitoren	TZAD	trizyklische Antidepressiva
TD₅₀	Dosis, bei der ein Arzneistoff (Wirkstoff) 50% seines maximalen toxischen Effektes erreicht	UAW	unerwünschte Arzneimittel-wirkung
TDM	therapeutisches Drug Monitoring	UFH	unfraktioniertes Heparin
TdP	<i>torsade-de-pointes</i> -Arrhythmie	URAT1	Urattransporter 1
TEN	toxische epidermale Nekrolyse	VEGF	<i>vascular endothelial growth factor</i>
THC	Tetrahydrocannabinol	VHF	Vorhofflimmern
TIVA	totale intravenöse Anästhesie	VKA	Vitamin-K-Antagonist
TK	Tyrosinkinase	V₂R	Vasopressinrezeptor, Subtyp 2
TMP	Trimethoprim	VT	ventrikuläre Tachykardie
TNF	Tumornekrosefaktor	VZV	Varicella-Zoster-Virus
TOPO	Topoisomerase	XO	Xanthinoxidase
TPO	Thyreoperoxidase		
TPR	Thromboxan-A ₂ (TXA ₂)-Rezeptor		
TPW	totaler peripherer Widerstand		

Allgemeine Prinzipien

Inhaltsverzeichnis

Kapitel 1	Pharmakodynamik – 3
Kapitel 2	Pharmakokinetik – 19
Kapitel 3	Arzneimittelallergie – 39
Kapitel 4	Behandlung von Arzneimittelvergiftungen – 47



Pharmakodynamik

- 1.1 Einführung und allgemeine Begriffsbestimmungen – 4
- 1.2 Pharmakologische Zielstrukturen – 7
- 1.3 Konzentrations-Wirkungs-Beziehungen – 13
- 1.4 Therapeutische Breite – 16

Die Pharmakodynamik analysiert Effekte von Wirkstoffen auf den menschlichen Organismus. Wirkstoffe umfassen Arzneistoffe und Gifte. Arzneistoffe haben nützliche, Gifte schädliche Wirkungen. Arzneimittel sind pharmazeutische Zubereitungen von Arzneistoffen zur Anwendung beim Menschen. Die Entwicklung eines Wirkstoffs zum Arzneimittel umfasst eine präklinische Phase und eine klinische Phase, die in drei Stadien unterteilt wird. Rezeptoren, Enzyme, Ionenkanäle und Transporter sind die wichtigsten Zielstrukturen für Arzneistoffe. Rezeptoren werden in GPCR, Ligand-gesteuerte Ionenkanäle, TK-gekoppelte Rezeptoren und nukleäre Rezeptoren unterteilt. Rezeptoren werden durch Agonisten aktiviert; Antagonisten blockieren die Wirkungen von Agonisten. Enzyme und Transporter werden durch Inhibitoren in ihrer Funktion gehemmt; Ionenkanäle werden durch Blocker gehemmt und Aktivatoren stimuliert. Vollständige Konzentrations-Wirkungs-Beziehungen sind erforderlich, um die Wirkungen von Arzneistoffen durch die Parameter EC_{50} , IC_{50} sowie intrinsische Aktivität zu bestimmen. Die therapeutische Breite ist ein Maß für die Sicherheit eines Arzneistoffs.

Merksätze

- Arzneistoffe haben nützliche; Gifte schädliche Wirkungen.
- Die Klassifikation eines Wirkstoffs als Arzneistoff oder Gift ist kontextabhängig.
- Die Pharmakodynamik beschreibt die Effekte von Wirkstoffen auf den Organismus.
- Internationale Freinamen von Arzneistoffen sollen verwendet werden, um keine Abhängigkeit von häufig suggestiven Arzneispezialitätenamen aufkommen zu lassen.
- Die Endung in internationalen Freinamen gibt häufig Informationen über den Wirkmechanismus eines Arzneistoffs.
- Die Entwicklung von Arzneimitteln beinhaltet eine präklinische und eine klinische Phase.
- Bei der klinischen Prüfung neuer Arzneistoffe ist darauf zu achten, dass ein Vergleich mit einer Standardtherapie durchgeführt wird.
- Rezeptoren, Enzyme, Transporter und Ionenkanäle sind die wichtigsten Zielstrukturen für Arzneistoffe.
- Die Potenz bezeichnet die Konzentration eines Arzneistoffs, bei der er seine halbmaximale stimulierende oder hemmende Wirkung erzielt.
- Die intrinsische Aktivität beschreibt die Maximalwirkung eines Agonisten am Rezeptor.
- Partielle Agonisten besitzen eine geringere intrinsische Aktivität als volle Agonisten; Antagonisten besitzen keine intrinsische Aktivität.
- Bei Dauertherapie mit Agonisten an GPCR kann es zum Wirkungsverlust durch Rezeptordesensibilisierung kommen.
- Die therapeutische Breite ist ein Maß für die Arzneistoffsicherheit.
- Bei lebensbedrohlichen Erkrankungen muss zur Erzielung therapeutischer Wirkungen eine niedrigere therapeutische Breite in Kauf genommen werden als bei nicht-lebensbedrohlichen Erkrankungen.

1.1 Einführung und allgemeine Begriffsbestimmungen

Die **Pharmakologie** ist die Wissenschaft, die die Interaktionen des menschlichen Organismus mit Wirkstoffen analysiert. Die **Pharmakodynamik** beschreibt die Wirkungen von Wirkstoffen auf den Organismus, während die **Pharmakokinetik** (► Kap. 2) die Wirkungen des Organismus auf Wirkstoffe beschreibt.

Wirkstoffe sind alle chemischen Verbindungen, die Körperfunktionen beeinflussen. Der Begriff Wirkstoff besagt nichts über die Nützlichkeit oder Schädlichkeit einer Wirkung. **Arzneistoffe** sind Wirkstoffe, die nützliche Wirkungen besitzen, während **Gifte** schädliche Wirkungen haben.

➤ **Die Definition eines Wirkstoffs als Arzneistoff oder Gift hängt von Dosis und Applikationsart des Wirkstoffs und der klinischen Situation ab.**

Isst ein Kleinkind versehentlich Tollkirschen, die **Atropin** in großen Mengen enthalten, so resultiert daraus ein antimuskarinerges Syndrom (► Kap. 4 und 5). In dieser Situation ist Atropin ein Gift. Hingegen wirkt Atropin bei intraoperativer Bradykardie als Arzneistoff. NSMRI können bei depressiven Patienten Stimmungsaufhellung und Antriebssteigerung bewirken, aber bei Einnahme großer Arzneistoffmengen in suizidaler Absicht werden diese Arzneistoffe zum Gift und können M_xR - und α_1AR -Antagonismus mit BD-Abfall bewirken (► Kap. 4 und 28).

Arzneimittel sind pharmazeutische Zubereitungen von Arzneistoffen zur Anwendung beim Menschen und beim Tier. Ein Arzneimittel enthält außer dem Arzneistoff **Hilfsstoffe**, die den Arzneistoff in Lösung bringen und seine Aufnahme in den Körper beschleunigen oder verzögern (Retardpräparate). Arzneistoffe und Hilfsstoffe können Allergien auslösen (► Kap. 3). Arzneimittel umfassen Tabletten und Dragées zur oralen Anwendung, Suppositorien zur rektalen Anwendung, Hautpflaster mit Arzneistoffdepot zur kontinuierlichen Abgabe des Wirkstoffs (transdermale Systeme), Lösungen zur i.v.-, s.c.- oder i.m.-Injektion, Sublingualkapseln zur raschen systemischen Resorption sowie Salben und Cremes, Augentropfen, Nasentropfen oder Inhalationssprays zur Lokaltherapie.

Auch Arzneimittel ohne Arzneistoff können therapeutische Wirkungen zeigen, insbesondere bei Krankheitszuständen mit psychischer Komponente. Solche Arzneimittel werden als **Placebo** bezeichnet. Bei Kopfschmerzen findet man Placeboansprechraten zwischen 30–70 % (► Kap. 10), bei GI-Beschwerden zwischen 20–60 % (► Kap. 13) und bei Schlafstörungen zwischen 50–80 % (► Kap. 25). Placebowirkungen sind auf die Suggestivkraft des Arztes, die Erwartungshaltung des Patienten und Konditionierungseffekte zurückzuführen.

Placebos können auch UAW zeigen (**Noceboeffekt**). Typische Noceboeffekte sind Müdigkeit, Bauchschmerzen und Kopfschmerzen mit einer Häufigkeit von bis zu 50 % aller behandelten Patienten.

Ein Arzneimittel wird entweder als **Arzneispezialität** unter einem geschützten Warenzeichen oder nach Ablauf des Patentschutzes als **Generikum** unter dem internationalen Freinamen in den Handel gebracht. Geschützte Warenzeichen sind Phantasienamen, die häufig absatzfördernden Suggestivcharakter haben und von Land zu Land sehr unterschiedlich sein können.

➤ **Als Faustregel gilt, dass Arzneimittel-spezialitäten deutlich teurer sind als Generika.**

Nach Ablauf des Patentschutzes sinken die Preise. Wenn immer möglich, sollte der Arzt versuchen, eine kostengünstige Therapie mit Generika durchzuführen, da die stetig wachsenden Arzneimittelkosten in einer alternden Gesellschaft eine große Gefahr für finanzielle Überbeanspruchung des Gesundheitssystems darstellen. In diesem Buch werden Arzneistoffe nur mit internationalen Freinamen benannt. Diese sind weltweit gebräuchlich; es gibt nur wenige länderspezifische Ausnahmen. So wird der β_2AR -Agonist Salbutamol in angelsächsischen Ländern als Albuterol bezeichnet; das Nicht-Opioidanalgetikum Paracetamol als Acetaminophen.

In vielen Fällen kann man aus der Endung des internationalen Freinamens den Wirkmechanismus ableiten: Die Begriffendung **_olol** bezeichnet β_xAR -Antagonisten, die Endung **_triptan** 5-HT_{1D}R-Agonisten, die Endung **_stigmin** reversible AChE-Inhibitoren und die Endung **_pril** ACEI (siehe Arzneistoffliste, ► Anhang). Aber es gibt auch etliche Ausnahmen, bei denen man vom internationalen Freinamen nicht auf den Wirkmechanismus schließen kann. Dies gilt insbesondere für bereits lang bekannte Arzneistoffe, bei deren Benennung der Wirkmechanismus noch nicht bekannt war. Wichtige Arzneistoffnamen wie Metamizol, Paracetamol, Diphenhydramin

oder Phenprocoumon muss man „auswendig lernen“.

Die Pharmakologie ist an der Schnittstelle zwischen Physiologie und Pathophysiologie lokalisiert.

➤ **Ziel der Pharmakologie ist es, mit physiologisch begründeten Wirkmechanismen pathophysiologische Veränderungen im menschlichen Körper so zu verändern, dass es zu einer Heilung oder Linderung von Krankheitssymptomen kommt.**

Inzwischen ist es gelungen, für bestimmte Erkrankungen sehr effektive pharmakologische Therapien zu entwickeln; Paradebeispiel ist die Hypertonie (► Kap. 15). Hingegen sind andere Erkrankungen wie Herzrhythmusstörungen pharmakologisch sehr viel schwieriger zu behandeln (► Kap. 17).

Der Weg von einem Wirkstoff zum Arzneimittel ist langwierig und kostenintensiv. Es können 10–20 Jahre vergehen, ehe aus einem Wirkstoff ein Arzneimittel entsteht. Am Anfang der Arzneimittelentwicklung steht heute oft die Identifikation einer pharmakologischen Zielstruktur, die durch einen Wirkstoff in ihrer Funktion beeinflusst werden soll. Diese Zielstruktur sollte in einem Krankheitsprozess eine Schlüsselrolle spielen. In einigen Fällen erfolgte die Identifikation von Zielstrukturen durch *knockout*-Tiermodelle. In diesen Tiermodellen (meist Maus) wird ein bestimmtes Gen inaktiviert. Dadurch kommt es zu spezifischen Krankheitsveränderungen, die Rückschlüsse auf die Bedeutung einer pharmakologischen Zielstruktur erlauben.

Ist eine **pharmakologische Zielstruktur** identifiziert, werden im nächsten Schritt Wirkstoffe entwickelt, die die Funktion der Zielstruktur beeinflussen.

Die Entwicklung dieser Wirkstoffe ist Aufgabengebiet der Medizinischen Chemie, einem Teilgebiet der Pharmazie. In aller Regel versucht man Wirkstoffe zu identifizieren, die mit hoher Selektivität und Potenz die Zielstruktur beeinflussen. Auf dem Weg zu Arzneistoffkandidaten ist die Analyse vieler Tausender Verbindungen erforderlich. Die Kristallisation

pharmakologischer Zielstrukturen und der Einsatz von computergestützten Verfahren sind aus der Entwicklung neuer Arzneistoffe nicht mehr wegzudenken. Arzneistoffkandidaten werden in einer **präklinischen Phase** intensiv untersucht. In dieser Phase werden Versuche an Zellkultur- und Organmodellen sowie an Tiermodellen durchgeführt. Sind diese Untersuchungen erfolgreich verlaufen, beginnt die für die pharmazeutische Industrie kostenintensive und risikoreiche Phase der klinischen Prüfung. In der **Phase 1** der klinischen Prüfung wird der neue Arzneistoff an gesunden Probanden in Bezug auf Sicherheit, Verträglichkeit und Pharmakokinetik getestet. In der **Phase 2** wird der Arzneistoff erstmalig an Patienten hinsichtlich Pharmakokinetik und Wirksamkeit untersucht. In dieser Phase werden häufig Surrogatparameter (Ersatzgrößen) erhoben, die Vorhersagen auf die langfristige Wirksamkeit ermöglichen sollen. Die größte Hürde in der Arzneimittelentwicklung sind die **Phase-3-Studien**. In diesen Studien wird die Wirksamkeit des neuen Arzneistoffs an großen Patientenkollektiven mit einem validen Endpunkt untersucht. Entscheidend in Phase-3-Studien ist es, Kontrollgruppen mit Placebo sowie einer Standardtherapie mitzuführen, um einen therapeutischen Fortschritt zu erkennen. Zwar wird in Phase-3-Studien häufig eine Placebogruppe mitgeführt, aber nicht eine Standardtherapie. Um den fehlenden therapeutischen Fortschritt zu kaschieren, wird dann beschönigend von der „Nicht-Unterlegenheit“ eines neuen Therapieprinzips gesprochen.

Bei erfolgreichem Verlauf der Phase-3-Studien erfolgt die Zulassung des neuen Arzneistoffs als Arzneimittel für den Arzneimittelmarkt. Auch nach der Zulassung muss ein Arzneimittel weiter hinsichtlich Wirksamkeit und UAW beobachtet werden, denn die Therapiebedingungen in Klinik oder Praxis unterscheiden sich häufig von den kontrollierten Therapiebedingungen im Rahmen einer klinischen Studie. Es kommt immer wieder vor, dass ein neues Arzneimittel kurz nach der Zulassung vom Markt zurückgezogen wird, weil die Wirksamkeit unter *real-life*-Bedingungen nicht

überzeugend ist oder neue UAW auftreten. Ein Beispiel hierfür ist das Post-Finasterid-Syndrom (► Kap. 24). Daher ist der Arzt grundsätzlich gut beraten, zunächst auf altbewährte und preiswerte Arzneistoffe zurückzugreifen und teure „Innovationen“ kritisch zu beobachten.

1.2 Pharmakologische Zielstrukturen

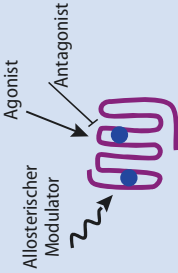
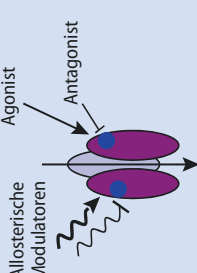
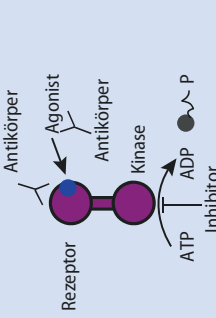
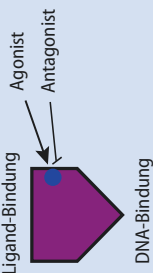
Rezeptoren, Enzyme, Transporter und Ionenkanäle stellen die wichtigsten pharmakologischen Zielstrukturen (*targets*) dar. Auch DNA (► Kap. 32) und Zytokine (► Kap. 11) können Zielstrukturen sein. Als *anti-targets* werden Zielstrukturen im Organismus bezeichnet, die keinesfalls durch einen Arzneistoff beeinflusst werden sollten, weil dadurch gravierende UAW entstehen können. Ein klinisch wichtiges Beispiel sind HERG-Kanäle, deren Blockade durch Arzneistoffe wie Terfenadin (Prodrug des H_1 R-Antagonisten Fexofenadin) zu lebensbedrohlichen Arrhythmien führen kann (► Kap. 7 und 17). 5-HT_{2B}R-Agonisten wie der Appetitzügler Fenfluramin können Herzklappenfehler induzieren.

■ Abb. 1.1 gibt einen Überblick über **Rezeptoren** als Zielstrukturen. Rezeptoren enthalten Bindungsstellen für Liganden, die prinzipiell nach dem Schloss-Schlüssel-Prinzip funktionieren. Sowohl Rezeptor als auch Ligand besitzen konformationelle Flexibilität, d. h. sie können sich aneinander anpassen. Insofern sollte man besser von einem Gummischloss-Gummischlüssel-Prinzip sprechen. Durch die Variabilität ihrer Form und die Möglichkeit der Ausbildung alternativer oder zusätzlicher Kontakte besitzen Rezeptoren die Fähigkeit, verschiedene Liganden zu binden, sodass die Entwicklung von Arzneistoffen mit unterschiedlichen Wirkprofilen möglich ist. Die meisten klinisch eingesetzten Arzneistoffe interagieren nicht-kovalent über Ionenpaarbindungen, Wasserstoffbrückenbindungen, van-der-Waals-Interaktionen und hydrophobe Wechselwirkungen mit ihrem Rezeptor. Dies bedeutet, dass Arzneistoffwirkungen reversibel sind. Einerseits wird

dadurch die Wirkdauer limitiert, andererseits aber auch die Steuerbarkeit der Therapie verbessert und das Risiko von Vergiftungen bei Überdosierung verringert. Ein klinisch wichtiges Beispiel hierfür ist die Möglichkeit, die atemdepressive Wirkung von Morphin am MOR bei analgetischer Therapie oder Heroinintoxikation durch den MOR-Antagonisten Naloxon rasch aufzuheben (► Kap. 4 und 10). Es gibt jedoch auch einige Fälle, in denen ein Arzneistoff kovalent und damit irreversibel mit seinem Rezeptor interagiert. Ein Beispiel hierfür ist die irreversible Blockade des P2Y₁₂R durch Clopidogrel, das dadurch sehr effektiv die Thrombozytenaggregation hemmt (► Kap. 18).

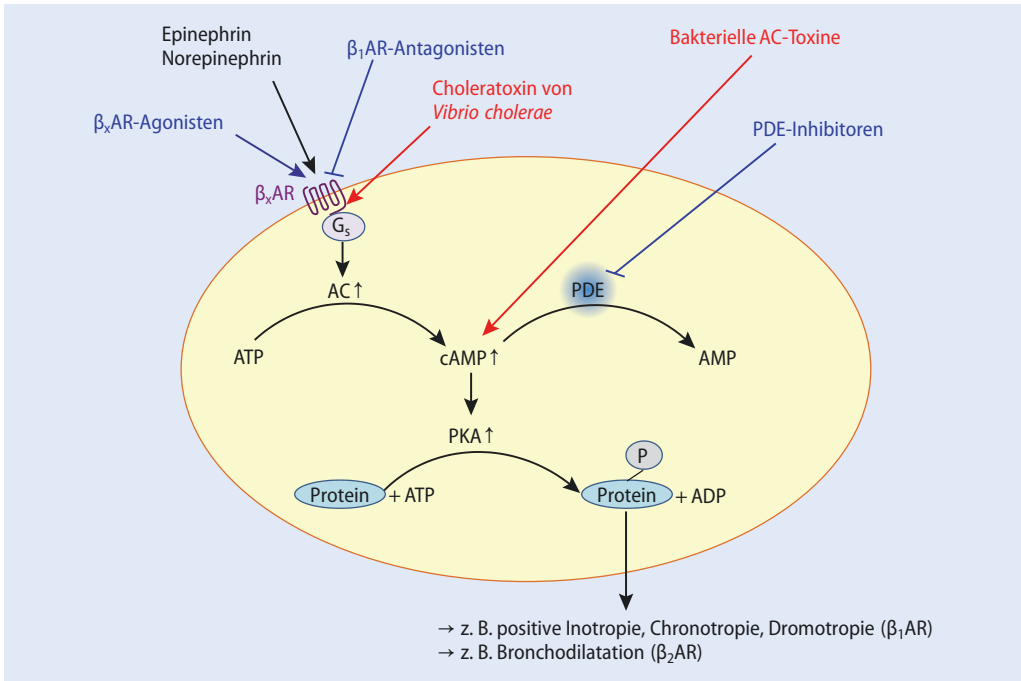
Ein Rezeptor besitzt die Aufgabe, die Selektivität der Interaktion mit endogenen Liganden sicherzustellen. Selektivität ist in diesem Zusammenhang ein relativer Begriff. Es gibt Rezeptoren mit sehr hoher Selektivität, d. h. nur ein endogener Ligand aktiviert den Rezeptor (Beispiele sind M_x R, 5-HT_xR und H_x R (► Kap. 5–7)). Es gibt aber auch Rezeptoren, die mehrere Liganden haben. Beispiele hierfür sind α_x AR und β_x AR, die EPI, NE und DA binden (► Kap. 5 und 8). In vielen Fällen, z. B. in der Therapie des Asthma mit β_2 AR-Agonisten (► Kap. 5 und 14) und des akuten Migräneanfalls mit 5-HT_{1D}R-Agonisten (► Kap. 6), ist man bestrebt, möglichst selektive Rezeptorliganden einzusetzen, aber in anderen Fällen, wie in der Therapie der Schizophrenie mit atypischen Antipsychotika (► Kap. 29), beruht der Therapieerfolg auf der Interaktion mit mehreren Rezeptoren. Eine weitere wichtige Funktion von Rezeptoren besteht darin, quantitative Beziehungen zwischen der Dosis/Konzentration eines Liganden und dem biologischen Effekt zu vermitteln (► Abschn. 3.3). Durch Nutzung dieses quantitativen Zusammenhangs lässt sich die therapeutische Wirkung eines Arzneistoffs beim Patienten individuell einstellen.

GPCR (*G-protein-coupled receptors*) stellen mit über 800 Genen die größte Familie im menschlichen Genom dar. GPCR regulieren praktisch jede Körperfunktion und sind für Arzneistoffe gut zugänglich in der Plasmamembran lokalisiert. Bislang wird nur ein ge-

Parameter	GPCR	Ligand-gesteuerte Ionenkanäle	TK-gekoppelte Rezeptoren	Nukleäre Rezeptoren
Lokalisation	Plasmamembran	Plasmamembran	Plasmamembran	Zytosol; nach Ligandbindung Translokation in den Zellkern
Zugänglichkeit für Arzneistoffe	Sehr gut; hydrophile und lipophile Arzneistoffe	Sehr gut; hydrophile und lipophile Arzneistoffe	Hydrophile Arzneistoffe (Antikörper) zur Rezeptorblockade; lipophile Arzneistoffe zur Blockade der TK-Domäne	Wirkstoffe müssen Plasmamembran penetrieren; daher müssen Arzneistoffe lipophil sein
Strukturmerkmale und Ligandbindungsstellen	Sieben Transmembrandomänen; orthosterische Ligandbindungsstelle für Agonisten und Antagonisten; allosterische Ligandbindungsstellen bislang nur in wenigen Fällen (Cinacalcet, Maraviroc) therapeutisch relevant	Oligomerisch mit zentraler Ionenpore; orthosterische Ligandbindungsstelle für Agonisten und Antagonisten; allosterische Ligandbindungsstellen bedeutsam, z. B. nAChR, GABA _A R und NMDAR	Eine Transmembrandomäne, extrazelluläre Ligandbindung, intrazelluläre Kinasedomäne; Proteinliganden für extrazelluläre Domäne mit agonistischer Wirkung, Antikörper gegen Rezeptoren und Liganden; ATP-Bindungsstelle in TK-Domäne wichtig für Tumorthherapie	Protein mit einer Ligandbindungsdomäne und einer DNA-Bindungsdomäne; Ligandbindungsstelle für Agonisten und Antagonisten; Rezeptorisoformen mit unterschiedlicher Gewebeverteilung und Ligandspezifität (wird z. B. bei Mammakarzinom und Osteoporose ausgenutzt)
Strukturschemata und Angriffspunkte für Arzneistoffe (Symbole in Abbildungen)				
Signaltransduktion	Aktivierung von G-Proteinen mit nachfolgender Aktivierung oder Hemmung von Effektoren	Direkte Öffnung eines Ionenkanals (Rezeptor und Effektor im selben Protein); führt zur Hyperpolarisation (Chloridkanal) oder Depolarisation (Natriumkanal)	Komplexe Protein-Tyrosin-Phosphorylierungskaskaden mit vielfältigen Verzweigungen	Veränderung der Gentranskription mit nachfolgender Veränderung der Proteinbiosynthese

Wirkungseintritt von Liganden	Innerhalb von Sekunden (schnell); gut geeignet für Notfälle	Innerhalb von Millisekunden (sehr schnell); gut geeignet für Notfälle	Innerhalb von Minuten bis Stunden (mittelschnell – langsam); eher Dauertherapie (Ausnahme Insulin bei Hyperglykämie)	Innerhalb von Stunden – Tagen (langsam); Dauertherapie
Beispiele für klinisch relevante Agonisten	5-HT _{1D} -R-Agonisten bei akuter Migräne; EPI beim anaphylaktischen Schock (hier sind α_1 AR und β_2 AR relevant)	Benzodiazepine (allosterische Liganden) zur Therapie von Status epilepticus und Narkeeseinleitung; depolarisierende Muskelrelaxanzien für Kurznaarkosen	Insulinanaloga mit unterschiedlichen pharmakokinetischen Eigenschaften zur Therapie des Typ-1-Diabetes; EPO-Analoga zur Behandlung der renalen Anämie	Estrogen- und Progesteronderivate als Bestandteile von oralen Kontrazeptiva; GC zur Therapie von Autoimmunerkrankungen; SERM zur Therapie der Osteoporose
Beispiele für klinisch relevante Antagonisten	β_1 -AR-Antagonisten zur Behandlung kardiovaskulärer Erkrankungen; gemischte D ₂ -R- und 5-HT _{2A} -R-Antagonisten (Antipsychotika) zur Behandlung der Schizophrenie	Nicht-depolarisierende Muskelrelaxanzien bei operativen Eingriffen; allosterische NMDAR-Antagonisten zur Behandlung von AD	TK-Inhibitoren zur Behandlung von Tumorerkrankungen; TNF-Inhibitoren (Antikörper gegen TNF oder TNFR) zur Therapie rheumatischer Erkrankungen	Antiestrogene zur Behandlung des ER-positiven Mammakarzinoms; Antiprogesterone zum Schwangerschaftsabbruch; MCRA bei CHF; SERM zur Behandlung des ER-positiven Mammakarzinoms
Mehr Information in Kapitel	3, 5, 6, 15-17, 20, 29, 34	5, 25, 26, 30	11, 12, 19, 32	11, 16, 24, 32

Abb. 1.1 Rezeptoren als pharmakologische Zielstrukturen



■ Abb. 1.2 Pharmakologische Beeinflussung von GPCR-vermittelten Signaltransduktionskaskaden am Beispiel der β_x AR

ringer Anteil der GPCR auch klinisch genutzt. GPCR bestehen aus sieben helikalen Transmembrandomänen, einer extrazellulären N-terminalen und einer intrazellulären C-terminalen Domäne sowie drei extrazellulären und drei intrazellulären Domänen. GPCR koppeln an G-Proteine, die wiederum verschiedene Effektoren wie Enzyme oder Ionenkanäle in ihrer Aktivität modulieren. Die GPCR-vermittelte Signaltransduktion erfolgt innerhalb von Sekunden. Daraus folgt, dass man in vielen Fällen durch GPCR-Liganden rasch pharmakologische Wirkungen erzielen kann.

➤ **Die rasche Wirkung von GPCR-Liganden ist insbesondere für die Therapie von Notfallsituationen von Bedeutung.**

Beispiele hierfür sind die Behandlung des anaphylaktischen Schocks mit EPI (Aktivierung von α_x AR und β_x AR) (► Kap. 3 und 5) oder die Behandlung des Vernichtungsschmerzes bei MI mit dem MOR-Agonisten Morphin (► Kap. 10 und 16).

GPCR besitzen eine orthosterische Bindungsstelle für den endogenen Liganden sowie manchmal allosterische Bindungsstellen für Liganden, die die orthosterische Bindungsstelle funktionell beeinflussen. Derzeit spielen in der Therapie vor allem Liganden an der orthosterischen Bindungsstelle eine Rolle, die entweder aktivierend wirken (Agonisten) oder die Wirkungen von Agonisten blockieren, ohne eine Eigenwirkung zu haben (Antagonisten) (► Abschn. 1.3). Beispiele für klinisch relevante allosterische GPCR-Modulatoren sind Cinacalcet (► Kap. 12) und Maraviroc (► Kap. 34).

■ Abb. 1.2 zeigt die β_x AR-Signaltransduktion sowie pharmakologische Eingriffsmöglichkeiten. β_x AR werden durch die *first messenger* EPI und NE aktiviert, koppeln an das G-Protein G_s und vermitteln darüber eine AC-Aktivierung. Die AC synthetisiert aus ATP den *second messenger* cAMP. Wichtigster cAMP-abhängiger Effektor ist die PKA. Sie phosphoryliert Zielproteine, die Zellfunktionen verändern: In Kardiomyozyten kommt es zu positiv chronotro-

pen, dromotropen und inotropen Effekten, in glatten Muskelzellen der Atemwege zur Relaxation (► Kap. 5). Die cAMP-Inaktivierung erfolgt durch PDE. EPI wird beim anaphylaktischen Schock eingesetzt (► Kap. 3), der β_2 AR-Agonist Salbutamol beim Asthmaanfall (► Kap. 5 und 14) und der β_1 AR-Antagonist Metoprolol bei Hypertonie, KHK und CHF (► Kap. 15 und 16).

Auf der Ebene der G_s -Proteine gibt es derzeit keine therapeutisch relevanten Eingriffsmöglichkeiten. Das Cholera toxin von *Vibrio cholerae* verursacht eine G_s -Daueraktivierung in den Darmepithelzellen und führt dadurch zur Cholera, die durch massive Durchfälle mit Wasser- und Elektrolytverlust charakterisiert ist. Die Cholera therapie erfolgt mit Wasser- und Elektrolytsubstitution (► Kap. 13). Die AC kann durch Forskolin aus den Wurzeln der indischen Pflanze *Coleus forskohlii* aktiviert werden. Forskolin wird derzeit vor allem als „natürliches“ Mittel zur Gewichtsreduktion beworben. Pharmakotherapeutisch spielt Forskolin keine Rolle, weil durch ubiquitäre AC-Expression vielfältige UAW auftreten. Es gibt auch eine Reihe von bakteriellen AC-Toxinen wie CyaA von *Bordetella pertussis*, dem Erreger des Keuchhustens, sowie den Ödemfaktor von *Bacillus anthracis*, dem Erreger des Milzbrandes, die Zellen mit cAMP überfluten und dadurch Krankheitssymptome hervorrufen. Im Gegensatz zu G-Proteinen und AC sind PDE gut etablierte Zielstrukturen: PDE4 wird vor allem in den Atemwegen exprimiert. PDE4-Inhibitoren wie Roflumilast erhöhen daher in den Bronchien die cAMP-Konzentration und sind zur COPD-Therapie geeignet (► Kap. 14). Klinisch relevante Eingriffsmöglichkeiten auf der Ebene der PKA gibt es derzeit noch nicht.

➤ **Ein wichtiges Problem in der Daueranwendung von GPCR-Agonisten stellt die Desensibilisierung dar.**

Darunter versteht man die verringerte Wirkung von Agonisten nach wiederholter Gabe. Durch Dauerexposition gegenüber einem Agonisten werden GPCR am C-Terminus phosphoryliert und durch Bindung des Adapterpro-

teins β -Arrestin von den G-Proteinen entkoppelt und internalisiert. Eine Resensibilisierung erfolgt erst nach Absetzen des Agonisten. Dann werden die Rezeptoren dephosphoryliert und wieder an die Plasmamembran transloziert. Desensibilisierung kann z. B. bei Dauertherapie mit α_1 AR-Agonisten (► Kap. 5), D_x R-Agonisten (► Kap. 8), β_2 AR-Agonisten (► Kap. 5 und 14) sowie MOR-Agonisten (► Kap. 10) auftreten. Im Falle einer Rezeptordesensibilisierung hilft demnach das Absetzen des Agonisten. In der Zeit zwischen dem Absetzen des Agonisten und Rezeptoresensibilisierung geht es dem Patienten jedoch meist schlecht, sodass es erforderlich ist, ihn über diese Zeit mit anderen Therapiemaßnahmen zu begleiten. Beim Asthma bieten sich PDE-Inhibitoren oder GC als therapeutische Alternative zu β_2 AR-Agonisten an, bei Schmerzen anstelle von MOR-Agonisten Nicht-Opioanalgetika und Koanalgetika. Bei Therapie mit Antagonisten gibt es keine Desensibilisierung.

Ligand-gesteuerte Ionenkanäle sind ebenso wie GPCR in der Plasmamembran lokalisiert und für Arzneistoffe gut zugänglich (■ Abb. 1.1). Ligand-gesteuerte Ionenkanäle bestehen aus mehreren Untereinheiten. Dadurch, dass Ligandbindungsstelle und Ionenkanal in einem Protein lokalisiert sind, erfolgt die Signalweiterleitung innerhalb von Millisekunden. Die Wirkungen von Arzneistoffen werden sehr rasch vermittelt, was für die Notfallmedizin von großer Bedeutung ist. Ligand-gesteuerte Ionenkanäle besitzen wie GPCR eine orthosterische Bindungsstelle für den endogenen Liganden und allosterische Ligandbindungsstellen. Allosterische Bindungsstellen spielen an Ligand-gesteuerten Ionenkanälen derzeit eine größere praktische Rolle als an GPCR. Beispiel hierfür ist die Benzodiazepinbindungsstelle am $GABA_A$ R, der an einen Chloridkanal koppelt. Durch Benzodiazepingabe kommt es innerhalb kürzester Zeit zu Hyperpolarisation, die sich in Sedation, Muskelrelaxation und antiepileptischer Wirkung manifestiert. Diese Benzodiazepinwirkungen werden in der Anästhesie (z. B. Narkoseeinleitung) und Notfallmedizin (z. B. Behandlung vom Status epilepticus) genutzt (► Kap. 25).

Im Vergleich zu GPCR und Ligand-gesteuerten Ionenkanälen erfolgt die Signaltransduktion über TK-gekoppelte Rezeptoren langsamer, d.h. im Bereich von Minuten bis Stunden, da erst mehrstufige verzweigte Proteinphosphorylierungskaskaden ablaufen müssen. TK-gekoppelte Rezeptoren enthalten eine einzelne Transmembrandomäne (■ Abb. 1.1). In einigen Fällen bilden sie Dimere. Im extrazellulären Bereich befindet sich die Bindungsdomäne für den Liganden, der ein Protein ist. Die intrazelluläre TK schließt entweder unmittelbar als TK-Domäne an die Transmembrandomäne an oder koppelt als assoziierte TK nicht-kovalent an den Rezeptor. Mutierte und dadurch konstitutiv aktivierte intrazelluläre TK (z.B. BCR-ABL) spielen vor allem bei Tumorentstehungsprozessen eine große Rolle (► Kap. 32). TK-gekoppelte Rezeptoren können an beiden Domänen in ihrer Funktion moduliert werden. In einigen Fällen werden Agonisten an TK-gekoppelten Rezeptoren als Arzneistoffe eingesetzt. Das klinisch wichtigste Beispiel hierfür sind Insulinanaloga, deren physikochemische Eigenschaften so verändert sind, dass sie entweder rasch oder langsam vom Injektionsort resorbiert werden und entsprechend eine kurze oder lange Wirkdauer besitzen (► Kap. 19). Grundsätzlich ist es schwierig, Antagonisten für TK-gekoppelte Rezeptoren zu entwickeln, weil die Interaktionsfläche zwischen dem Rezeptor und dem Liganden groß ist. Daher werden vor allem Antikörper gegen Liganden und Rezeptoren eingesetzt. Ein klinisch wichtiges Beispiel sind TNF-Inhibitoren sowie TNFR-Inhibitoren, die in der Therapie rheumatischer Erkrankungen eingesetzt werden (► Kap. 11). Außerdem besteht die Möglichkeit, die TK-Aktivität durch Arzneistoffe, die im katalytischen Zentrum die ATP-Bindungsstelle besetzen, zu hemmen. TK-Inhibitoren spielen vor allem in der Therapie von Tumorerkrankungen eine Rolle (► Kap. 32).

Bei nukleären Rezeptoren verläuft die Signaltransduktion am langsamsten (■ Abb. 1.1). Nukleäre Rezeptoren bestehen aus einer Ligand- und einer DNA-Bindungsdomäne. Diese Rezeptoren sind im Zytoplasma lokalisiert und wer-

den nach Ligandbindung in den Zellkern transloziert. Dort binden sie an spezifische DNA-Abschnitte und aktivieren oder hemmen Gentranskription. Daher dauert es Stunden bis Tage, ehe nach Ligandgabe eine pharmakologische Wirkung erzielt wird. Dementsprechend ist die Bedeutung von Arzneistoffen mit Angriff an nukleären Rezeptoren für Notfallsituationen gering. Auch für die Patientenaufklärung ist dieser Wirkmechanismus bedeutsam. Dem Patienten muss kommuniziert werden, dass eine Latenz zwischen dem Beginn der Arzneistoffeinnahme und dem Wirkungseintritt besteht, die nichts mit Wirkungslosigkeit zu tun hat und keineswegs zum Absetzen des Arzneistoffs führen darf. Klinisch wichtige Beispiele für nukleäre Rezeptoren sind Schilddrüsenhormonrezeptoren (► Kap. 21), GCR (► Kap. 11), MCR (► Kap. 15 und 16) und Sexualhormonrezeptoren (► Kap. 24). Für nukleäre Rezeptoren gibt es Agonisten und Antagonisten. Es gibt auch nukleäre Rezeptoren in der Leber, die relativ unspezifisch durch Fremdstoffe (Xenobiotika) aktiviert werden und zur Induktion Arzneistoff-abbauender CYP führen (► Kap. 2).

Während Rezeptoren durch Agonisten aktiviert werden und durch Antagonisten ihre Aktivierung blockiert wird, steht bei den **Enzymen, Transportern und Ionenkanälen** die Hemmung im Vordergrund. ■ Abb. 1.3 gibt einen Überblick über einige klinisch wichtige Enzyme, Transporter und Ionenkanäle als pharmakologische Zielstrukturen. Die meisten Arzneistoffe hemmen diese Zielstrukturen reversibel. Bei Enzymen und Transportern spricht man von Inhibitoren, bei Ionenkanälen von Blockern (siehe Arzneistoffliste, ► Anhang). Es gibt auch einige klinisch relevante irreversible Enzym- und Transporter-Inhibitoren. Das wichtigste Beispiel ist die COX-1-Acetylierung in Thrombozyten durch ASS. Mit niedrig dosierter ASS (ca. 100 mg/Tag) lässt sich sehr effektiv die TXA₂-Synthese und damit Thrombozytenaggregation hemmen (► Kap. 16 und 18). Die irreversible Hemmung der H⁺/K⁺-ATPase (PP) in Parietalzellen des Magens führt zu effektiver Hemmung der Protonensekretion und wird in der GERD- und PUD-Therapie ge-

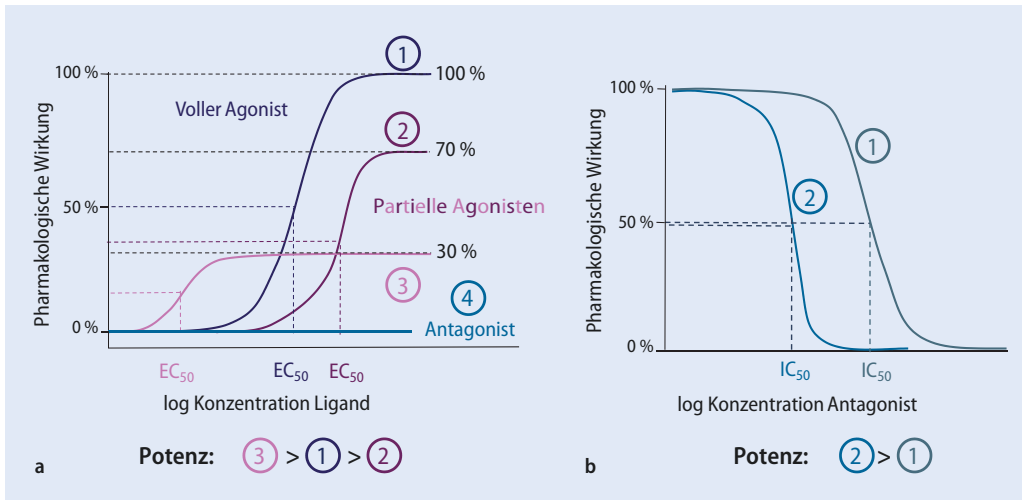
Zielstruktur-Gruppe (Symbole in Abbildungen)	Spezifische Zielstruktur	Arzneistoff	Arzneistoff-wirkung	Indikation	Weitere Zusammenhänge in Kapitel
Enzyme 	AChE	Neostigmin	Reversible Hemmung	Myasthenia gravis	5
	COX	Ibuprofen	Reversible Hemmung	Schmerzen, Entzündungen, Fieber	10, 11
	COX-1	ASS (low dose)	Irreversible Hemmung	Hemmung der Thrombozytenaggregation bei KHK	18
	HMG-CoA-Reduktase	Simvastatin	Reversible Hemmung	Hypercholesterinämie	22
	MAO	Tranylcypromin	Irreversible Hemmung	Schwere, therapieresistente Depression	6, 28
Transporter 	5-HT-Transporter	Sertralin	Reversible Hemmung	Depression	6, 28
	H ⁺ /K ⁺ -ATPase (PP)	Pantoprazol	Irreversible Hemmung	PUD, GERD	7, 13
Ionenkanäle 	Kaliumkanäle	Glibenclamid	Reversible Blockade	Typ-2-Diabetes	19
	Kaliumkanäle	Minoxidil	Reversible Öffnung	Schwere therapieresistente Hypertonie	15
	Calciumkanäle (L-Typ)	Amlodipin	Reversible Blockade	Hypertonie	15
	Calciumkanäle (N-Typ)	Ziconotid	Reversible Blockade	Schwerste therapieresistente Schmerzen	10
Wenn durch Enzymhemmung UAW hervorgerufen werden, sind Enzyme rot unterlegt.					

■ Abb. 1.3 Beispiele von Enzymen, Transportern und Ionenkanälen als pharmakologische Zielstrukturen

nutzt (► Kap. 7 und 13). Die irreversible Hemmung von MAO-A und MAO-B durch Tranylcypromin ist in der Therapie schwerer Depressionen bedeutsam (► Kap. 5, 6 und 28). Hingegen ist die irreversible AChE-Hemmung durch phosphorylierende Wirkstoffe nur von toxikologischer Bedeutung. Ein Beispiel für einen klinisch relevanten Ionenkanalöffner ist Minoxidil. Es öffnet Kaliumkanäle und wird bei therapieresistenter Hypertonie eingesetzt (► Kap. 15).

1.3 Konzentrations-Wirkungs-Beziehungen

Konzentrations-Wirkungs-Kurven bzw. Dosis-Wirkungs-Kurven werden im halblogarithmischen Maßstab aufgezeichnet (■ Abb. 1.4). Die Konzentration/Dosis des Arzneistoffs wird auf der x-Achse im logarithmischen Maßstab aufgetragen und die pharmakologische Wirkung des Arzneistoffs auf der y-Achse im linearen Maßstab. Vorteil dieser Vorgehensweise ist, dass man einen großen Bereich von Konzentrationen/Dosen abbilden kann. Aus solchen Kurven lässt sich der Wendepunkt (Konzentration/



■ **Abb. 1.4a,b Konzentrations-Wirkungs-Kurven für Agonisten und Antagonisten an Rezeptoren.**
a Vergleich von vollen Agonisten, partiellen Agonisten

und Antagonisten. **b** Wirkungen von Antagonisten in Gegenwart eines Agonisten. Siehe auch ► Abb. 10.2, 25.2 und 29.2

Dosis, bei der der Arzneistoff seine halbmaximale Wirkung erreicht) und das Plateau (maximale Wirkung des Arzneistoffs) gut ablesen, und man kann verschiedene Arzneistoffe übersichtlich miteinander vergleichen. Konzentrations-Wirkungs-Beziehungen werden erhoben, wenn man die Konzentration eines Arzneistoffs in Lösung genau bestimmen kann, z. B. an Versuchen mit rekombinanten Proteinen, kultivierten Zellen oder isolierten Organen. Betrachtet man hingegen die Wirkung eines Arzneistoffs am Organismus, so erhebt man Dosis-Wirkungs-Beziehungen, wobei man sich auf die applizierte Arzneistoffdosis bezieht.

An Rezeptoren unterscheidet man Agonisten von Antagonisten. **Agonisten** binden an einen Rezeptor und stabilisieren eine aktive Konformation, die die Signalweiterleitung (G-Proteinaktivierung, Ionenkanalöffnung, TK-Aktivierung, Gentranskription) ermöglicht. Endogene Agonisten an einem Rezeptor sind mit ganz wenigen Ausnahmen volle Agonisten, d. h. sie aktivieren ein gegebenes System maximal. Dies ist für die Kalibrierung bedeutsam, denn die maximale Wirkung des endogenen Agonisten, die als intrinsische Aktivität bezeichnet wird, wird mit 100 % gleichgesetzt. Die

Regulation von Rezeptoren im Organismus erfolgt über die Konzentration des endogenen Agonisten. Daraus folgt, dass die Mechanismen bedeutsam sind, die die Freisetzung bzw. Inaktivierung des endogenen Agonisten regulieren (► Kap. 5–7, 9). **Antagonisten** binden ebenfalls an den Rezeptor, stabilisieren aber keine aktive Konformation. Antagonisten besitzen eine intrinsische Aktivität von 0 %, d. h. in Abwesenheit eines Agonisten hat ein Antagonist keine Eigenwirkung. Partielle Agonisten besitzen eine geringere Fähigkeit als volle Agonisten, einen aktiven Rezeptorzustand zu stabilisieren. Die intrinsische Aktivität eines partiellen Agonisten ist <100 % und >0 %. In ■ Abb. 1.4 hat Arzneistoff 1 die größte intrinsische Aktivität (voller Agonist), gefolgt von Arzneistoff 2 und Arzneistoff 3 (partielle Agonisten). Arzneistoff 4 ist ein Antagonist und besitzt keine intrinsische Aktivität. Zahlreiche klinisch eingesetzte Arzneistoffe sind partielle Agonisten. Dazu gehören der β_2 AR-Agonist Salbutamol (Therapie des Asthma-Anfalls, ► Kap. 5 und 14), der MOR-Agonist Buprenorphin (Behandlung mittelschwerer Schmerzen, ► Kap. 10), der D_x R-Agonist Bromocriptin (Behandlung des fortgeschrittenen M. Parkinson, ► Kap. 9) und

der CB₁R-Agonist THC, der zur Therapie von Muskelspasmen bei multipler Sklerose und bei Tumorschmerzen eingesetzt wird (► Kap. 10).

Der Wendepunkt der in ■ Abb. 1.4a dargestellten Kurven entspricht den Konzentrationen/Dosen, bei denen die Arzneistoffe ihre halbmaximale Wirkung besitzen. Im Falle von Konzentrationen spricht man von EC₅₀-Werten, im Falle von Dosen von ED₅₀-Werten. Zusätzlich zu den Begriffen EC₅₀/ED₅₀ wird häufig auch der Begriff der Potenz benutzt, insbesondere, wenn verschiedene Arzneistoffe miteinander verglichen werden. Arzneistoff 3 besitzt den niedrigsten EC₅₀-Wert, gefolgt von Arzneistoff 1 und dann Arzneistoff 2. Arzneistoff 3 ist also potenter als Arzneistoff 1, der wiederum potenter als Arzneistoff 2 ist. Die hier dargestellten Konzentrations-Wirkungs-Kurven zeigen, dass die Parameter intrinsische Aktivität und Potenz nicht parallel laufen müssen: Arzneistoff 3 besitzt zwar die geringste intrinsische Aktivität, aber die höchste Potenz. Für einen exakten Vergleich verschiedener Arzneistoffe ist es erforderlich, vollständige Konzentrations-Wirkungs-Kurven aufzunehmen. Bei Dosisvergleichen verschiedener Arzneistoffe muss man wissen, ob man sich im Bereich einer sättigenden Wirkung befindet oder nicht. Leider werden diese wichtigen Voraussetzungen zum Vergleich von Arzneistoffen in klinischen Studien nicht immer eingehalten. Dies kann zu Fehlinterpretationen führen, insbesondere wenn wertende Aussagen über die „größere Wirksamkeit“ eines Arzneistoffs im Vergleich zu anderen Arzneistoffen gemacht werden. Bei dem Begriff „größere Wirksamkeit“ bleibt unklar, ob er sich auf Potenz oder intrinsische Aktivität bezieht.

Wie bereits oben dargestellt, besitzt ein Antagonist allein keine Eigenwirkung, jedoch werden Antagonisten mit Erfolg bei verschiedenen Erkrankungen wie Hypertonie (β₁AR-Antagonisten, ► Kap. 15), CHF (MCR-Antagonisten, ► Kap. 16) oder Schizophrenie (D₂R-Antagonisten, ► Kap. 29) eingesetzt. Die klinische Wirkung von Antagonisten beruht darauf, dass sie die Wirkung des endogenen Agonisten verhindern.

Konzentrations-Wirkungs-Kurven für Antagonisten werden ebenfalls im halblogarithmischen Maßstab dargestellt (■ Abb. 1.4b). Der Unterschied zu den Konzentrations-Wirkungs-Kurven für Agonisten besteht darin, dass das biologische System zunächst durch den endogenen Agonisten aktiviert sein muss, ehe man einen Antagonisteffekt sieht. Antagonisten hemmen die Agonistwirkung entsprechend einer sigmoidalen Konzentrations-Wirkungs-Kurve. Der Wendepunkt der Kurve entspricht dem IC₅₀-Wert bzw. ID₅₀-Wert, bei der der Antagonist seine halbmaximale Hemmwirkung besitzt. Bei entsprechend hoher Dosierung des Antagonisten kann die Wirkung des endogenen Agonisten vollständig aufgehoben werden. Die IC₅₀-Werte von Antagonisten können ebenfalls miteinander verglichen werden. Der IC₅₀-Wert des Antagonisten 2 ist niedriger als der des Antagonisten 1, somit ist Antagonist 2 potenter als Antagonist 1, aber hinsichtlich der maximal möglichen Wirkung am Rezeptor (vollständige Aufhebung der Agonistwirkung) unterscheiden sie sich nicht. Der Begriff der Potenz wird bei Antagonisten auch zur Klassifikation bestimmter Arzneistoffe verwendet. So spricht man von hochpotenten Antipsychotika, die mit niedrigen IC₅₀-Werten den D₂R antagonisieren, und niederpotenten Antipsychotika, die das erst bei höheren Konzentrationen erreichen. Aber hinsichtlich ihrer maximalen antipsychotischen Wirkung unterscheiden sich hoch- und niederpotente Antipsychotika nicht; es ist nur eine Frage der Arzneistoffdosis, bei der die antipsychotische Wirkung zustande kommt (► Kap. 29). Ein anderes Beispiel sind H₂R-Antagonisten. Die Potenzreihenfolge ist Famotidin > Ranitidin > Cimetidin, aber die maximal mögliche Hemmung der Protonensekretion in den Parietalzellen ist gleich (► Kap. 7).

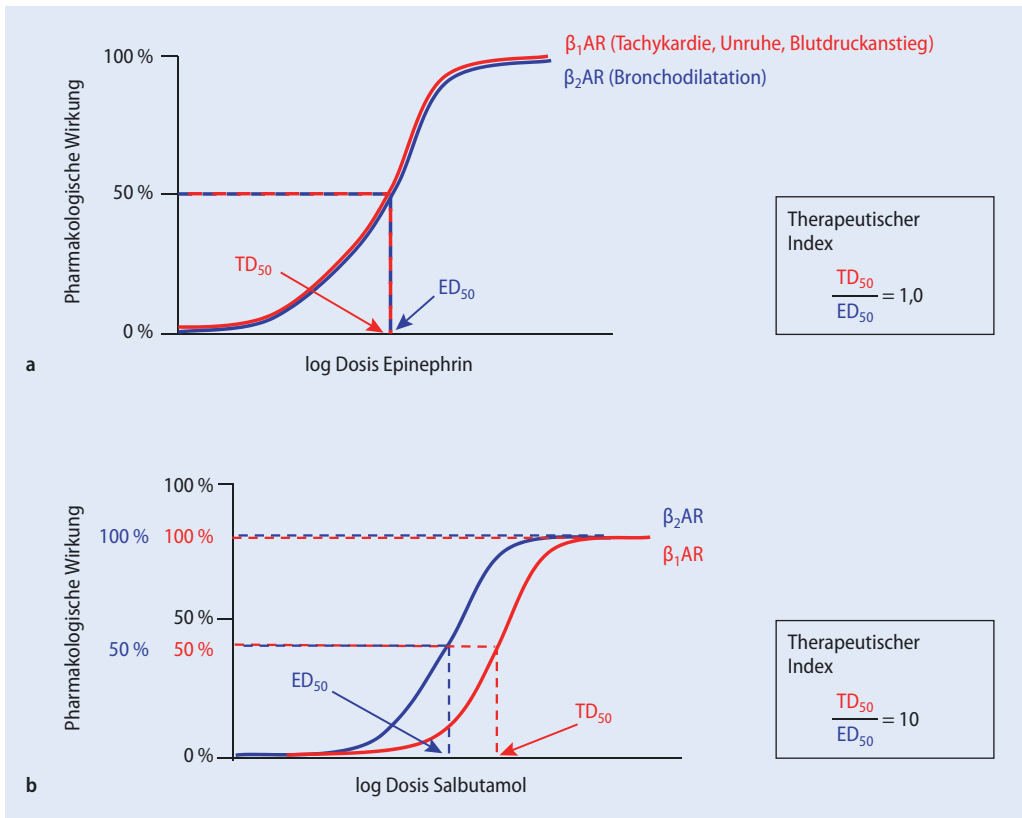
Prinzipiell können die Betrachtungen für Rezeptorantagonisten in ■ Abb. 1.4b auf Enzyminhibitoren übertragen werden. Bei irreversibel wirkenden Rezeptorantagonisten bzw. Enzyminhibitoren lässt sich die Wirkung des Arzneistoffs nicht mehr durch Erhöhung der Agonist- bzw. Substratkonzentration aufheben.

Man muss warten, bis der irreversibel modifizierte Rezeptor/das irreversibel modifizierte Enzym durch *de-novo*-Synthese ersetzt ist. Daraus ergibt sich eine lange Wirkdauer irreversibler Rezeptorantagonisten und Enzyminhibitoren.

1.4 Therapeutische Breite

Ziel der Medizin allgemein und speziell der Pharmakologie ist es, Erkrankungen zu heilen oder zu lindern, ohne dem Patienten Schaden zuzufügen. Die **therapeutische Breite** ist ein Maß für die Sicherheit eines Arzneistoffs. Bei lebensbedrohlichen Erkrankungen (z. B. Neoplasien, ► Kap. 32) muss man eine geringere therapeutische Breite in Kauf nehmen als bei

nicht-lebensbedrohlichen Erkrankungen. Um die therapeutische Breite eines Arzneistoffs zu bestimmen, erhebt man Dosis-Wirkungs-Kurven für eine erwünschte Wirkung und eine toxische Wirkung (unerwünschte Arzneimittelwirkung, UAW). Solche Vergleiche sollten nur in Tierversuchen durchgeführt werden, um toxische Wirkungen beim Menschen *a priori* zu vermeiden. Über den β_2 AR vermittelt der endogene Ligand EPI eine Relaxation glatter Muskelzellen (► Abb. 1.1). Da EPI ein voller β_2 AR-Agonist ist, ließe sich das Hormon prinzipiell sehr gut zur Behandlung eines Asthma-Anfalls einsetzen. Das Problem dabei ist jedoch, dass EPI β_2 AR und β_1 AR mit gleicher Potenz aktiviert (► Abb. 1.5a). Über den β_1 AR wird Tachykardie vermittelt, die zu Angina pectoris, Arrhythmien und MI führen kann. Die



► Abb. 1.5a–d Therapeutische Breite als Maß für die Sicherheit eines Arzneistoffs. a,b Vergleich von EPI und Salbutamol hinsichtlich ihrer agonistischen Wirkung

am β_1 AR und am β_2 AR. c,d Vergleich von Propranolol und Metoprolol hinsichtlich ihrer antagonistischen Wirkung am β_1 AR und β_2 AR. Siehe auch ► Abb. 10.2

therapeutische Breite wird über den therapeutischen Index quantifiziert. Dieser Index ist der **Quotient TD_{50}/ED_{50}** , wobei TD_{50} die Dosis bezeichnet, in der 50 % des maximal möglichen toxischen Effektes erzielt wird (im Falle von EPI die über den β_1 AR vermittelte Tachykardie). Die ED_{50} bezeichnet die Dosis, bei der 50 % des erwünschten (therapeutischen) Effektes (Bronchodilatation über den β_2 AR) vermittelt werden. Da der therapeutische Index von EPI für die Anwendung beim Asthma bei 1 liegt, wird es für diese Indikation nicht angewendet.

Ziel der Arzneistoffentwicklung zur Behandlung des Asthma ist es, Arzneistoffe zu finden, die den β_2 AR mit höherer Potenz als den β_1 AR aktivieren. Durch chemische Modifikation von EPI gelangte man zu Salbutamol. Dieser Arzneistoff aktiviert den β_2 AR mit ca.

10-mal höherer Potenz als den β_1 AR (Abb. 1.5b). Damit beträgt der therapeutische Index für Salbutamol 10. Allerdings ist der Preis für die Erhöhung des therapeutischen Index, dass Salbutamol als partieller β_2 AR-Agonist bei schwerem Asthma nur unzureichend wirkt. Dies bedeutet, dass man mit Salbutamol bei leichtem oder mittelschwerem Asthma eine gute Bronchodilatation ohne Tachykardie erzielen kann. Eine Überdosierung mit UAW kann auftreten, wenn der Patient starkes Asthma hat, für das die intrinsische Aktivität von Salbutamol zu gering ist, und wenn der Patient in Unkenntnis dieser Tatsache zu viel von dem Arzneistoff inhaliert. Dadurch wird nicht die maximale antiasthmatische Wirkung größer, sondern es kommt zur verstärkten Aktivierung des kardialen β_1 AR. Tachykardien unter Salbu-

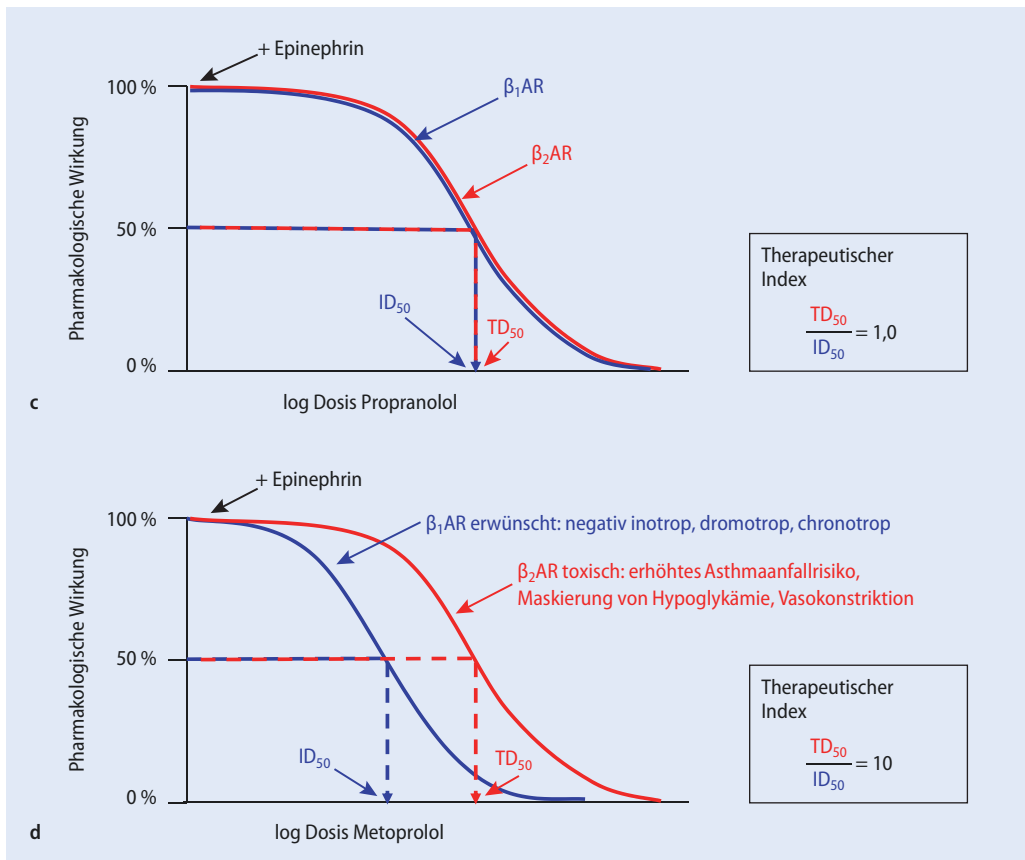


Abb. 1.5c, d

tamol können auch auftreten, wenn der Patient bei der Anwendung des Sprays nicht in Rechnung stellt, dass der Arzneistoff erst die Bronchialschleimhaut durchdringen muss und eine Latenz von einigen Minuten bis zum Wirkungseintritt besteht, und daher *a priori* eine zu große Arzneistoffdosis zuführt.

Wenn der therapeutische Index sehr groß ist, kann erwogen werden, das Arzneimittel mit dem entsprechenden Arzneistoff aus der Verschreibungslicht zu entlassen. Ein Beispiel für einen Arzneistoff mit solch großer therapeutischer Breite ist der H_2R -Antagonist Ranitidin, der zur Selbsttherapie von GERD und PUD eingesetzt wird (► Kap. 7). Ranitidin antagonisiert den H_1R , über dessen Blockade es zur Sedation kommen kann, nur in klinisch nicht erreichbaren Dosen.

Auch an β_xAR -Antagonisten lässt sich das Konzept der therapeutischen Breite erläutern. Durch β_1AR -Antagonismus werden gute therapeutische Wirkungen bei Hypertonie, KHK und CHF erzielt (► Kap. 15 und 16). Propranolol antagonisiert mit gleicher Potenz den β_1AR und den β_2AR (■ Abb. 1.5c). Über β_2AR -Antagonismus werden jedoch UAW wie kalte Akren, Risiko von unerkannten Hypoglykämien bei insulinpflichtigen Diabetikern sowie Risiko von Asthmaanfällen vermittelt. Daher ist Propranolol für die Therapie kardiovaskulärer Erkrankungen nicht ideal. Durch chemische Modifikation von Propranolol gelangte man zu Metoprolol, das β_1AR mit ca. 10-mal höherer Potenz antagonisiert als β_2AR (■ Abb. 1.5b). Metoprolol besitzt ein geringeres Risiko als Propranolol bezüglich der im Vorhergehenden genannten und über β_2AR -Antagonismus vermittelten UAW. Aber auch bei Anwendung von Metoprolol ist Vorsicht geboten. Man sollte eine Therapie mit Metoprolol stets einschleichend beginnen, um unerwünschten β_2AR -Antagonismus zu vermeiden.

Die hier diskutierten Beispiele für die therapeutische Breite von Agonisten und Antagonisten zeigen, dass auch für diesen Parameter die vollständige Erhebung von Dosis-Wirkungs-Kurven erforderlich ist. Ein Vergleich von Arzneistoffen in einer einzigen Dosis ohne genaue

Kenntnis darüber, an welchem Punkt der Dosis-Wirkungs-Kurven man sich befindet, ist irreführend.

Fallbeispiel

Ein 65-jähriger Patient mit Lungenkarzinom und Knochenmetastasen hat starke Schmerzen. Deswegen wird der Patient mit einem partiellen MOR-Agonisten behandelt. Nach einigen Wochen lässt die Wirksamkeit der Therapie nach.

Übungsfragen (zum Fallbeispiel)

1. Mit welchem Arzneistoff ist der Patient am wahrscheinlichsten behandelt worden?
2. Warum hat die Effektivität der Therapie nachgelassen?
3. Was sind die nächsten Schritte, damit der Patient wieder schmerzfrei wird?
4. Was ist zu tun, wenn der Patient trotz der verbesserten Therapie wieder Schmerzen bekommt?

Antworten in ► Kap. 38



Pharmakokinetik

- 2.1 ADME-Parameter: Pharmakotherapeutische Relevanz – 21
- 2.2 Bedeutung des *first-pass*-Effektes – 25
- 2.3 Bedeutung der Blut-Hirn-Schranke (BHS) – 26
- 2.4 Bedeutung der Plasma-HWZ – 30
- 2.5 Bedeutung von CYP-Induktoren und CYP-Inhibitoren – 34

Die Pharmakokinetik analysiert den Weg von Arzneistoffen im Organismus und die Wirkungen des Organismus auf Arzneistoffe. Die pharmakokinetischen Eigenschaften eines Arzneistoffs werden durch die ADME-Parameter beschrieben. Zur Sicherstellung einer guten intestinalen Resorption sowie BHS-Passage muss ein Arzneistoff niedermolekular, ungeladen und lipophil sein. Unter dem *first-pass*-Effekt versteht man die Inaktivierung eines Arzneistoffs bei der ersten Leberpassage. Eine CYP-Hemmung verstärkt die Wirkung von Arzneistoffen, die über dasselbe CYP inaktiviert werden, während eine CYP-Induktion die Wirkung von Arzneistoffen abschwächt. Ein großes Verteilungsvolumen weist auf ein tiefes Kompartiment hin, in dem ein Arzneistoff akkumuliert. Prodrugs sind inaktive Vorstufen eines Arzneistoffs, die durch Metabolismus in den aktiven Arzneistoff umgewandelt werden. Der enterohepatische Kreislauf ist ein zyklischer Prozess der Abgabe eines Arzneistoffs in die Galle mit anschließender intestinaler Reabsorption. Ein Arzneistoff zur p.o.-Anwendung sollte i. d. R. eine gute Bioverfügbarkeit besitzen, nicht mit CYP interferieren, keinen *first-pass*-Effekt, keine hohe Plasmaproteinbindung und kein zu großes Verteilungsvolumen aufweisen, keinen enterohepatischen Kreislauf besitzen und eine HWZ haben, die eine gute Steuerbarkeit ermöglicht. Zur Behandlung von ZNS-Erkrankungen müssen Arzneistoffe die BHS gut durchdringen können, wohingegen zur Behandlung anderer Erkrankungen eine fehlende ZNS-Penetration wünschenswert ist.

Merksätze

- Die meisten Arzneistoffe werden bei p.o.-Gabe mit einer Kinetik 1. Ordnung resorbiert und eliminiert.
- Die Arzneistoffresorption im GI-Trakt wird durch viele Faktoren beeinflusst.
- Der *first-pass*-Effekt kann für die Pharmakotherapie gezielt genutzt werden.
- Die Eigenschaften der BHS können genutzt werden, um UAW im ZNS zu vermeiden.
- Bei einer Kinetik 1. Ordnung ist nach 4–5 HWZ ein *steady-state* des Arzneistoffs erreicht.
- Nach ca. 5 HWZ ist ein Arzneistoff aus dem Körper eliminiert.
- Eine hohe Plasmaproteinbindung eines Arzneistoffs kann durch Konkurrenz mit anderen Arzneistoffen zu UAW führen.
- TDM erhöht die Arzneimittelsicherheit.
- Der sicherste Weg zur Minimierung von Arzneistoffinteraktionen ist die Vermeidung von Polypharmazie.
- CYP-Polymorphismen können Arzneistoffwirkungen verstärken oder abschwächen.
- Nahrungsmittel, pflanzliche Arzneimittel und Rauchen können durch CYP-Interferenzen UAW oder Wirkungsverlust von Arzneistoffen auslösen.
- Leberinsuffizienz und CKD verlängern Arzneistoffwirkungen und können UAW hervorrufen.
- MRP tragen zu Zytostatikaresistenz bei.
- Bei Meningitis, Säuglingen und Kleinkindern ist die BHS-Durchlässigkeit erhöht.
- Risikoarzneistoffe wegen ZNS-UAW bei Säuglingen und Kleinkindern sind Xylometazolin, MCP und Loperamid.
- Amiodaron ist ein problematischer Arzneistoff mit extrem langer HWZ, großer Akkumulationsgefahr und vielen UAW.
- RMP, Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital, Johanniskraut und Nikotin sind klassische CYP-Induktoren.
- Ciprofloxacin, Azolantimykotika, Erythromycin, Clarithromycin und Grapefruitsaft sind klassische CYP-Inhibitoren.
- Eine Therapie mit Arzneistoffen geringer therapeutischer Breite wie Antipsychotika, Theophyllin, Ciclosporin und Phenprocoumon ist anfällig für CYP-Interaktionen.

2.1 ADME-Parameter: Pharmakotherapeutische Relevanz

Die **Pharmakokinetik** beschreibt den Weg von Arzneistoffen im Organismus und die Wirkungen des Organismus auf einen Arzneistoff. Die Pharmakokinetik umfasst die ADME-Parameter **A**bsorption (Resorption), **D**istribution (Verteilung), **M**etabolisierung (Verstoffwechselung) und **E**limination (Ausscheidung). Diese Parameter beeinflussen die pharmakologische Wirkung eines Arzneistoffs im Organismus. Pharmakokinetische Vorgänge laufen entsprechend einer Kinetik 0. Ordnung oder 1. Ordnung ab:

- Bei der **Kinetik 0. Ordnung** wird pro Zeitraum eine konstante Arzneistoffmenge resorbiert bzw. eliminiert. Paradebeispiel für die Resorptionskinetik 0. Ordnung ist die i.v.-Dauerinfusion eines Arzneistoffs; klassisches Beispiel für die Elimination

0. Ordnung ist der Ethanolabbau über die Alkoholdehydrogenase.

- Bei einer **Kinetik 1. Ordnung** wird ein Arzneistoff konzentrationsabhängig resorbiert bzw. eliminiert; die Kinetiken haben den Verlauf einer Exponentialfunktion.

Die **Plasma-HWZ** ist das Zeitintervall, in der die Plasmakonzentration eines Arzneistoffs um 50 % reduziert wird. Entsprechend ist die Arzneistoffkonzentration nach 2 HWZ auf 25 % reduziert, nach 3 HWZ auf 12,5 % und nach 4 HWZ auf 6,25 %. In einem offenen System mit einer Resorptions- und Eliminationskinetik 1. Ordnung wird nach 4–5 HWZ ein Gleichgewicht zwischen Resorption und Elimination, die *steady-state*-Plasmakonzentration des Arzneistoffs, erreicht.

Abb. 2.1 gibt eine Übersicht über ADME-Parameter. In den meisten Fällen wird ein Arz-

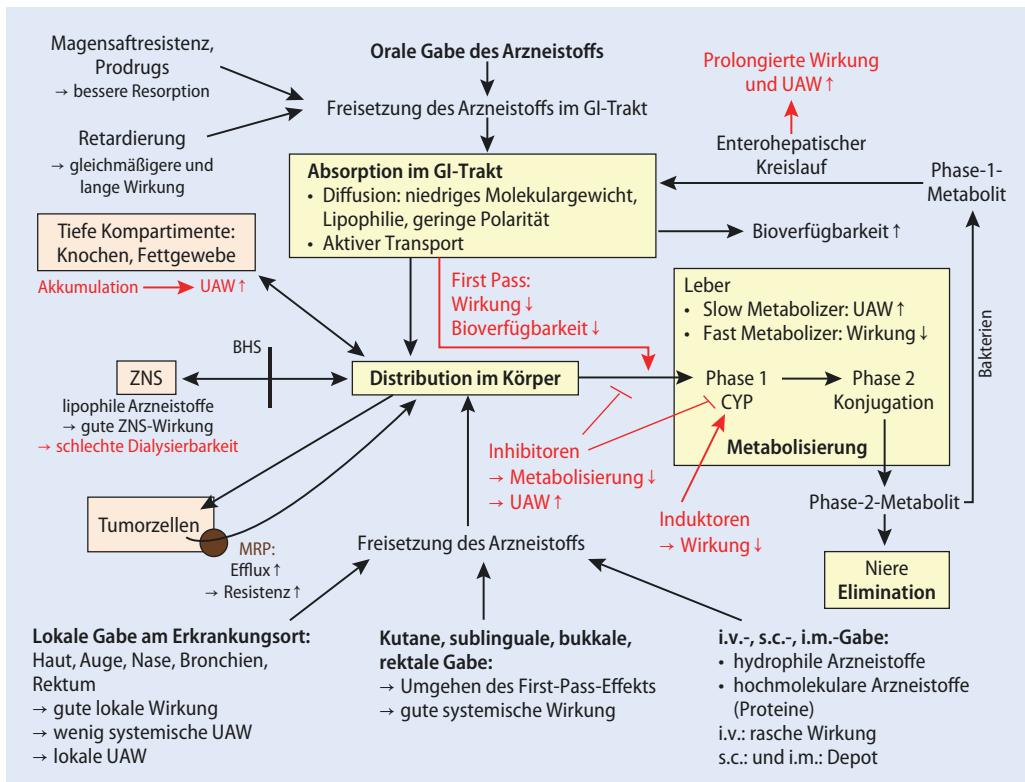


Abb. 2.1 Übersicht über die Pharmakokinetik von Arzneistoffen im Organismus: Pharmakotherapeutische Relevanz von ADME-Parametern

neistoff p.o. appliziert. Wichtigstes Resorptionsorgan ist der Dünndarm. Um die Inaktivierung des Arzneistoffs durch den niedrigen Magen-pH zu verhindern, werden viele Arzneistoffe in magensaftresistenten Formulierungen appliziert. Ziel der Pharmakotherapie ist es, die Arzneimittelanwendung für den Patienten einfach zu gestalten, d. h. wenn möglich, mit einer einmaligen Gabe pro Tag. Außerdem soll bei vielen chronischen Erkrankungen (z. B. Hypertonie, ▶ Kap. 15; CHF, ▶ Kap. 16; Hypo- und Hyperthyreose, ▶ Kap. 21) eine möglichst gleichmäßige Arzneistoffwirkung erzielt werden. Deshalb werden viele Arzneistoffe in Form von **Retardpräparaten** appliziert. Die meisten Arzneistoffe werden über Diffusion resorbiert. Dafür müssen die Arzneistoffe niedermolekular sein (Molekulargewicht < 300 Dalton), ungeladen und lipophil. Die Arzneistoffresorption kann in vielen Fällen verbessert werden, wenn ein lipophiles **Prodrug** appliziert wird. Das Prodrug wird nach Penetration der intestinalen Membranen im Organismus durch Enzyme gespalten, und der aktive Arzneistoff wird freigesetzt. In vielen Fällen handelt es sich bei Prodrugs um Ester, die durch Esterasen hydrolysiert werden.

Die GI-Resorption kann durch viele Faktoren beeinflusst werden: Eine beschleunigte Darmpassage (Laxanzien und Prokinetika, Antibiotika-induzierte Diarrhoe, entzündliche Darmerkrankungen; ▶ Kap. 13) kann die Arzneistoffresorption verringern. Das kann z. B. zum Wirkverlust oraler Kontrazeptiva führen (▶ Kap. 24). Bei einigen Arzneistoffen (Schilddrüsenhormone, ▶ Kap. 21; Bisphosphonate, ▶ Kap. 20; PPI, ▶ Kap. 13) ist die Einnahme auf nüchternen Magen für eine gute Resorption bedeutsam. Bestimmte Arzneistoffe, insbesondere Tetrazykline (▶ Kap. 33) und Bisphosphonate (▶ Kap. 20), interferieren mit der Calciumresorption und dürfen deshalb nicht zusammen mit Calcium oder Milch eingenommen werden. GC zur Therapie von Autoimmunerkrankungen und zur Verhinderung der Transplantatabstoßung werden morgens eingenommen, um die Hypophysenfunktion möglichst wenig zu unterdrücken (▶ Kap. 11).

Hochmolekulare und polare Arzneistoffe (insbesondere Proteine wie Insulin und therapeutische Antikörper, ▶ Kap. 11, 19 und 32) müssen parenteral (meist s.c.) appliziert werden. Bei s.c.-Gabe treten nicht selten lokale Reaktionen (Allergie, Gewebeverhärtung; ▶ Kap. 3, 11, 19 und 32) auf. I.m.-Injektionen werden zur Applikation bestimmter Sexualhormone (▶ Kap. 24) und Antipsychotika (▶ Kap. 29) genutzt. In der Therapie von Augenerkrankungen (▶ Kap. 31) sowie Erkrankungen der Atemwege (▶ Kap. 5, 7 und 14), der Vagina (▶ Kap. 24 und 35), der Haut (▶ Kap. 11) und des Rektums (▶ Kap. 13) ist häufig eine lokale Arzneistoffapplikation möglich. Der Vorteil ist, dass lokal hohe Arzneistoffkonzentrationen erreicht werden und in aller Regel nur lokale UAW auftreten.

Nach der Resorption im Dünndarm erreicht der Arzneistoff die Leber. Bei der ersten Leberpassage beginnt die Metabolisierung. Die Inaktivierung eines Arzneistoffs bei der ersten Leberpassage wird als *first-pass*-Effekt bezeichnet. Wegen seiner klinischen Bedeutung wird dieser separat abgehandelt (▶ Abschn. 2.2). Der prozentuale Anteil eines p.o. applizierten Arzneistoffs, der nach der ersten Leberpassage systemisch zur Verfügung steht, wird als Bioverfügbarkeit bezeichnet. I. d. R. soll die Bioverfügbarkeit eines Arzneistoffs hoch sein. Bei i.v.-Applikation beträgt sie 100 %. Der Wirkeintritt bei i.v.-Applikation ist rasch und zuverlässig. Dies wird in der Anästhesie und Notfallmedizin genutzt (▶ Kap. 3, 5, 10, 16, 17, 19 und 27). Allerdings können sich aus der i.v.-Applikation von Arzneistoffen auch Probleme ergeben, z. B. die Auslösung lebensbedrohlicher Spitzenumkehrtachykardien (*torsades-de-pointes*, TdP) (▶ Kap. 17). Daher sollte grundsätzlich die i.v.-Injektion von Arzneistoffen langsam erfolgen.

Nach der ersten Leberpassage verteilt sich der Arzneistoff im Organismus und erreicht seine Zielorgane, sofern die Leber nicht das primäre Zielorgan ist (▶ Kap. 22 und 34). Die Verteilung hängt von den chemischen Eigenschaften des Arzneistoffs (Ladung, Lipophilie, Molekülgröße, pH-Wert), der Bindung an Plasmaproteine, der Organdurchblutung, der

Membrandurchlässigkeit, dem Lebensalter und dem Ernährungszustand ab. Lokalanästhetika sind ein Beispiel für eine pH-Abhängigkeit der Arzneistoffverteilung (► Kap. 26). Bei Adipositas liegt mit dem weißen Fettgewebe ein großer Verteilungsraum vor, in dem lipophile Arzneistoffe gespeichert werden. Deshalb muss bei Adipositas häufig die Arzneistoffdosis erhöht werden.

Das **Verteilungsvolumen** stellt ein virtuelles Volumen dar, in dem sich ein Arzneistoff im Organismus zu verteilen scheint. Ein Verteilungsvolumen von 4 l besagt, dass sich ein Arzneistoff im Intravasalraum verteilt; bei einem Verteilungsvolumen von 12,5 l verteilt sich der Arzneistoff im Extrazellulärraum; bei einem Verteilungsvolumen von ca. 70–80 l ist der Arzneistoff im gesamten Organismus verteilt, und ein Verteilungsvolumen > 80 l deutet auf ein tiefes Kompartiment hin. Tiefe Kompartimente sind für die Pharmakotherapie problematisch, weil sie die Speicherung von Arzneistoffen im Organismus (z. B. im Fettgewebe oder in Knochen) anzeigen und damit langfristig UAW verursachen können. Aus tiefen Kompartimenten wird ein Arzneistoff nur langsam freigesetzt. Klassisches Beispiel ist das Klasse-I-IV-Antiarhythmikum Amiodaron (► Abschn. 2.4 sowie ► Kap. 17). Tetrazykline bilden mit Calcium Komplexe und können bei Gabe an Schwangere in Knochen und Zähnen des Fetus akkumulieren (► Kap. 33). Ein weiteres Beispiel für einen Arzneistoff mit tiefem Kompartiment ist Thiopental (► Kap. 27). Nach Injektion gelangt Thiopental rasch ins ZNS und verteilt sich danach in die Skelettmuskulatur und schließlich in das Fettgewebe, aus dem es langsam freigesetzt wird. So kann Thiopental bei mehrmaliger Applikation oder prolongierter einmaliger Applikation sehr lange wirken. Im Falle der Bisphosphonate (► Kap. 20) trägt das tiefe Kompartiment (Akkumulation in Osteoklasten) zu einer erwünschten langanhaltenden protektiven Wirkung bei Osteoporose bei.

Die Bindung von Arzneistoffen an Plasmaproteine reduziert den Anteil des Arzneistoffs, der ungebunden und damit pharmakologisch wirksam ist. Eine hohe Plasmaproteinbindung

wird vor allem dann zum Problem, wenn es zur Verdrängung eines Arzneistoffs mit hoher Plasmaproteinbindung und geringer therapeutischer Breite durch einen zweiten Arzneistoff kommt. Dadurch nimmt die freie Konzentration des ersten Arzneistoffs zu und es kann zu UAW kommen. Ein klassisches Beispiel ist die Verdrängung des VKA Phenprocoumon (► Kap. 18; Plasmaproteinbindung > 99 %) durch andere stark proteingebundene Arzneistoffe wie ASS (► Kap. 18) oder das orale Antidiabetikum Glibenclamid (► Kap. 19). Durch Verdrängung von Phenprocoumon aus der Plasmaproteinbindung wird dessen hemmende Wirkung auf die Synthese von aktiven Gerinnungsfaktoren erhöht und parallel dazu die Blutungsgefahr. Diese wird durch ASS weiter gesteigert, weil dieser Arzneistoff die Thrombozytenaggregation hemmt (► Kap. 18). Daher ist die Kombination von VKA + ASS aus pharmakodynamischer und pharmakokinetischer Sicht kontraindiziert. Wird Glibenclamid durch Phenprocoumon aus der Plasmaproteinbindung verdrängt, kann es zu schweren Hypoglykämien kommen. Daher sollte die Kombination von Arzneistoffen mit hoher Plasmaproteinbindung vermieden werden.

Ein besonderes Kompartiment für die Pharmakotherapie sind Tumorzellen. Ziel der Tumorthherapie ist es, Tumorzellen selektiv zu schädigen und Körperzellen zu schonen (► Kap. 32). Durch Ausnutzung spezifischer Rezeptoren, Enzyme und pathobiochemischer Mechanismen gelingt es inzwischen in einem gewissen Umfang, Tumorzellen zielgenauer als bisher zu bekämpfen. Diese besitzen jedoch auch Mechanismen, um sich dem Angriff der Tumortheraeutika zu entziehen. Von großer Bedeutung ist die Expression von MRP in der Plasmamembran von Tumorzellen. Diese Transporter pumpen aktiv viele Zytostatika aus der Tumorzelle heraus und verhindern somit die Zytostatikawirkung. Leider ist es bislang nicht möglich, MRP selektiv in Tumorzellen zu hemmen, um den Zytostatikaexport zu verhindern. Eine Möglichkeit zur Umgehung des Problems besteht darin, verschiedene Zytostatika miteinander zu kombinieren und so die Selektion

tion von Tumorzellen mit hoher MRP-Aktivität zu verzögern.

Das Hauptorgan für den Arzneistoffmetabolismus ist die **Leber**. Er wird in 2 Phasen unterteilt:

- In der **Phase 1** wird der Arzneistoff oxidiert, reduziert oder hydrolysiert. Phase-1-Metaboliten können pharmakologisch aktiv oder inaktiv sein.
- In der **Phase 2** erfolgt die Konjugation des Phase-1-Metaboliten an Glucuronsäure, Essigsäure, Schwefelsäure oder eine Aminosäure. Durch die Konjugation wird der Phase 1-Metabolit (bis auf wenige Ausnahmen; Morphin-6-Glucuronid, ► Kap. 10 und 12) inaktiviert, wasserlöslich und damit einer Ausscheidung über die Galle und/oder die Nieren zugänglich gemacht.

Bei Lebererkrankungen wie Hepatitis C (► Kap. 34), Leberzirrhose, Intoxikation mit hepatotoxischen Arzneistoffen wie Paracetamol (► Kap. 4 und 10) sowie im Neugeborenenalter ist die metabolische Kapazität der Leber eingeschränkt. Dementsprechend ist die Wirkdauer von Arzneistoffen verlängert und die Dosis muss reduziert werden.

CYP spielen für den Phase-1-Metabolismus die größte Rolle. CYP sind Hämoproteine mit Monooxygenaseaktivität. Sie spielen auch im Steroidhormonstoffwechsel eine bedeutende Rolle (► Kap. 24 und 35). Das menschliche Genom enthält über 50 CYP-Gene. CYP werden mit einem dreistelligen *Zahl-Buchstaben-Zahl*-Code klassifiziert. Die erste Zahl bezeichnet die Genfamilie, der Buchstabe dahinter die Genunterfamilie und die zweite Zahl das individuelle Gen. Die CYP-Expression wird über nukleäre Rezeptoren reguliert, z. B. den Pregnan-X-Rezeptor (PXR) (► Kap. 1), der viele Xenobiotika (darunter auch Arzneistoffe) bindet, die CYP-Expression stimuliert und die Arzneistoffinaktivierung beschleunigt. Die CYP-Aktivität unterliegt erheblichen individuellen Variationen. Es gibt CYP-Polymorphismen mit sehr hoher enzymatischer Aktivität (*ultrafast metabolizer*) und solche mit sehr niedriger Aktivität (*poor metabolizer*). CYP-Polymorphismen spielen in

der Ansprechbarkeit von Patienten auf einen gegebenen Arzneistoff eine große Rolle. So kommt es beim *ultrafast metabolizer* für CYP2D6 zu beschleunigter Inaktivierung von Tamoxifen und damit zum Wirkungsverlust (► Kap. 24 und 32). Umgekehrt kommt es beim *poor metabolizer* für CYP2C9 zu verzögerter Inaktivierung von VKA und COX-Inhibitoren und entsprechend stärkeren UAW (► Kap. 10 und 18). Bei unerwarteter fehlender Arzneistoffwirkung oder gravierenden UAW ist daher TDM angezeigt. CYP-Interaktionen von Arzneistoffen sind klinisch so bedeutsam, dass sie in einem separaten Abschnitt (2.5) abgehandelt werden.

Ein wichtiger Eliminationsweg für Arzneistoffe ist die **Galle**. Biliär eliminierte Phase-2-Metabolite gelangen in den Darm, wo sie durch Bakterien zu lipophilen Phase-1-Metaboliten dekonjugiert werden. Diese Metaboliten werden resorbiert und können pharmakologisch wirksam werden. So entsteht ein enterohepatischer Kreislauf, durch den die Wirkdauer von Arzneistoffen verlängert wird. Prinzipiell ist der enterohepatische Kreislauf negativ zu beurteilen, da das Risiko von UAW bei Überdosierungen von Arzneistoffen besteht. Er kann durch Absorbenzien durchbrochen werden (► Kap. 4 und 22). Zu Arzneistoffen mit hohem enterohepatischen Kreislauf gehören Digitoxin (► Kap. 16), Tamoxifen (► Kap. 24 und 32), Carbamazepin (► Kap. 28), Leflunomid (► Kap. 11) und NSMRI (► Kap. 28).

Hauptorgan für Arzneistoffausscheidung (Phase-2-Metabolite) ist die **Niere**. Die Elimination erfolgt über glomeruläre Filtration und tubuläre Sekretion. Bei CKD kommt es zu verzögerter Arzneistoffelimination und dementsprechend zu Arzneistoffakkumulation mit verstärkten UAW. Dies erfordert eine individuell angepasste Dosiserniedrigung. Die CKD für die Pharmakotherapie so bedeutsam, dass sie in einem eigenen Kapitel abgehandelt wird (► Kap. 12).

2.2 Bedeutung des *first-pass*-Effektes

In **Tab. 2.1** sind repräsentative Arzneistoffe mit hohem *first-pass*-Effekt zusammengestellt.

- **Ein hoher *first-pass*-Effekt ist für die p.o.-Gabe eines Arzneistoffs ungünstig, weil er nicht systemisch wirksam werden kann.**

Es gibt jedoch eine wichtige Ausnahme: HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren, die mit Erfolg in der Therapie von Dyslipidämien eingesetzt

werden (► Kap. 22), entfalten ihre Wirkung primär in der Leber. HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren mit hoher Bioverfügbarkeit besitzen ein hohes Rhabdomyolyserisiko. Das Risiko für systemische UAW von HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren mit hohem *first-pass*-Effekt wird durch gleichzeitige Applikation von Arzneistoffen, die CYP3A4 oder die Aufnahme in die Leber über OATPB1 hemmen, vergrößert.

GTN ist der klassische Arzneistoff mit hohem *first-pass*-Effekt. Er wird nach p.o.-Gabe nicht wirksam. Die relaxierende Wirkung von GTN kann jedoch in verschiedenen Notfallsi-

Tab. 2.1 Bedeutung des *first-pass*-Effektes für Arzneistoffwirkungen: Beispiele

Arzneistoff	Applikationsart	Pharmakologische Eigenschaften und Konsequenzen für die Pharmakotherapie	Weitere Zusammenhänge in Kapitel
Budesonid	Inhalativ (bronchial), rektal	Lokale antiinflammatorische und immunsuppressive Wirkung bei Asthma bzw. Colitis ulcerosa. Systemisch resorbierter Arzneistoff wird rasch in der Leber abgebaut; dadurch kaum systemische UAW.	11, 13, 14
Estradiol	Transdermal (Pflaster, Gel)	Estradiol ist das wichtigste physiologische Estrogen und zeigt bei peri- und postmenopausalen Beschwerden gute Wirkung. Bei p.o.-Gabe würde ein Großteil des Estradiols jedoch bereits bei der ersten Leberpassage inaktiviert. Durch die dermalen Applikationsformen kann das Estradiol systemisch zur Wirkung gelangen.	24
Glyzeryltrinitrat	Bukkal, sublingual, rektal, i.v.	Durch die genannten Applikationsformen wird die rasche Inaktivierung von GTN in der Leber zunächst umgangen und es kommt zu einem kurz andauernden relaxierenden Effekt auf glatte Muskelzellen, der in Notfallsituationen genutzt wird.	9
Scopolamin	Transdermal (Pflaster)	Prolongierte Abgabe des Arzneistoffs über die Haut, dadurch prolongierte antiemetische Wirkung (z. B. bei Schiffsreisen).	5, 7
Simvastatin	p.o.	Simvastatin hemmt in der Leber die HMG-CoA-Reduktase und damit Synthese von Cholesterin. Simvastatin wird aber auch rasch in der Leber abgebaut. Dadurch vermindern sich die systemischen UAW von Simvastatin (geringes Risiko für Rhabdomyolyse, wenn nicht gleichzeitig CYP3A4- oder OATPB1-Inhibitoren gegeben werden)	22

tuationen (Angina-pectoris-Anfall, hypertensive Krise, Kolikschmerzen, ► Kap. 9, 10, 15, 16 und 23) genutzt werden. Um den *first-pass*-Effekt zu umgehen, stehen zahlreiche Darreichungsformen des Arzneistoffs zur Verfügung, z. B. Sublingualsprays. Im Vergleich zur sublingualen Applikation ist der Wirkungseintritt bei rektaler Applikation eines Arzneistoffs zur Umgehung des *first-pass*-Effektes verzögert. Die Auswahl der Applikationsform muss bedarfsgerecht angepasst werden. Auch wenn die Leber bei bukkaler, sublingualer, dermalen, rektaler oder i.v.-Applikation zunächst umgangen wird, wird sie dennoch bald erreicht und der Arzneistoff rasch inaktiviert. Dies hat zur Folge, dass die Wirkung von GTN zeitlich sehr beschränkt ist (ca. 30 Minuten), aber dieser Zeitraum ist zunächst ausreichend, um weitergehende pharmakotherapeutische Maßnahmen einzuleiten.

Scopolamin ist ein M_xR -Antagonist und kann in hoher Dosierung ein antimuskarinerges Syndrom auslösen (► Kap. 4 und 5). In niedriger Dosierung besitzt Scopolamin jedoch auch gute antiemetische Wirkung bei Kinetose (► Kap. 6). Diese Wirkung kann man aber wegen des *first-pass*-Effektes von Scopolamin nicht für eine p.o.-Therapie nutzen. Stattdessen wird ein Pflaster mit Scopolamin-Depot auf die Haut (z. B. hinter ein Ohr) geklebt. Aus diesem Depot wird der Arzneistoff dann prolongiert (unter teilweiser Umgehung der Leber) freigesetzt und kann dann seine therapeutische Wirkung entfalten.

Glucocorticoide (GC) sind effektive antiinflammatorische und immunsuppressive Arzneistoffe, die bei Autoimmunerkrankungen, Asthma sowie zur Verhinderung einer Transplantatabstoßung eingesetzt werden (► Kap. 11, 13 und 14). Das Problem in der GC-Anwendung besteht darin, dass sie globale Wirkungen auf Stoffwechsel und Elektrolythaushalt besitzen und daher gravierende UAW hervorrufen können (► Kap. 11). Das Ziel einer GC-Therapie besteht darin, die Wirkung auf das erkrankte Organ zu beschränken. Dies gelingt zum einen durch lokale Anwendung der Arzneistoffe (► Kap. 13 und 14) und zum anderen

durch die Gabe von GC, die nach systemischer Resorption rasch in der Leber inaktiviert werden.

Auch die Sexualhormone (Estrogene, Gestagene und Androgene) werden nach p.o.-Gabe rasch in der Leber inaktiviert. Eine Möglichkeit zur Kompensation des *first-pass*-Effektes besteht darin, große Arzneistoffmengen p.o. zu verabreichen (z. B. Gestagene). Eine andere Strategie ist es, die Arzneistoffe transdermal in Form von Pflastern oder Gelen zu applizieren und damit den *first-pass*-Effekt partiell zu umgehen (► Kap. 24).

2.3 Bedeutung der But-Hirn-Schranke (BHS)

Die BHS stellt eine physiologische Barriere zwischen Blutkreislauf und ZNS dar. *Tight junctions* zwischen Endothelzellen sind dafür verantwortlich, dass Stoffe nicht parazellulär diffundieren können, sondern beide Endothelmembranen durchdringen müssen. Die Endothelzellen liegen einer Basalmembran auf. Auf der kontralateralen Seite der Basalmembran liegen Gliazellen, die die Neuronen schützen und ernähren. Die BHS-Funktion besteht darin, für das ZNS ein optimales Milieu herzustellen und es vor toxischen Stoffen zu schützen. Arzneistoffe können die BHS über Diffusion oder Transportprozesse überwinden.

■ Tab. 2.2 zeigt, wie die unterschiedliche BHS-Penetration von Arzneistoffen deren therapeutische Anwendung beeinflusst. Zur Behandlung von ZNS-Erkrankungen (► Kap. 25, 28–30) und für die Narkose (► Kap. 27) ist es erforderlich, dass Arzneistoffe die BHS überwinden. Die meisten Arzneistoffe erreichen das ZNS über Diffusion. Dafür müssen die Arzneistoffe niedermolekular sein (Molekulargewicht < 300 Dalton), ungeladen und lipophil. Nachteil einer hohen Lipophilie von im ZNS wirksamen Arzneistoffen ist, dass sie im Falle einer Vergiftung nicht einfach aus dem Körper entfernt werden können (► Kap. 4). Das Vorhandensein negativer oder positiver Ladungen sowie ein hohes Molekulargewicht erschweren

■ **Tab. 2.2** Bedeutung der BHS für Arzneistoffwirkungen: Beispiele

Arzneistoff	Penetration durch BHS	Pharmakologische Eigenschaften und Konsequenzen für die Pharmakotherapie	Weitere Zusammenhänge in Kapitel
AChE-Inhibitoren			
Donepezil	Sehr gut	Donepezil ist ungeladen und penetriert deshalb gut die BHS. Im ZNS hemmt Donepezil reversibel AChE. Es wird symptomatisch zur Therapie von AD eingesetzt.	30
Neostigmin	Sehr gering	Neostigmin ist ein quaternäres Amin und bei physiologischem pH weitgehend positiv geladen. Daher penetriert es kaum die BHS und kann ohne UAW im ZNS zur Therapie der Myasthenia gravis eingesetzt werden.	5
M₃R-Antagonisten			
Atropin	Mäßig	Atropin ist ein tertiäres Amin und bei physiologischem pH weitgehend positiv geladen. Im ZNS kann Atropin in hoher Dosierung Verwirrung, Halluzinationen, Bewusstlosigkeit und Atemlähmung verursachen. Daher muss Atropin in der Anästhesie sehr vorsichtig angewendet werden. Bei Kindern kommt es zu Atropinvergiftungen, wenn diese Kirschen mit den ähnlich aussehenden aber Atropin enthaltenden Tollkirschen verwechseln und essen. Zur Therapie einer zentralnervösen Atropinvergiftung kann der AChE-Inhibitor Physostigmin angewendet werden, der ebenfalls die BHS penetriert.	4, 5, 17
Butylscopolamin	Sehr gering	Butylscopolamin ist ein quaternäres Amin und bei physiologischem pH weitgehend positiv geladen. Daher penetriert es kaum die BHS und kann ohne UAW im ZNS zur Therapie von Spasmen der glatten Muskulatur eingesetzt werden.	5, 13
Scopolamin	Sehr gut	Scopolamin ist ein tertiäres Amin und bei physiologischem pH weitgehend ungeladen. Es wird vor allem zur Behandlung der Kinetose eingesetzt.	5, 7
Tiotropium	Sehr gering	Tiotropium ist ein quaternäres Amin und bei physiologischem pH weitgehend positiv geladen. Daher penetriert es kaum die BHS und kann ohne UAW im ZNS zur Therapie der COPD eingesetzt werden.	5, 14
Dopaminerg wirkende Arzneistoffe			
Carbidopa	Nein	Im Gegensatz zu Levodopa ist Carbidopa kein Substrat für den Aminosäuretransporter und kann deshalb nicht ins ZNS gelangen. Dadurch hemmt Carbidopa in den peripheren Organen effektiv die Umwandlung von Levodopa zu DA und verringert dadurch periphere UAW.	8
Levodopa	Sehr gut	Levodopa wird mittels eines Aminosäuretransporters über die BHS transportiert und im ZNS zum Neurotransmitter DA umgewandelt. Levodopa wird zur Therapie des M. Parkinson eingesetzt.	8

■ Tab. 2.2 (Fortsetzung)

Arzneistoff	Penetration durch BHS	Pharmakologische Eigenschaften und Konsequenzen für die Pharmakotherapie	Weitere Zusammenhänge in Kapitel
MOR-Liganden			
Heroin	Hervorragend	Durch die Acetylierung von zwei Hydroxylgruppen im Morphinmolekül steigt die Lipophilie in Heroin stark an und es penetriert extrem schnell und effektiv die BHS. Dadurch lässt sich insbesondere bei i.v.-Gabe ein exzellenter analgetischer Effekt erzielen. Im Gehirn wird Heroin dann rasch mono- oder di-deacetyliert. In einigen Ländern (z. B. Großbritannien) ist Heroin zur Schmerztherapie zugelassen. Das Abhängigkeitsrisiko ist jedoch wegen der schnellen Anflutung von Heroin sehr groß.	10
Methylnaltrexon	Sehr gering	Methylnaltrexon ist ein quaternäres Amin und bei physiologischem pH weitgehend positiv geladen. Daher penetriert es nur sehr schlecht die BHS. Methylnaltrexon wird eingesetzt um die obstipierenden Wirkungen von MOR-Agonisten am Darm aufzuheben, ohne die analgetische Wirkung im ZNS zu beeinträchtigen.	10, 13
Morphin	Gering-mäßig	Wegen nur mäßiger Lipophilie und rascher Glucuronidierung wird Morphin auch nur gering bis mäßig ins ZNS aufgenommen und insbesondere nach p.o.-Gabe setzt die analgetische Wirkung nur langsam ein. Für die Dauertherapie von Schmerzen stellt dies kein wesentliches Problem dar, aber bei akuten schweren Schmerzen muss Morphin deshalb i.v. gegeben werden. Wegen der relativ langsamen Penetration der BHS ist das Abhängigkeitsrisiko bei Morphin gering, insbesondere bei p.o.-Gabe im Rahmen einer Schmerztherapie.	10
Naltrexon	Sehr gut	Naltrexon ist ein tertiäres Amin und bei physiologischem pH weitgehend ungeladen. Es ist relativ lipophil und penetriert gut die BHS. Naltrexon antagonisiert die Wirkungen von Agonisten an OR und wird wegen seiner langen Wirkdauer insbesondere zur Prophylaxe eines Rückfalls nach überwundenem Morphin/Heroin-Entzug eingesetzt.	10

die BHS-Diffusion von Arzneistoffen. Bei Meningitis ist die BHS-Permeabilität erhöht. Dies erleichtert die Therapie mit Antibiotika, die normalerweise nicht gut ins ZNS penetrieren, insbesondere β -Laktamantibiotika (► Kap. 33).

In einzelnen Fällen spielt auch der BHS-Transport von hydrophilen Arzneistoffen eine klinische Rolle: Levodopa wird über einen Aminosäurecarrier über die BHS transportiert

und im ZNS zu DA umgewandelt. Dieser Mechanismus wird in der Therapie des M. Parkinson ausgenutzt (► Kap. 8). Im Gegensatz dazu wird der Dopadecarboxylase-Inhibitor Carbidopa nicht ins ZNS transportiert. In der Peripherie können durch Dopadecarboxylase-Hemmung DA-UAW verringert werden.

In der Area postrema ist die BHS nicht vollständig ausgebildet, weshalb dort auch hydro-

phile Arzneistoffe das ZNS erreichen können. Dies ist von (patho)physiologischer Bedeutung, denn über eine Aktivierung verschiedener Rezeptoren in der CTZ der Area postrema wird Erbrechen ausgelöst. Dementsprechend kann durch Antagonisierung dieser Rezeptoren mit hydrophilen und damit nur gering oder nicht die BHS durchdringenden Arzneistoffen eine antiemetische Wirkung erzielt werden. Zu diesen Arzneistoffen gehören die D_2 R-Antagonisten Domperidon und MCP, der NK_1 R-Antagonist Aprepitant und der $5-HT_3$ R-Antagonist Ondansetron (► Kap. 6).

Bei Säuglingen und Kleinkindern ist die BHS physiologisch noch nicht voll ausgebildet. Dies bedeutet, dass Arzneistoffe, die beim Schulkind, Jugendlichen und Erwachsenen nur schlecht oder überhaupt nicht ins ZNS gelangen können, in jüngeren Lebensaltern sehr gut dorthin gelangen und UAW auslösen können. Säuglinge und Kleinkinder erkranken häufig an Infekten der oberen Atemwege. Zur Therapie dieser Erkrankungen werden abschwellende Nasentropfen mit α_1 AR-Agonisten (Prototyp Xylometazolin) eingesetzt (► Kap. 5). Diese Arzneistoffe können jedoch ins ZNS penetrieren und Hypertonie auslösen. Um diese UAW zu vermeiden, ist darauf zu achten, dass bei Säuglingen und Kleinkindern nur abschwellende Nasentropfen mit einer dafür zugelassenen geringen Arzneistoffkonzentration eingesetzt werden. Des Weiteren erkranken Säuglinge und Kleinkinder häufig an viralen GI-Infekten (► Kap. 13). Während bei Jugendlichen und Erwachsenen zur kurzfristigen Behandlung Antiemetika und Prokinetika wie MCP und der peripher wirkende MOR-Agonist Loperamid eingesetzt werden können, sind diese Arzneistoffe bei Säuglingen und Kleinkindern kontraindiziert. MCP kann ebenso wie antipsychotisch wirkende D_2 R-Antagonisten (► Kap. 29) EPMS (akute Dyskinesien) auslösen. Dyskinesien sind reversibel, wirken aber auf die Eltern beunruhigend. Der sonst nur peripher wirkende MOR-Agonist Loperamid (► Kap. 13) kann bei Säuglingen und Kleinkindern Atemdepression auslösen.

Ein Beispiel für einen Arzneistoff mit mäßiger BHS-Penetration ist Atropin, das vor allem

in der Anästhesie und Kardiologie zur Notfallbehandlung von Bradykardien Anwendung findet (► Kap. 5 und 17). Eine therapeutische Anwendung von Atropin im ZNS gibt es nicht; für dieses Organ ist Atropin ausschließlich toxiologisch relevant. Durch Einführung einer Isopropylgruppe am tertiären Stickstoff von Atropin entsteht Isopropylatropin (Ipratropium). Dieser Arzneistoff penetriert wegen der positiven Ladung nicht ins ZNS und kann inhalativ zur Behandlung von Asthma und COPD eingesetzt werden, ohne dass es zu ZNS-UAW kommt. Aus Ipratropium wurde durch weitere chemische Veränderungen (unter Erhalt der positiven Ladung) Tiotropium entwickelt, das sich durch eine lange Wirkdauer auszeichnet (► Kap. 14).

Die BHS wird auch bei einem anderen M_A R-Antagonisten therapeutisch ausgenutzt: Scopolamin ist ein tertiäres Amin, das die BHS gut penetriert und zur Therapie der Kinetose mit Erfolg eingesetzt wird (► Kap. 6). Durch Butyrylierung von Scopolamin entsteht das quaternäre Butylscopolamin. Dieser Arzneistoff penetriert nicht die BHS, kann aber gut in der Therapie von Schmerzen eingesetzt werden, die durch Kontraktion glatter Muskulatur verursacht werden (GI-, Gallen- und Harnleiterkoliken, Menstruationsschmerzen) (► Kap. 5, 13 und 23). Die positive Ladung von Butylscopolamin verschlechtert auch die Resorption nach p.o.-Gabe. Deshalb wird Butylscopolamin bei starken Kolikschmerzen i.v. gegeben.

Bei Morbus Alzheimer (AD) kommt es u. a. zur Degeneration cholinergischer Neurone (► Kap. 30). Ein Therapieansatz besteht darin, die Funktion der noch verfügbaren cholinergen Neurone zu stärken. Dies geschieht durch Gabe eines AChE-Inhibitors (Donepezil), der die BHS durchdringt. Im Gegensatz zu AD kommt es bei Myasthenia gravis darauf an, AChE nur in der Peripherie zu hemmen, um die Funktion der noch verbliebenen nAChR an der neuromuskulären Endplatte zu unterstützen (► Kap. 5). Dies gelingt durch Gabe von AChE-Inhibitoren, die einen quaternären Stickstoff besitzen (Prototyp Neostigmin) und deshalb die BHS nicht penetrieren. Nachteilig bei diesen Arznei-

stoffen ist, dass die GI-Resorption nicht optimal ist und damit als UAW GI-Krämpfe auftreten können.

Arzneistoffe, die über MOR ihre pharmakologischen Wirkungen entfalten (► Kap. 10 und 13), unterscheiden sich bezüglich der BHS-Penetration. Der MOR-Agonist Morphin penetriert die BHS wegen zweier Hydroxylgruppen nur mäßig und zeigt insbesondere bei p.o.-Gabe einen recht langsam einsetzenden analgetischen Effekt. Dies ist in der Schmerztherapie erwünscht, da das Risiko von Abhängigkeit und Toleranz vor allem bei rascher Anflutung (i.v.-Injektion) besteht. Werden die beiden Hydroxylgruppen im Morphin acetyliert, entsteht das lipophile Prodrug Diacetylmorphin (Diamorphin oder kurz Heroin). Es flutet nach i.v.-Injektion rasch im Gehirn an und wird dort durch Deacetylierung in die eigentliche Wirkform (Morphin bzw. Monoacetylmorphin) umgewandelt. Heroin löst nach i.v.-Gabe effektiv Analgesie sowie einen kurzanhaltenden Traumzustand mit Hochgefühl aus. Daher besitzt Heroin ein viel größeres Abhängigkeits- und Toleranzrisiko als Morphin und ist aus diesem Grund in Deutschland auch nicht zur Schmerztherapie zugelassen. Zur Verhinderung eines Rückfalls bei Morphin/Heroinabhängigkeit wird der ebenfalls die BHS durchdringende MOR-Antagonist Naltrexon eingesetzt. Wird der tertiäre Stickstoff in Naltrexon methyliert, so entsteht das quaternäre Derivat Methyl-naltrexon. Dieser Arzneistoff durchdringt nicht die BHS, sondern wirkt nur in der Peripherie. Diese Wirkung von Methyl-naltrexon wird in der Therapie der Morphin-induzierten Obstipation ausgenutzt, die über MOR im Darm vermittelt wird (► Kap. 10 und 13).

2.4 Bedeutung der Plasma-HWZ

Ein Arzneistoff ist nach 5 Plasma-HWZ aus dem Körper eliminiert. Die Plasma-HWZ ist für die Pharmakotherapie von großer Bedeutung, weil dadurch die Wirkdauer vieler Arzneistoffe bestimmt wird. ■ Tab. 2.3 gibt Beispiele von Arzneistoffen mit sehr unterschied-

lichen Plasma-HWZ und den Implikationen für die Pharmakotherapie.

Bei Plasma-HWZ gibt es einen extrem großen Bereich, der von 1–2 Minuten (Remifentanyl) bis hin zu 2,5 Monaten (Amiodaron) reicht. Die Bewertung der Plasma-HWZ hängt von der Indikation ab. So ist der MOR-Agonist Remifentanyl wegen seiner sehr kurzen Plasma-HWZ hervorragend für intraoperative Analgesie mit kurzer postoperativer Erholungsphase geeignet (► Kap. 10 und 27). Der Arzneistoff wird als i.v.-Dauerinfusion gegeben und die Dosierung kann rasch den Erfordernissen angepasst werden. Für die Dauertherapie von Schmerzen ist p.o. verabreichtes retardiertes Morphin mit einer Wirkdauer von 8–12 Stunden geeignet (► Kap. 10).

Für eine symptomangepasste Schmerztherapie eignet sich der COX-Inhibitor Ibuprofen mit seiner kurzen Plasma-HWZ von 2 Stunden sehr gut (► Kap. 10). Wegen dieser Eigenschaften wird Ibuprofen bei akuten Schmerzen (z. B. Zahnschmerzen, postoperative Schmerzen, Schmerzen nach Verletzungen) eingesetzt, um die Arzneistoffdosis flexibel den Beschwerden anpassen zu können. Ein weiterer Vorteil der kurzen Plasma-HWZ von Ibuprofen ist auch, dass die UAW (insbesondere auf GI-Trakt, Nieren und BD) nur kurz andauern. Für die Therapie chronischer Schmerzen (insbesondere bei rheumatischen Erkrankungen) eignet sich Ibuprofen wegen seiner pharmakokinetischen Eigenschaften und UAW hingegen nicht.

In der Therapie vieler chronischer Erkrankungen ist eine gleichmäßige Arzneistoffwirkung wichtig. Ein gutes Beispiel dafür ist die Hypertonietherapie mit Calciumkanalblockern vom Dihydropyridintyp (► Kap. 15). Der erste Calciumkanalblocker aus dieser Stoffklasse, **Nifedipin**, zeigt zwar eine gute relaxierende Wirkung auf die glatte Gefäßmuskulatur, aber der Effekt ist wegen der kurzen Plasma-HWZ nur transient. Dies führt bei den Patienten zu BD-Schwankungen und Reflextachykardien, die in Angina-pectoris-Anfällen und orthostatischer Hypotonie münden können. Dieses pharmakokinetische Problem wurde durch die Entwicklung von Nifedipin-Retardpräparaten

■ **Tab. 2.3** Bedeutung der Plasma-HWZ für Arzneistoffwirkungen: Beispiele

Arzneistoff	Plasma-HWZ	Applikationsart	Pharmakologische Eigenschaften und Konsequenzen für die Pharmakotherapie	Weitere Zusammenhänge in Kapitel
Analgetika				
Ibuprofen	2 Stunden	p.o., rektal, i.v.	Die kurze HWZ ermöglicht eine gute Steuerbarkeit der analgetischen Therapie, insbesondere bei akuten Schmerzen.	10
Remifentanyl	1–2 Minuten	i.v.-Infusion	Die extrem kurze Plasma-HWZ ermöglicht eine sehr gute Steuerbarkeit der Narkose, z. B. im Rahmen einer TIVA und rasche postoperative Erholung.	10, 27
Calciumkanalblocker				
Amlodipin	35–50 Stunden	p.o.	Langwirksames Dihydropyridin. Wegen der langen HWZ kann der Arzneistoff einmal täglich eingenommen werden und ermöglicht eine gleichmäßige BD-Senkung ohne die durch die kurze HWZ bedingten Probleme bei Nifedipin. Wegen der ausgeglichenen Langzeitwirkung werden die langwirkenden Dihydropyridine sehr häufig in der Hypertonie-therapie eingesetzt.	15
Nifedipin	1–2 Stunden	bukkal, p.o., i.v.	Kurzwirksames Dihydropyridin. Wegen der kurzen HWZ eignet sich Nifedipin vor allem zur Therapie der hypertensiven Krise, aber nicht zur Dauertherapie (BD-Schwankungen und Reflextachykardie). Zur Dauertherapie stehen Retardpräparate zur Verfügung, die aber inzwischen weitgehend von langwirk-samen Dihydropyridinen abgelöst wurden.	15
Antiarrhythmika				
Amiodaron	14–100 Tage	p.o., i.v.	Klasse-I-IV-Antiarrhythmikum, das bei VHF sowie VT gute Wirkung zeigt, aber in vielen Organen kumuliert (Leber, Lunge, Nervensystem, Cornea) und dort schwere UAW auslösen kann. Außerdem kann Amiodaron durch Hemmung von CYP2C9 und CYP3A4 langandauernde Arzneistoffinteraktionen und durch den Iodgehalt Schilddrüsenfunktionsstörungen hervorrufen. Die Einstellung eines Patienten auf Amiodaron erfolgt individuell und erfordert hohe Compliance.	17, 21
Dronedaron	12 Stunden	p.o.	Klasse-I-IV-Antiarrhythmikum, das mit dem Ziel entwickelt wurde, einen Amiodaron-ähnlichen Arzneistoff mit besserer Wirkung und weniger UAW zu erhalten. Dieses Ziel wurde nur teilweise erreicht. Geringe Wirkung, UAW und Arzneistoffinteraktionen (CYP3A4-Hemmung) belasten die Anwendung von Dronedaron.	17

■ Tab. 2.3 (Fortsetzung)

Arzneistoff	Plasma-HWZ	Applikationsart	Pharmakologische Eigenschaften und Konsequenzen für die Pharmakotherapie	Weitere Zusammenhänge in Kapitel
Schilddrüsenhormone				
T3	24 Stunden	p.o.	Wegen der kurzen HWZ sind die erwünschten Wirkungen (und UAW) unter T3-Therapie größeren Schwankungen unterworfen als bei Therapie mit T4. Deshalb ist die T3 für die Dauertherapie der Hypothyreose nicht geeignet. Wegen des raschen Wirkungseintritts eignet sich T3 nur für die Therapie von Notfallsituationen.	21
T4	7 Tage	p.o.	T4 wird nach p.o.-Gabe im Körper in T3 umgewandelt. Wegen der langen HWZ ist die pharmakologische Wirkung von T4 sehr ausgeglichen und für den Patienten sehr angenehm. Falls Veränderungen in der T4-Dosierung vorgenommen werden, treten Veränderungen in den erwünschten Wirkungen (und UAW) nur langsam ein. T4 ist wegen des insgesamt günstigen Wirkprofils der Standardarzneistoff für die Therapie der Hypothyreose.	21
Interferone				
IFN- α -2a	4 Stunden	s.c.	Stimulation der T-Zellen und damit der körpereigenen Abwehrfunktion gegen virale Infektionen, insbesondere bei Hepatitis C. Bei herkömmlichen IFN-Präparaten müssen die Injektionen jeden zweiten Tag erfolgen. Durch die schwankenden Arzneistoffkonzentrationen schwankt auch entsprechend die antivirale Wirkung. Wegen der erforderlichen Langzeittherapie (24-48-72 Wochen), der Notwendigkeit häufiger Anwendung und der unangenehmen UAW (z. B. Grippe, Haarausfall, Gewichtsverlust) gibt es Compliance-Probleme.	34
Peginterferon- α -2a	40 Stunden	s.c.	Durch die Kopplung von IFN an Polyethylenglykol wird das Protein stabilisiert und langsamer abgebaut. Daher muss der Arzneistoff nur einmal wöchentlich injiziert werden und die Wirkung ist gleichmäßiger. Auch die Therapiekosten sinken, während die Compliance steigt.	34

gelindert, aber die Wirkdauer war noch immer nicht ausreichend lange. Inzwischen sind Dihydropyridine mit einer langer Plasma-HWZ (12–50 Stunden) entwickelt worden, die sich gut für die Dauertherapie der Hypertonie eig-

nen, weil die BD-Senkung gleichmäßig ist und kaum Reflextachykardien auftreten.

Ein weiteres Beispiel für Vorteile einer langen Plasma-HWZ in der Pharmakotherapie sind Schilddrüsenhormone (► Kap. 21). In der

Dauertherapie von Schilddrüsenerkrankungen wird ausschließlich T4 angewendet, da es eine sehr lange Plasma-HWZ (7 Tage) besitzt und dadurch eine ausgeglichene Wirkung gewährleistet. Dies ist von therapeutischer Bedeutung, da Schilddrüsenhormone praktisch jede Körperfunktion beeinflussen und Wirkungsschwankungen unangenehm sind. Aus diesem Grunde wird T3, das im Körper aus T4 entsteht und eine sehr viel kürzere Plasma-HWZ besitzt, nicht zur Dauertherapie verwendet. Der Einsatz von T3 beschränkt sich auf das seltene hypothyreote Koma, bei dem eine rasche Arzneistoffwirkung erforderlich ist.

Eine extrem lange Plasma-HWZ kann zum Problem werden. Paradebeispiel hierfür ist das Klasse-I-IV-Antiarrhythmikum **Amiodaron**. Amiodaron zeigt bei VHF und VT gute Wirkung (► Kap. 17), aber es besitzt eine extrem lange und zudem schwankende Plasma-HWZ. Die lange Plasma-HWZ bedingt auch, dass erst nach mehreren Wochen *steady-state*-Konzentrationen im Plasma erreicht werden, weshalb initial häufig eine Aufsättigungstherapie durchgeführt wird. Zudem variiert die Resorption stark und es gibt CYP-Interaktionen. Dies macht eine individuelle Einstellung der Patienten mit Amiodaron sehr schwierig. TDM kann bedingt helfen. Hinzu kommt, dass Amiodaron aufgrund seiner Lipophile in vielen Organen akkumuliert (tiefe Kompartimente) und dort gefährliche UAW auslöst. Wegen seiner Akkumulation kann Amiodaron nicht durch Dialyse entfernt werden. Daher muss man viele Wochen bis Monate warten, ehe UAW abgeklungen sind. Deshalb wurde versucht, mit Dronedaron einen Amiodaron-ähnlichen Arzneistoff mit besseren pharmakokinetischen Eigenschaften und größerer therapeutischer Breite zu entwickeln. Zwar besitzt Dronedaron eine viel kürzere Plasma-HWZ als Amiodaron, aber die Hoffnungen auf eine bessere therapeutische Wirkung erfüllten sich nicht (► Kap. 17).

In der Pharmakotherapie spielen *biologicals* (rekombinant hergestellte Proteine) eine stetig zunehmende Rolle. Klassisches Beispiel für *biologicals* sind Insuline. Durch den gezielten Austausch einzelner Aminosäuren lassen sich die

pharmakokinetischen Eigenschaften eines Insulins so verändern, dass es entweder rasch oder langsam vom Injektionsort (Subkutis) resorbiert wird. Dementsprechend kurz oder lang ist auch die Wirkdauer (► Kap. 19). Ein weiteres Beispiel für die gezielte Veränderung der Wirkdauer eines Proteins ist EPO. Durch gezielten Austausch einzelner Aminosäuren kann man das Glykosylierungsmuster von EPO verändern und damit den Abbau verzögern und die Wirkdauer verlängern (EPO *versus* Darbepoetin, ► Kap. 12). Auch durch Pegylierung, d. h. Anheften von Polyethylenglycolgruppen an ein Protein, lässt sich dessen Stabilität im Organismus und damit die Wirkdauer eines *biologicals* verlängern. Ein Beispiel hierfür ist das IFN- α -2a, das in der Therapie der Hepatitis C eingesetzt wird (► Kap. 34). IFN- α -2a muss alle 2 Tage injiziert werden. Dadurch schwanken sowohl die erwünschte antivirale Wirkung als auch die UAW (grippeähnliche Symptome) und es gibt folglich Compliance-Probleme. Durch IFN-Pegylierung muss der Patient den Arzneistoff weniger häufig applizieren und die therapeutischen Wirkungen sind gleichmäßiger. Zudem lassen sich so die benötigte Arzneistoffmenge und Behandlungskosten reduzieren.

Es gibt auch Arzneistoffe, bei denen die Wirkdauer nicht durch die Plasma-HWZ definiert wird. Dies betrifft vor allem Arzneistoffe, die irreversibel Zielproteine modifizieren und damit ihre Funktion ausschalten. Erst durch Neusynthese des Zielproteins wird die Arzneistoffwirkung beendet. Zu dieser Klasse von Arzneistoffen gehören PPI (► Kap. 13), irreversible MAOI (► Kap. 28), P2Y₁₂R-Antagonisten und ASS (► Kap. 18). So besitzt ASS (als Salicylsäure) eine Plasma-HWZ von 2–4 Stunden, aber die Thrombozytenaggregationshemmung als Folge irreversibler COX-1-Acetylierung dauert bis zur Thrombozytenerneuerung eine Woche an. Auch bei Arzneistoffen, die ihre Wirkungen über nukleäre Rezeptoren und damit veränderte Genexpression vermitteln (dazu gehören Schilddrüsenhormone, Sexualhormone, Mineralocorticoide und GC), ist die Plasma-HWZ kürzer als die Wirkdauer (► Kap. 1, 11, 21 und 24).

2.5 Bedeutung von CYP-Induktoren und CYP-Inhibitoren

Für den Arzneistoffmetabolismus am wichtigsten sind CYP3A-Isoenzyme (55 % aller Arzneistoffe), CYP2D6 (30 % aller Arzneistoffe) und CYP2C-Isoenzyme (10 % aller Arzneistoffe). Die Aktivität der CYP-Isoenzyme wird durch Arzneistoffe, pflanzliche Arzneimittel und Nahrungsbestandteile beeinflusst. Prinzipiell bestehen zwei Möglichkeiten zur Beeinflussung der CYP-Aktivität: Ein Arzneistoff kann die Aktivität eines (oder mehrerer) CYP hemmen, oder aber ein Arzneistoff induziert über nukleäre Rezeptoren (► Kap. 1) die Expression eines (oder mehrerer) CYP und erhöht damit die Enzymaktivität. Die CYP-Induktion kann bereits zum Problem werden, wenn ein Arzneistoff dasjenige CYP induziert, das auch seinen Abbau katalysiert, denn dann nimmt bei Dauertherapie die Wirkung ab. Das spielt insbesondere in der Therapie mit Antiepileptika eine Rolle (► Kap. 25). Dementsprechend muss bei Dauertherapie mit einem CYP-Induktor die Arzneistoffdosis im Laufe der Therapie erhöht werden, um eine gleichbleibende therapeutische Wirkung zu erzielen.

Physiologisch gesehen ist CYP-Induktion ein sinnvoller Entgiftungsmechanismus, der die Leber gegenüber Xenobiotika schützt. Arzneistoffe, die effektiv CYP induzieren, sind Phenytoin, Carbamazepin und Phenobarbital (► Kap. 25) sowie das Antituberkulotikum RMP (► Kap. 33). Außerdem können Johanniskrautextrakte effektiv CYP induzieren, ebenso Nikotinkonsum. Klassische Arzneistoffe, die CYP hemmen, sind Azolantimykotika (► Kap. 35) und die Makrolidantibiotika Erythromycin und Clarithromycin (► Kap. 33). Aber auch Chinolonantibiotika wie Ciprofloxacin (► Kap. 33), der COX-2-Inhibitor Celecoxib (► Kap. 10), die Antidepressiva Fluoxetin und Paroxetin (► Kap. 28), die Calciumkanalblocker Diltiazem und Verapamil (► Kap. 17) sowie Proteaseinhibitoren zur HIV- und HCV-Behandlung (► Kap. 34) können CYP hemmen. Ferner hemmen der Bitterstoff Naringin aus Grapefruitsaft und

Bestandteile der als „Superfood“ unkritisch angepriesenen Gojibeeren CYP.

Effekte von CYP-Induktoren und CYP-Inhibitoren manifestieren sich in Form von Arzneistoffinteraktionen, wenn die Induktoren oder Inhibitoren mit einem anderen über das gleiche CYP metabolisierten Arzneistoff kombiniert werden. Besonders kritisch sind Interaktionen, wenn durch den Induktor oder Inhibitor die Wirkung eines Arzneistoffs mit geringer therapeutischer Breite verändert ist. Beispiele für Arzneistoffe mit geringer therapeutischer Breite sind Antipsychotika (► Kap. 29), der PDE-Inhibitor Theophyllin (► Kap. 14), der VKA Phenprocoumon (► Kap. 18) und das Immunsuppressivum Ciclosporin (► Kap. 11).

Bei einem Patienten, der 2 Arzneistoffe einnimmt, gibt es i. d. R. nur 1 CYP-Interaktionsmöglichkeit. Bei einem Patienten, der 4 Arzneistoffe (oder z. B. zwei Arzneistoffe, ein pflanzliches Arzneimittel und ein kritisches Nahrungsmittel) einnimmt, ergeben sich schon 6 CYP-Interaktionsmöglichkeiten. Die Anzahl der Interaktionsmöglichkeiten steigt exponentiell mit der Anzahl der eingenommenen Arzneistoffe an. Es ist sehr wahrscheinlich, dass aus der Polypharmazie UAW resultieren, die die Einnahme weiterer Arzneistoffe zur „Therapie“ dieser UAW nach sich ziehen.

➤ **Die wichtigste Maßnahme zur Reduktion von UAW- und Interaktionsrisiken besteht darin, die Anzahl der Arzneistoffe so weit wie möglich zu reduzieren.**

Das Absetzen von Arzneistoffen (*deprescribing*) führt häufig zur Besserung des Gesundheitszustandes des Patienten.

■ Tab. 2.4 zeigt Beispiele für Arzneistoffinteraktionen von CYP-Induktoren und CYP-Inhibitoren mit CYP-Substraten. Eine häufige Situation in der Behandlung psychiatrischer Patienten ist, dass der Patient zur vermeintlichen Stabilisierung seiner psychischen Situation mehr oder weniger stark raucht. Bestandteile des Zigarettenrauches können effektiv CYP induzieren und dadurch die Wirksamkeit von Antipsychotika (Beispiel Clozapin, ► Kap. 29) reduzieren. Dies wiederum kann die

■ **Tab. 2.4** Bedeutung von CYP-Induktoren und CYP-Inhibitoren für Arzneistoffwirkungen: Beispiele

Arzneistoff 1 (CYP-Substrat)	Wirkstoff 2 und Funktion an CYP	Veränderte Wirkung von Arzneistoff 1	Problemlösungsstrategie	Weitere Zusammenhänge in Kapitel
CYP-Induktoren (Wirkstoff 2)				
Ciclosporin, CYP3A4-Sub- strat	Johanniskraut, CYP3A4- Induktor	Abschwächung der immunsuppressiven Wirkung von Ciclo- sporin; Verschlechte- rung der Autoimmun- erkrankung/Trans- plantatabstoßung	Aufklärung des Patienten darüber, dass bestimmte pflanzliche Arzneimittel sowie Nahrungsbestandteile keines- wegs harmlos sind, sondern durch CYP-Interferenzen ge- fährliche Interaktionen verur- sachen können; Absetzen des Johanniskrautes; TDM und Dosisadjustierung; ggf. Um- stellung auf andere Immun- suppressiva.	11
Clozapin, CYP1A2-Sub- strat	Nikotin, CYP1A2- Induktor	Antipsychotische Wirkung nimmt ab	TDM, Aufklärung des Patien- ten darüber, dass Nikotinkon- sum mit Therapieerfolg inter- feriert; Versuch Nikotinentzug durchzuführen. Dosisadjus- tierung; ggf. Umstellung auf ein anderes Antipsychotikum.	5, 28
CYP-Inhibitoren (Wirkstoff 2)				
Clopidogrel, CYP2C19- Substrat	Pantoprazol, CYP2C19- Inhibitor	Ausbleibende meta- bolische Aktivierung von Clopidogrel und fehlende Hemmung der Thrombozyten- aggregation, Risiko von Stentthrombose, MI und Schlaganfall erhöht	Überprüfung, ob Pantoprazol erforderlich ist; Dosisadjustie- rung von Clopidogrel unter Überprüfung der Thrombo- zytenfunktion.	18
Haloperidol, CYP2D6-Sub- strat	Celecoxib, CYP2D6- Inhibitor	Verstärkte UAW, ins- besondere EPMS oder TdP	TDM und Dosisadjustierung; Aufklärung des Patienten über Interaktionspotential mit anderen Arzneistoffen; Vermeiden rascher i.v.-Injek- tionen von Haloperidol bei „Erregungszuständen“, da dies zu lebensbedrohlichen TdP führen kann; Biperiden als Antidot bei EPMS.	4, 17, 29

Tab. 2.4 (Fortsetzung)

Arzneistoff 1 (CYP-Substrat)	Wirkstoff 2 und Funktion an CYP	Veränderte Wirkung von Arzneistoff 1	Problemlösungsstrategie	Weitere Zusammenhänge in Kapitel
Phenprocoumon, CYP3A4-Substrat	Clarithromycin, CYP3A4-Inhibitor	Gefährliche Blutungen	Im akuten Notfall Substitution von Gerinnungsfaktorkonzentraten, Vitamin K antagonisiert die Wirkung von Phenprocoumon nur langsam, Dosisadjustierung unter Kontrolle des INR-Wertes; Patient muss darüber informiert werden, welche Arzneistoffe Interferenzen mit Phenprocoumon zeigen, Überprüfen der Arzneimittelliste des Patienten und ggf. Absetzen von Problemarnzneistoffen; ggf. Umstellen auf ein NOAK; aber hierbei hohe Therapiekosten beachten.	18
Simvastatin, CYP3A4-Substrat	Grapefruitsaft, CYP3A4-Inhibitor	Rhabdomyolyse mit Myoglobinämie und akutem Nierenversagen	Der Patient muss über Interaktionspotential von Simvastatin mit anderen Arzneistoffen und Nahrungsbestandteilen aufgeklärt werden; ebenso über Frühsymptome einer Rhabdomyolyse (Muskelschmerzen); Dosisadjustierung und Vermeidung anderer Arzneistoffe, die Rhabdomyolyse auslösen können (z. B. Fibrate).	22
Theophyllin, CYP1A2-Substrat	Ciprofloxacin, CYP1A2-Inhibitor	Verstärkte UAW von Theophyllin (z. B. Tachykardie, Diarrhoe, Erregungszustände)	TDM und Dosisadjustierung; Ersatz von Ciprofloxacin gegen ein anderes wirksames Antibiotikum, das nicht CYP1A2 hemmt (z. B. β -Laktamantibiotika, wenn es die Infektion zulässt), ggf. Umstellung auf spezifischer wirkenden PDE4-Inhibitor (Roflumilast) anstelle von Theophyllin.	14

Psyche des Patienten beeinträchtigen und damit weiteren Zigarettenkonsum fördern. Psychiatrische Patienten müssen über die negativen Folgen des Rauchens auf die Wirksamkeit einer psychopharmakologischen Therapie aufgeklärt werden. Der Arzt muss ferner sicher-

stellen, dass der Patient die verschriebenen Arzneistoffe einnimmt. Zur Überwachung der Therapie und Dosisadjustierung muss häufig TDM durchgeführt werden.

Viele Patienten mit fortgeschrittener COPD nehmen den Bronchodilatator **Theophyllin** ein

(► Kap. 14). Theophyllin besitzt eine geringe therapeutische Breite und hat viele UAW, die therapielimitierend sind. Oft bekommen Patienten mit COPD eine Pneumonie. Bei Pneumonien werden häufig Chinolonantibiotika eingesetzt. Das Standardchinolon **Ciprofloxacin** hemmt effektiv den Abbau von Theophyllin und verstärkt dadurch dessen UAW. Als Alternative zu Ciprofloxacin kommen β -Laktamantibiotika infrage, da sie CYP nicht hemmen. Für Theophyllin muss TDM und Dosisadjustierung durchgeführt werden. Auch Umstellung auf Roflumilast, einen selektiven PDE4-Inhibitor mit größerer therapeutischer Breite als Theophyllin, ist in Betracht zu ziehen.

Ciclosporin ist ein Immunsuppressivum, das in der Therapie von Autoimmunerkrankungen und zur Verhinderung der Organabstoßung eingesetzt wird (► Kap. 11). Auch hier ist die therapeutische Breite gering. Patienten, die Ciclosporin einnehmen, erhalten häufig auch noch GC zur Immunsuppression. GC können jedoch eine Depression verstärken (► Kap. 28). Häufig versuchen diese Patienten unter Umgehung psychiatrischer Konsultation, die Depression mit **Johanniskrautextrakten** zu behandeln. Dabei wird übersehen, dass diese potente CYP3A4-Induktoren enthalten, die die Ciclosporininaktivierung beschleunigen. Folglich lässt die immunsuppressive Wirkung von Ciclosporin nach und die Autoimmunerkrankung verschlechtert sich bzw. es kommt zur Transplantatabstoßung. Patienten, die Ciclosporin enthalten, müssen daher über die Interaktionsmöglichkeiten mit Johanniskraut aufgeklärt werden. In jedem Falle ist aus Sicherheitsgründen bei Ciclosporin-Therapie TDM angezeigt.

Phenprocoumon hemmt die Vitamin-K-abhängige Carboxylierung von Gerinnungsfaktoren und wird in der Therapie thromboembolischer Erkrankungen mit Erfolg eingesetzt (► Kap. 18). Phenprocoumon wird über CYP3A4 und CYP2C9 metabolisiert. Daher ergeben sich vielfältige Interaktionsmöglichkeiten im Sinne einer Wirkungsabschwächung (Thrombosegefahr) oder Wirkungsverstär-

kung (Blutungsgefahr). Falls der Patient bei einem Atemwegsinfekt das Makrolidantibiotikum **Clarithromycin** verschrieben bekommt oder **Gojibeeren** konsumiert, kann es durch CYP3A4-Hemmung zu gefährlichen Blutungen kommen, wohingegen CYP3A4-Induktoren (Antikonvulsiva, Johanniskraut) die Entstehung von Thrombosen begünstigen. Eine Phenprocoumontherapie erfordert gute Compliance sowie Aufklärung des Patienten und Therapieüberwachung.

Der HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor **Simvastatin** ist ein Arzneistoff zur Behandlung von Dyslipidämien (► Kap. 22). Allerdings kann Simvastatin bei zu großer Bioverfügbarkeit (► Abschn. 2.2) Rhabdomyolysen auslösen. Dieses Risiko wird durch gleichzeitige Gabe von **CYP3A4-Inhibitoren** erhöht. Zu diesen Inhibitoren gehören Arzneistoffe wie Makrolid- und Azolantimykotika und der Bitterstoff Naringin aus Grapefruitsaft. Deshalb sollte der Konsum von Grapefruit bei Patienten, die über CYP3A4 metabolisierte Arzneistoffe erhalten, grundsätzlich vermieden werden.

Clopidogrel ist ein irreversibler P2Y₁₂-R-Antagonist zur Sekundärprophylaxe nach MI und Schlaganfall (► Kap. 16 und 18). Das Besondere an Clopidogrel ist, dass CYP nicht für Inaktivierung, sondern Aktivierung erforderlich ist; Clopidogrel ist also ein Prodrug. Die metabolische Clopidogrelaktivierung erfolgt über CYP2C19. Die Wirkung von Clopidogrel ist bei einigen Patienten abgeschwächt. Dies kann daran liegen, dass der Patient einen **CYP2C19**-Phänotyp mit niedriger Aktivität besitzt (*poor metabolizer*) oder der Patient den PPI Pantoprazol erhält, der CYP2C19 hemmt (► Kap. 13). Es ist leider inzwischen schon fast zur Routine geworden, Patienten zusätzlich zu TAI als „Magenschutz“ langfristig PPI zu verschreiben (► Kap. 13). Der Einsatz von PPI ist kritisch zu überprüfen und gastrotoxische Arzneistoffe wie COX-Inhibitoren sollten vermieden werden.

Fallbeispiel

Ein 54-jähriger Patient wird wegen einer Lungentuberkulose seit 3 Monaten mit einer Kombination aus INH + EMB + RMP behandelt. Wegen eines neu aufgetretenen Typ-2-Diabetes wird der Patient nun zusätzlich mit Glibenclamid therapiert, aber trotz Einhaltens einer Diät kommt es zu keiner Verbesserung der Hyperglykämie.

Übungsfragen (zum Fallbeispiel)

1. Wie erklären Sie das Therapieversagen von Glibenclamid?
2. Welche anderen therapeutischen Möglichkeiten haben Sie, um den Typ-2-Diabetes zu behandeln?
3. Ist die Wirkung von RMP auf die Induktion von CYP2C9 reversibel?

Lösungen ► Kap. 38



Arzneimittelallergie

- 3.1 Pathophysiologische Grundlagen – 40
- 3.2 Übersicht über Typ-I- bis Typ-IV-Arzneimittelallergien – 42
- 3.3 Pathophysiologie und Therapie der Typ-I-Reaktion sowie pseudoallergischer Reaktionen – 42
- 3.4 Pathophysiologie und Prävention von Typ-IV-Reaktionen – 44

Arzneimittel können über die darin enthaltenen Arznei- und Hilfsstoffe allergische Reaktionen auslösen, die potenziell lebensbedrohlich verlaufen. Typ-I-Reaktionen beruhen auf einer Mastzelldegranulation und können innerhalb kürzester Zeit über anaphylaktischen Schock zum Tod führen. Wichtigste Maßnahme bei Typ-I-Allergien ist die i.v.-Gabe von Epinephrin (EPI, Adrenalin) durch den Arzt bzw. die i.m.-Gabe durch den Patienten mittels EPI-Autoinjektor. Bei Typ-II-Reaktionen kommt es zu immunologisch vermittelter Zerstörung von Blutzellen, bei Typ-III-Reaktionen zu Immunkomplexablagerungen, die sich in rheumatischen Symptomen manifestieren. Bei Typ-IV-Reaktionen kommt es zu HLA-Fehlsteuerung, die eine autoimmunologische Reaktion auslöst. Besonders gefährlich sind SJS und TEN. Bestimmte HLA-Polymorphismen prädisponieren zu Typ-IV-Reaktionen.

Merksätze

- Arzneimittelallergien können überraschend auftreten und lebensbedrohlich sein.
- Typ-I-Reaktionen können das gesamte Spektrum von harmlosen bis lebensbedrohlichen Reaktionen umfassen.
- Wichtigste Maßnahme beim anaphylaktischen Schock ist die EPI-Gabe.
- Pseudoallergische Reaktionen werden durch Morphin, nicht-depolarisierende Muskelrelaxanzien, Röntgenkontrastmittel, COX-Inhibitoren und ACEI hervorgerufen und wie Typ-I-Reaktionen behandelt.
- Typ-II-Reaktionen beruhen häufig auf immunologischer Zerstörung hämatopoetischer Zellen.
- Bei Typ-III-Reaktionen kommt es zu Immunkomplexablagerungen und rheumatischen Krankheitserscheinungen.
- Typ-IV-Reaktionen beruhen auf zellvermittelten Immunreaktionen und sind klinisch heterogen.
- Die wichtigsten Formen der Typ-IV-Reaktion sind SJS und TEN.
- Die Prävention allergischer Arzneimittelreaktionen ist sehr wichtig.
- Bestimmte HLA-Polymorphismen erhöhen das Risiko von Typ-IV-Allergien.

3.1 Pathophysiologische Grundlagen

Viele UAW von Arzneimitteln lassen sich mit dem Wirkmechanismus des Arzneistoffs erklären und sind vorhersehbar (► Kap. 1 und 4). Im Gegensatz dazu sind **Arzneimittelallergien** nicht mit dem Wirkmechanismus erklärbar und nicht vorhersehbar.

➤ **Arzneimittelallergien können lebensbedrohlich verlaufen und müssen daher vermieden werden.**

Grundsätzlich können die im Arzneimittel enthaltenen Arzneistoffe oder deren Metabolite und pharmazeutische Hilfsstoffe Allergien auslösen. Diese meist niedermolekularen Substanzen wirken als Haptene und nach Bindung an Proteinträger als Immunogene. Sie lösen eine immunologische Reaktion aus, in der Antikörper oder sensibilisierte T-Zellen gebildet werden. Die Sensibilisierungsphase verläuft innerhalb von Tagen bis Monaten nach Exposition symptomlos ab. Reexposition gegenüber dem Allergen führt zu allergischer Reaktion der Typen I–IV (■ Tab. 3.1).

Bestimmte Arzneistoffgruppen haben ein besonders hohes Risiko für allergische Reaktionen. Dazu gehören die Sulfonamide (► Kap. 33 und 35). Hier besteht das zusätzliche Risiko einer Kreuzsensibilisierung mit Sulfasalazin (► Kap. 13), Lokalanästhetika vom Estertyp (► Kap. 26), CAH-Inhibitoren (► Kap. 31) und Konservierungstoffen (Paragruppenallergie).

➤ **Der Einsatz von Sulfonamiden sollte daher minimiert werden.**

Auch Penicilline haben ein hohes Allergierisiko (► Kap. 33), besitzen aber wegen ihrer nach wie vor guten Wirksamkeit bei korrekt gestellter Indikation und Anwendung ein besseres Nutzen-Risiko-Verhältnis als die Sulfonamide.

➤ **Besonders hoch ist das Sensibilisierungsrisiko bei lokaler Applikation von Penicillinen auf die Haut und Schleimhäute, die deshalb strikt zu vermeiden ist.**

Tab. 3.1 Übersicht über allergische Arzneimittelreaktionen und deren Therapie

Typ	Mechanismus	Symptome	Typische Arzneistoffe/ Arzneistoffgruppen	Therapieprinzipien	Weitere Zusammenhänge in Kapitel
Typ I	IgE-vermittelte Mastzelldegranulation bzw. pseudoallergisch durch kationisch-amphiphile Substanzen (CAD)	Urtikaria, Angioödem, Juckreiz, Anaphylaxie	Penicilline, Cephalosporine, Metamizol, Sulfonamide, CAD (z. B. Morphin, Suamethonium, Thiopental, nicht-depolarisierende Muskelrelaxanzien)	EPI i.v. bzw. i.m., GC sowie H ₁ -R-Antagonisten supportiv; Vermeidung von CAD, COX-Inhibitoren und ACEI bei empfindlichen Patienten; BK ₂ -R-Antagonisten bei Angioödem	10, 33, 35
Typ II	IgG/IgM-vermittelte Zellzerstörung	Hämolyse, Thrombopenie, Agranulozytose	Penicilline, α-Methyldopa, TPO-Inhibitoren, Sulfonamide	Symptomatisch: Substitution fehlender Blutzellen bzw. Gabe von Wachstumsfaktoren (EPO, G-CSF)	15, 21, 33, 35
Typ III	IgG/IgM-Immunkomplexablagerungen	Vaskulitis, Arthritis, Glomerulonephritis, Serositis	Penicilline	Symptomatisch: GC und andere Immunsuppressiva zur Abschwächung der Entzündungssymptome, Dialyse bei Niereninsuffizienz	33
Typ IVa	Th1-Immunreaktion (Monozyten)	Allergisches Kontaktekzem, fixes Arzneimittelekzem	Barbiturate, Tetrazykline, COX-Inhibitoren, Sulfonamide	Präventive HLA-Typisierung; lokal GC	10, 25, 27, 33, 35
Typ IVb	Th2-Immunreaktion (Eosinophilie)	Drug Related Eosinophilia with Systemic Symptoms (DRESS)	Antiepileptika, Allopurinol, Sulfonamide	Präventive HLA-Typisierung; symptomatisch: Fiebersenkung mit COX-Inhibitoren, bei Juckreiz H ₁ -R-Antagonisten, Organüberwachung, Flüssigkeitssubstitution, Infektionsprophylaxe	23, 25, 33, 35
Typ IVc	Immunologische Keratinozytenzerstörung	Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxische epidermale Nekrolyse (TEN)	Antiepileptika, Allopurinol, Sulfonamide	Präventive HLA-Typisierung; intensivmedizinische Therapie mit Flüssigkeitsbilanzierung, Infektionsprophylaxe, GC, TNF-Inhibitoren, andere Immunsuppressiva, Immunglobuline	23, 25, 33, 35
Typ IVd	Aktivierung neutrophiler Granulozyten	Akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP)	Penicilline, Cephalosporine	Präventive HLA-Typisierung; Infektionsprophylaxe, GC und andere Immunsuppressiva	33

Bei allen Allergieförmern ist die Vermeidung erneuter Antigenexposition entscheidend

Eine Allergieanamnese muss vor jeder Arzneimittelverschreibung durchgeführt werden, um das Risiko allergischer Reaktionen zu minimieren. Bei bekannten Allergien muss dem Patienten ein **Allergiepass** ausgestellt werden.

Grundsätzlich besteht die Therapie allergischer Reaktionen darin, das auslösende Arzneimittel sofort abzusetzen und darüber hinaus Maßnahmen zu ergreifen, die je nach Allergieart unterschiedlich sind. Daher ist eine präzise Klassifikation der Arzneimittelallergie essentiell.

3.2 Übersicht über Typ-I- bis Typ-IV-Arzneimittelallergien

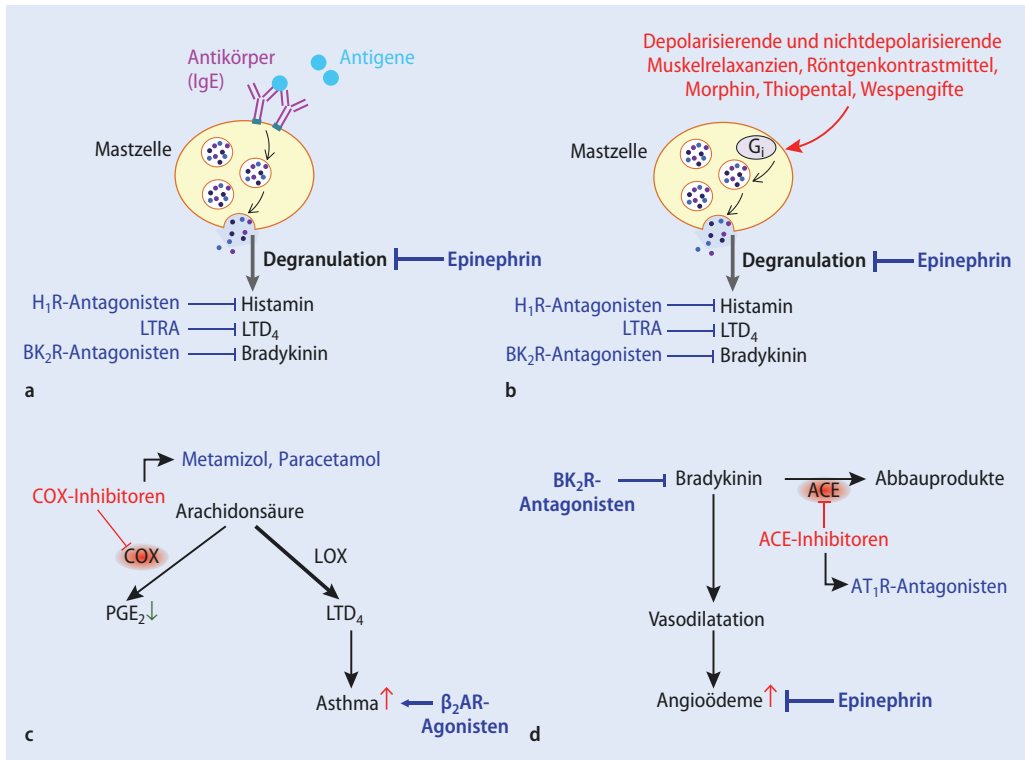
Typ-I-Reaktionen sind Sofortreaktionen, die innerhalb von Sekunden bis Minuten nach Allergenexposition eintreten können. Jeder Arzt muss in der Lage sein, Typ-I-Reaktionen zu erkennen und zu behandeln und von Typ-IV-Reaktionen zu unterscheiden. Bei Typ-I-Reaktionen kommt es zu IgE-vermittelter Mastzelldegranulation (siehe auch ► Kap. 7). Leitsymptome der Typ-I-Reaktion sind Urtikaria, Ödeme (z. B. Angioödem an Lippen und Larynxödeme) sowie anaphylaktischer Schock (► Abschn. 3.3).

Typ-II- und Typ-III-Reaktionen entwickeln sich innerhalb von Minuten bis Tagen. Bei Typ-II-Reaktionen kommt es zur Bildung von Antikörpern der Klassen IgG und IgM, wodurch hämatopoetische Zellen zerstört werden. Hä-molyse, Thrombopenie und Granulozytopenie sind diagnostisch leicht zu erfassen. Die Therapie von Typ-II-Reaktionen besteht im Absetzen des Allergens und Substitution der fehlenden Blutzellen. Typ-III-Reaktionen beruhen auf Ablagerung von IgG- und IgM-enhaltenden Immunkomplexen an inneren Organen, was sich in rheumatischen Symptomen wie Vaskulitis, Serositis, Arthritis und Glomerulonephritis äußert. Die Therapie erfolgt ebenfalls durch Absetzen des Allergens und Behandlung von Organsymptomen. Entscheidend ist, bei jedem Patienten mit unklaren rheumatischen Beschwerden auch an die Möglichkeit einer Arzneimittelallergie zu denken.

Typ-IV-Allergien treten ebenso wie Typ-II- und Typ-III-Allergien verzögert auf und beruhen auf einer zellulären Reaktion des Immunsystems, bei der HLA eine entscheidende Rolle spielen (► Abschn. 3.4). Die Manifestationen und der Schweregrad von Typ-IV-Allergien sind unterschiedlich. Bei Typ-IVa-Reaktionen kommt es zu einer Th1-dominierten Immunreaktion mit Monozytenaktivierung und Sekretion von IFN- γ und IL-2. Allergisches Kontaktekzem und fixes Arzneimittelexanthem sind typische und nicht lebensbedrohliche Manifestationen des Typs IVa. Bei Typ-IVb-Reaktionen liegt eine Th2-dominierte Immunreaktion mit Eosinophilie und Sekretion von IL-4, IL-5 und IL-13 vor, die mit einem generalisierten Exanthem, Fieber und Funktionsstörungen von Leber und Niere einhergeht. Typ-IVc-Reaktionen beruhen auf Keratinozytenzerstörung durch zytotoxische T-Zellen. Beim SJS findet man schmerzhafte Blasen im Mund-, Rachen- und Genitalbereich sowie eine erosive Konjunktivitis. Hinzu kommen schwere Störungen des Allgemeinzustands mit Fieber. Bei der noch gefährlicheren TEN bilden sich an der gesamten Haut Blasen und die Epidermis löst sich großflächig ab (Syndrom der verbrühten Haut). In der Folge kommt es zu gravierenden Flüssigkeits- und Elektrolytverlusten sowie Infektionsgefahr. Dazu haben die Patienten hohes Fieber. Bei Typ-IVd-Reaktionen werden über IL-8 und Granulozyten/Makrophagen-Kolonie-stimulierenden Faktor massiv neutrophile Granulozyten aktiviert. Die Therapie von Typ-IV-Allergien ist symptomatisch (Fiebersenkung, Substitution von Flüssigkeit und Elektrolyten, Therapie von Infektionen, Entzündungshemmung durch GC). Entscheidend ist die Prävention von Typ-IV-Allergien (► Abschn. 3.4).

3.3 Pathophysiologie und Therapie der Typ-I-Reaktion sowie pseudoallergischer Reaktionen

Bei Typ-I-Reaktionen kommt es über IgE-Antigen-Komplexe zur Freisetzung von HA, Bra-



■ **Abb. 3.1a–d Allergische und pseudoallergische Arzneimittelreaktionen.** a Typ-I-Reaktion (Anaphylaxie, IgE-vermittelt). b Pseudoallergische Reaktion – direkte G-Protein-Aktivierung durch CAD. c Pseudoallergische

Reaktion – Analgetika-Asthma durch COX-Inhibitoren. d Pseudoallergische Reaktion – ACEI-Intoleranz. (Siehe auch ► Abb. 7.2)

dykinin und LTD₄ aus Mastzellen (■ Abb. 3.1a), die Symptome an Haut, GI-Trakt, Atemwegen und am Herz-Kreislauf-System hervorrufen und sich gegenseitig verschlimmern. Typ-I-Allergien werden in vier Stadien unterteilt. Im Stadium 1 liegen Juckreiz, Urtikaria und Angioödem vor. Im Stadium 2 kommen Übelkeit und GI-Krämpfe, Heiserkeit, Dyspnoe sowie Tachykardie, Hypotonie und Arrhythmien hinzu. Im 3. Stadium kommt es aufgrund von Larynxödem und Bronchospasmus zu Zyanose und als Folge des O₂-Mangels zu Schock und Bewusstlosigkeit. Im 4. Stadium treten Atemstillstand und Tod ein. Entscheidend für die erfolgreiche Therapie von Typ-I-Allergien ist es, frühe Symptome rechtzeitig zu erkennen und einen sicheren i.v.-Zugang zu legen. Über diesen Zugang wird EPI nach klinischer Wir-

kung injiziert. EPI hemmt über den β₂AR die Mediatorsekretion aus Mastzellen und relaxiert die Bronchien (► Kap. 5). Über den α₁AR erfolgt eine Vasokonstriktion und eine Abschwellung im Gesichts-, Mund- und Larynxbereich. Über den β₁AR wird die Herzfunktion stimuliert. Patienten mit bekannten schweren Typ-I-Allergien (auch gegen andere Antigene als Arzneistoffe wie Gräserpollen und Nahrungsmittelbestandteile) müssen mit EPI-Autoinjektoren ausgestattet werden. Diese Autoinjektoren lösen bei Injektion in den Oberschenkel die EPI-Abgabe aus und können vor Eintreffen des Notarztes die Symptome lindern bzw. eine Verschlimmerung verhindern. Autoinjektoren können auch von entsprechend instruierten Angehörigen sowie Ärzten angewendet werden, die keine Routine in der Behandlung von

Typ-I-Allergien besitzen. Da die EPI-Dosis beim Autoinjektor geringer ist als bei i.v.-Gabe und die EPI-Resorption in die Zirkulation verzögert eintritt (► Kap. 2), bekommt man nicht die volle Wirkung wie bei i.v.-Anwendung, aber dafür ist auch das Risiko kardialer UAW geringer.

EPI wird aus Angst vor kardialen UAW bei Anaphylaxie noch immer viel zu selten eingesetzt. Stattdessen dominiert der Einsatz von H_1 R-Antagonisten (► Kap. 7). Mit diesen Arzneistoffen lassen sich zwar Urtikaria und Juckreiz gut behandeln, aber die Wirkungen auf schwere Ödeme im Gesichts-, Mund- und Larynxbereich sind unzureichend und Asthmaanfälle werden nicht beeinflusst. Der häufige Einsatz von H_2 R-Antagonisten bei Anaphylaxie zur „Stressulkusprophylaxe“ ist ebenfalls nicht zielführend. Ebenso werden beim anaphylaktischen Schock häufig hochdosiert GC injiziert. Bei einmaliger Gabe hoher GC-Dosen kommt es zur Membranstabilisation und Prophylaxe von Anaphylaxie, aber der Wirkungseintritt der GC bei akuter Anaphylaxie ist bei weitem nicht so rasch wie der von EPI. LTRA werden in der Prophylaxe von Asthmaanfällen angewendet, nicht jedoch in der akuten Anaphylaxie. BK_2 R-Antagonisten (Prototyp Icatibant) werden vor allem beim hereditären Angioödem, bei dem es spontan zu massiver Bradykininfreisetzung kommt, eingesetzt, nicht jedoch beim anaphylaktischen Schock.

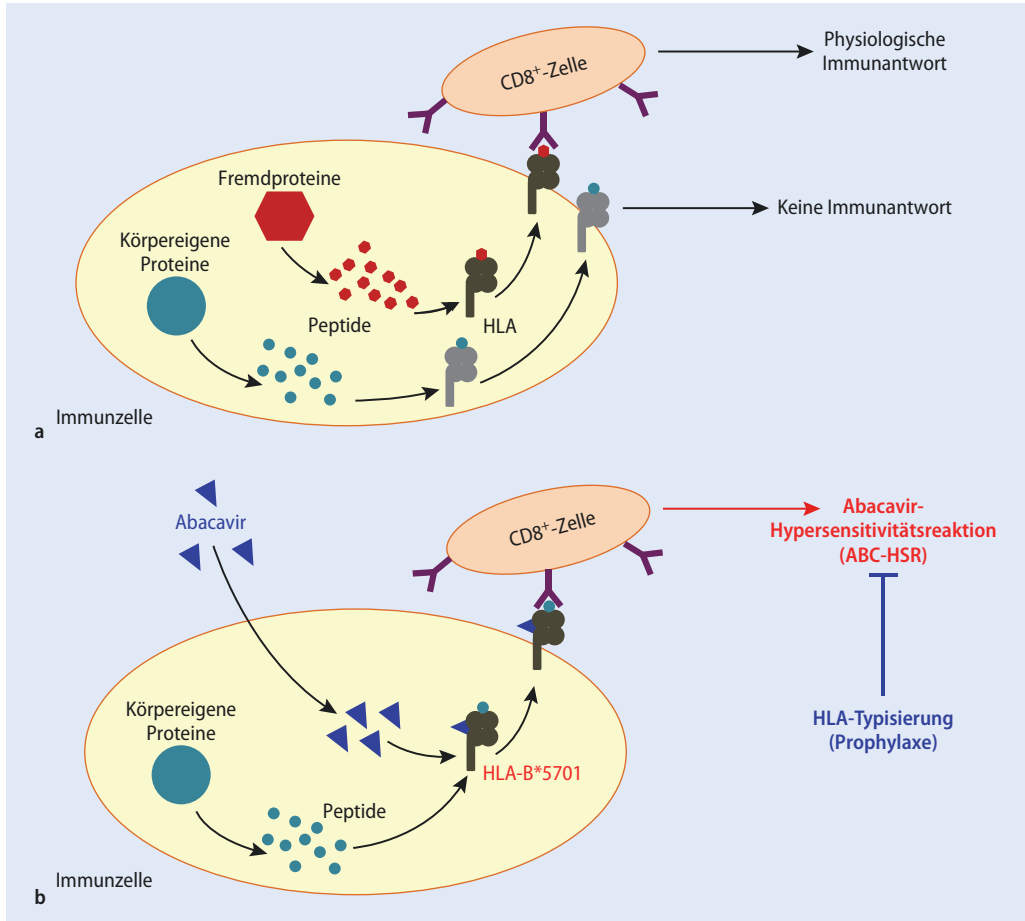
Typ-I-Allergiesymptome können nicht nur über IgE vermittelt werden. Bestimmte CAD wie Morphin (► Kap. 10), nicht-depolarisierende Muskelrelaxanzien (► Kap. 5), Röntgenkontrastmittel (► Kap. 12), die Injektionsnarkotika Thiopental und Propofol (► Kap. 27) sowie der Lösungsvermittler Cremophor EL (► Kap. 32) können bei i.v.-Gabe Mastzellen über eine Rezeptor-unabhängige G-Proteinaktivierung stimulieren (■ Abb. 3.1b) (► Kap. 7). Die Therapie der pseudoallergischen Reaktion unterscheidet sich jedoch nicht von der Therapie der allergischen Reaktion: Entscheidend ist die i.v.-Gabe von EPI sowie das sofortige Stoppen der Zufuhr des Pseudoallergie-auslösenden Arzneistoffs.

Eine mildere Form der pseudoallergischen Reaktion ist das Analgetika-Asthma, das bei ca. 25 % aller Patienten mit chronischer Urtikaria und 10 % aller Patienten mit Asthma auftreten kann (■ Abb. 3.1c). Werden diese Patienten mit COX-Inhibitoren behandelt, kommt es zwar zu verminderter PGE_2 -Synthese und damit Fiebersenkung bzw. Schmerzlinderung, aber gleichzeitig wird auch der AA-Stoffwechsel in Richtung LOX verschoben. LOX produzieren vermehrt LTD_4 , das Asthma verschlechtert. Deshalb muss der Einsatz von COX-Inhibitoren bei Asthmatikern vorsichtig erfolgen, um pseudoallergischen Reaktionen zu vermeiden. Etwaige Asthmaanfälle können mit β_2 AR-Agonisten behandelt werden. Bei Asthmatikern mit Analgetika-Asthma können zur Fiebersenkung und Schmerzlinderung Paracetamol und Metamizol eingesetzt werden. Zur Schmerztherapie bei diesen Patienten kommen auch p.o. verabreichte MOR-Agonisten in Frage (► Kap. 10).

Auch Inhibitoren des *renin-converting enzyme* (ACEI) können Symptome einer Pseudoallergie, insbesondere Ödeme im Gesichts-, Mund- und Larynxbereich, auslösen (■ Abb. 3.1d). ACEI verhindern den Abbau von Bradykinin und verstärken dadurch dessen proinflammatorische Wirkungen. Kommt es spontan oder nach Insektenstichen bei mit ACEI behandelten Patienten zum Angioödem, so ist der Arzneistoff der Wahl zur Therapie der Symptome EPI. Zwar lassen sich die Symptome von Bradykinin unter ACEI-Therapie durch Gabe von BK_2 R-Antagonisten blockieren, aber diese Therapie ist sehr teuer. Diese Patienten werden deshalb auf AT_1 R-Antagonisten umgestellt. Diese Arzneistoffgruppe interferiert nicht mit dem Bradykininabbau (► Kap. 15).

3.4 Pathophysiologie und Prävention von Typ-IV-Reaktionen

Wie bereits unter ► Abschn. 3.2 dargestellt wurde, sind SJS und TEN lebensbedrohlich und es gibt keine kausale Therapie. Deshalb kommt der Prävention von Typ-IV-Allergien entschei-



■ **Abb. 3.2a,b** Pathophysiologie von Typ-IV-Arzneimittelreaktionen am Beispiel von Abacavir (ABC-HSR).

a keine Typ-IV-Reaktion in Abwesenheit von Abacavir.
b ABC-HSR in Anwesenheit von Abacavir

dende Bedeutung zu. Obwohl deren Manifestationen verschieden und auch unterschiedliche Immunzellpopulationen involviert sind (■ Tab. 3.1), gibt es einen Mechanismus, der allen Typ-IV-Allergien zu Grunde liegt (■ Abb. 3.2). *Human leukocyte antigens* (HLA) besitzen in der Immunabwehr bakterieller und viraler Infektionen eine wichtige Funktion. In Immunzellen werden sowohl körpereigene als auch körperfremde Proteine zu Peptiden abgebaut. Diese Peptide binden an intrazellulär lokalisierte HLA. Nach Translokation an die Plasmamembran werden HLA, die körperfremde Peptide gebunden haben, von CD8-positiven T-Zellen erkannt und lösen eine Immunantwort zur Ab-

wehr von Infektionen aus. HLA, die körpereigene Peptide gebunden haben, lösen keine Immunantwort aus. HLA besitzen allosterische Bindungstaschen, an die bestimmte Arzneistoffe binden können. Durch die Bindung von Arzneistoffen an HLA ändert sich deren Konformation. Sie werden dann vom Immunsystem als „fremd“ erkannt und lösen je nach involviertem Immunzelltyp eine spezifische Immunreaktion aus. Es handelt sich bei Typ-IV-Reaktionen also um durch Arzneistoffe ausgelöste autoimmunologische Prozesse.

HLA sind bei verschiedenen Individuen unterschiedlich. Dies ist von klinischer Bedeutung, weil es bestimmte HLA-Polymorphismen

gibt, die die Bindung spezieller Arzneistoffe und damit die Auslösung von Typ-IV-Allergien begünstigen. Ein Beispiel dafür ist das HLA-Allel B*5701. Liegt dieses Allel vor, bekommt ein Patient mit 90%iger Wahrscheinlichkeit eine Typ-IV-Allergie unter Behandlung mit dem HIV-Arzneistoff Abacavir, einem NRTI (► Kap. 34). Die Abacavir-Hypersensitivitätsreaktion (ABC-HSR), ein makulopapulöses Exanthem mit Allgemeinbeschwerden, lässt sich vermeiden, wenn vor einer Therapie mit dem Arzneistoff überprüft wird, ob der Patient das entsprechende HLA-Allel trägt. Es gibt auch HLA-Polymorphismen, die die Auslösung von Typ-IV-Reaktionen unter Therapie mit dem Urikostatikum Allopurinol (► Kap. 23) oder dem Antiepileptikum Carbamazepin (► Kap. 25) begünstigen. Durch Typisierung von HLA-Polymorphismen lässt sich im Sinne einer individualisierten Arzneitherapie das Risiko von Typ-IV-Allergien senken.

Fallbeispiel

Eine 61-jährige Patientin mit chronischer Herzinsuffizienz (CHF) wird von einer Biene in den Mund gestochen und erleidet ein schweres Gesichts-, Lippen-, Zungen- und Larynxödem. Die Patientin wird mit Rami-pril, Metoprolol und Furosemid behandelt.

Übungsfragen (zum Fallbeispiel)

1. Welcher Arzneistoff ist am wahrscheinlichsten Auslöser dieses Angioödems?
2. Wie sieht die Notfalltherapie der Patientin aus?

Lösungen ► Kap. 38



Behandlung von Arzneimittelvergiftungen

- 4.1 Allgemeines zu Vergiftungen – 48
- 4.2 Primäre Giftelimination – 52
- 4.3 Sekundäre Giftelimination – 53
- 4.4 Leitsymptome, Behandlung und Antidote
wichtiger Arzneimittelvergiftungen – 53

Arzneimittelvergiftungen sind häufig und erfolgen meist oral. Bei Erwachsenen dominieren suizidale Absichten, bei Kindern Unfälle. Nach Anamnese unter Berücksichtigung der „7W“ sollte eine primäre Giftelimination mittels Gabe von Adsorbentien durchgeführt werden. Ist das Gift bereits resorbiert worden, erfolgt eine sekundäre Giftelimination. Repetitive Gabe von Adsorbentien, forcierte Diurese, Dialyse und Plasmapherese kommen zur Anwendung, wobei die Wirksamkeit für verschiedene Arzneistoffe sehr unterschiedlich ist. Für einige Arzneistoffe gibt es Antidote. In den meisten Fällen bleibt die Therapie von Vergiftungen symptomatisch. Wegen der Häufigkeit von Arzneimittelvergiftungen spielen präventive Maßnahmen wie Polypharmazievermeidung, Einhaltung von Dosierungsschemata und das Erkennen suizidaler Tendenzen bei depressiven Patienten eine entscheidende Rolle.

Merksätze

- Arzneimittelvergiftungen sind häufig, meist p.o. und meist in suizidaler Absicht.
- 7W: Wer? Warum? Wann? Was? Welche Dosis? Welche Begleitumstände? Wie?
- Die Sicherung der Vitalfunktionen und die primäre Giftelimination sind wichtig.
- Bei erfolgter Giftresorption kommen sekundäre Gifteliminationsverfahren zum Einsatz.
- Bei einigen Vergiftungen gibt es charakteristische Leitsymptome.
- Bei einigen Vergiftungen gibt es Antidote.
- Viele Vergiftungen können nur symptomatisch behandelt werden.
- Die Vergiftungsprävention besitzt hohe Priorität.

4.1 Allgemeines zu Vergiftungen

In Deutschland gibt es ca. 250.000 Vergiftungsfälle pro Jahr, die zu 5–15 % der notfallmedizinischen Versorgungsfälle beitragen. Ca. 80 % dieser Vergiftungsfälle sind auf Arzneimittel zurückzuführen und bei 80 % aller Fälle liegt eine Intoxikation nach oraler Aufnahme vor.

Bei Kindern dominieren akzidentelle Intoxikationen, bei Erwachsenen suizidale. Ca. 10 % aller Intoxikationen sind auf den Konsum von Drogen (z. B. Heroin, Cocain, Metamphetamin sowie CB₁R-Agonisten) zurückzuführen, ca. 5 % der Fälle sind Folge exzessiven Alkoholkonsums. Dieses Kapitel fokussiert sich auf die Behandlung von Arzneimittelintoxikationen.

■ Tab. 4.1 gibt eine Zusammenstellung wichtiger Arzneistoffgruppen, die Intoxikationen auslösen können, die dazugehörigen Leitsymptome und Behandlungsmaßnahmen.

Für die Behandlung von Vergiftungen ist die genaue Erhebung der Vergiftungsanamnese essentiell. Die 7W müssen beantwortet werden:

1. **Wer** hat das Gift eingenommen (Alter, Geschlecht)?
2. **Warum** ist das Gift eingenommen worden (Unfall, Suizid, Mordversuch, Medikationsfehler)?
3. **Wann** ist das Gift eingenommen worden? Die Beantwortung dieser Frage ist wichtig, um die Wirksamkeit primärer und sekundärer Gifteliminationsverfahren abschätzen zu können.
4. **Was** wurde eingenommen? Etwaige Umverpackungen, Blisterverpackungen mit fehlenden Tabletten, einzelne Tabletten, Beipackzettel und Medikationspläne müssen asserviert werden.
5. **Welche** Dosis wurde eingenommen? Dies lässt sich eventuell aus Punkt 4 rekonstruieren.
6. **Welche** Begleitumstände haben zur Vergiftung geführt? Zeitliche und örtliche Rekonstruktion der Intoxikation sowie sozialer Kontext können wichtige Informationen zur Ursache geben.
7. **Wie** wurde das Gift eingenommen? Meist liegt eine Intoxikation nach oraler Aufnahme vor, aber auch inhalative, transdermale, intravenöse oder nasale Intoxikationswege sind möglich und zu überprüfen.

Parallel zur Klärung dieser wichtigen Fragen müssen die Vitalfunktionen des intoxikierten Patienten (Atmung, Herz-Kreislauf-Funktion) gesichert werden. Wichtig ist der Eigenschutz

Tab. 4.1 Leitsymptome, Behandlung und Antidote wichtiger Arzneimittelvergiftungen				
Arzneistoffgruppe	Typischer Arzneistoff	Leitsymptome	Behandlung	Weitere Zusammenhänge in Kapitel
AChe-Inhibitoren	Neostigmin, Pyridostigmin, Ipratropium	Muskarinerges Syndrom: Verstärkte Tränen-, Speichel-, Schweiß- und Bronchialsekretion, GI- und Blasenkrämpfe, Miosis	Antidot: Atropin	5, 32
Alkylanzien	Cyclophosphamid	Hämorrhagische Zystitis durch Metaboliten Acrolein	2-Mercaptosulfonat (MESNA); fängt Acrolein ab	32
Antiemetika	Metoclopramid (MCP)	Akute Dyskinesien insbesondere bei Kleinkindern mit noch nicht vollständig ausgebildeter BHS	Antidot: Piperiden	2, 8, 13
Antithrombin-III-Aktivatoren	Unfraktioniertes Heparin (UFH)	Verlängerte Blutungszeit bei Verletzungen, Spontanblutungen in inneren Organen	Antidot: Protamin (bindet physikochemisch Heparin); nicht bei NMH	18
Antituberkulotika	Isoniazid (INH)	Vitamin-B ₆ -Mangel	Antidot: Vitamin B ₆	33
β ₁ -AR-Antagonisten	Propranolol, Metoprolol	Bradykardie, AV-Block, Hypotonie, Sedation (bei Propranolol auch Hypoglykämie)	Antidot: EPI; symptomatische Behandlung	5
Benzodiazepine	Diazepam, Midazolam. Gefährlich ist die Kombination mit Alkohol oder Morphin (Potenzierung)	Sedation, Bewusstlosigkeit, Atemdepression, Hypotonie der Skelettmuskulatur	Antidot: Flumazenil (nur kurze Wirkdauer, wiederholte Injektionen erforderlich); Beatmung bei Atemdepression	25
Depolarisierende Muskelrelaxanzien, Haloether	Suxamethonium, Sevofluran, Desfluran	Maligne Hyperthermie	Antidot: Dantrolen; Sedation mit Propofol	27
Dihydrofolatreduktase-Inhibitoren	Methotrexat (MTX)	Starke Hemmung der Proliferation schnell proliferierender Zellen (Mukositis, Diarrhoe, Knochenmarksuppression)	Antidot: Folsäure (substituiert das fehlende Enzymprodukt)	32
Diverse Arzneistoffgruppen	Zytostatika, TPO-Inhibitoren, Metamizol, Clozapin	Agranulozytose	Absetzen des auslösenden Arzneistoffs, Gabe von G-CSF (Filgrastim)	10, 21, 29, 32

Tab. 4.1 (Fortsetzung)				
Arzneistoffgruppe	Typischer Arzneistoff	Leitsymptome	Behandlung	Weitere Zusammenhänge in Kapitel
Faktor-Xa-Inhibitoren	Rivaroxaban	Siehe Dabigatran unter Trombininhibitoren	Antidot: Andexanet (in klinischer Prüfung), Ersatz von Gerinnungsfaktoren bei akuten schweren Blutungen	18
H ₁ -R-Antagonisten der 1. Generation	Diphenhydramin	Antimuskarinerges Syndrom	Physostigmin, symptomatische Behandlung	7
M ₃ -R-Antagonisten	Atropin (Tollkirschengift, Arzneistoff in der Anästhesie), Scopolamin (Arzneistoff gegen Kinetose)	Antimuskarinerges Syndrom: Verringerte Tränen-, Speichel-, Schweiß- und Bronchialsekretion, Obstipation, Harnverhalt, Mydriasis	Antidot: Physostigmin	5
MOR-Agonisten	Morphin, Heroin (als Suchtstoff missbraucht; Suche nach Einstichstellen am ganzen Körper)	Atemdepression, Sedation, Obstipation, Miosis (bei Heroinabhängigen werden zur Verschleierung häufig mydriatisch wirkende Augentropfen genommen!)	Antidot: Naloxon (nur kurze Wirkung, wiederholte Injektionen erforderlich), Beatmung, Behandlung von Entzugssymptomen mit Clonidin	10
Na ⁺ /K ⁺ -ATPase-Inhibitoren	Digoxin, Digitoxin	Leitsymptom Gelb-Grün-Sehen, jede mögliche Form von Arrhythmien, Verwirrung, Übelkeit, Erbrechen	Antidot: F _{ab} -Antikörperfragmente, symptomatische Behandlung; Vermeidung des Einsatzes von Na ⁺ /K ⁺ -ATPase-Inhibitoren als Prophylaxe der Intoxikation	16
Nicht-depolarisierende Muskelrelaxanzien	Vecuronium, Alcuronium	Atemlähmung	Antidot: Neostigmin	5
Nicht-Opioidanalgetika	Paracetamol (bis 5 g nicht verschreibungspflichtig!)	Leberversagen (Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Ikterus, Blutungsneigung), Frühsymptome nicht spezifisch	Antidot: Acetylcystein (Substitution für fehlendes Glutathion)	10
	ASS	Tinnitus, Fieber, Übelkeit, Erbrechen, Atemlähmung, Schock	Urinalkalisierung (Dialyse)	10

NSMRI	Amitriptylin	Erregungszustände, Halluzinationen, Krampfanfälle, Arrhythmien, BD-Abfall, antimuskarinerges Syndrom	Symptomatische Behandlung	28
PDE-Inhibitoren	Theophyllin (nicht-selektiver PDE-Inhibitor)	Übelkeit, Erbrechen, Tachykardie, BD-Abfall, Tremor, Agitation, Krampfanfälle	Symptomatische Behandlung (β, AR-Antagonisten)	14
	Sildenafil (PDE5-Inhibitor). Gefährlich ist die Kombination mit GTN	Leitsymptom Blausehen, BD-Abfall, Tachykardie	Symptomatische Behandlung	9
Schilddrüsenhormone	T ₄ auch getrocknete Rinderschilddrüsen („natürliche“ Schilddrüsenhormone)	Tachykardie, Hypertonie, Erregungszustände, Übelkeit, Erbrechen, erhöhte Körpertemperatur	Antidot: Metoprolol (β ₁ -AR-Antagonist); Plasmapherese, symptomatische Behandlung	21
SSRI	Sertralin	Serotoninsyndrom (Krampfanfälle, Halluzinationen, Übelkeit, Erbrechen, Tachykardie, Hypertonie)	Symptomatische Behandlung	6, 28
Stimmungsstabilisatoren	Lithium	Ataxie, Bewusstlosigkeit, Dehydratation, Krampfanfälle, Koma, TDM zur Diagnose-sicherung	Dialyse (Natriurese)	12, 28
Thrombininhibitoren	Dabigatran	Verlängerte Blutungszeit bei Verletzungen, Spontanblutungen in inneren Organen	Antidot: Idarucizumab (bindet Dabigatran), Ersatz von Gerinnungsfaktoren bei akuten schweren Blutungen	18
Typische Antipsychotika	Haloperidol	Akute Dyskinesien, Tremor, Bewusstseinsstörungen	Antidot: Biperiden bei akuten Dyskinesien; ansonsten symptomatische Behandlung	29
Vitamin-K-Antagonisten (VKA)	Phenprocoumon	Verlängerte Blutungszeit bei Verletzungen, Spontanblutungen in inneren Organen	Antidot: Phytomenadion (Vitamin K1), aber verzögerter Wirkungseintritt. Ersatz von Gerinnungsfaktoren bei akuten schweren Blutungen	18

des Arztes, damit er sich nicht selber vergiftet. Dies spielt jedoch weniger bei Arzneimittelvergiftungen als bei Gas- und Chemikalienintoxikationen eine Rolle. Weil viele Arzneimittel bei Überdosierung Übelkeit und Erbrechen auslösen, ist insbesondere die Aspirationsvermeidung durch Seitenlagerung essentiell.

Da viele Intoxikationen nur symptomatisch behandelt werden können, kommt der Prävention entscheidende Bedeutung zu. Die Grundregel, Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufzubewahren (z. B. verschließbarer Schrank oberhalb der Reichweite von Kindern, Vermeidung der Aufbewahrung von Arzneimitteln in Küchen-, Badezimmer- oder Nachttischschränken) wird noch immer viel zu selten beachtet. Auch die exakte Einhaltung von Medikationsplänen gelingt in der Praxis zu selten. Es kann zu Fehlern von Seiten der Ärzte, Apotheker, Pflegekräfte, Angehörigen und der Patienten kommen. Klar formulierte schriftliche Einnahmepläne sowie Einnahmehilfen sind für die Vermeidung von Arzneimittelintoxikationen essentiell.

➤ **Wichtige präventive Maßnahmen zur Verhinderung einer Intoxikation stellen die unzugängliche Aufbewahrung von Arzneimitteln und klar formulierte und verständliche Einnahmepläne und -hilfen dar.**

Eine Gruppe mit einem besonders hohen Intoxikationsrisiko sind Patienten mit psychischen Erkrankungen, insbesondere mit Depression (► Kap. 28). Der behandelnde Arzt muss das **Suizidrisiko** im Gespräch mit dem Patienten erkunden. Bei hohem Suizidrisiko muss der Patient stationär aufgenommen werden bzw. engmaschig ambulant vom Arzt, Angehörigen und ggf. in geschlossenen Abteilungen überwacht werden.

➤ **Explizit formulierte Suizidgedanken sind grundsätzlich ernst zu nehmen!**

Suizidalen Patienten dürfen niemals Großpackungen von Psychopharmaka in die Hände gegeben werden, da diese Arzneistoffe schwere Vergiftungen auslösen können (■ Tab. 4.1).

Auch die Berücksichtigung bestimmter Grunderkrankungen kann das Risiko von Arzneimittelintoxikationen verringern. So sollte das Notfallantihypertensivum NNP nicht bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz (CKD) eingesetzt werden, weil bei diesen Patienten das Risiko einer Zyanidintoxikation besonders groß ist (► Kap. 12). Bei Lebererkrankungen sollte der Einsatz des in hoher Dosierung hepatotoxisch wirkenden Analgetikums Paracetamol nur sehr zurückhaltend erfolgen (► Kap. 10). Bei Patienten mit Epilepsien muss der Einsatz von Theophyllin, Antipsychotika und Antidepressiva sehr vorsichtig und einschleichend geschehen, weil diese Arzneistoffgruppen Krampfanfälle auslösen oder verschlimmern können (► Kap. 25).

Auch durch bestimmte Arzneistoffkombinationen können Intoxikationen hervorgerufen werden: Wird der PDE5-Inhibitor Sildenafil mit dem NO-Donator GTN kombiniert, kann es zu lebensbedrohlicher Hypotonie kommen (► Kap. 9). Wird einem mit dem VKA Phenprocoumon behandelten Patienten gleichzeitig wegen eines bakteriellen Infektes Erythromycin verschrieben, können lebensbedrohliche Blutungen auftreten, weil Makrolidantibiotika die Phenprocoumoninaktivierung über CYP3A4 hemmen (► Kap. 2 und 18). Deshalb ist es sehr wichtig, dass alle an der Behandlung eines Patienten beteiligten Haus- und Fachärzte über die komplette Arzneimittelliste des Patienten Bescheid wissen; dies betrifft auch Arzneimittel der Selbstmedikation.

4.2 Primäre Giftelimination

Ist das Zeitintervall zwischen Giftaufnahme und Eintreffen des Arztes nur kurz und sind die Vergiftungserscheinungen gering, ist eine primäre Giftelimination sinnvoll und häufig erfolgreich. Früher wurde häufig induziertes Erbrechen mit Ipecacuanha-Saft (Wirkeintritt nach 10 Minuten) oder D₂R-Agonisten wie Apomorphin angewendet, aber das Risiko der Aspiration und Ösophagusverätzung ist sehr groß. Daher wird heute vor allem die Magen-

spülung mit isotoner Elektrolytlösung unter endotrachealer Intubation zur Aspirationsvermeidung durchgeführt. Zur Verhinderung vagaler Reaktionen wird Atropin i.v. gegeben (► Kap. 5). Auch eine Darmspülung mit isotonen Elektrolytlösungen kommt infrage.

Bestandteil jeder Therapie von Arzneimittelvergiftungen ist die p.o.-Gabe von Aktivkohle (0,5–1 g/kg Körpergewicht), entweder mit isotonen Getränken oder per Magensonde in isotoner Aufschwemmung. Aktivkohle ist porös und besitzt eine Adsorptionsfläche von 1000–2000 m² pro g. Dadurch können die meisten Arzneistoffe unspezifisch gebunden und eliminiert werden. Aktivkohle wirkt nicht bei Vergiftungen mit organischen Lösungsmitteln, Säuren, Laugen und Salzen. Wird Aktivkohle nur mit Wasser statt mit isotonen Lösungen gegeben, besteht das Risiko hypotoner Elektrolytstörungen.

4.3 Sekundäre Giftelimination

Auch bei bereits erfolgter Arzneimittelresorption wird die Aktivkohletherapie fortgeführt. Aktivkohle adsorbiert Arzneimittel im Darm, die unverstoffwechselt oder verstoffwechselt über die Galle eliminiert wurden und durchbricht somit den enterohepatischen Kreislauf. Über eine Harnalkalisierung lässt sich die ASS-Ausscheidung (► Kap. 10, 11 und 18) steigern. ASS ist eine schwache Säure und liegt im sauren Urin zum überwiegenden Anteil im protonierten und damit ungeladenen Zustand vor. Dadurch kann ASS über das Tubulusepithel in den Organismus zurückdiffundieren. Bei alkalischem pH ist ASS jedoch hauptsächlich im deprotonierten und negativ geladenen Zustand, kann daher nicht zurückdiffundieren und wird deshalb vermehrt ausgeschieden. Der Stimmungsstabilisator Lithium, der eine nur sehr geringe therapeutische Breite besitzt (► Kap. 28), kann über eine Dialyse aus dem Körper eliminiert werden. Bei Arzneistoffen mit hoher Proteinbindung kann die Dialyse jedoch nicht angewendet werden. In diesen Fällen müssen spezielle Gifteliminationsverfahren angewen-

det werden. Bei der Plasmapherese werden Plasmaproteine über Membranen oder Zentrifugation vom Blut abgetrennt und durch entsprechende nicht mit Arzneistoff vergiftete Proteinpräparate substituiert. Beides sind sehr aufwändige und teure Verfahren, die nicht ohne Risiken sind.

4.4 Leitsymptome, Behandlung und Antidote wichtiger Arzneimittelvergiftungen

In vielen Fällen lassen sich die Symptome einer Arzneimittelvergiftung aus dem Wirkmechanismus ableiten (■ Tab. 4.1). Arzneistoffe mit einer geringen therapeutischen Breite haben ein besonders hohes Intoxikationsrisiko. Dazu gehören Lithium und Antidepressiva (► Kap. 28), Antipsychotika (► Kap. 29), T4 (► Kap. 21), VKA (► Kap. 18) und Na⁺/K⁺-ATPase-Inhibitoren (► Kap. 16). Bei Lithium, Antipsychotika, Antidepressiva und Na⁺/K⁺-ATPase-Inhibitoren wird deshalb häufig TDM durchgeführt. Im Falle einer T4-Therapie wird die Schilddrüsenfunktion durch eine Bestimmung der TSH-Konzentration im Plasma überprüft, bei VKA erfolgt die Therapieüberwachung durch INR-Bestimmung.

In einigen Fällen spielt auch die Zugänglichkeit des Arzneistoffs eine Rolle für die Vergiftungshäufigkeit. Paracetamol ist in Packungsgrößen von bis zu 10 Tabletten mit jeweils 500 mg Arzneistoff nicht verschreibungspflichtig. Ein Patient kann sich aber ohne weiteres in mehreren Apotheken jeweils 5 g Paracetamol beschaffen. Wird der gesamte Inhalt zweier Packungen (10 g) eingenommen, kann eine schwere Leberintoxikation resultieren (► Kap. 10). Die Paracetamolintoxikation beruht darauf, dass der Entgiftungsweg über Paracetamolkopplung an Glutathion erschöpft ist und deshalb verstärkt ein reaktiver hepatotoxischer Paracetamolmetabolit gebildet wird. Bei rechtzeitiger Erkennung einer Paracetamolintoxikation kann Acetylcystein i.v. gegeben werden. Es fungiert als Substitut für Glutathion und inaktiviert reaktive Metabolite. In

Spätstadien der Paracetamolvergiftung bei bereits erfolgter Leberschädigung ist Acetylcystein wirkungslos.

Auch bestimmte H_1 R-Antagonisten sind als Hypnotika nur apothekenpflichtig, können aber durch M_x R-Antagonismus ein antimuskarineres Syndrom verursachen (► Kap. 5 und 7). Ein antimuskarineres Syndrom kann auch durch Atropin (z. B. Tollkirschenvergiftung), Scopolamin (unsachgemäße Anwendung von Pflastern zur Behandlung der Kinetose), Antipsychotika und Antidepressiva ausgelöst werden (► Kap. 5, 6, 28 und 29).

Barbiturate, die die $GABA_A$ -Aktivität allosterisch verstärken, sind wegen ihrer geringen therapeutischen Breite (Gefahr der Atemdepression), der fehlenden anxiolytischen Wirkung und des fehlenden Antidots bis auf Spezialindikationen aus der Arzneitherapie verschwunden (► Kap. 25 und 27). Benzodiazepine hingegen, die ebenfalls $GABA_A$ -Effekte allosterisch verstärken, werden wegen ihrer anxiolytischen, sedativen und muskelrelaxierenden Wirkung häufig angewendet. Im Vergleich zu Barbituraten besitzen Benzodiazepine ein geringeres Risiko für eine Atemdepression und ihre Wirkungen können durch den spezifischen Antagonisten Flumazenil rasch aufgehoben werden. Allerdings ist dieser nur kurz wirksam und muss ggf. wiederholt gegeben werden. Benzodiazepine können jedoch in Kombination mit Ethanol, der die $GABA_A$ -Funktion ebenfalls allosterisch verstärkt, lebensbedrohliche Atemdepressionen hervorrufen (► Kap. 25). Auch MOR-Agonisten wie Morphin, die in der Therapie schwerer Schmerzen große Bedeutung besitzen, können bei Überdosierung Atemdepression auslösen. In diesem Fall kann Naloxon als MOR-Antagonist eingesetzt werden. Hier ist wiederum die nur kurze Wirkdauer des Antagonisten zu beachten, sodass eine Atemdepression nach Abklingen der Naloxonwirkung wieder auftreten kann (► Kap. 10).

Sehstörungen können maßgeblich zur Diagnose einer Arzneimittelvergiftung beitragen. Eine Miosis kann Ausdruck einer Morphinvergiftung sein; allerdings erweitern Heroinab-

hänge häufig die Pupillen mit atropinhaltigen Augentropfen, um ihre Heroinabhängigkeit zu verschleiern. „Blasehen“ ist typisch für eine Überdosierung des PDE5-Inhibitors Sildenafil (► Kap. 9), während ein „Gelb-Grün-Sehen“ bezeichnend für eine Überdosierung von Na^+/K^+ -ATPase-Inhibitoren ist (► Kap. 16).

Als Antidot für akute Dyskinesien bei einer Überdosierung des Antiemetikums MCP (insbesondere bei Kindern, ► Kap. 2) und typischer Antipsychotika (speziell bei i.v.-Gabe, ► Kap. 29) kann der M_x R-Antagonist Biperiden eingesetzt werden. M_x R-Antagonisten können auch bei Überdosierung von AChE-Inhibitoren in der Therapie der Myasthenia gravis verwendet werden (► Kap. 5).

T4-Intoxikation führt zu thyreotoxischer Krise (► Kap. 21). Da T4 jedes Organ beeinflusst, liegt eine komplexe Symptomatik vor. Leider gibt es keinen T4-Rezeptorantagonisten, mit dem sich Intoxikationssymptome aufheben lassen. Aber selbst, wenn es einen solchen Antagonisten gäbe, wäre der Wirkeintritt verzögert, da T4 seine Wirkung über eine Veränderung der Gentranskription entfaltet. Immerhin kann man einen Großteil der kardiovaskulären Wirkungen von T4, die auf einer verstärkten β_1 AR-Expression beruhen, durch Gabe von β_1 AR-Antagonisten wie Metoprolol blockieren.

Der Wirkeintritt von Antidotern ist sehr unterschiedlich. Einige Antidote wie Atropin, Biperiden, Metoprolol und Naloxon, sind GPCR-Antagonisten und führen durch Kompetition mit den toxisch wirkenden Agonisten zum raschen Wirkungseintritt, insbesondere nach i.v.-Injektion (► Kap. 1 und 2). Auch der AChE-Inhibitor Physostigmin wirkt beim antimuskarineren Syndrom schnell (► Kap. 5). F_{ab} -Antikörperfragmente können rasch Na^+/K^+ -ATPase-Inhibitoren abfangen, das positiv geladene Protamin inaktiviert durch Ionenpaarbindung schnell das negativ geladene Heparin, Antikörper gegen Thrombininhibitoren neutralisieren in kurzer Zeit den Thrombininhibitor und stellen damit die Thrombinfunktion wieder her (► Kap. 18). Flumazenil zeigt bei einer Benzodiazepinintoxikation ebenfalls eine rasche Wirkung (► Kap. 25). Andere Antidote

wie Phytomenadion haben einen verzögerten Wirkungseintritt (► Kap. 18). Im Falle gravierender Blutungen unter VKA-Therapie müssen daher Gerinnungsfaktoren i.v. substituiert werden, um die Zeit bis zur Resynthese carboxylierter Gerinnungsfaktoren zu überbrücken. Auch die Gabe von Folsäure bei einer MTX-Intoxikation zeigt keinen sofortigen Effekt (► Kap. 32).

➤ **Für die meisten Arzneimittelintoxikationen gibt es leider keine Antidote, sondern die Therapie muss sich an der Normalisierung von Organfunktionen orientieren: Eine Atemdepression muss mit Beatmung behandelt werden, Krampfanfälle mit Antiepileptika, Erregungszustände mit Benzodiazepinen, eine hypertensive Krise mit Antihypertensiva, Tachykardien mit β_1 AR-Antagonisten oder Calciumkanalblockern vom Diltiazem- oder Verapamiltyp, lebensbedrohliche Hypotonien mit EPI sowie Flüssigkeits- und Elektrolytsubstitution und Übelkeit mit Antiemetika.**

Wichtig in der Vergiftungstherapie ist Bilanzierung des Flüssigkeits- und Elektrolythaushaltes. Sowohl Dehydratation (Gefahr von Thrombosen) als auch Hyperhydratation (Gefahr von Hypertonie, Nierenversagen, Lungenödem und Hirnödem) sind zu vermeiden. Eine Hyperkaliämie begünstigt Bradykardie, eine Hypokaliämie fördert Tachykardie (► Kap. 17). Die Bilanzierung des Wasser- und Elektrolythaushaltes begünstigt die „natürliche“ Elimination toxischer Arzneistoffe über Leber und Niere.

Fallbeispiel

Bei einer Narkose im Rahmen einer Schieloperation an den Augenmuskeln einer 23-jährigen Frau tritt plötzlich eine Bradykardie auf, die von einem Assistenzarzt im ersten Ausbildungsjahr zum Anästhesisten mit einer Dosis von 20 mg Atropin i.v. behandelt wird. Eine übliche Atropindosis beträgt 1 mg.

Übungsfragen (zum Fallbeispiel)

1. Welche UAW sind bei einer solchen hohen Atropindosis zu erwarten?
2. Gibt es ein Antidot für die Atropinvergiftung?

Lösungen ► Kap. 38

Pharmakologie integrativer Systeme

Inhaltsverzeichnis

Kapitel 5	Cholinerges und adrenerges System – 59
Kapitel 6	Serotonerges System – 73
Kapitel 7	Histaminerges System – 83
Kapitel 8	Dopaminerges System – 91
Kapitel 9	NO-cGMP-System – 101
Kapitel 10	Schmerzpharmakologie – 109
Kapitel 11	Immunpharmakologie – 125
Kapitel 12	Pharmakologie der Niere – 143



Cholinergeres und adrenergeres System

- 5.1 Physiologische Grundlagen – 60
- 5.2 Acetylcholinrezeptoren und Adrenozeptoren – 60
- 5.3 Pharmakologische Modulation ausgewählter Organfunktionen durch Acetylcholinrezeptoren und Adrenozeptoren – 66
- 5.4 Pharmakologische Modulation der cholinergen Synapse – 68
- 5.5 Pharmakologische Modulation der noradrenergen Synapse – 70

Die Neurotransmitter ACh und NE sowie das Hormon EPI regulieren über das autonome Nervensystem eine Vielzahl von Organfunktionen. ACh spielt darüber hinaus eine wichtige Rolle als Neurotransmitter an der neuromuskulären Endplatte. ACh wirkt entweder über Ligand-gesteuerte Ionenkanäle oder GPCR; NE und EPI über GPCR. Mit Agonisten und Antagonisten an diesen Rezeptoren lassen sich verschiedene Erkrankungen behandeln. Auch die Hemmung der ACh-Freisetzung durch Botulinum-Neurotoxin ist therapeutisch bedeutsam. Weitere pharmakologische Eingriffsmöglichkeiten in diese Systeme sind die Hemmung des Neurotransmitterabbaus, die Hemmung der Wiederaufnahme von Neurotransmittern sowie die Stimulation der Freisetzung von Neurotransmittern aus Speichervesikeln.

Merksätze

- Botulinum-Neurotoxin hemmt die ACh-Freisetzung und wird zur Therapie von Muskelspasmen und Dystonien eingesetzt.
- AChE-Inhibitoren werden bei Myasthenia gravis und AD eingesetzt.
- M_xR -Antagonisten werden bei Bradykardie, Koliken, AChE-Inhibitorintoxikation, Asthma, Kinetose sowie zur Pupillendilatation eingesetzt.
- EPI wird beim anaphylaktischen Schock, in der Lokalanästhesie und bei Herzstillstand eingesetzt; NE beim septischen Schock.
- Tachyphylaxie limitiert die therapeutische Anwendung indirekter Sympathomimetika.
- α_1AR -Agonisten werden bei Rhinitis und Konjunktivitis eingesetzt.
- α_1AR -Antagonisten werden bei Hypertonie und BPH eingesetzt.
- α_2AR -Agonisten werden bei Hypertonie und in der Schmerztherapie eingesetzt.
- α_2AR -Antagonisten sowie Inhibitoren der neuronalen NE-Wiederaufnahme und des NE-Abbaus werden bei Depression eingesetzt.
- β_1AR -Antagonisten werden zur Dauertherapie von Hypertonie, KHK und CHF eingesetzt.
- β_2AR -Agonisten werden bei Asthma, COPD und vorzeitigen Wehen eingesetzt.

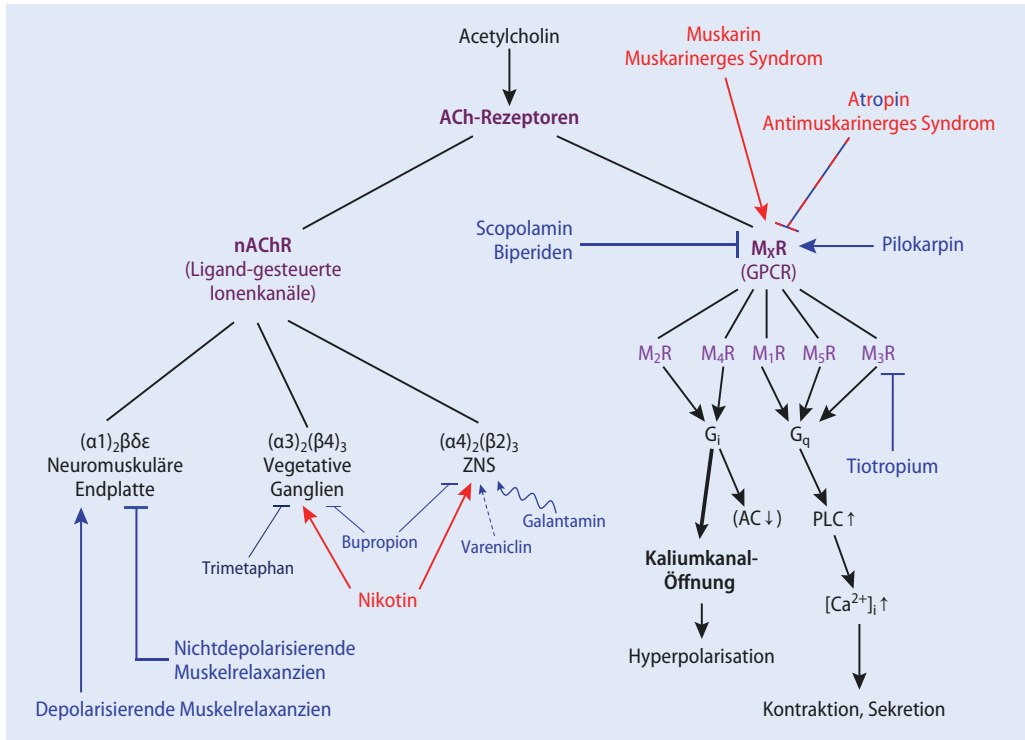
5.1 Physiologische Grundlagen

Das autonome Nervensystem reguliert die Funktion aller peripheren Organe. Der **Sympathikus** vermittelt *fight-and-flight*-Reaktionen und erhöht die Leistungsbereitschaft des Körpers, während der **Parasympathikus** *rest-and-digest*-Reaktionen vermittelt und der Erholung des Körpers dient. Sympathikus und Parasympathikus sind funktionell antagonistisch, aber nicht für alle Körperfunktionen sind beide Schenkel des autonomen Nervensystems klinisch gleich bedeutsam. Einige Körperfunktionen werden auch innerhalb des Sympathikus gegenläufig reguliert. Die interzellulären Signalmoleküle (*first messenger*) im autonomen Nervensystem sind die Neurotransmitter ACh und NE sowie das Hormon EPI.

Das autonome Nervensystem besteht aus zwei Neuronen. Das erste (präganglionäre) Neuron hat seinen Ursprung im Rückenmark und wird in der ganglionären Synapse auf das postganglionäre Neuron umgeschaltet. Das postganglionäre Neuron bildet eine Synapse mit der Effektorzelle. Der Neurotransmitter in den ganglionären Synapsen ist ACh, sowohl im Sympathikus als auch im Parasympathikus. Die Innervation von Effektorzellen im Parasympathikus erfolgt ebenfalls über ACh, im Sympathikus über NE und EPI. Schweißdrüsen, die funktionell dem Sympathikus zuzuordnen sind, werden über ACh aktiviert. Das Nebennierenmark stellt ein modifiziertes postganglionäres Neuron dar und sezerniert EPI.

5.2 Acetylcholinrezeptoren und Adrenorezeptoren

ACh ist der endogene Agonist an AChR. ACh hat keine therapeutische Bedeutung, da es sehr rasch abgebaut wird. ■ Abb. 5.1 zeigt eine Übersicht über AChR, die in M_xR und nAChR unterteilt werden. nAChR gehören zu den Ligand-gesteuerten Ionenkanälen (► Kap. 1). nAChR, bestehend aus fünf Untereinheiten, vermitteln einen Natriumeinstrom in die Zelle und somit eine Depolarisation. Je nach Zusammenset-



■ **Abb. 5.1** Übersicht über Acetylcholinrezeptoren und ausgewählte Agonisten und Antagonisten. Wei-

tere Arzneistoffe werden in ■ **Abb. 5.3** sowie ■ **Tab. 5.1** gezeigt.

zung besitzen nAChR unterschiedliche pharmakologische Eigenschaften. Der nAChR an der neuromuskulären Endplatte besteht aus zwei $\alpha 1$ -Untereinheiten sowie je einer β -, δ - und ϵ -Untereinheit. An diesem nAChR sind Alcuronium und Vecuronium Antagonisten. Diese beiden Arzneistoffe werden als nicht-depolarisierende Muskelrelaxanzien in der Anästhesie eingesetzt (► Kap. 27 und 38). Die Muskelrelaxation erleichtert die Durchführung von Eingriffen im Bauchraum, Thorax und an den Extremitäten. Patienten, die nicht-depolarisierende Muskelrelaxanzien erhalten, werden wegen der Atemmuskulaturlähmung beatmet. Das klassische nicht-depolarisierende Muskelrelaxans **Tubocurarin** ist ein CAD und wird wegen starker Mastzelldegranulation (► Kap. 3 und 7) nicht mehr eingesetzt. Bei Alcuronium und Vecuronium ist die Mastzelldegranulation sehr viel schwächer als bei Tubocurarin. Bei einer Überdosierung von nicht-depolarisieren-

den Muskelrelaxanzien werden AChE-Inhibitoren eingesetzt (► Kap. 4). Dadurch steigt die ACh-Konzentration an und das Muskelrelaxans wird vom nAChR verdrängt. **Suxamethonium** (Succinylcholin) ist ein nAChR-Agonist und wird als depolarisierendes Muskelrelaxans eingesetzt (► Kap. 25 und 38). Nach kurzfristiger nAChR-Aktivierung, die sich in ungeordneten Muskelfaszikulationen äußert, kommt es zu Rezeptordeaktivierung. Suxamethonium wird rasch durch Esterasen inaktiviert, daher ist die Wirkdauer des Arzneistoffs nur kurz. Ein Problem in der Anwendung von Suxamethonium ist die Gefahr der malignen Hyperthermie (► Kap. 4 und 27). Außerdem kann Suxamethonium eine Mastzelldegranulation auslösen (► Kap. 3 und 7).

In ganglionären Synapsen von Sympathikus und Parasympathikus besteht der nAChR aus zwei $\alpha 3$ - und drei $\beta 4$ -Untereinheiten. **Nikotin** ist ein Agonist an diesem Rezeptor und induziert

Tab. 5.1 Übersicht über ausgewählte Arzneistoffe mit Angriff im cholinergen/adrenergen System

Arzneistoff	Wirkmechanismus	Wichtige Wirkungen	Wichtige Indikationen	Wichtige UAW	Weitere Zusammenhänge in Kapitel
Alcuronium	nAChR-Antagonist an der neuromuskulären Endplatte	Hyperpolarisierendes Muskelrelaxans	Bestandteil von Intubationsnarkosen	Mastzeldegranulation, Anaphylaxie	3
Atropin	M _x R-Antagonist	Blockade aller Parasympathikuswirkungen und der Schweißsekretion	Intraoperative Bradykardie, Iritis, bestimmte Formen der Myopie (niedrige Dosierung, lokal)	Antimuskarinerges Syndrom: Tachykardie, Mundtrockenheit, Obstipation, Harnverhalt, Mydriasis, heiße trockene Haut	4, 17, 31
Biperiden	M _x R-Antagonist	Gute Penetration der BHS; daher vor allem Blockade von M _x R im ZNS	Therapie von Rigor und Tremor bei M. Parkinson; Therapie akuter EPMS, die durch D ₂ R-Agonisten verursacht wurden	Siehe Atropin	4, 6, 8, 29
Botulinum-Neurotoxin	Selektive Hemmung der ACh-Freisetzung an der neuromuskulären Endplatte	Langandauernde Verminderung aller Wirkungen von ACh	Dystonien, Muskelspasmen	Überschießende Muskelähmung, Allergien, generalisierte Muskellähmung bei systemischer Intoxikation	1, 10
Butylscopolamin	M _x R-Antagonist	Relaxation glatter Muskelzellen	Kolikartige Schmerzen (Gallengänge, Darm, Uterus, Blase)	Prinzipiell wie Atropin, aber keine ZNS-Wirkungen wegen positiver Ladung	10, 13, 23
Clonidin	α ₂ AR-Agonist	Reduktion des Sympathikotonus	Hypertonie, Analgesie	Sedation	10, 15
Doxazosin	α ₁ AR-Antagonist	Relaxation glatter Muskelzellen (Blutgefäße, Prostata)	Hypertonie, BPH, CHF	Orthostatische Hypotonie, BD-Abfall	15
EPI	α _x AR- und β _x AR-Agonist	α ₁ AR: Vasokonstriktion β ₁ AR: positive Inotropie β ₂ AR: Bronchodilatation	Anaphylaxie (β ₁ AR, β ₂ AR, α ₁ AR), Herzstillstand (β ₂ AR), Lokalanästhesie (α ₁ AR, β ₂ AR)	Überschießende EPI-Wirkungen	1, 3, 17, 26

Metoprolol	β_1 AR-Antagonist	Negative Chrono-, Dromo- und Inotropie	Hypertonie, KHK, CHF	Bradykardie (β_1 AR-Antagonismus), Hypoglykämie und Asthma (β_2 AR-Antagonismus) in therapeutischer Dosierung kein Problem	15-17
Mirabegron	β_3 AR-Agonist	Relaxation glatter Muskelzellen	Reizblase	Desensitisierung (Wirkungsverlust) bei längerer Anwendung	1
Mirtazapin	α_2 AR-Antagonist	Verstärkte NE-Freisetzung	Depression	Tachykardie, Hypertonie	28
Neostigmin	Reversible AChE-Hemmung	Verstärkung der Wirkungen von ACh	Myasthenia gravis, Überdosierung mit nicht-depolarisierenden Muskelrelaxanzien	Wie Physostigmin, aber keine ZNS-Wirkungen (Tremor, Erbrechen)	2
Physostigmin	Reversible AChE-Hemmung	Verstärkung der Wirkungen von ACh	Atropinvergiftung	Muskarinerges Syndrom: Bradykardie, Salivation, Tränen- und Schweißsekretion, Bronchokonstriktion, Harndrang, Diarrhoe, Tremor, Erbrechen	2, 4
Pilokarpin	M_3 R-Agonist	Stimulation der Speichel- und Schweißsekretion, Miosis	Mundtrockenheit, Engwinkelglaukom, Diagnostik der Mukoviszidose	Wenig bei lokaler Anwendung	14, 31
Propranolol	β_x AR-Antagonist	β_1 AR: negative Chrono- und Inotropie β_2 AR: diverse Wirkungen	Infantiles Hämangiom (Vasokonstriktion, Wachstumsfaktoren $\downarrow$, β_2 AR)	Bradykardie, Hypoglykämie und Asthma (β_2 AR-Antagonismus in hohen Dosierungen)	1
Salbutamol	partieller β_2 AR-Agonist	Bronchodilatation	Akuter Asthma-Anfall	Desensitisierung (Wirkungsverlust) bei längerer Anwendung, β_1 AR-Aktivierung bei höherer Dosierung	1, 14
Scopolamin	M_1 R-Antagonist	Blockade des Nucleus vestibularis im ZNS	Kinetosen	Prinzipiell wie Atropin	2, 6
Suxamethonium	nAChR-Agonist an der neuromuskulären Endplatte	Depolarisierendes Muskelrelaxans, initial Muskelfaszikulationen	Bestandteil von Kurz-narkosen	Mastzelldegranulation, maligne Hyperthermie	3, 4, 7, 27

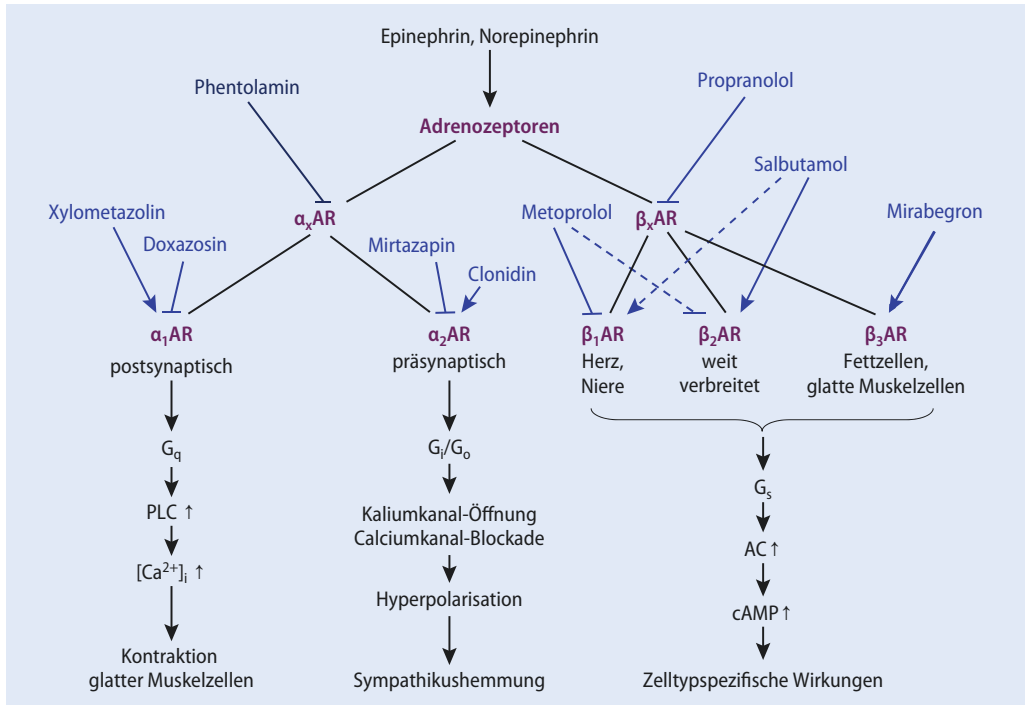
Tab. 5.1 (Fortsetzung)					
Arzneistoff	Wirkmechanismus	Wichtige Wirkungen	Wichtige Indikationen	Wichtige UAW	Weitere Zusammenhänge in Kapitel
Tiotropium	M ₃ R-Antagonist; keine systemische Resorption	Bronchodilatation	COPD	Wenig bei lokaler Anwendung außer Mundtrockenheit	2, 14
Xylometazolin	α ₁ -AR-Agonist	Kontraktion glatter Muskelzellen (Blutgefäße)	Konjunktivitis und Rhinitis	Desensibilisierung (Wirkungsverlust) bei längerer Anwendung	1
MAOI, NSMRI sowie SSNRI werden in ► Kapitel 6 und 28 diskutiert.					

das Mischbild einer Sympathikus- und Parasympathikusaktivierung. **Trimetaphan** ist ein Antagonist am ganglionären nAChR. Trimetaphan besitzt eine BD-senkende Wirkung, aber wegen der globalen Sympathikus- und Parasympathikushemmung und den damit verbundenen UAW (Darm- und Blasenparalyse, Hauttrockenheit, Mundtrockenheit, Akkomodationsstörungen, Blendungsempfindlichkeit) besitzt Trimetaphan keinen therapeutischen Stellenwert mehr.

Im ZNS wird ein nAChR bestehend aus zwei α4- und drei β2-Untereinheiten exprimiert. Über diesen nAChR vermittelt Nikotin seine stimulierenden Wirkungen, die Aktivierung des dopaminergen Belohnungssystems (► Kap. 8) sowie die Auslösung von Abhängigkeit. **Vareniclin** ist ein partieller Agonist, der die Entzugerscheinungen bei der Nikotinabhängigkeit abmildern soll. Allerdings ist seine Wirksamkeit umstritten und UAW wie Depression und Aggression belasten seine Anwendung. **Bupropion**, ein Antagonist an neuronalen und ganglionären nAChR, wird ebenfalls zur Behandlung der Nikotinabhängigkeit eingesetzt. Bupropion verhindert die Aktivierung von nAChR durch Nikotin. **Galantamin** wirkt als positiver allosterischer Modulator an neuronalen nAChR und wird in der AD-Behandlung eingesetzt (► Kap. 30).

M_xR gehören zu den GPCR (► Kap. 1) und werden im ZNS sowie auf den Effektorzellen des autonomen Nervensystems exprimiert. Das Pilzgift **Muskarin** ist ein M_xR-Agonist und induziert ein muskarinerges Syndrom mit Bradykardie, BD-Abfall, Miosis, Tränen-, Speichel- und Schweißsekretion, Bronchospasmus, Darmkrämpfen, Diarrhoe sowie Harndrang. Im ZNS löst Muskarin Erbrechen (► Kap. 6) sowie Tremor (► Kap. 9) aus. Dementsprechend wird der M_xR-Antagonist **Biperiden** gegen Tremor bei M. Parkinson (► Kap. 9) und EPMS bei typischen Antipsychotika (► Kap. 4 und 29) eingesetzt. Der M_xR-Antagonist **Scopolamin** wird gegen Übelkeit und Erbrechen bei Kinetosen verwendet (► Kap. 6).

M_xR werden in fünf Subtypen unterteilt: **M₁R**, **M₃R** und **M₅R** koppeln über G_q-Proteine an PLC. Über diese Rezeptoren wird die



■ **Abb. 5.2** Übersicht über Adrenorezeptoren und ausgewählte Agonisten und Antagonisten. Weitere Arzneistoffe werden in ■ Abb. 5.4 sowie ■ Tab. 5.1 gezeigt.

Sekretion aus Drüsen sowie die Kontraktion glatter Muskelzellen stimuliert. Von besonderer pharmakologischer Bedeutung ist der M₃R in glatten Muskelzellen der Atemwege (► Kap. 14). **Tiotropium** ist ein M₃R-Antagonist, was für die COPD-Therapie von großer Bedeutung ist. Tiotropium ist ein quaternäres Amin und penetriert Membranen nur schlecht. Daher wird es bei COPD lokal in Form eines Inhalations-sprays angewendet. **M₂R** und **M₄R** sind G_i-Protein-gekoppelt und vermitteln neben einer AC-Hemmung die funktionell bedeutsame Aktivierung von Kaliumkanälen im Herzen, wodurch es zur Hyperpolarisation kommt. **Pilokarpin** ist ein M_xR-Agonist und wird lokal am Auge zur Behandlung des Engwinkelglaukoms eingesetzt (► Kap. 31), ferner zur Behandlung der Mundtrockenheit nach Bestrahlung oder bei Autoimmunerkrankungen der Speicheldrüsen (Sjögren-Syndrom). **Atropin** (der pharmakologisch aktive Inhaltsstoff der Tollkirsche) ist ein M_xR-Antagonist. Atropin penetriert mäßig die

BHS und kann insbesondere bei Kindern bei versehentlicher Ingestion von Tollkirschen schwere Vergiftungserscheinungen („Tollsein“ und antimuskarines Syndrom mit Tachykardie, Obstipation, Harnverhalt, heißer trockener Haut, Mundtrockenheit sowie Mydriasis mit Akkommodationsstörungen und Blendungs-empfindlichkeit) hervorrufen (► Kap. 4). Die wichtigste systemische Anwendung von Atropin ist die Behandlung intraoperativer Bradykardien (► Kap. 17). Es wird außerdem lokal zur Pupillendilatation eingesetzt (► Kap. 31 und Arzneistoffliste, ► Anhang).

■ Abb. 5.2 zeigt eine Übersicht über Adrenorezeptoren. Die biogenen Amine NE und EPI sind die endogenen Agonisten an Adrenorezeptoren. Diese Rezeptoren gehören zu den GPCR (► Kap. 1) und werden in α_xAR und β_xAR unterteilt. Das therapeutisch bedeutungslose Phentolamin antagonisiert über α_xAR vermittelte Wirkungen, während Propranolol über β_xAR vermittelte Wirkungen blockiert.

α_x AR werden unterteilt in α_1 AR (Subtypen α_{1A} , α_{1B} , α_{1D}) und α_2 AR (Subtypen α_{2A} , α_{2B} , α_{2C}). **α_1 AR** koppeln über G_q -Proteine an PLC und vermitteln eine Kontraktion glatter Muskelzellen. **Doxazosin** ist ein prototypischer α_1 AR-Antagonist, der die Relaxation glatter Muskelzellen induziert. **α_2 AR** sind vor allem präsynaptisch lokalisiert und bewirken über G_i/G_o -Proteine eine Hemmung von Calciumkanälen sowie eine Aktivierung von Kaliumkanälen. Dadurch kommt es zu einer neuronalen Hyperpolarisation und Sympathikushemmung. **Mirtazapin** antagonisiert α_2 AR und führt durch einen Wegfall der präsynaptischen Hemmung zu Sympathikusaktivierung.

β_x AR werden in drei Subtypen (β_1 AR, β_2 AR und β_3 AR) unterteilt. β_x AR koppeln an G_s -Proteine und vermitteln darüber eine AC-Aktivierung und einen cAMP-Anstieg (► Kap. 1). Der **β_1 AR** wird vor allem im Herzen und in der Niere exprimiert, der β_2 AR ubiquitär und der β_3 AR in Fettzellen sowie glatten Muskelzellen. Obwohl cAMP als gemeinsamer *second messenger* der β_x AR dient, ist die biologische Wirkung von cAMP Zelltyp-spezifisch. cAMP bewirkt am Herzen eine Kontraktion (positiv inotroper Effekt), aber in den glatten Muskelzellen der Atemwege und der Blase eine Relaxation (► Kap. 14). Ein cAMP-Anstieg hemmt auch Zellen des Immunsystems. Von besonderer Bedeutung für die Therapie kardiovaskulärer Erkrankungen sind β_1 AR-Antagonisten wie **Metoprolol**, das den β_1 AR mit deutlich höherer Potenz als den β_2 AR antagonisiert (► Kap. 1). β_2 AR-Agonisten wie **Salbutamol** finden vor allem in der Therapie des Asthmas sowie der COPD Anwendung (► Kap. 1 und 14). β_3 AR-Agonisten wie Mirabegron werden in der Therapie der Reizblase eingesetzt.

Der Antagonist **Propranolol** zeigt keine Selektivität für β_x AR. Beim infantilen Hämangiom bewirkt Propranolol durch Hemmung der Freisetzung von Wachstumsfaktoren eine Rückbildung des Gefäßtumors. Diese Wirkung beruht auf β_2 AR-Antagonismus. Auch die Wirkung des β_x AR-Antagonisten **Timolol** beim Glaukom (► Kap. 31) ist Folge des β_2 AR-Antagonismus.

➤ **Propranolol ist aufgrund seiner fehlenden β_1 AR-Selektivität für die Bluthochdrucktherapie und Behandlung von KHK und CHF obsolet.**

5.3 Pharmakologische Modulation ausgewählter Organfunktionen durch Acetylcholinrezeptoren und Adrenozeptoren

Der β_1 AR hat am Herzen stimulierende Funktion. Am Sinusknoten wirkt β_1 AR-Aktivierung positiv chronotrop, am Vorhof und am Ventrikel positiv inotrop und am AV-Knoten positiv dromotrop. Diese dem Sympathikus zuzuordnenden Funktionen werden durch den dem Parasympathikus zugehörigen M_2 R antagonisiert (negativ chronotrope, inotrope und dromotrope Wirkung). Der M_2 R spielt im Ventrikelmyokard keine Rolle. Dies ist therapeutisch bedeutsam, weil man mit **Atropin** bei intraoperativer Sinusbradykardie und AV-Block einen positiv chronotropen und dromotropen Effekt ohne gleichzeitige positiv inotrope Auswirkungen auf das Ventrikelmyokard auslösen kann. Dadurch können besonders beim Vorliegen von KHK und CHF gefährliche VT vermieden werden (► Kap. 16 und 17).

Die stimulierenden Wirkungen des β_1 AR am Herzen werden in der Therapie des anaphylaktischen Schocks sowie beim Herzstillstand genutzt; Arzneistoff der Wahl ist **EPI** (► Kap. 3). Der β_1 AR am Herzen spielt jedoch vor allem in der Therapie chronischer kardiovaskulärer Erkrankungen eine Rolle: Durch β_1 AR-Antagonismus werden negativ chronotrope, dromotrope und inotrope Wirkungen erzielt. Dadurch lässt sich das Verhältnis von O_2 -Zufuhr zu O_2 -Verbrauch bei KHK so verbessern, dass die Wahrscheinlichkeit von Angina-pectoris-Anfällen geringer wird (► Kap. 16). Bei der CHF wird durch β_1 AR-Antagonisten die pathophysiologisch ungünstige Sympathikusüberaktivierung blockiert (► Kap. 16) und bei der Hypertonie wird der BD durch eine HMV-Verengung erniedrigt (► Kap. 15).

An glatten Muskelzellen ist vor allem die über den α_1 AR vermittelte Kontraktion bedeutsam. α_1 AR-Antagonisten wie **Doxazosin** führen zur Vasodilatation. Diese Wirkung wird bei der Hypertonie und CHF ausgenutzt. Die muskelrelaxierende Wirkung von α_1 AR-Antagonisten wird auch bei einer BPH genutzt, um die Miktion zu erleichtern. Durch lokale Applikation von α_1 AR-Agonisten wie **Xylometazolin** in der Nase kann eine behinderte Atmung bei Rhinitis verbessert werden, durch Gabe ins Auge werden Konjunktivitis-symptome abgemildert. Beides ist Folge einer Vasokonstriktion. Der β_2 AR vermittelt insbesondere an Hautgefäßen Vasodilatation.

➤ **Bei Gabe hoher β_1 AR-Antagonist-dosen kann es auch zu β_2 AR-Antagonisierung kommen. Dies manifestiert sich durch kalte Akren.**

Diese UAW stellt eine Möglichkeit dar, die Dosierung von β_1 AR-Antagonisten zu adjustieren. M_{xR} vermitteln eine NO-abhängige Vasodilatation (► Kap. 9).

In der Niere ist der β_1 AR ebenso klinisch bedeutsam. Er ist im juxtaglomerulären Apparat lokalisiert und stimuliert die Reninfreisetzung. Durch Antagonismus am renalen β_1 AR lässt sich die Reninfreisetzung und damit über einen verminderten TPW der BD senken (► Kap. 12 und 15).

Im GI-Trakt sind M_{xR} klinisch relevant. Die wichtigste M_{xR} -Funktion ist die Kontraktion glatter Muskelzellen. Bei pathologisch erhöhter Kontraktilität der glatten Muskulatur im GI-Trakt, z. B. im Rahmen viraler Infekte, können M_{xR} -Antagonisten wie **Butylscopolamin** als Spasmolytika p.o. zur Schmerzlinderung eingesetzt werden (► Kap. 10, 13 und 23). Bei schweren Schmerzen wie Gallengangs- oder Harnleiterkoliken muss Butylscopolamin i.v. appliziert werden, um eine ausreichende Schmerzlinderung zu erzielen (► Kap. 2). M_{xR} -Antagonismus bei Koliken ist ein Beispiel für funktionelle Schmerztherapie (► Kap. 10).

In der Leber stimuliert die β_2 AR-Aktivierung Gluconeogenese und Glykogenolyse. Dadurch wird die Blutglucosekonzentration

erhöht. Der β_2 AR in der Leber fungiert als wichtiger *rescue*-Mechanismus, um lebensbedrohliche Hypoglykämien zu verhindern. Dementsprechend kommt es bei systemischer Applikation von **EPI** zu Hyperglykämie. Bei einer hochdosierten Therapie mit β_1 AR-Antagonisten kann es durch Antagonismus am hepatischen β_2 AR zu Hypoglykämien kommen, insbesondere bei mit Insulin behandelten Diabetikern (► Kap. 19).

Am Auge wird die Pupillenweite durch Sympathikus und Parasympathikus gegenläufig reguliert. Über den α_1 AR wird die Pupille erweitert (Mydriasis) und über M_{xR} verengt (Miosis). Von klinischer Bedeutung ist die lokale Gabe von **Pilocarpin** beim Engwinkelglaukom, bei dem es über IOD-Erhöhung zu Retinazerstörung und Erblindung kommt (► Kap. 31). Durch Pupillenkontraktion erweitert sich der Schlemmsche Kanal, der Kammerwasserabfluss aus dem Auge wird erleichtert und der IOD sinkt. Kurzwirksame M_{xR} -Antagonisten wie **Tropicamid** werden zur Pupillenerweiterung bei Augenhintergrundspiegelung eingesetzt, langwirksame M_{xR} -Antagonisten wie Atropin zur Verhinderung von Synechien zwischen Iris und Linsenvorderseite bei Iritis.

In den Bronchien werden die glatten Muskelzellen gegenläufig durch Sympathikus und Parasympathikus reguliert. Der β_2 AR vermittelt eine Relaxation und der M_{3R} eine Kontraktion. Diese Wirkungen werden bei Asthma und COPD genutzt (► Kap. 14). β_2 AR-Agonisten und M_{3R} -Antagonisten reduzieren den Atemwegswiderstand. Beide Arzneistoffgruppen können kombiniert werden. Mastzellen, die ubiquitär vorkommen, exprimieren den β_2 AR. Über eine β_2 AR-Aktivierung wird die Freisetzung von Entzündungsmediatoren gehemmt und es resultiert eine antiinflammatorische Wirkung (► Kap. 3 und 7).

Der Uterus wird über den β_2 AR relaxiert und über den M_{xR} kontrahiert. β_2 AR-Agonisten wie **Fenoterol** werden i.v. zur Hemmung vorzeitiger Wehen eingesetzt (Tokolyse), um eine Frühgeburt zu verhindern. Nicht selten wird jedoch aus Angst um das Wohlergehen des Kindes das Tokolytikum so hoch dosiert, dass

es bei der werdenden Mutter zu sehr unangenehmen Tachykardien (β_1 AR-vermittelt) und zu β_2 AR-vermittelten Hyperglykämien kommt, die als Schwangerschaftsdiabetes fehlinterpretiert werden und in der Folge zu einer überflüssigen Insulingabe führen (► Kap. 19). M_x R-Antagonisten wie **Butylscopolamin** werden p.o. oder rektal in Form von Suppositorien als Spasmolytika zur Behandlung von Menstruationsbeschwerden eingesetzt.

In der Blase wird die glatte Muskulatur über den β_3 AR relaxiert und M_x R kontrahiert. Dementsprechend werden β_3 AR-Agonisten und M_x R-Antagonisten zur Behandlung von Blasenfunktionsstörungen wie der Reizblase eingesetzt.

EPI und **NE** aktivieren α_x AR und β_x AR. Der wesentliche pharmakologische Unterschied zwischen EPI und NE besteht darin, dass EPI den β_2 AR potenter als NE aktiviert. Daraus ergibt sich, dass NE eine stärkere Vasokonstriktion als EPI induziert. NE findet vor allem Anwendung beim septischen Schock, bei dem häufig eine Vasodilatation vorliegt.

Wegen seiner pleiotropen Wirkung an α_x AR und β_x AR ist **EPI** Arzneistoff der Wahl zur Behandlung des anaphylaktischen Schocks. Über α_1 AR-Agonismus kommt es zu Vasokonstriktion, die insbesondere bei Ödemen im Gesicht-, Mund- und Larynxbereich lebensrettend sein kann. Eine zu starke Vasokonstriktion wird über eine β_2 AR-vermittelte Vasodilatation verhindert. Ein EPI-Agonismus am β_2 AR ist auch zur Behandlung von Asthma im Rahmen eines anaphylaktischen Schocks erwünscht, ebenso die Stimulation der Herztätigkeit durch den Agonismus am kardialen β_1 AR (► Kap. 3). Ein weiteres wichtiges Anwendungsgebiet von EPI ist die Lokalanästhesie (► Kap. 26).

5.4 Pharmakologische Modulation der cholinergen Synapse

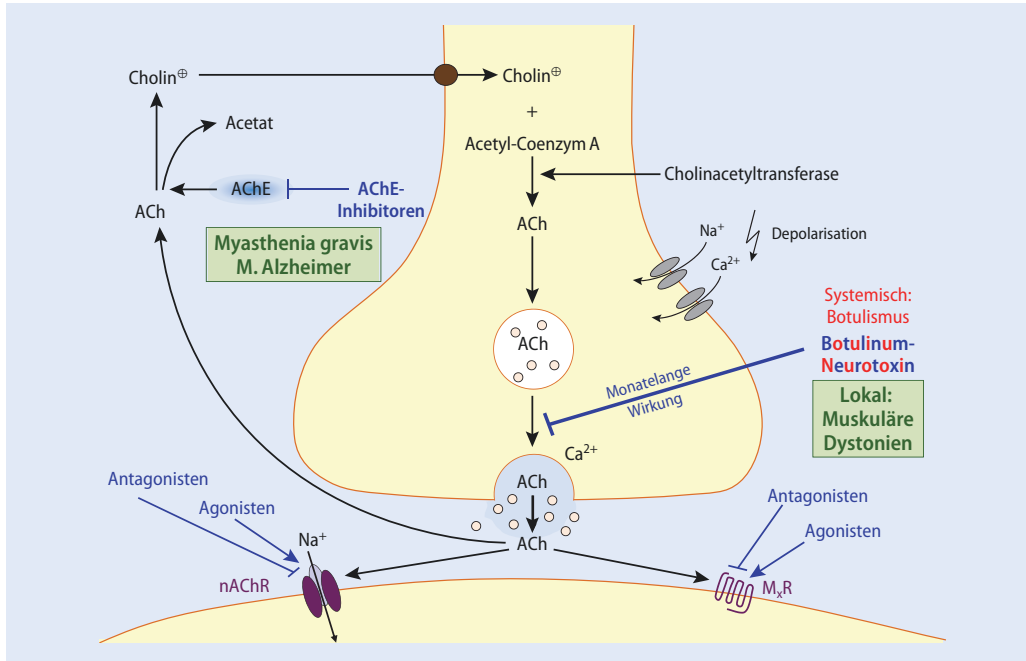
Synapsen stellen Verbindungen zwischen zwei Neuronen bzw. einem Neuron und einer Effektorzelle dar. Prinzipiell funktionieren alle Syn-

apsen ähnlich (► Kap. 6–8, 28–30), aber es gibt Unterschiede im Detail. Dies lässt sich durch den Vergleich der cholinergen Synapse (■ Abb. 5.3) und der noradrenergen Synapse (■ Abb. 5.4) illustrieren.

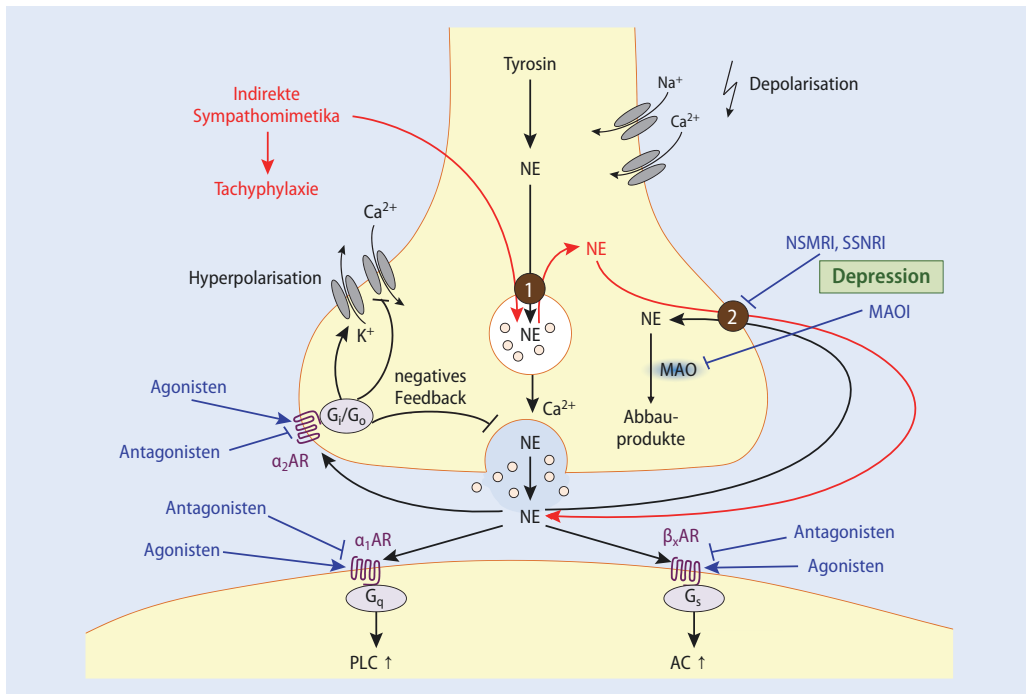
Die Erregung eines präsynaptischen Neurons im cholinergen System (■ Abb. 5.3) führt zum Einstrom von Natrium und Calcium. Der Einstrom von Calcium ist für die Fusion von ACh enthaltenden Vesikeln mit der präsynaptischen Membran sehr wichtig. Dieser Prozess ist komplex und erfordert die Interaktion mit spezifischen Adapterproteinen. Nachdem ACh in den synaptischen Spalt freigesetzt wurde, aktiviert es postsynaptische nAChR und M_x R. Eine ACh-Inaktivierung erfolgt extrazellulär durch die hochaktive AChE, die den Neurotransmitter in Cholin und Acetat spaltet. Cholin ist quaternär und wird über einen Transporter aktiv ins Zytosol des Neurons aufgenommen. Dort erfolgt die ACh-Resynthese durch die Kondensation von Cholin mit Acetyl-Coenzym A, katalysiert durch die Cholinacetyltransferase. ACh wird dann wieder in Vesikel verpackt. Wie bereits in ► Abschn. 5.2 und 5.3 dargestellt, kann die cholinerge Synapse durch Agonisten und Antagonisten an nAChR und M_x R beeinflusst werden.

Darüber hinaus ist die AChE-Hemmung klinisch bedeutsam. AChE-Hemmung bewirkt einen Anstieg der ACh-Konzentration im synaptischen Spalt und verstärkt damit die ACh-Wirkungen. Man unterscheidet zwischen reversiblen und irreversiblen AChE-Inhibitoren. Irreversible AChE-Inhibitoren phosphorylieren das aktive Zentrum des Enzyms. Dadurch kommt es zu langanhaltender ACh-Überflutung der Synapse (muskarinerges Syndrom). Irreversible AChE-Inhibitoren sind nur von toxikologischer Bedeutung. Das Zytostatikum **Irinotecan** kann als Folge einer reversiblen AChE-Hemmung ein muskarinerges Syndrom auslösen (► Kap. 32).

Therapeutisch bedeutsam sind reversible AChE-Inhibitoren. Es wird unterschieden zwischen Arzneistoffen, die einen tertiären Stickstoff besitzen, unter physiologischen Bedingungen ungeladen sind und gut Membranen



■ Abb. 5.3 Pharmakologische Eingriffsmöglichkeiten in die cholinerge Synapse



■ Abb. 5.4 Pharmakologische Eingriffsmöglichkeiten in die noradrenerge Synapse. 1, vesikulärer Transporter; 2, NE-Transporter. Siehe auch ► Abb. 6.1 und 28.2

penetrieren (Physostigmin, Donepezil), sowie Arzneistoffen, die einen quaternären Stickstoff tragen und daher Membranen nur schlecht durchdringen (► Kap. 2). Zu letzterer Gruppe gehören **Pyridostigmin** und **Neostigmin**. **Donepezil** wird zur AD-Therapie eingesetzt, weil es bei dieser Erkrankung u. a. zur Degeneration cholinergischer Neurone kommt (► Kap. 30). Neostigmin und Pyridostigmin finden in der Therapie der Myasthenia gravis Anwendung. Die Myasthenia gravis ist eine Autoimmunerkrankung, bei der es zu einer nAChR-Zerstörung an der neuromuskulären Endplatte kommt. Die Folge davon ist eine abgeschwächte Neurotransmission, die sich in pathologischer Ermüdbarkeit der Skelettmuskulatur manifestiert, insbesondere bei reicher Innervierung wie im Falle der externen Augenmuskeln. Durch Gabe von AChE-Inhibitoren kann die Neurotransmission über die noch verbliebenen nAChR verbessert werden. Aufgrund ihrer positiven Ladung haben Neostigmin und Pyridostigmin keine ZNS-UAW. Zur Diagnostik der Myasthenia gravis wird der ultrakurz wirkende AChE-Inhibitor Edrophonium eingesetzt. Während der Injektion des Arzneistoffs beobachtet man eine sofortige Besserung der Symptome und kann die Diagnose sichern.

Durch **Botulinum-Neurotoxin** kann die Funktion der cholinergen Synapse selektiv gehemmt werden. Botulinum-Neurotoxin wird in cholinerge Neurone aufgenommen und induziert dort den Abbau von Adapterproteinen, die für die Verschmelzung ACh-enthaltender Vesikel mit der Plasmamembran von Bedeutung sind. Botulinum-Neurotoxin hemmt die ACh-Freisetzung für mehrere Monate. Diese langandauernde und neurotransmitterspezifische Wirkung kann man bei neurologischen Erkrankungen nutzen, die durch lokale Erhöhung des Muskeltonus charakterisiert sind. Dazu gehören Torticollis spasticus, Blepharospasmus, Pylorospasmus sowie fokale Dystonien an der Hand oder Glottis. Am bekanntesten ist die kosmetische Anwendung von Botulinum-Neurotoxin zur Glättung von Gesichtsfalten.

➤ Bei der kosmetischen Anwendung von Botulinum-Neurotoxin kann es zu langandauernder Lähmung der Gesichtsmuskulatur sowie mimischer Ausdruckslosigkeit kommen.

Bei systemischer Vergiftung mit Botulinum-Neurotoxin, z. B. durch Verzehr von mit *Clostridium botulinum* kontaminierten Fleischkonserven, entsteht das Krankheitsbild des Botulismus, das durch generalisierte Muskelparalyse einschließlich Atemlähmung charakterisiert ist. Dementsprechend müssen Botulismuspatienten langzeitbeatmet werden.

5.5 Pharmakologische Modulation der noradrenergen Synapse

Die Synthese von NE in der noradrenergen Synapse geht von der Aminosäure Tyrosin aus (■ Abb. 5.4). Nach Umwandlung zu Levodopa erfolgt die Decarboxylierung zu DA, das einen eigenständigen Neurotransmitter darstellt (► Kap. 8). DA ist das Vorläufermolekül von NE. EPI entsteht aus NE im Nebennierenmark. NE wird über einen vesikulären Transporter in Vesikel verpackt und nach Depolarisation in den synaptischen Spalt freigesetzt. NE bindet an postsynaptische α_1 AR sowie β_x AR und reguliert eine Vielzahl von Zellfunktionen (► Abschn. 5.2 und 5.3).

Der geschwindigkeitsbestimmende Schritt in der Aufhebung der biologischen Wirkungen von NE ist die neuronale Wiederaufnahme des Neurotransmitters über einen spezifischen NE-Transporter. Im Neuron wird NE (ebenso wie EPI und DA) über COMT und MAO zu inaktiven Metaboliten umgewandelt.

Von großer funktioneller Bedeutung ist der präsynaptische α_2 AR. Er wird parallel zu postsynaptischen α_1 AR und β_x AR durch NE aktiviert. Über G_i/G_o -Proteine aktivieren α_2 AR Kaliumkanäle und hemmen Calciumkanäle. Dadurch wird weitere NE-Freisetzung gehemmt. Eine präsynaptische α_2 AR-Aktivierung schützt den Körper vor einer übermäßigen

Sympathikusaktivierung, die lebensgefährlich sein kann. α_2 AR-Agonisten wie **Clonidin** hemmen über verringerte NE-Freisetzung den Sympathikus und führen zu Sedation. Außerdem senken α_2 AR-Agonisten den BD (► Kap. 15) und hemmen die Funktion schmerzleitender Neurone (► Kap. 10). Umgekehrt führt eine Antagonisierung präsynaptischer α_2 AR zu verstärkter NE-Freisetzung. Diese Wirkung wird bei der Depression genutzt, da bei dieser Erkrankung ein funktionelles NE-Defizit vorliegt (► Kap. 28).

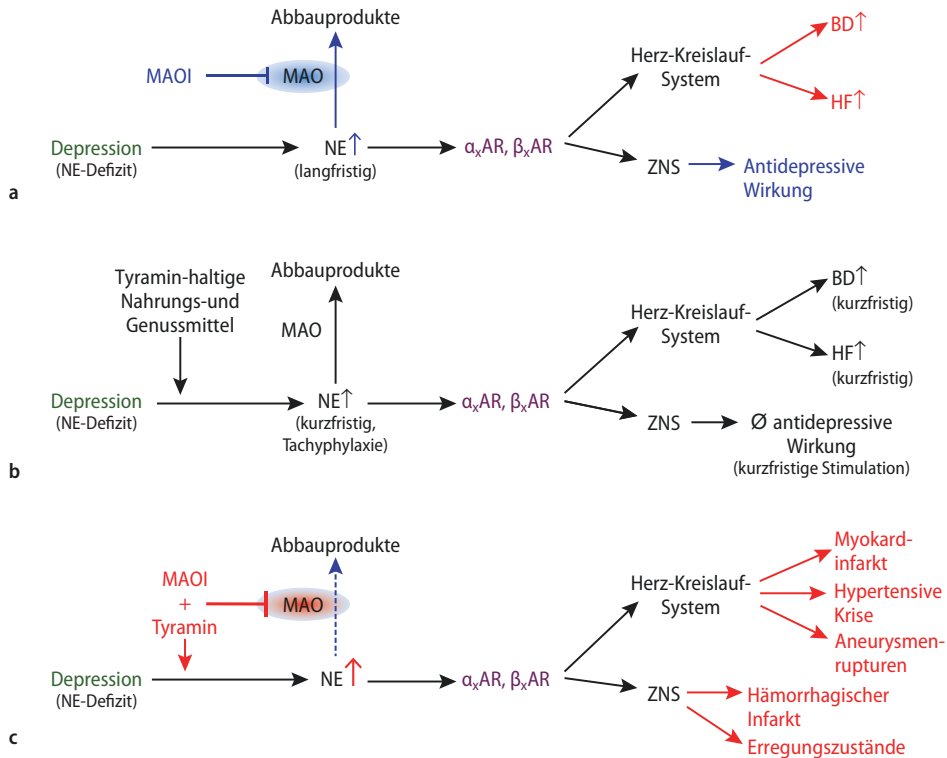
Eine Erhöhung der synaptischen NE-Konzentration kann auch durch eine Blockade der neuronalen NE-Wiederaufnahme bewirkt werden. Therapeutisch relevant sind die NSMRI und SSNRI (► Kap. 28). In schweren Fällen von Depression kommt eine MAO-Hemmung, z. B. durch **Tranlylcypromin**, infrage (■ Abb. 5.5a).

Eine Reihe von biogenen Aminen, die strukturelle Ähnlichkeit mit NE und EPI aufweisen, aktivieren Adrenozeptoren nur mit niedriger Potenz und intrinsischer Aktivität, können aber aufgrund ihrer physikochemischen Eigenschaften in noradrenerge Neurone penetrieren und vom Zytosol über den vesikulären Transporter in NE-speichernde Vesikel gelangen. Diese Arzneistoffe werden als **indirekte Sympathomimetika** bezeichnet. Das in den Vesikeln gespeicherte NE wird im Austausch gegen indirekte Sympathomimetika ins Zytosol transportiert und gelangt retrograd über NE-Transporter in den synaptischen Spalt. Indirekte Sympathomimetika induzieren eine rasche NE-Freisetzung. Dies geht mit einer kurzfristigen Erhöhung von körperlicher Leistungsfähigkeit, BD, HF und körperlichem Wohlbefinden einher, weshalb bestimmte indirekte Sympathomimetika wie **Amphetamin** und Methamphetamin auch als Dopingmittel missbraucht werden und erhebliches Suchtpotential besitzen. Durch die massive NE-Freisetzung nach der Einnahme von Amphetamin und Methamphetamin wird der präsynaptische α_2 AR-Schutzmechanismus außer Kraft gesetzt, sodass es zum plötzlichen Herztod kommen kann. Ein weiteres Problem nach Einnahme indirekter Sympathomimetika besteht darin, dass

nach Speicherentleerung erst wieder NE resynthetisiert werden muss. In dieser Phase geht es den Konsumenten indirekter Sympathomimetika entsprechend schlecht und sie klagen über Müdigkeit und mangelnde Leistungsfähigkeit. Deswegen und wegen des Suchtpotentials besteht das Verlangen nach einer raschen Wiederaufzufuhr der indirekten Sympathomimetika, aber als Folge der entleerten NE-Speicher zeigen die Wirkstoffe keinen Effekt. Die Wirkungslosigkeit indirekter Sympathomimetika nach Speicherentleerung wird als Tachyphylaxie bezeichnet und ist nicht mit der Wirkungslosigkeit von Agonisten als Folge von Rezeptordesensibilisierung zu verwechseln (► Kap. 1). Wegen der Tachyphylaxie und des Suchtpotentials ist die pharmakotherapeutische Bedeutung indirekter Sympathomimetika gering.

Synthetische indirekte Sympathomimetika wie Amphetamin induzieren eine massive NE-Freisetzung und eine entsprechend starke Tachyphylaxie. **Tyramin** ist ein in vielen Nahrungsmitteln wie Käse, Nüssen und Schokolade sowie in Rotwein enthaltenes indirektes Sympathomimetikum, das eine sehr viel geringere Maximalwirkung als Amphetamin besitzt und unschädlich ist, wenn Nahrungsmittel und Wein in üblichen Mengen konsumiert werden (■ Abb. 5.5b). Allerdings kann es zu einer gefährlichen Interaktion zwischen Tyramin-haltigen Nahrungsmitteln bzw. Getränken und MAOI kommen. Nimmt ein wegen schwerer Depression mit einem MAOI (Protoyp **Tranlylcypromin**) behandelter Patient (■ Abb. 5.5b) Tyramin zu sich, kommt es zu verstärkter Freisetzung von NE. Freigesetztes NE wird jedoch nicht mehr abgebaut und es können lebensbedrohliche BD-Krisen, MI, Aneurysmaruptur, Erregungszustände und ZNS-Blutungen auftreten (■ Abb. 5.5c).

► Bei der Einnahme von MAOI muss an die Interaktionsgefahr mit Tyramin-haltigen Nahrungsmitteln gedacht werden! Mit MAOI behandelte Patienten sind darüber aufzuklären, dass sie keinesfalls Tyramin-haltige Nahrungsmittel und Getränke konsumieren dürfen.



■ Abb. 5.5a–c Wirkungen von MAOI und Tyramin auf das Herz-Kreislauf-System und ZNS. a Wirkung

von MAOI alleine. b Wirkung von Tyramin alleine. c Interaktion von MAOI mit Tyramin. Siehe auch ► Abb. 6.2

Fallbeispiel

Ein 27-jähriger Mann klagt seit vier Wochen über Abgeschlagenheit und Muskelschwäche. Das Hauptproblem sei, dass ihm schon am frühen Vormittag die Augen zufließen und Doppelbilder auftreten, obwohl er ausreichend lange schläft. Ihn fallen eine gering ausgeprägte Mimik und ein schwacher Händedruck auf. Sie stellen die Verdachtsdiagnose Myasthenia gravis.

Übungsfragen (zum Fallbeispiel)

1. Welche pharmakologische Untersuchung führen Sie durch, um die Diagnose abzusichern?
2. Warum werden in der Dauertherapie der Myasthenia gravis Pyridostigmin und Neostigmin eingesetzt, nicht jedoch Physostigmin?

Lösungen ► Kap. 38



Serotonerges System

- 6.1 (Patho-)Physiologische Grundlagen – 74
- 6.2 Pharmakologische Modulation von Serotoninrezeptoren – 76
- 6.3 Pharmakologische Modulation der serotonergen Synapse – 76
- 6.4 Pharmakologische Behandlung der Migräne – 78
- 6.5 Pharmakologische Behandlung des Erbrechens – 80

5-HT (5-Hydroxytryptamin) ist ein Neurotransmitter sowie lokaler Mediator und reguliert viele Zellfunktionen. 5-HT vermittelt seine Wirkungen über 5-HT₁₋₇R. 5-HT_{1D}R-Agonisten werden beim akuten Migräneanfall eingesetzt, 5-HT_{2A}R-Antagonisten wirken antipsychotisch. 5-HT₃R-Antagonisten wirken antiemetisch und haben die Verträglichkeit der Zytostatikatherapie deutlich erhöht. SSRI, NSMRI sowie MAOI werden in der Therapie der Depression verwendet. Eine Überdosierung von SSRI oder MAOI bzw. die Kombination der beiden Arzneistoffgruppen kann ein Serotoninsyndrom auslösen. In diesem Kapitel werden auch die Konzepte zur Behandlung der Migräne und des Erbrechens diskutiert. Diese Konzepte zeigen die integrative Rolle von 5-HT bei Erkrankungen auf.

Merksätze

- Beim Karzinoidsyndrom wird vermehrt 5-HT sezerniert; dies kann durch Somatostatinanaloga gehemmt werden.
- 5-HT_{1D}R-Agonisten werden beim akuten Migräneanfall eingesetzt.
- 5-HT_{2A}R-Antagonisten wirken antipsychotisch.
- 5-HT₃R-Antagonisten wirken gut bei akutem Zytostatika-induziertem Erbrechen.
- Bei Depression werden SSRI, NSMRI oder MAOI eingesetzt.
- Das Serotoninsyndrom ist eine lebensgefährliche Komplikation von SSRI- und MAOI-Überdosierung.
- Die Therapiekonzepte bei der Migräne umfassen Hemmung der Wirkungen von CGRP und PGE₂ sowie pathologischer neuronaler Aktivität.
- Die Therapie des Erbrechens richtet sich nach der Pathogenese und umfasst Antagonismus an NK₁R, M_xR, D₂R sowie H₁R.

6.1 (Patho-)Physiologische Grundlagen

5-HT ist ein biogenes Amin, das die Funktion eines Neurotransmitters und lokalen Mediators besitzt. 5-HT reguliert vielfältige Körperfunktionen, was besonders bei Störungen des 5-HT-Stoffwechsels offensichtlich wird. 5-HT entsteht durch Hydroxylierung und Decarboxylierung aus Tryptophan. Über die MAO-A wird 5-HT zur 5-Hydroxyindolessigsäure abgebaut. **ECL (Enterochromaffine-like)-Zellen** im GI-Trakt enthalten 90 % des 5-HT im menschlichen Körper. Durch Zytostatika und Bestrahlung wird die 5-HT-Freisetzung aus ECL-Zellen stimuliert und Erbrechen ausgelöst. Eine maligne Entartung der ECL-Zellen führt zum **Karzinoidsyndrom**, bei dem große Mengen 5-HT, aber auch anderer Mediatoren wie HA, Bradykinin und Substanz P freigesetzt werden. Das Karzinoidsyndrom ist durch Diarrhoe, Erbrechen, PUD, *flush* und BD-Abfall charakterisiert und wird durch erhöhte Ausscheidung von 5-Hydroxyindolessigsäure im Urin nachgewiesen. Die Sekretion von 5-HT und anderer Mediatoren aus Karzinoidzellen kann durch metabolisch stabile Somatostatinanaloga gehemmt werden. Somatostatinrezeptoren koppeln an G_i/G_o-Proteine und hemmen die Mediatorsekretion durch eine Calciumkanalblockade. Dies ist ein Beispiel für ein *targeted therapeutic* (► Kap. 32).

5-HT ist ein Vorläufermolekül für den Neurotransmitter **Melatonin**. Melatonin wird in der Zirbeldrüse produziert. Die Melatoninproduktion unterliegt einem zirkadianen Rhythmus und ist in den Nachtstunden hoch. Daher wird Melatonin auch als „natürliches Schlafmittel“ bezeichnet und zur Therapie von Schlafstörungen bei Jetlag und Schichtarbeit verwendet. Die Wirksamkeit von Melatonin ist jedoch fraglich, u. a. weil es einem starken *first-pass*-Effekt unterliegt (► Kap. 2). Synthetische Agonisten an Melatoninrezeptoren, die zu den GPCR gehören, stellen ein neues Prinzip zur Therapie der Depression dar, aber der Stellenwert dieses Ansatzes ist noch nicht klar. ■ Tab. 6.1 fasst ausgewählte Arzneistoffe, die im serotonergen System angreifen, zusammen.

Tab. 6.1 Übersicht über ausgewählte Arzneistoffe mit Angriff im serotonergen System

Arzneistoff	Wirkmechanismus	Wichtige Wirkungen	Wichtige Indikationen	Wichtige UAW	Weitere Zusammenhänge in Kapitel
Amitriptylin	NSMRI	Antidepressiv, schmerzmodulierend	Depression, chronische neuropathische Schmerzen, Tumorschmerzen, Migränaprophylaxe	UAW durch Antagonismus an α_1 AR, M_x R und H_1 R (daher der Name NSMRI)	4, 5, 10, 28
Ondansetron	5-HT ₃ R-Antagonist	Antiemetisch	Akutes Zytostatika-induziertes Erbrechen	Obstipation, Kopfschmerzen, Wärmegefühl, <i>flush</i> , Störungen der Okulomotorik, TdP, aber insgesamt gute Verträglichkeit; die Gabe von 5-HT ₃ R-Antagonisten hat die Verträglichkeit der Zytostatikatherapie deutlich verbessert	13, 17, 32
Risperidon	Antagonismus an erdlichen Neurotransmitterrezeptoren, u. a. 5-HT _{2A} R	Antipsychotische Wirkungen; Risperidon gehört in die Klasse der atypischen Antipsychotika	Schizophrenie, Koanalgetikum bei chronischen Schmerzen	Im Gegensatz zu den typischen Antipsychotika nur wenig extrapyramidale UAW, dafür aber metabolisches Syndrom	10, 29
Sertralin	SSRI	Antidepressiv	Depression, Angstzustände	Bei Überdosierung oder Kombination mit MAOI Serotoninsyndrom	28
Sumatriptan	5-HT _{1D} R-Agonist	Kontraktion von Meningealarterien	Akuter Migräneanfall	Engengefühl in der Brust, aber nicht mit Angina pectoris zu verwechseln!	
Tranylcypromin	Irreversible Hemmung von MAO-A und MAO-B	Antidepressiv	Depression, die mit NSMRI oder SSRI nicht behandelbar ist	Bei Überdosierung oder Kombination mit SSRI Serotoninsyndrom, Gefahr der NE-Intoxikation bei Gabe indirekter Sympathomimetika	5, 28

6.2 Pharmakologische Modulation von Serotoninrezeptoren

5-HT vermittelt seine Wirkungen über insgesamt 14 Rezeptorsubtypen (5-HT₁₋₇R mit diversen Unterformen). Der therapeutisch wichtige 5-HT₃R gehört in die Klasse der Ligand-gesteuerten Ionenkanäle (► Kap. 1). Alle anderen 5-HT_xR sind GPCR (► Kap. 1). Derzeit sind nur einige der vielen 5-HT_xR klinisch relevant. Der 5-HT_{1D}R ist präsynaptisch lokalisiert und führt über Aktivierung von G_i/G_o-Proteinen zur Hemmung von Calciumkanälen und Aktivierung von Kaliumkanälen. Dadurch wird die Neurotransmitterfreisetzung gehemmt. 5-HT_{1D}R ist in hoher Dichte in Neuronen exprimiert, die den Meningealarterientonus regulieren. Über 5-HT_{1D}R kommt es indirekt zur Arterienkontraktion. 5-HT_{1D}R-Agonisten (Triptane) finden in der Therapie des akuten Migräneanfalls Anwendung (► Abschn. 6.4). **Sumatriptan** und **Naratriptan** sind Prototypen dieser Arzneistoffklasse.

Der 5-HT_{2A}R wird weit verbreitet im ZNS exprimiert und koppelt an G_q-Proteine, worüber die PLC aktiviert wird. Der 5-HT_{2A}R ist wichtig für die korrekte Wahrnehmung unserer Umwelt. Bei Überfunktion, z. B. im Rahmen einer Schizophrenie, kann es zu Halluzinationen kommen (► Kap. 29). 5-HT_{2A}R-Agonisten wie **LSD** wirken halluzinogen. Dadurch kann es zu tödlichen Unfällen kommen, aber es können auch die Kreativität und Assoziationsfähigkeit zunehmen. LSD kann bei Cluster-Kopfschmerz wirken. **Psilocybin**, ein Bestandteil der *magic mushrooms* (z. B. *Psilocybe semilanceata*) könnte in der Therapie von Angstzuständen bei terminalen Tumorkranken sowie in der Therapie der Depression einen Stellenwert erhalten. Dies wird derzeit in klinischen Studien überprüft. Von klinischer Bedeutung sind Arzneistoffe, die 5-HT_{2A}R-antagonistisch wirken. Viele atypische Antipsychotika, darunter **Clozapin** und **Risperidon**, antagonisieren u. a. 5-HT_{2A}R und vermitteln darüber antipsychotische Wirkungen, die in der Therapie der Schizophrenie und bipolaren Störung genutzt werden (► Kap. 29).

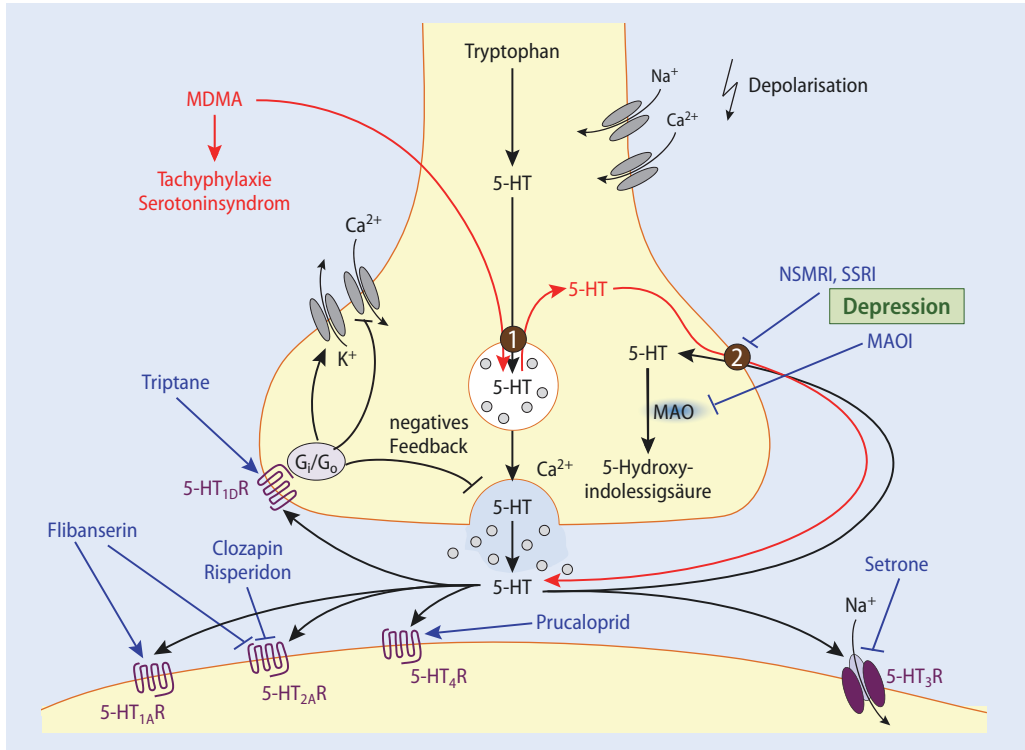
Der 5-HT₃R ist postsynaptisch lokalisiert und ist ein Ligand-gesteuerter Natriumkanal. Er ist vor allem in der Area postrema und am N. vagus lokalisiert; dadurch wird Erbrechen ausgelöst. Dementsprechend sind 5-HT₃R-Antagonisten (Setrone) potente Antiemetika, insbesondere beim frühen durch Zytostatika ausgelösten Erbrechen. Prototyp dieser Klasse ist Ondansetron.

Der 5-HT₄R stimuliert über G_s-Proteine die AC. Er ist vor allem im GI-Trakt lokalisiert und beeinflusst die Darmsekretion und -motilität. Der 5-HT₄R-Agonist **Prucaloprid** ist bei therapieresistenter Obstipation zugelassen (► Kap. 13).

Es gibt auch gemischte 5-HT_xR-Agonisten/Antagonisten. Beispiel ist der 5-HT_{1A}R-Agonist/5-HT_{2A}R-Antagonist **Flibanserin**. Flibanserin führt zu vermehrter Freisetzung von DA und NE in neuronalen Schaltkreisen, die sexuelles Interesse fördern. Flibanserin ist in den USA (bislang jedoch nicht in Deutschland) zur Behandlung der *hypoactive sexual desire disorder* (HSDD) der Frau zugelassen.

6.3 Pharmakologische Modulation der serotonergen Synapse

Die Regulation der serotonergen Synapse (► Abb. 6.1) und der noradrenergen Synapse (► Kap. 5) ist ähnlich. Nach Synthese wird 5-HT über einen vesikulären Transporter in Vesikel verpackt. Eine neuronale Depolarisation führt zur 5-HT-Freisetzung in den synaptischen Spalt. 5-HT aktiviert postsynaptische Rezeptoren, deren Funktion durch Agonisten und Antagonisten beeinflusst werden kann. Präsynaptisch lokalisiert ist der 5-HT_{1D}R, der als Autorezeptor über Hemmung von Calciumkanälen und Aktivierung von Kaliumkanälen die weitere 5-HT-Freisetzung hemmt. Die neuronale Wiederaufnahme von 5-HT ist der geschwindigkeitsbestimmende Faktor von 5-HT-Wirkungen. Im Neuron wird 5-HT über MAO inaktiviert. Bei Depression (► Kap. 28) liegt ein funktionelles 5-HT- (und NE-) Defizit vor. Das



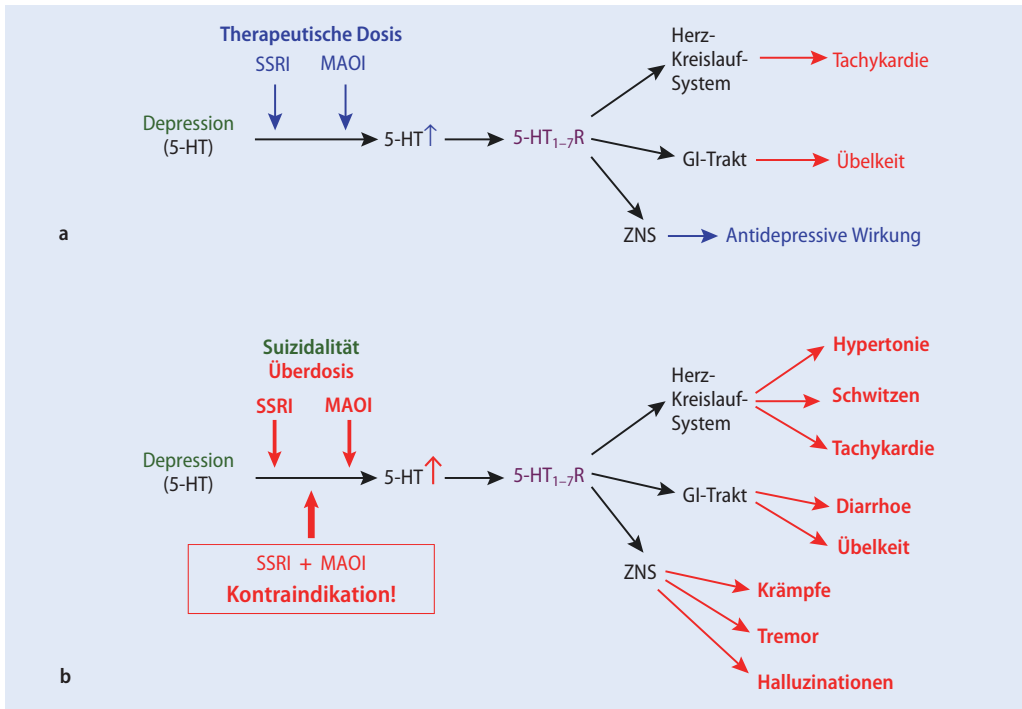
■ **Abb. 6.1** Pharmakologische Eingriffsmöglichkeiten in die serotonerge Synapse. MDMA, Methylendioxyamphetamin (*Ecstasy*). Siehe auch ► Abb. 5.4,

6.2 und 28.2. 1, vesikulärer Transporter; 2, 5-HT-Transporter

5-HT-Defizit lässt sich dadurch korrigieren, dass die 5-HT-Wiederaufnahme durch SSRI oder durch NSMRI gehemmt werden. Ein entscheidender Unterschied zwischen den SSRI und den NSMRI liegt darin, dass die NSMRI etliche GPCR antagonisieren, woraus UAW resultieren (► Kap. 4 und 28). Bei schwerer Depression können MAOI eingesetzt werden. Prototyp ist **Tranlycypromin**, das MAOI irreversibel hemmt.

Einerseits kann die Korrektur eines 5-HT-Defizits bei Depression durch SSRI bzw. MAOI therapeutische Wirkung entfalten (■ Abb. 6.2a), andererseits jedoch ein 5-HT-Überschuss zum **Serotoninsyndrom** führen (■ Abb. 6.2b). Ein großes Problem in der Therapie der Depression besteht darin, dass Antidepressiva häufig zunächst den Antrieb verbessern, aber die Stimmungsaufhellung erst nach Latenz erfolgt

(► Kap. 28). Im Zeitfenster zwischen Antriebssteigerung und Stimmungsaufhellung besteht ein erhöhtes Suizidrisiko. Nimmt ein Patient in suizidaler Absicht viele SSRI-Tabletten, kommt es zu einer 5-HT-Überflutung. Fast jedes Organsystem ist betroffen. Am ZNS kommt es zu Tremor, Krampfanfällen und Halluzinationen, am Herz-Kreislauf-System zu Tachykardie und Hypertonie und am GI-Trakt zu Erbrechen und Diarrhoe. Es gibt leider keinen universellen 5-HT_xR-Antagonisten, den man als Antidot einsetzen könnte. Daher muss das Serotoninsyndrom symptomatisch behandelt werden: Tachykardie und Hypertonie werden mit β_1 AR-Antagonisten behandelt, Krampfanfälle mit Antiepileptika und Erbrechen mit 5-HT₃R-Antagonisten. Das Serotoninsyndrom kann auch nach MAOI-Überdosierung auftreten bzw. bei kombinierter Einnahme von SSRI und



▣ Abb. 6.2a,b Pathogenese und Klinik des Serotoninsyndroms. a Therapeutische Dosierung von SSRI oder MAOI. b Serotoninsyndrom bei Überdosierung

von SSRI oder MAOI bzw. bei Kombination von SSRI + MAOI in therapeutischer Dosierung. Siehe auch

► Abb. 5.5

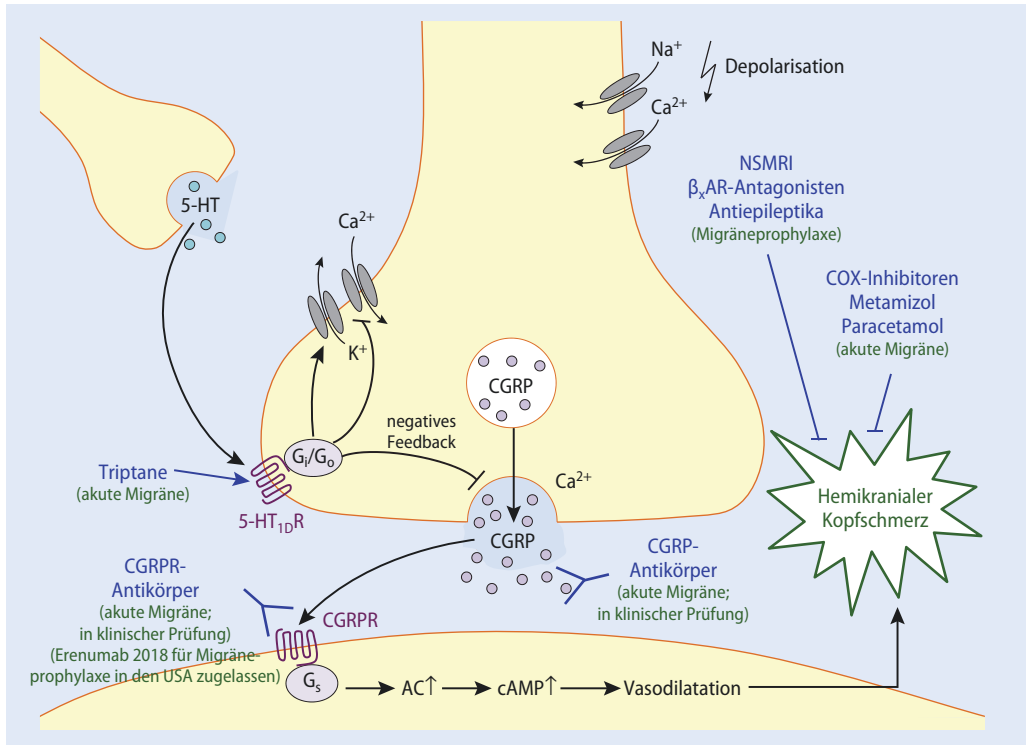
MAOI. Eine Kombination dieser beiden Arzneistoffgruppen ist daher kontraindiziert. Da die Depression eine chronische Erkrankung ist, könnte der Arzt geneigt sein, aus Sparsamkeit dem Patienten Großpackungen mit SSRI bzw. MAOI (N3, Stückzahl 100) zu verschreiben. Aber gerade bei Suizidgefährdung ist es sehr wichtig, Patienten nur Kleinpackungen zu verordnen bzw. Teile von Großpackungen mitzugeben, um das Suizidrisiko gering zu halten. Die kleinteilige Verschreibung hat außerdem den Vorteil, dass der Arzt regelmäßig das Suizidrisiko überprüfen kann.

Als Partydroge zur Stimmungsverbesserung spielt vor allem **Methylendioxyamphetamin** (MDMA, *Ecstasy*) eine Rolle. Es gelangt über den vesikulären Transporter in Vesikel, die 5-HT speichern und führt zu massiver 5-HT-Freisetzung. Dieser Mechanismus einschließlich der Tachyphylaxie ist analog dem Wirkmechanismus der indirekten Sympatho-

mimetika (► Kap. 5). In der Zeit zwischen 5-HT-Speicherentleerung und dem Wiederauffüllen geht es den MDMA-Konsumenten entsprechend schlecht. Die erneute Einnahme von MDMA hat aber keine weitere Wirkung. Es besteht Suchtgefahr.

6.4 Pharmakologische Behandlung der Migräne

Migräne ist durch hemikraniale, pulsierende Kopfschmerzen charakterisiert, die mit Lichtempfindlichkeit, Übelkeit und Erbrechen einhergehen. Oft spüren die Patienten das Anrollen eines Migräneanfalls (Aura). Die Pathophysiologie der Migräne wird bislang nur unvollständig verstanden, aber in den letzten Jahren haben sich 5-HT und CGRP als zentrale Neurotransmitter für die Auslösung der Migräne herauskristallisiert (▣ Abb. 6.3). Durch patho-



■ Abb. 6.3 Pharmakologische Modulation glatter Muskelzellen in den Meningealarterien durch 5-HT und CGRP: Pharmakotherapie der Migräne

logische Aktivität wird an den Synapsen zwischen Neuronen und glatten Muskelzellen der Meningealarterien vermehrt CGRP freigesetzt. CGRP bindet an CGRP-R auf den glatten Muskelzellen. CGRP-R ist G_s-gekoppelt. Dadurch kommt es zu AC-Aktivierung mit nachfolgendem cAMP-Anstieg und Vasodilatation. In der Folge werden vermehrt Schmerzrezeptoren im Bereich der erweiterten Meningealgefäße stimuliert. CGRP-freisetzende Neurone bilden Synapsen mit 5-HT-freisetzenden Neuronen und tragen präsynaptische 5-HT_{1D}R, die als Heterorezeptoren über eine verminderte Aktivierung von Calciumkanälen und verstärkte Aktivierung von Kaliumkanälen die CGRP-Freisetzung hemmen und damit die Vasodilatation und den Schmerz aufheben. Dadurch, dass die 5-HT_{1D}R-Expression in den Meningealgefäßen hoch ist, haben 5-HT_{1D}R-Agonisten auch eine selektive Wirkung, d. h. die Vasokonstriktion in anderen Gefäßbereichen ist

gering. Am häufigsten ist Engegefühl im Brustbereich, das jedoch nicht mit Angina pectoris verwechselt werden darf (► Kap. 16). Die Sicherheit von 5-HT_{1D}R-Agonisten wird auch dadurch reflektiert, dass bestimmte Zubereitungen nicht mehr verschreibungspflichtig sind. Das ebenfalls vasokonstriktorisch wirkende Ergotalkaloid **Ergotamin** ist wegen gravierender UAW (z. B. Gangrän) obsolet, aber noch immer in Handel.

Die derzeitige Entwicklung von Arzneistoffen bei der Migräne fokussiert sich darauf, CGRP durch Antikörper zu neutralisieren oder die CGRP-R-Funktion durch CGRP-R-Antikörper zu blockieren. Allerdings handelt es sich bei diesen Neuentwicklungen um *biologicals*, die erfahrungsgemäß einen sehr hohen Preis haben. Es bleibt abzuwarten, ob diese konzeptionell interessanten Neuentwicklungen gegenüber den 5-HT_{1D}R-Agonisten einen therapeutischen Vorteil haben werden.

Migräneattacken können nicht nur mit 5-HT_{1D}R-Agonisten kuptiert werden, sondern auch mit COX-Inhibitoren wie **Ibuprofen** (► Kap. 10). Da bei Migräne häufig auch eine verringerte GI-Motilität mit Übelkeit und Erbrechen vorliegt, empfiehlt es sich, zunächst das Prokinetikum **MCP**, einen D₂R-Antagonisten (► Kap. 8), einzunehmen und 20–30 Minuten danach Ibuprofen. Die Wirksamkeit von 5-HT_{1D}R-Agonisten im Vergleich zu Ibuprofen + MCP ist individuell unterschiedlich und muss bei jedem Patienten herausgefunden werden. Auch **Paracetamol** und **Metamizol** (► Kap. 10) können bei Migräneattacken wirken. Wichtig in der Migränetherapie ist es auch, Auslöser von Attacken zu erkennen und so weit wie möglich zu vermeiden. Zu diesen Triggern gehören bestimmte Weinsorten, Schokolade und Nikotin. Auch Stresssituationen, Menstruation und Föhnwetterlagen können Migräne auslösen.

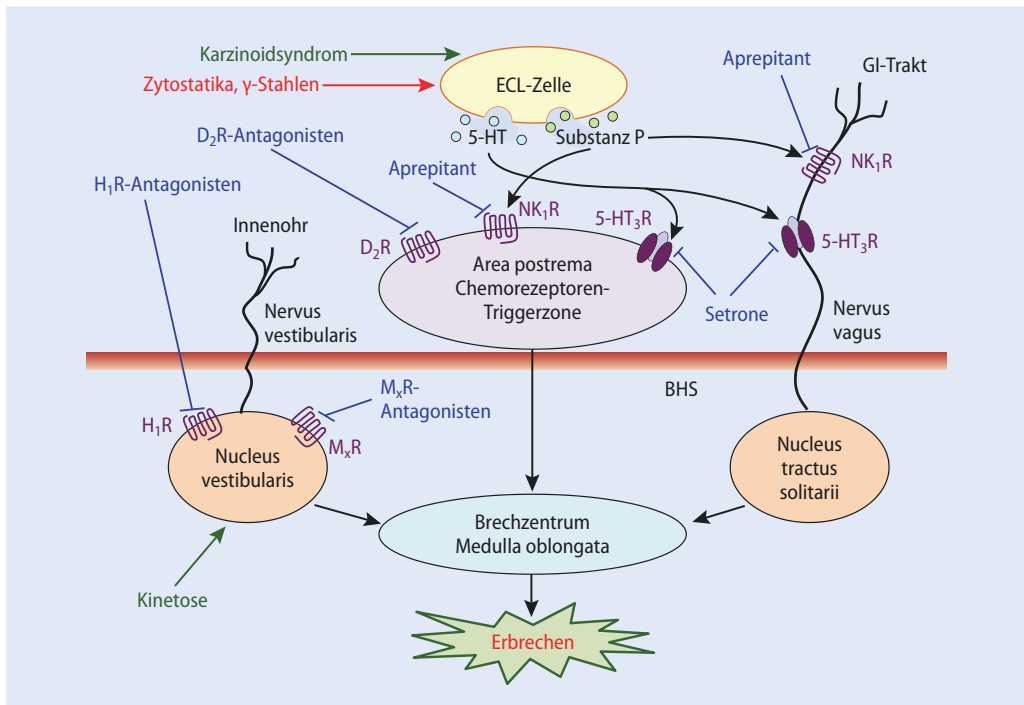
Bei sehr häufigen Migräneattacken kann eine Migräneprophylaxe erwogen werden.

Zum Einsatz kommen NSMRI (► Kap. 28), Antiepileptika (► Kap. 25) und β_x AR-Antagonisten (► Kap. 5). Man vermutet, dass pathologische Neuronenentladungen im Bereich des N. trigeminus unterdrückt werden.

➤ **Die Migräneprophylaxe ist aber nicht sehr wirksam und reflektiert unser derzeit noch mangelhaftes Wissen über die Migränepathophysiologie.**

6.5 Pharmakologische Behandlung des Erbrechens

Der Brechreflex dient der Elimination toxischer Substanzen. Wegen seiner vitalen Bedeutung ist er durch verschiedene Mechanismen abgesichert. Das serotonerge System spielt dabei eine zentrale Rolle (■ Abb. 6.4). Der N. vagus und die CTZ in der Area postrema (außerhalb der BHS) exprimieren den 5-HT₃R, der durch aus ECL-Zellen freigesetztes 5-HT akti-



■ Abb. 6.4 Pathophysiologie und Pharmakotherapie des Erbrechens

viert wird. ECL-Zellen setzen insbesondere nach Zytostatikagabe und bei Bestrahlung 5-HT frei. Die stimulatorischen Wirkungen von 5-HT auf die Area postrema und den N. vagus werden im Brechzentrum integriert, wo der Brechreflex ausgelöst wird. Auch Impulse aus dem Gleichgewichtsorgan werden über den Nucleus vestibularis im Brechzentrum verarbeitet. Der Nucleus vestibularis exprimiert den H_1R sowie den M_xR . Außer dem $5-HT_3R$ exprimieren die CTZ und der N. vagus auch Rezeptoren für das Neurokinin Substanz P (NK_1R), das ebenfalls Brechreiz induziert. Die CTZ exprimiert ferner den D_2R . Prinzipiell wirkt eine Antagonisierung aller genannten Rezeptoren antiemetisch, wobei es klinisch relevante Unterschiede gibt, bei welcher Form des Erbrechens welcher Antagonist besonders wirksam ist. Ein frühes Zytostatika-induziertes Erbrechen wird sehr gut durch $5-HT_3R$ -Antagonisten unterdrückt, verzögertes Zytostatika-induziertes Erbrechen durch NK_1R -Antagonisten. Prototyp dieser Arzneistoffklasse ist **Aprepitant**. Durch Kombination von $5-HT_3R$ -Antagonisten mit NK_1R -Antagonisten lässt sich das durch Zytostatika induzierte Erbrechen bei den allermeisten Patienten gut kontrollieren (► Kap. 32). Dies stellt einen wesentlichen Fortschritt in der Tumorthherapie dar, da früher das Erbrechen, auch mit den damit verbundenen Flüssigkeits- und Elektrolytverlusten, ein limitierender Faktor in der Therapie war. Heutzutage können dank der modernen Antiemetikatherapie viele Patienten mit Tumorerkrankungen ambulant behandelt werden. Dies ist ein Beispiel dafür, wie eine symptomatische Therapie zu einem erheblichen Gewinn an Lebensqualität führen kann.

Erbrechen, das durch virale GI-Infekte ausgelöst wird, lässt sich gut durch D_2R -Antagonisten wie **MCP** oder **Domperidon** kontrollieren (► Kap. 8). Bei Schwangerschaftserbrechen sind H_1R -Antagonisten der 1. Generation wirksam und sicher (► Kap. 7). Bei Kinetose wird der M_xR -Antagonist Scopolamin mit Erfolg eingesetzt (► Kap. 5), H_1R -Antagonisten der 1. Generation stellen eine Alternative dar.

Fallbeispiel

Ein 30-jähriger Mann, der in Oberbayern lebt, leidet unter Migräneattacken, die durch starke Föhnwetterlagen ausgelöst werden. Durchschnittlich hat der Patient 5–8 Migräneattacken pro Jahr.

Übungsfragen (zum Fallbeispiel)

1. Welche Arzneistoffe sind gut geeignet, um die Migräneattacken rasch zu kupieren?
2. Welche Arzneistoffe kommen für die Therapie nicht infrage?

Lösungen ► Kap. 38



Histaminerges System

- 7.1 (Patho-)Physiologische Grundlagen und Histaminrezeptoren – 84
- 7.2 H₁R-Antagonisten – 86
- 7.3 Pharmakologische Modulation der Protonensekretion im Magen – 87
- 7.4 Pharmakologische Modulation der Mastzelle – 88

HA (Histamin) ist ein Neurotransmitter und lokaler Mediator, das seine Wirkungen über $H_{1-4}R$ vermittelt. HA wird aus Mastzellen freigesetzt und löst über den H_1R Ödeme, Urtikaria, Erytheme und Juckreiz aus. Die Mastzelldegranulation wird effektiv über den β_2AR gehemmt. An Parietalzellen aktiviert der H_2R die Protonensekretion. Der H_2R hat eine hemmende Wirkung auf myeloische Zellen. Im ZNS wird über den H_1R und den H_3R der Wachheitszustand reguliert. Der H_4R vermittelt Juckreiz und die Aktivierung eosinophiler Granulozyten. ZNS-gängige H_1R -Antagonisten der 1. Generation werden als Hypnotika, in der Prämedikation, bei schweren Typ-I-Allergien und starkem Juckreiz, Kinetosen sowie Schwangerschaftserbrechen eingesetzt. Wichtigste UAW ist die Sedation. H_1R -Antagonisten der 2. Generation sind weniger ZNS-gängig und werden gegen Urtikaria, Konjunktivitis und Rhinitis bei Typ-I-Allergien eingesetzt. H_2R -Antagonisten finden in der Therapie von GERD sowie PUD (*peptic ulcer disease*) Anwendung, sind jedoch weitgehend von PPI abgelöst worden. HA wird bei akuter myeloischer Leukämie als Immunmodulator eingesetzt, H_3R -Antagonisten bei Narkolepsie.

Merksätze

- Verborbener Fisch, Wein und Käse können eine HA-Vergiftung auslösen. Die Therapie erfolgt mit H_1R - und H_2R -Antagonisten.
- An der Parietalzelle vermittelt der H_2R eine Protonensekretion. PGE_2 besitzt protektive Wirkungen am Magen, während COX-Inhibitoren und GC ulzerogen wirken.
- Mastzellen setzen nach immunologischer Stimulation (Typ-I-Allergie) und nicht-immunologischer Stimulation (CAD) HA und andere Mediatoren frei.
- Über β_2AR -Aktivierung wird die Mediatorfreisetzung aus Mastzellen gehemmt. Dies wird beim anaphylaktischen Schock (EPI) und Asthma (β_2AR -Agonisten) genutzt.
- H_1R -Antagonisten der 1. Generation werden als Hypnotika, in der Prämedikation, bei schweren Typ-I-Allergien und starkem

Juckreiz, Kinetosen sowie Schwangerschaftserbrechen eingesetzt.

- H_1R -Antagonisten der 1. Generation wirken sedierend und schränken insbesondere in Kombination mit Alkohol die Verkehrstüchtigkeit ein.
- Bei Intoxikation induzieren H_1R -Antagonisten der 1. Generation ein antimuskarines Syndrom.
- H_1R -Antagonisten der 2. Generation wirken weniger sedierend als H_1R -Antagonisten der 1. Generation und werden bei Urtikaria, Rhinitis und Konjunktivitis im Rahmen von Typ-I-Allergien eingesetzt.
- H_1R -Antagonisten sind bei Asthma wirkungslos.
- PPI hemmen die Protonensekretion effektiver als H_2R -Antagonisten.

7.1 (Patho-)Physiologische Grundlagen und Histaminrezeptoren

HA ist ein biogenes Amin, das die Funktion eines Neurotransmitters und lokalen Mediators besitzt. HA entsteht durch Histidindecarboxylierung und HA wird durch Oxidasen und die N-Methyltransferase inaktiviert. Hohe HA-Konzentrationen findet man in Mastzellen, aus denen es unter bestimmten Bedingungen freigesetzt wird und pathophysiologisch wichtige Wirkungen auslöst (► Abschn. 7.4). Auch basophile Granulozyten setzen HA frei. Ferner wird HA in den ECL-Zellen des GI-Traktes gespeichert. Bei maligner Entartung der ECL-Zellen (Karzinoid, ► Kap. 6) kommt es u. a. zu den Symptomen einer systemischen HA-Vergiftung.

HA hat wichtige homöostatische Funktionen. ■ Tab. 7.1 fasst ausgewählte Arzneistoffe zusammen, die im histaminergen System eingreifen. HA vermittelt seine Wirkungen über GPCR, die in vier Subtypen ($H_{1-4}R$) unterteilt werden. Der H_1R koppelt an G_q -Proteine und aktiviert die PLC. Im ZNS vermittelt der H_1R gesteigerte Aufmerksamkeit und hemmt den Appetit. In Endothelzellen stimuliert der H_1R die NO-Produktion (► Kap. 9). Als Folge der

Tab. 7.1 Übersicht über ausgewählte Arzneistoffe mit Angriff im histaminergen System					
Arzneistoff	Wirkmechanismus	Wichtige Wirkungen	Wichtige Indikationen	Wichtige UAW	Weitere Zusammenhänge in Kapitel
Cromoglicinsäure	Stabilisation der Plasmamembran	Hemmung der Sekretion von HA und anderen Mediatoren aus Mastzellen	Prävention von Typ-I-Allergien (Konjunktivitis, Rhinitis und Asthma)	Lokale Irritationen im Gewebe, Symptome, die der einer Typ-I-Allergie ähneln können; Prophylaxe ist nicht sehr praktikabel	14
Diphenhydramin	H ₁ R-Antagonist der 1. Generation	Sedation, Juckreizlinderung, antiallergische Wirkungen	Typ-I-Allergien, Juckreiz bei Neurodermitis, Sonnenbrand und Insektenstichen, Prämedikation vor Narkosen, Schlafstörungen, Kinetose, Schwangerschaftserbrechen	Sedation, insbesondere in Kombination mit Alkohol, antimuskarinerges Syndrom bei Überdosierung (keine Rezeptpflicht), Appetitsteigerung bei Dauertherapie	4, 6
EPI	Endogener α_1 AR- und β_x AR-Agonist	Aktivierung des β_2 AR in Mastzellen hemmt akut Sekretion von HA und anderer Mediatoren	Anaphylaktischer Schock, lebensrettend! Hierbei werden auch die vasodilatatorischen und pruritogenen Wirkungen von HA funktionell antagonisiert	Tachykardien, Arrhythmien (β_1 AR-Agonismus)	3, 5
Fexofenadin	H ₁ R-Antagonist der 2. Generation	Juckreizlinderung, antiallergische Wirkungen	Typ-I-Allergien (Urtikaria, Konjunktivitis, Rhinitis, nicht Asthma)	Weniger Sedation als H ₁ R-Antagonisten der 1. Generation	
HA	Endogener H ₁ R-Agonist	Hemmung der ROS-Produktion in Leukämiezellen (H ₂ R-vermittelt)	Akute myeloische Leukämie (FAB-Formen M4, M5)	Da HA nicht selektiv am H ₂ R der Leukämiezellen wirkt, kommt es zu systemischen HA-Wirkungen	32
Ranitidin	H ₂ R-Antagonist	Hemmung der H ₂ R-vermittelten Protonensekretion in der Parietalzelle	PUD, GERD (Selbstmedikation)	Gefahr der zu späten Diagnostizierung von GERD und PUD durch Selbsttherapie (keine Rezeptpflicht)	13
Pantoprazol	Irreversibler Inhibitor der PP (H ⁺ /K ⁺ -ATPase)	Vollständige Hemmung der Protonensekretion in den Parietalzellen	GERD, PUD	Langfristige PP-Hemmung sollte wegen diverser Resorptionsstörungen vermieden werden	13, 20
Pitolisant	H ₃ R-Antagonist	Blockade der inhibitorischen Wirkungen des präsynaptischen H ₃ R im ZNS	Narkolepsie, Schlafapnoe	Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit, Übelkeit	
Salbutamol	partieller β_2 AR-Agonist	Siehe EPI	Akuter Asthma-Anfall	Tachykardie (β_1 AR-Aktivierung)	1, 5, 14

dadurch entstehenden Vasodilatation kommt es zu Ödemen, Urtikaria und Erythemen. Außerdem vermittelt der H_1R Juckreiz. Dabei spielen periphere und zentralnervöse Mechanismen eine Rolle.

Der H_2R koppelt an G_s -Proteine und aktiviert die AC. Er stimuliert die Protonensekretion in Parietalzellen (► Abschn. 7.3) und hat hemmende Funktionen auf Zellen des Immunsystems. HA wird in der Therapie der akuten myeloischen Leukämie angewendet. Es hemmt über den H_2R die ROS-Produktion in Leukämiezellen und verhindert somit die Zerstörung von Immunzellen in der Umgebung der Tumorzellen. Dadurch können Immunzellen Tumorzellen effektiver bekämpfen. Da HA nicht spezifisch für H_2R auf Leukämiezellen ist, können systemische HA-Effekte als UAW auftreten.

Der H_3R ist präsynaptisch im ZNS lokalisiert. Er koppelt wie der α_2AR und MOR (► Kap. 5 und 10) an G_i/G_o -Proteine. Dadurch kommt es zur Hemmung von Calciumkanälen und Aktivierung von Kaliumkanälen. Als Folge dieses Mechanismus hemmt der H_3R die Freisetzung verschiedener Neurotransmitter, u. a. von HA, und moduliert Essverhalten und Aufmerksamkeit. Der H_3R -Antagonismus von **Pitolisant** wird in der Therapie der Narkolepsie und Schlafapnoe ausgenutzt.

Der H_4R ist in Zellen des Immunsystems, insbesondere eosinophilen Granulozyten, exprimiert und koppelt an G_i -Proteine. Dadurch wird die PLC ($G_{\beta\gamma}$ -vermittelt) aktiviert und die AC gehemmt. Der H_4R hat proinflammatorische Wirkungen beim Asthma und vermittelt Juckreiz. Mögliche Indikationen für H_4R -Antagonisten sind Asthma und Neurodermitis.

In Nahrungsmitteln kann Histidin durch Decarboxylasen zu HA umgewandelt werden. Thunfisch, Makrelen und Sardinen enthalten viel Histidin.

► **Bei Unterbrechung der Kühlkette kann es zur Aktivierung von Decarboxylasen im Fisch und zu massiver HA-Anreicherung mit Symptomen einer HA-Intoxikation kommen!**

Diese äußert sich in Kopfschmerzen, BD-Abfall und reflektorischer Tachykardie, Durchfall, Übelkeit und Erbrechen. Meist ist das Krankheitsbild einer Fischvergiftung selbstlimitierend und wird durch H_1R - und H_2R -Antagonisten sowie Flüssigkeitssubstitution behandelt.

► **Warnzeichen einer Fischvergiftung ist ein metallischer Geschmack.**

HA kann auch durch Fermentierung aus Histidin entstehen. Beim Genuss von stark fermentiertem Käse und Wein können ebenfalls Symptome einer HA-Intoxikation (meist milderer Art) auftreten.

7.2 H_1R -Antagonisten

Die derzeit am häufigsten angewendete Arzneistoffgruppe im histaminergen System sind H_1R -Antagonisten. Sie werden in H_1R -Antagonisten der 1. Generation (prototypische Vertreter sind **Diphenhydramin**, **Clemastin** und **Dimetinden**) und H_1R -Antagonisten der 2. Generation (prototypische Vertreter sind **Cetirizin**, **Fexofenadin** sowie **Loratadin**) unterteilt.

► **H_1R -Antagonisten der 1. Generation sind lipophiler als die Vertreter der 2. Generation und durchdringen daher die BHS besser. Deshalb zeigen H_1R -Antagonisten der 1. Generation stärkere ZNS-Wirkungen.**

Aber auch H_1R -Antagonisten der 2. Generation können insbesondere in höherer Dosierung und in Kombination mit Alkohol ZNS-Funktionen beeinträchtigen. H_1R -Antagonisten wirken juckreizlindernd, antiödematös und antierythematös. H_1R -Antagonisten der 1. Generation wirken darüber hinaus auch sedierend.

Aus diesen Wirkungen lassen sich Indikationen ableiten. Vertreter der 1. Generation werden eingesetzt, wenn eine Sedation erwünscht ist, also bei Einschlaf- und Durchschlafstörungen sowie in der Prämedikation vor Narkosen. Bei großflächigem Juckreiz, z. B. bei Neurodermitis und nach Sonnenbrand, können H_1R -

Antagonisten der 1. Generation durch einen peripheren und zentralen Angriff gut wirken, allerdings immer um den Preis einer Einschränkung der intellektuellen Leistungsfähigkeit. Bei der Prämedikation wird auch der M_xR -Antagonismus ausgenutzt, der zu einer verminderten Sekretion im Mund sowie den Atemwegen führt (► Kap. 5). Auch bei Kinetose und Schwangerschaftserbrechen sind H_1R -Antagonisten der 1. Generation wirksam. Sie werden häufig systemisch beim anaphylaktischen Schock eingesetzt (► Kap. 3), allerdings hemmen diese Arzneistoffe nicht die Wirkung von anderen Mediatoren als HA.

➤ **H_1R -Antagonisten wirken beim anaphylaktischen Schock nur unterstützend, aber nicht lebensrettend!**

Deshalb ist **EPI** Arzneistoff der Wahl beim anaphylaktischen Schock. H_1R -Antagonisten der 1. Generation können auch lokal in Form von Gelen auf die Haut aufgetragen werden, um Erytheme, Urtikaria und Juckreiz nach Insektentischen zu lindern.

Hauptanwendungsgebiet von H_1R -Antagonisten der 2. Generation sind Typ-I-Allergien. Diese Arzneistoffe können entweder lokal oder systemisch gegeben werden. Insbesondere bei Urtikaria und großflächigem Juckreiz an der Haut empfiehlt sich die systemische Gabe. Bei Rhinitis und Konjunktivitis können sie lokal appliziert werden. Der Wirkeintritt bei lokaler Gabe ist rasch. H_1R -Antagonisten haben keine Wirkung beim Asthma.

Wichtigste UAW ist die Sedation, es sei denn, diese ist erwünscht. Sie ist besonders ausgeprägt bei H_1R -Antagonisten der 1. Generation und kann die Verkehrstauglichkeit deutlich einschränken, insbesondere bei gleichzeitigem Alkoholkonsum. Das Problem hierbei ist, dass etliche H_1R -Antagonisten der 1. Generation nicht verschreibungspflichtig sind. Damit kommt dem Apotheker große Verantwortung zu, die Abgabe und Einnahme dieser Arzneistoffe zu kontrollieren. Durch die Nicht-Verschreibungspflicht vieler H_1R -Antagonisten der 1. Generation kommt es auch immer wieder zu Intoxikationen. Diese äußern sich in einer star-

ken Sedation oder paradoxen Erregung und dem antimuskarinergerm Syndrom, das Folge von M_xR -Antagonismus ist (► Kap. 4 und 5).

H_1R -Antagonisten der 2. Generation sind bei sachgerechter Anwendung gut verträglich, weshalb sie auch zu den weltweit am häufigsten angewendeten Arzneistoffen gehören. Zu beachten ist, dass auch sie bei systemischer Gabe sedierend wirken können. In dieser Situation kommen Dosiserniedrigung, Umstellung auf einen anderen Arzneistoff derselben Klasse oder lokale anstelle systemischer Applikation infrage. Die Anwendung von **Terfenadin**, dem Prodrug von Fexofenadin, kann lebensbedrohliche Herzrhythmusstörungen vom TdP-Typ auslösen (► Kap. 17).

7.3 Pharmakologische Modulation der Protonensekretion im Magen

■ Abb. 7.1 zeigt die Regulation der Protonensekretion im Magen. In Parietalzellen vermittelt der H_2R über den G_s -AC-Weg die PP-Aktivierung. H_2R -Antagonisten stellten die erste effektive pharmakologische Behandlungsmöglichkeit für PUD und GERD dar und führten zum Ersatz von Magenteilresektionen oder Vagotomien. Allerdings lässt sich mit H_2R -Antagonisten die Protonensekretion nicht vollständig hemmen, da es noch weitere Signalwege gibt: M_xR vermitteln über den G_q -PLC-Weg ebenso eine Protonensekretion wie der CCK_2R , der durch Gastrin und Cholezystokinin aktiviert wird. Prinzipiell könnte die Protonensekretion auch partiell über M_xR -Antagonisten und CCK_2R -Antagonisten blockiert werden, aber das spielt klinisch keine Rolle.

➤ **Die effektivste Möglichkeit zur Hemmung der Protonensekretion besteht darin, die PP mit irreversibel wirkenden Arzneistoffen, den PPI, zu blockieren.**

Prototypischer PPI ist **Pantoprazol** (► Kap. 13).

Basierend auf der Tatsache, dass H_2R -Antagonisten die Protonensekretion nur partiell hemmen und PPI viel effektiver sind, hat die

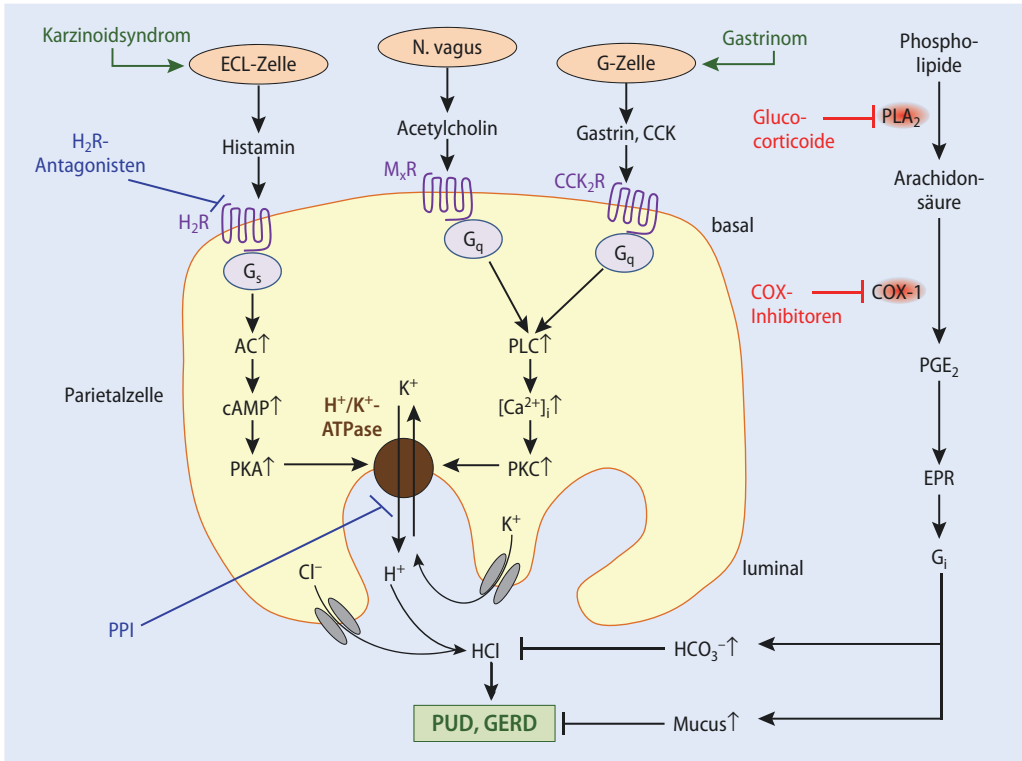


Abb. 7.1 Pharmakologische Modulation der Protonensekretion im Magen. Siehe auch Abb. 13.1. und 13.2

Bedeutung der H_2R -Antagonisten stark abgenommen. Etliche Zubereitungen sind inzwischen nicht mehr verschreibungspflichtig und werden vor allem in der Selbstmedikation von GERD und PUD angewendet.

➤ **Darin liegt eine gewisse Gefahr, da die exakte endoskopische Diagnose der zugrunde liegenden pathologischen Prozesse verzögert werden kann. Deshalb spielt die Beratungstätigkeit des Apothekers in der Selbstmedikation mit H_2R -Antagonisten eine wichtige Rolle.**

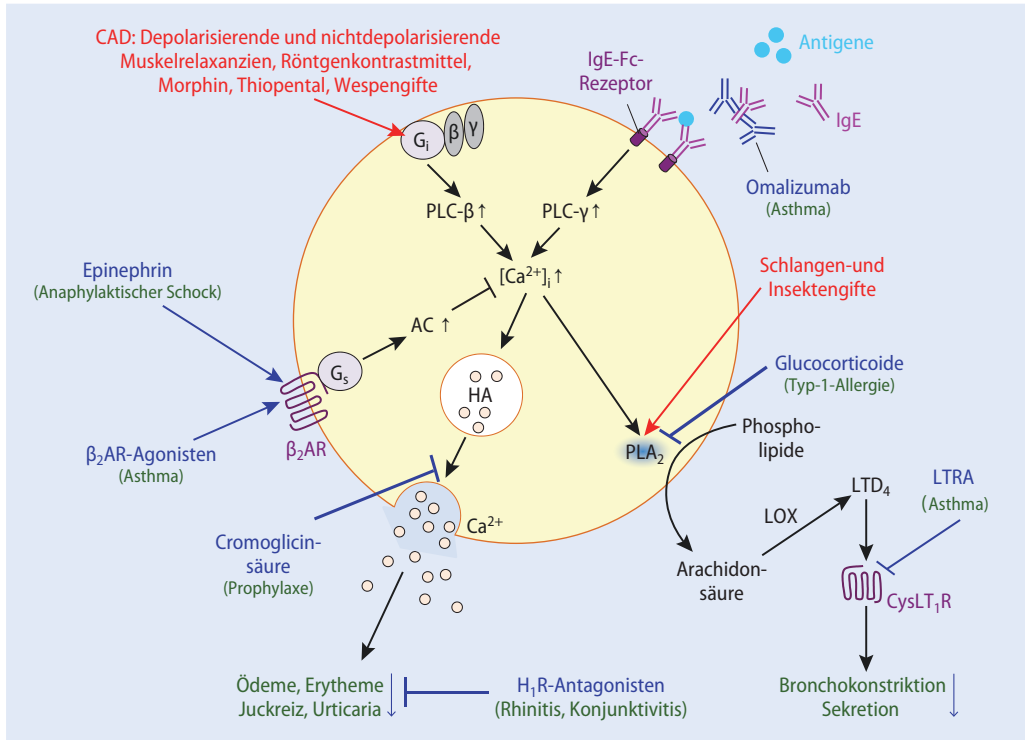
Der am häufigsten angewendete H_2R -Antagonist ist **Ranitidin**. Es hemmt in einer Einzeldosis von 150 mg die Protonensekretion zu ca. 70 %. **Famotidin** hat die gleiche maximale Wirkstärke, ist aber potenter als Ranitidin (Einzeldosis von 20 mg, ▶ Kap. 1).

Von großer homöostatischer Bedeutung im Magen ist PGE_2 . Es aktiviert über spezifische

GPCR G_i -Proteine und einen Signalweg, der zur Stimulation der Mukus- und Bicarbonatsekretion führt und somit der Entstehung von PUD entgegenwirkt. PGE_2 wirkt also magenprotektiv. Wird nun COX-1 durch COX-Inhibitoren gehemmt, so entfällt die protektive Wirkung von PGE_2 am Magen und es kann zu PUD kommen. Auch PLA_2 -Hemmung durch GC, die zu verminderter AA-Freisetzung führt, kann ulzerogen wirken. Zur Verhinderung einer PUD, die insbesondere bei Dauertherapie mit COX-Inhibitoren und GC auftritt, können H_2R -Antagonisten oder PPI eingesetzt werden.

7.4 Pharmakologische Modulation der Mastzelle

Abb. 7.2 zeigt die pharmakologische Modulation der Mastzelle. Mastzellen spielen in der Pathophysiologie der Typ-I-Allergie eine ent-



■ **Abb. 7.2** Pharmakologische Modulation der Mastzelle. Siehe auch Abb. 3.1

scheidende Rolle (► Kap. 3). Sie setzen nach Stimulation HA und andere Entzündungsmediatoren, insbesondere LTD₄, frei. Mastzellen exprimieren Rezeptoren für den Fc-Anteil von IgE. Der IgE-Fc-Rezeptor bindet IgE-Antigen-Komplexe, wobei Gräserpollen oder Nahrungsbestandteile als Allergene wirken können, und aktiviert die PLC-γ mit nachfolgendem Anstieg der intrazellulären Calciumkonzentration. Calcium vermittelt die Fusion von HA-enhaltenden Granula mit der Zellmembran. Freigesetztes HA induziert die typischen Symptome von Typ-I-Allergien (Ödem, Erythem, Urtikaria, Juckreiz). Calcium vermittelt weiterhin die Aktivierung der PLA₂, die aus Phospholipiden AA freisetzt. AA wird über LOX zu LTD₄ umgesetzt, das Bronchokonstriktion auslöst. Viele Schlangen- und Insektengifte enthalten PLA₂. HA kann auch nicht-immunologisch aus Mastzellen freigesetzt werden. CAD, also Arzneistoffe, die sowohl hydrophobe als auch positiv geladene

Partialstrukturen besitzen, können ohne GP-CR-Involvement direkt G_i-Proteine aktivieren und über G_{βγ}-Komplexe die PLC-β mit nachfolgendem Calciumanstieg und HA-Freisetzung stimulieren. Zu CAD gehören der MOR-Agonist **Morphin**, depolarisierende und nichtdepolarisierende Muskelrelaxanzien (► Kap. 5), Röntgenkontrastmittel (► Kap. 12), die Injektionsnarkotika **Propofol** und **Thiopental** (► Kap. 27) und der Lösungsvermittler **Cremophor-EL** (► Kap. 32). Diese Arzneistoffe können bei i.v.-Gabe die Symptome einer Typ-I-Allergie auslösen (► Kap. 3). Wespengifte wie **Mastoparan** aktivieren ebenfalls G_i-Proteine direkt.

Diese proinflammatorischen Signalwege können über den β₂AR gehemmt werden. Der β₂AR antagonisiert funktionell über den G_s-AC-Weg die stimulatorischen Wirkungen von Calcium. Diese antiinflammatorische Wirkung des β₂AR wird klinisch genutzt: Beim anaphylaktischen Schock wird der β₂AR mit **EPI** akti-

viert, da in dieser Situation auch die über den α_1 AR vermittelte Vasokonstriktion bedeutsam ist (► Kap. 3). Beim Asthma werden β_2 AR-Agonisten (**SABA** und **LABA**) eingesetzt (► Kap. 14). H_1 R-Antagonisten mitigieren Urtikaria, Ödeme, Erytheme und Juckreiz, wobei die juckreizlindernde Wirkung wegen der zusätzlichen Rolle des H_4 R nur mäßig ist. Die Wirkungen von LTD₄ können durch **LTRA** (Lukaste) gehemmt werden. GC hemmen PLA₂. Eine weitere, allerdings sehr teure und damit nur bei ausgewählten Patienten anwendbare Strategie, Asthma-Symptome zu lindern, besteht darin, IgE-Inhibitoren (**Omalizumab**) zu applizieren. Außerdem kann versucht werden, durch Desensibilisierung (Gabe von Antigenen über einen langen Zeitraum in ansteigender Dosis) die IgE-Synthese zugunsten einer IgG-Synthese zu verschieben. IgG aktiviert im Gegensatz zu IgE nicht Mastzellen. **Cromoglicinsäure** hemmt über eine Membranstabilisation die HA-Freisetzung, zeigt allerdings im Gegensatz zu EPI, β_2 AR-Agonisten und H_1 R-Antagonisten keine akute Wirkung, sondern muss prophylaktisch gegeben werden. Daher ist die Compliance häufig ein Problem. **Ketotifen** stabilisiert Mastzellen und antagonisiert zusätzlich den H_1 R.

Fallbeispiel

Eine 23-jährige Medizinstudentin leidet unter einer Typ-I-Allergie gegen verschiedene Gräserpollen. Die Allergie manifestiert sich in einer stark juckenden Konjunktivitis und Rhinitis. Die Studentin kommt in Ihre Hausarztpraxis und erbittet eine rasch wirksame Arzneitherapie, die nicht ihr Lernen für die Pharmakologieklausur erschweren sollte.

Übungsfragen (zum Fallbeispiel)

1. Welche Arzneistoffe sind gut geeignet, um die Symptome der Studentin rasch zu lindern?
2. Welche Arzneistoffe sollten in jedem Falle vermieden werden?

Lösungen ► Kap. 38



Dopaminerges System

- 8.1 (Patho-)Physiologische Grundlagen und pharmakologische Eingriffsmöglichkeiten in das dopaminerge System – 92
- 8.2 Pathophysiologie und Pharmakotherapie des M. Parkinson – 96
- 8.3 Pathophysiologie und Pharmakotherapie des Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätssyndroms – 99

DA (Dopamin) ist ein Neurotransmitter, der eine Vielzahl von Körperfunktionen in der Peripherie und im ZNS reguliert. DA vermittelt seine Wirkungen über $D_{1-5}R$ und wird als Arzneistoff in der Intensivmedizin zur Steigerung der Nierendurchblutung, Herzfunktion und Vasokonstriktion eingesetzt. Bei M. Parkinson liegt ein Funktionsverlust dopaminerger nigrostriataler Neurone mit einem Überwiegen cholinergischer Neurone vor. Dies führt zu Rigor, Tremor und Akinese. Durch Stimulation des dopaminergen Systems mit dem Prodrug Levodopa, das zu DA umgewandelt wird, sowie dem peripher wirksamen Dopadecarboxylase-inhibitor Carbidopa, D_xR -Agonisten, Inhibitoren der MAO-B sowie COMT und M_xR -Antagonisten können die Symptome des M. Parkinson gelindert werden. Halluzinationen, Verwirrung, Spielsucht, Sexsucht und Kaufrausch sind wichtige UAW dopaminerger Arzneistoffe. Peripher wirkende D_2R -Antagonisten werden als Antiemetika eingesetzt. Der im ZNS wirkende D_2R -Antagonist Haloperidol ist ein typisches Antipsychotikum, der D_4R -Antagonist Clozapin ein atypisches Antipsychotikum. Bei ADHS liegt eine Unterfunktion des dopaminergen frontostriatalen Systems vor, die durch das indirekte Dopamimetikum Methylphenidat positiv beeinflusst werden kann. Der Einsatz von Methylphenidat beim ADHS darf nur nach Diagnosestellung durch einen Psychiater erfolgen; es besteht Missbrauchsgefahr von Methylphenidat zur Leistungssteigerung („Gehirndoping“).

Merksätze

- Bei M. Parkinson liegt eine Unterfunktion dopaminerger nigrostriataler Neurone vor.
- Die Stärkung des dopaminergen Systems bei M. Parkinson durch Levodopa und peripher wirkende Dopadecarboxylase-inhibitoren, D_xR -Agonisten, MAO-B- und COMT-Inhibitoren lindert vor allem das Negativsymptom Akinese.
- Dopaminerg wirkende Arzneistoffe können Halluzinationen, Sexsucht, Spielsucht und Kaufrausch auslösen.
- M_xR -Antagonisten wie Biperiden beeinflussen vor allem die Positivsymptome Rigor und Tremor.
- In der Area postrema angreifende D_2R -Antagonisten wie MCP wirken antiemetisch.
- Im ZNS angreifende D_2R -Antagonisten wie Haloperidol sind typische Antipsychotika mit hohem EPMS-Risiko.
- Im ZNS angreifende D_4R -Antagonisten wie Clozapin sind atypische Antipsychotika mit geringem EPMS-Risiko, aber dafür mit dem Risiko eines metabolischen Syndroms.
- Beim ADHS liegt Unterfunktion des dopaminergen frontostriatalen Systems vor.
- Methylphenidat ist ein beim ADHS wirksames indirektes Dopamimetikum. Es hemmt die neuronale DA-Wiederaufnahme und fördert die DA-Freisetzung aus Vesikeln.
- Methylphenidat hat erhebliche UAW und kann Tachyphylaxie und Abhängigkeit auslösen.
- Methylphenidat besitzt Missbrauchspotential.

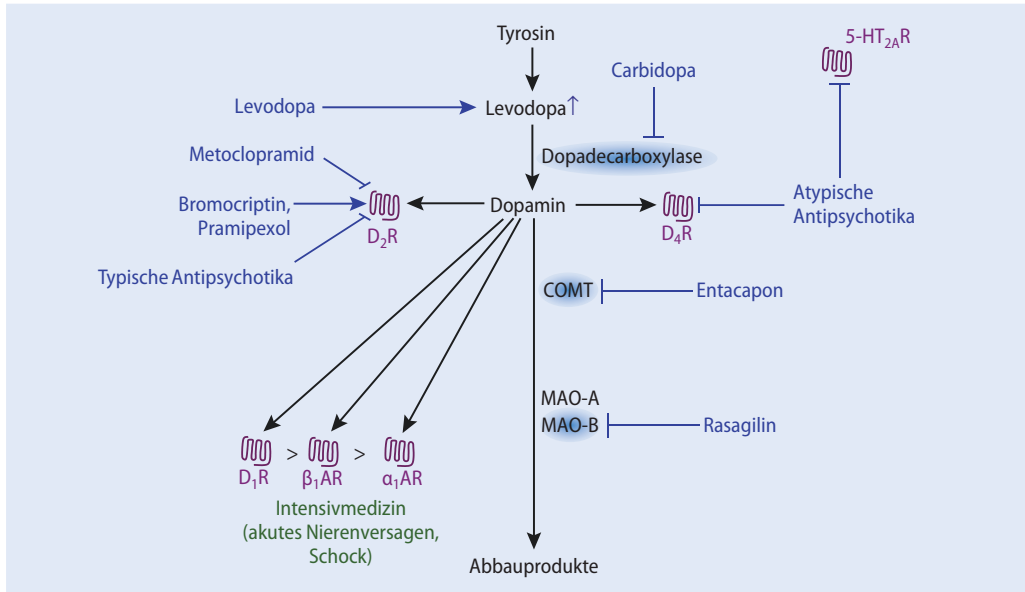
8.1 (Patho-)Physiologische Grundlagen und pharmakologische Eingriffsmöglichkeiten in das dopaminerge System

Es gibt zahlreiche pharmakologische Möglichkeiten zur Beeinflussung des dopaminergen Systems (■ Abb. 8.1). ■ Tab. 8.1 fasst ausgewählte Arzneistoffe, die im dopaminergen System angreifen, zusammen. DA ist ein Neurotransmitter, der aus den Vorstufen Tyrosin und Levodopa entsteht, das durch Dopadecarboxylase in DA umgewandelt wird. Levodopa wird als Prodrug für DA therapeutisch eingesetzt. DA gehört zu den biogenen Aminen und vermittelt seine Wirkungen über $D_{1-5}R$, die alle GPCR sind. DA ist selbst unmittelbare Vorstufe für die Synthese der Katecholamine NE und EPI (► Kap. 5). Der DA-Abbau erfolgt vor allem über MAO-B und COMT. Für die im DA-Stoffwechsel wichti-

Tab. 8.1 Übersicht über ausgewählte Arzneistoffe mit Angriff im dopaminergen System					
Arzneistoff	Wirkmechanismus	Wichtige Wirkungen	Wichtige Indikationen	Wichtige UAW	Weitere Zusammenhänge Kapitel
Bromocriptin	Partieller D ₂ -R-Agonist	Direkte partielle D ₂ -R-Aktivierung in der Peripherie und im ZNS	M. Parkinson bei Verlust der Wirkung von Levodopa + Carbidopa, insgesamt schwächere Wirkung als obige Kombination	Wie Levodopa + Carbidopa; aber insgesamt schwächer wegen Partialagonismus, pulmonale und retroperitoneale Fibrosen, UAW durch Aktivierung von α_1 -AR, β_2 -AR sowie 5-HT _{2A} R	1
Carbidopa	Hemmung der Dopadecarboxylase in der Peripherie	Verstärkung der Wirkungen von Levodopa im ZNS	M. Parkinson	Verstärkung der UAW von Levodopa	2
Clozapin	Antagonist an verschiedenen Neurotransmitterrezeptoren, u. a. am D ₄ R und 5-HT _{2A} R	Antipsychotische Wirkung (insbesondere Negativsymptome); gehört zu den atypischen Antipsychotika	Schizophrenie bei Versagen oder starken UAW typischer Antipsychotika und bei starken Negativsymptomen	Metabolisches Syndrom, Agranulozytose (Blutbildüberwachung zwingend erforderlich), weniger EPMS als typische Antipsychotika	6, 29
DA	Agonist an D ₁ R, β_1 -AR (höhere Dosierungen) und α_1 -AR (hohe Dosierungen)	Vasodilatation und erhöhte Nierendurchblutung (D ₁ R), Steigerung der Herzfunktion (β_1 -AR), systemische Vasokonstriktion (α_1 -AR)	Nierenversagen oder Schock. Je nach kardiovaskulärer Situation kann durch unterschiedliche Dosierung die Kreislaufsituation symptomatisch beeinflusst werden	Die Anwendung von DA erfordert eine kontinuierliche Überwachung des Patienten und muss an die aktuelle klinische Situation angepasst werden	5, 12
Entacapon	Hemmung der COMT	Verstärkung der DA-Wirkung in der Peripherie und im ZNS	Zusatztherapie bei M. Parkinson; nur Wirkungsverstärkung von Levodopa, keine Eigenwirkung	Verstärkung der UAW von Levodopa	
Haloperidol	Potenter D ₂ -R-Antagonist	Antipsychotische Wirkung (insbesondere Positivsymptome) und koanalgetische Wirkung; gehört zu den typischen Antipsychotika	Schizophrenie und Koanalgetisie bei Tumorerkrankungen	EPMS, Hyperprolaktinämie, Galaktorrhoe	10, 29

Tab. 8.1 (Fortsetzung)

Arzneistoff	Wirkmechanismus	Wichtige Wirkungen	Wichtige Indikationen	Wichtige UAW	Weitere Zusammenhänge Kapitel
Levodopa	DA-Prodrug, Aufnahme ins ZNS über Aminosäuretransporter	Durch Umwandlung zu DA D ₂ -Aktivierung im ZNS und der Peripherie	Initialtherapie bei M. Parkinson; praktisch immer in Kombination mit Carbidopa zur Verringerung peripherer UAW und Verstärkung der ZNS-Wirkungen, gute Wirkung auf Minussymptome, weniger auf Plusssymptome	Übelkeit, Erbrechen, BD-Abfall, Halluzinationen, Verwirrung, Spielsucht, Sexsucht, Kaufrausch	2
MCP	Peripher wirksamer D ₂ -Antagonist	Antiemetische und prokinetische Wirkung im GI-Trakt	Übelkeit und Erbrechen, z. B. bei Migräne und GI-Infekten	In hoher Dosierung und bei Kleinkindern (noch unvollständige BHS!) EPMS (akute Dys-tonien)	2, 6, 13
Methylphenidat	Indirektes Dopaminetikum: Hemmung der DA-Wiederaufnahme und Stimulation der DA-Freisetzung aus Vesikeln	Verstärkte dopaminerge Neurotransmission im frontostriatalen System, führt zu verbesserter Konzentrationsfähigkeit	Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätssyndrom (ADHS) bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen. BtMWV!	Misbräuchliche Anwendung bei Gesunden zur Steigerung der geistigen Leistungsfähigkeit (Gehirndoping), Appetitstörungen, BD-Anstieg, Schlafstörungen, Priapismus, Gefahr der Abhängigkeit und Tachyphylaxie insbesondere bei i.v.-Anwendung	5
Rasagilin	Hemmung der MAO-B	Verstärkung der DA-Wirkung in der Peripherie und im ZNS	Zusatztherapie bei M. Parkinson; schwächere Wirkung als Bromocriptin	Verstärkung der UAW von Levodopa	



■ Abb. 8.1 Dopaminstoffwechsel, D_xR und pharmakologische Eingriffsmöglichkeiten

gen Enzyme Dopadecarboxylase, MAO-B und COMT gibt es selektive Inhibitoren. D_xR können mit Agonisten aktiviert werden, ihre Aktivierung kann durch Antagonisten unterbunden werden.

In der Peripherie vermittelt der D₁R eine Vasodilatation, vor allem in der Niere. Diese Wirkung wird in der Intensivmedizin durch Dauerinfusion von DA in niedriger Dosierung zur Verbesserung der Nierendurchblutung bei akutem Nierenversagen ausgenutzt (► Kap. 12). In höherer Dosierung aktiviert DA zusätzlich den β₁AR und steigert damit die Herzfunktion. Auch diese Wirkung wird in der Intensivmedizin ausgenutzt. In noch höherer Dosierung kontrahiert DA dann über den α₁AR Blutgefäße, eine Wirkung, die man bei Vasodilatation im Rahmen eines septischen Schocks nutzen kann.

In der CTZ (Chemorezeptortriggersonne) wird über den D₂R Erbrechen ausgelöst. D₂R-Antagonisten wie MCP wirken antiemetisch. Bei Erwachsenen wirkt MCP vornehmlich an der Area postrema. Bei hoher Dosierung oder bei noch nicht voll ausgebildeter BHS kann MCP ins ZNS penetrieren und akute Dyskine-

sien auslösen. Deshalb darf MCP nicht zu hoch dosiert werden bzw. die Anflutung darf nicht zu schnell sein und bei Kindern darf es gar nicht angewendet werden (► Kap. 2).

Im ZNS besitzt DA vielfältige Funktionen. DA aktiviert das Belohnungssystem und spielt bei der Auslösung von Suchtverhalten (z. B. Alkohol, Nikotin, THC, indirekte Sympathomimetika, Heroin; ► Kap. 5 und 10) eine wichtige Rolle. Im mesolimbischen und mesokortikalen System reguliert DA Verhalten, Denken und Gefühlswelt. Bei Schizophrenie kommt es u. a. zu Überaktivität in diesem System, was sich in Affektstörungen, gestörtem Sozialverhalten, Denkstörungen sowie Halluzinationen manifestiert (► Kap. 29). Viele antipsychotisch wirkende Arzneistoffe sind D_xR-Antagonisten. Typische Antipsychotika antagonisieren vor allem den D₂R, bestimmte atypische Antipsychotika wie **Clozapin** dagegen vor allem den D₄R. Typische und atypische Antipsychotika unterscheiden sich im Profil therapeutischer Wirkungen und UAW (► Kap. 29).

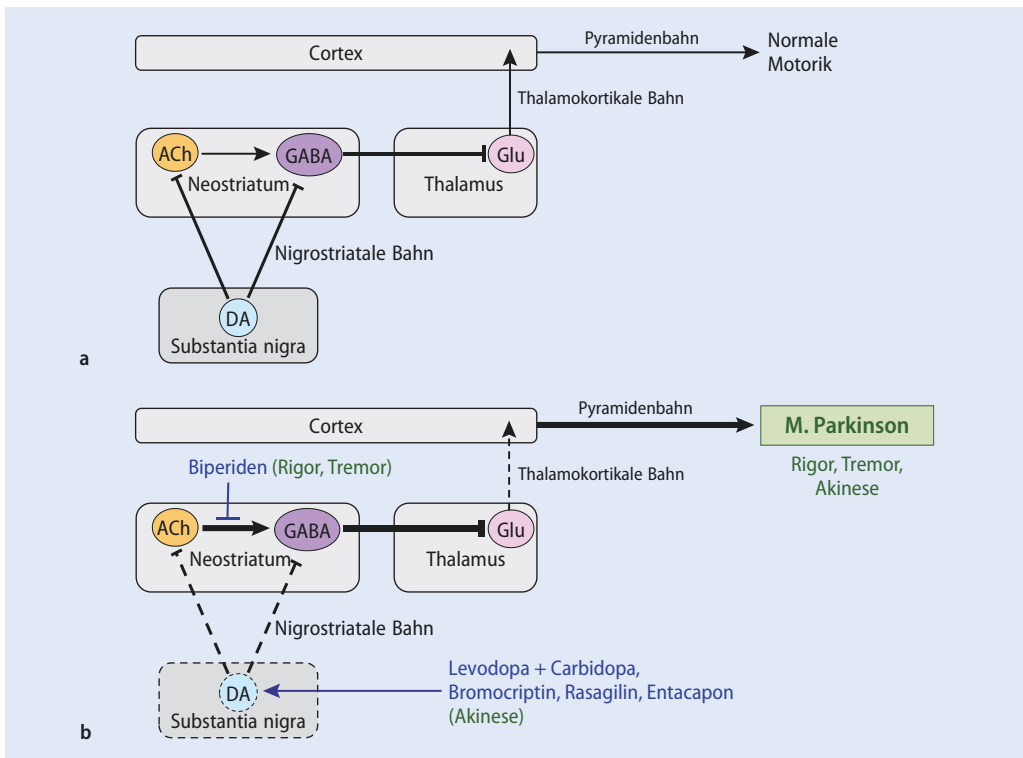
DA spielt eine wichtige Rolle in der Regulation der Extrapyramidalmotorik (► Abschn.

8.2), in der Regulation der Motorik und Aufmerksamkeit (► Abschn. 8.3) sowie im tuberohypophysären System. DA wird aus dem Hypothalamus freigesetzt und hemmt in der Adenohypophyse die Freisetzung von Prolaktin, das die Milchproduktion stimuliert. Prolaktin hemmt zugleich die Sekretion von FSH und LH. Dadurch wird die Ovulation unterdrückt (► Kap. 24). Hyperprolaktinämie ist eine Ursache von Infertilität und Amenorrhoe. Durch die Gabe von D_x R-Agonisten wie **Bromocriptin** lässt sich die Prolaktinsekretion hemmen; damit wird das Wiedereintreten eines normalen Zyklus begünstigt und die Frau kann wieder schwanger werden. Umgekehrt kann es bei Dauertherapie mit Antipsychotika, die den D_2 R antagonisieren, zu Hyperprolaktinämie und Galaktorrhoe kommen. Diese Antipsychotika-UAW kann auch beim Mann auftreten und beeinträchtigt die Compliance (► Kap. 29).

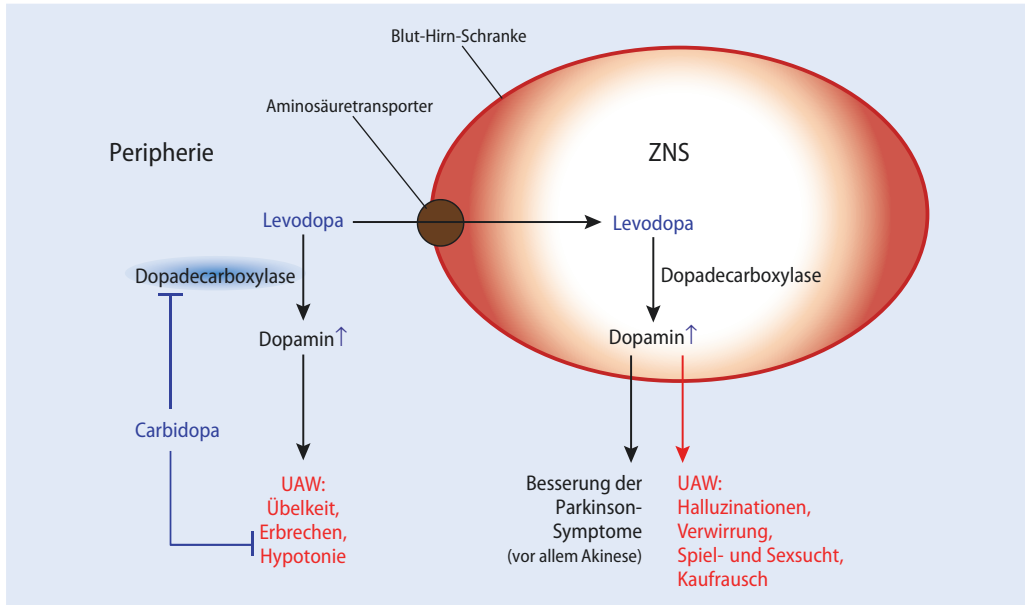
8.2 Pathophysiologie und Pharmakotherapie des M. Parkinson

DA spielt in der Regulation der Extrapyrindalmotorik eine wichtige Rolle (■ Abb. 8.2a). Dopaminerge Neurone projizieren von der Substantia nigra in das Neostriatum und hemmen cholinerge und GABAerge Neurone. Letztere inhibieren ihrerseits glutamaterge Neurone im Thalamus, die in die Großhirnrinde projizieren. Stehen diese Neurotransmittersysteme im Gleichgewicht zueinander, so ermöglicht dies eine normale spinale Motorik mit der Fähigkeit zu raschen und präzisen Bewegungen.

Der M. Parkinson gehört wie AD (► Kap. 30) zu den neurodegenerativen Erkrankungen. Bei M. Parkinson kommt es zu einer fortschreitenden Degeneration dopaminergischer nigrostriateller Neurone (■ Abb. 8.2b). Ursache dafür kön-



■ Abb. 8.2 Normale Extrapyrindalmotorik (a) und gestörte Extrapyrindalmotorik (b) bei M. Parkinson: Pharmakologische Eingriffsmöglichkeiten



■ **Abb. 8.3** Interaktion von Carbidopa mit Levodopa sowie erwünschte und unerwünschte dopaminerge Wirkungen im ZNS und in der Peripherie

nen Drogen, Traumata (Boxer) und Mutationen in bestimmten Proteinen sein. Auch Dauertherapie mit typischen Antipsychotika kann ein Parkinsonsyndrom auslösen (► Kap. 29). Die Therapie des medikamentösen Parkinsonsyndroms besteht im Absetzen des auslösenden Arzneistoffs bzw. in der Dosisreduktion und zusätzlicher Gabe von M_xR -Antagonisten.

Ein Problem in der Therapie des M. Parkinson besteht darin, dass das nigrostriatale System eine große Kompensationsfähigkeit besitzt.

➤ **Dies bedeutet, dass erst bei einem Ausfall des überwiegenden Teils nigrostriataler Neurone Symptome auftreten.**

Durch den Ausfall nigrostriataler Neurone fällt der hemmende Einfluss dieses Systems auf cholinerge und GABAerge Neurone im Neostriatum aus. Die Überaktivität letzterer Systeme hemmt den Einfluss glutamaterger Neurone auf die Großhirnrinde. Als Folge des gestörten Gleichgewichtes entstehen die Leitsymptome des M. Parkinson. **Akinese** stellt ein Minus-symptom dar, während **Tremor** und **Rigor** zu den Plussympomen gehören.

Die Pharmakotherapie des M. Parkinson zielt auf die Korrektur des Neurotransmittergleichgewichtes ab. Der Krankheitsverlauf lässt sich durch Arzneistoffe nicht aufhalten. Im Zentrum der Therapie steht die Stärkung des dopaminergen Systems. Das DA-Prodrug **Levodopa** passiert die BHS über einen Aminosäuretransporter (► Kap. 2) und wird im ZNS über Dopadecarboxylase zu DA umgewandelt (■ Abb. 8.3). Durch die vermehrte DA-Freisetzung wird vor allem die Akinese gebessert, und auch im geringeren Ausmaß Rigor und Tremor. Hauptproblem in der alleinigen Anwendung von Levodopa ist, dass es bereits in der Peripherie in erheblichem Ausmaß zu DA umgewandelt wird. Dadurch kommt es zu UAW wie Übelkeit, Erbrechen sowie Hypotonie. Durch eine verminderte Bereitstellung von Levodopa im ZNS wird die therapeutische Wirksamkeit verringert. Eine Dosiserhöhung von Levodopa würde vor allem periphere UAW verstärken und kommt daher nicht infrage. Der entscheidende „Trick“ in der Levodopatherapie besteht deshalb darin, das Prodrug mit dem Dopadecarboxylase-Inhibitor Carbidopa zu kombinie-

ren. **Carbidopa** hemmt die Dopadecarboxylase in der Peripherie, wird aber nicht über den Aminosäuretransporter ins ZNS aufgenommen. Dadurch werden die peripheren UAW von Levodopa deutlich reduziert und es steht mehr davon für die Umwandlung zu DA im ZNS zur Verfügung. Das führt zu einem deutlich verbesserten Ansprechen der Erkrankung auf die Therapie. Allerdings erfolgt die Umwandlung von Levodopa zu DA in jedem dopaminergen Neuron; es kommt deshalb zu einer generellen Verstärkung der Aktivität dopaminerger Neurone. Typische UAW einer Kombinationstherapie von Levodopa + Carbidopa sind daher Verwirrung und Halluzinationen. Es kann auch zu verstärkter Aktivierung des dopaminergen Belohnungssystems kommen. Dies äußert sich in Spiel- und Sexsucht (überwiegend Männer) sowie Kaufrausch (überwiegend Frauen). Die Wirkungen von DA auf das Belohnungssystem führen zu missbräuchlicher Anwendung von Levodopa + Carbidopa.

Bei zunehmender Degeneration nigrostriataler Neurone nimmt die Wirksamkeit von Levodopa + Carbidopa ab. Man versucht daher, die Wirkung dieser Kombination durch eine Zusatztherapie zu verstärken. In Frage kommen vor allem MAO-B-Inhibitoren wie **Rasagilin** und COMT-Inhibitoren wie **Entacapon**, die den DA-Abbau hemmen (■ Abb. 8.1). MAO-B-Inhibitoren allein haben deutlich geringere Wirkungen als Levodopa + Carbidopa. COMT-Inhibitoren besitzen keine Eigenwirkung, sondern verstärken nur die Wirkung von Levodopa. Durch die Gabe des M_xR -Antagonisten **Biperiden** lassen sich vor allem Rigor und Tremor beeinflussen, weniger die Akinese. Biperiden verursacht ein antimuskarinerges Syndrom (► Kap. 5).

Bei fortgeschrittener nigrostriataler Degeneration reicht die Dopadecarboxylaseaktivität nicht mehr aus, um Levodopa ausreichend in DA umzuwandeln. In dieser Situation bietet sich die Gabe von D_xR -Agonisten an, die nicht metabolisch aktiviert werden müssen. Ein prototypischer Arzneistoff mit D_xR -agonistischer Wirkung ist **Bromocriptin**. Es besitzt eine ge-

ringere Maximalwirkung als Levodopa + Carbidopa. Dies ist zum einen auf den Einsatz bei fortgeschrittener Erkrankung zurückzuführen und zum anderen auf die Tatsache, dass Bromocriptin nur ein Partialagonist ist und somit geringere intrinsische Aktivität als DA besitzt (► Kap. 1). Bromocriptin wirkt außer an D_xR u. a. auch an $5-HT_xR$ agonistisch (► Kap. 5 und 6), woraus sich zahlreiche UAW ergeben. Bromocriptin ist ein Ergotalkaloid, das pulmonale und retroperitoneale Fibrosen auslösen kann. **Pramipexol** ist ein D_xR -Agonist ohne Ergolinstruktur und besitzt kein Fibrose-Risiko. Dafür können diese Arzneistoffe Schlafattacken auslösen. Ein Problem in der Dauertherapie mit allen D_xR -agonistisch wirkenden Arzneistoffen ist die Tatsache, dass es zu Rezeptordesensibilisierung kommt (► Kap. 1). In diesen Fällen muss die Therapie unterbrochen werden. Allerdings ist dies häufig nur unter stationären Bedingungen möglich, weil es dem Patienten in dieser Entzugsphase zunächst schlechter geht. Grundsätzlich können bei allen dopaminerg wirkenden Arzneistoffen Symptome einer verstärkten dopaminergen Aktivität in anderen Systemen als dem nigrostriatalen auftreten.

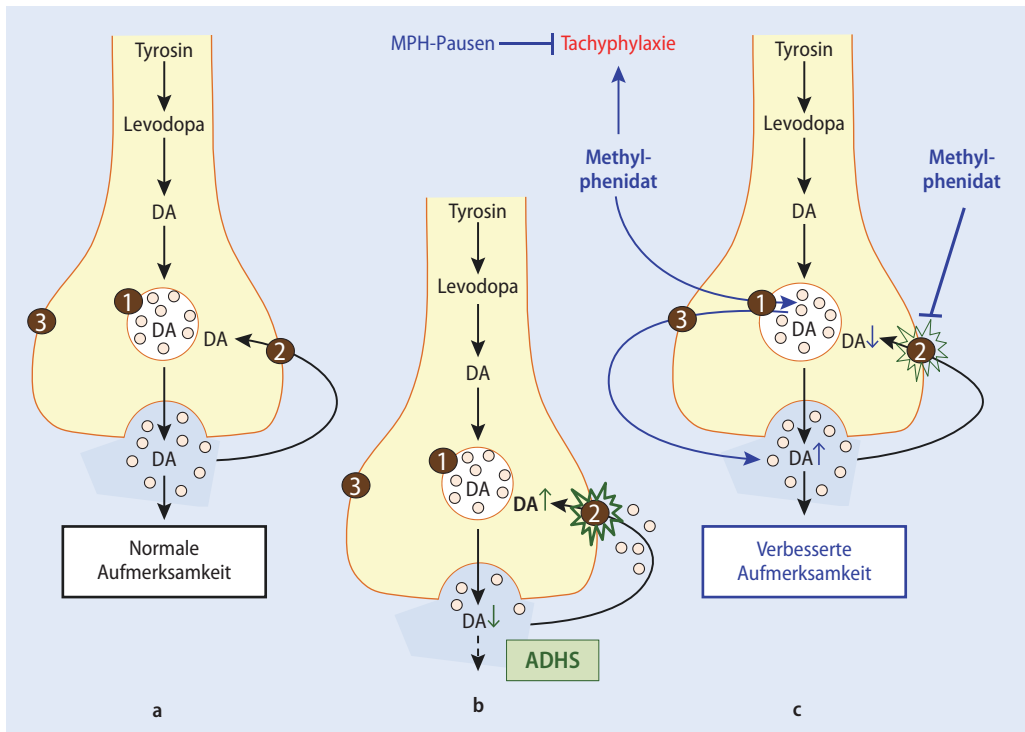
Die Therapie des M. Parkinson gehört in die Hände eines Neurologen. Letztlich wird man für jeden Patienten einen individuellen Kompromiss zwischen ausreichender therapeutischer Wirkung und möglichst geringen UAW finden müssen. Dieser Kompromiss muss sich an den progredienten Krankheitsverlauf anpassen. Nicht-medikamentöse Behandlungsmöglichkeiten wie Krankengymnastik und Training der noch verfügbaren motorischen Fähigkeiten spielen daher eine große Rolle. In schweren Fällen kommt Tiefenhirnstimulation in Frage.

8.3 Pathophysiologie und Pharmakotherapie des Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätssyndroms

Das frontostriatale dopaminerge System reguliert Aufmerksamkeit und Motorik. Bei Unterfunktion dieses System kommt es zum ADHS. Es manifestiert sich in Unaufmerksamkeit, Impulsivität und motorischer Überaktivität. Zusätzlich können geringe Frustrationstoleranz, geringes Selbstwertgefühl, Vergesslichkeit, Beziehungsstörungen und Stimmungsschwankungen auftreten. Typisch ist auch eine fahrig und schlechte Handschrift. Die ADHS-Prävalenz bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland soll bei 3–10% liegen, wobei Jungen ca. dreimal häufiger als Mädchen betroffen sind. In ca. 60 % der Fälle besteht ADHS bis ins Erwachsenenalter fort.

Beim ADHS liegt eine Funktionsstörung in der dopaminergen Synapse vor. ■ Abb. 8.4a zeigt eine dopaminerge Synapse, die prinzipiell wie eine noradrenerge Synapse funktioniert (► Kap. 5). Die ADHS-Ursache ist noch nicht bekannt, aber eine wichtige Veränderung ist die erhöhte Aktivität von DA-Transportern im frontostriatalen System (■ Abb. 8.4b). Dabei wird DA vermehrt in die Synapse wiederaufgenommen und es steht somit weniger DA für die Aktivierung postsynaptischer D_XR zur Verfügung. Diese Veränderung der DA-Transporteraktivität betrifft jedoch nicht das gesamte ZNS, weshalb es beim ADHS auch nicht zu generellen Symptomen eines DA-Mangels kommt.

Entsprechend der ADHS-Pathophysiologie besteht der wichtigste pharmakologische Angriffspunkt darin, die DA-Wiederaufnahme zu hemmen (■ Abb. 8.4c). Ein prototypischer Arzneistoff zur Hemmung des DA-Transporters ist



■ Abb. 8.4a–c Dopaminerge Synapse und Veränderungen bei ADHS: Wirkmechanismus von Methylphenidat. a Normalzustand. b ADHS. c ADHS unter

MPH-Therapie. MPH, Methylphenidat. 1, vesikulärer DA-Transporter; 2, spezifischer DA-Transporter; 3, unspezifischer Transporter für biogene Amine

Methylphenidat. Durch Hemmung der DA-Wiederaufnahme werden die DA-Konzentration im synaptischen Spalt erhöht und die dopaminerge Transmission im frontostriatalen System verstärkt. Methylphenidat wirkt bei ADHS symptomatisch. Die Langzeitwirkungen sind bislang nur unzulänglich bekannt.

Zusätzlich wirkt Methylphenidat auch indirekt dopamimetisch (und sympathomimetisch, ► Kap. 5). Dies bedeutet, dass Methylphenidat in das dopaminerge Neuron gelangt und dort über den vesikulären DA-Transporter in DA-speichernde Vesikel. DA wird im Austausch gegen Methylphenidat in hohen Konzentrationen ins Zytosol freigesetzt und über unspezifische Transporter in den synaptischen Spalt befördert. Dadurch wird die DA-Konzentration weiter erhöht. Durch diesen zusätzlichen Wirkmechanismus von Methylphenidat ergibt sich die Gefahr einer Tachyphylaxie, d. h. bei zu hoher Dosierung des Arzneistoffs kann es zu einer Entleerung der DA-speichernden Vesikel und damit zu einer Symptomverschlechterung kommen.

Methylphenidat zeigt nach p.o.-Gabe innerhalb von 30–45 Minuten eine beruhigende und konzentrationsfördernde Wirkung, die ca. 3–6 Stunden anhält. Es gibt auch Retardformen von Methylphenidat, die deutlich länger wirken. Derzeit werden ca. 1 % aller Kinder und Jugendlichen in Deutschland mit Methylphenidat behandelt. Seit einiger Zeit kann es auch Erwachsenen verschrieben werden. Methylphenidat unterliegt der BtMVV. Gute Freizeitangebote wie Sport und Musizieren sowie ein vernünftig geregelter Zugang zu Internet und Smartphones unterstützen die medikamentöse ADHS-Therapie.

Die ADHS-Diagnose muss durch einen Kinder- und Jugendpsychiater erfolgen. Methylphenidat wirkt nicht nur bei ADHS-Patienten konzentrationsfördernd, sondern auch bei Menschen ohne ADHS. Methylphenidat wird als „Gehirndoping“ missbraucht. Umso wichtiger ist es, die Diagnose ADHS genau zu stellen, denn man kann nicht sicher ausschließen, dass Patienten oder Eltern von Patienten „ADHS“ nur vorschreiben, um in missbräuchlicher Ab-

sicht an den Arzneistoff zu gelangen. Besonders groß ist das Missbrauchspotential von Methylphenidat bei i.v.-Gabe. Durch schnelle Anflutung im ZNS kommt es zu einem „High“-Gefühl, ähnlich wie bei der Injektion von Heroin (► Kap. 2 und 10).

Das Tachyphylaxierisiko unter Methylphenidatgabe erfordert häufig das Absetzen außerhalb der Schulzeit, z. B. am Wochenende. Durch indirekte sympathomimetische Wirkung (► Kap. 5) kommt es unter Methylphenidat zu Appetitlosigkeit, HF- und BD-Anstieg sowie Schlafstörungen. Bei Jungen wird Priapismus als UAW berichtet (► Kap. 9). Auch die appetithemmende Wirkung von Methylphenidat kann missbraucht werden, z. B. zur Gewichtsreduktion bei Mädchen, die als Tänzerinnen oder Models arbeiten.

➤ **Insgesamt ergibt sich aus dem Profil der erwünschten und unerwünschten Wirkungen von Methylphenidat, dass die Verschreibung sehr kritisch erfolgen muss und eine genaue Diagnosestellung sowie Abschätzung etwaigen Missbrauchs erfordert.**

Fallbeispiel

Eine 72-jährige Patientin mit M. Parkinson gerät in große finanzielle Schwierigkeiten. Nachforschungen bei ihrem Ehemann ergeben, dass sie mit ihrer Kreditkarte *online* 150 wertvolle Handtaschen von namhaften Designerfirmen gekauft hat.

Übungsfragen (zum Fallbeispiel)

1. Welche Arzneistoffe können diese Problematik verursacht haben?
2. Wie lässt sich die Problematik in den Griff bekommen?

Lösungen ► Kap. 38



NO-cGMP-System

- 9.1 (Patho-)Physiologische Grundlagen – 102
- 9.2 NO-Donatoren – 103
- 9.3 PDE5-Inhibitoren – 105
- 9.4 sGC-Stimulatoren und -Aktivatoren – 106

NO wird in Endothelzellen synthetisiert und aktiviert in glatten Muskelzellen die sGC, die den *second messenger* cGMP produziert. Die wichtigste Funktion von cGMP ist die Relaxation glatter Muskelzellen. cGMP wird über die PDE5 abgebaut. Der NO-Donator GTN aktiviert die sGC und relaxiert Muskelzellen. Diese Wirkung wird bei Angina pectoris, hypertensiver Krise und Kolikschmerzen genutzt. Der NO-Donator NNP wird bei therapierefraktärer hypertensiver Krise eingesetzt. Die Dauertherapie mit NO-Donatoren ist wegen Wirkungsverlust problematisch. Allosterische NO-abhängige sGC-Stimulatoren hingegen sind für eine Dauertherapie geeignet. Ihre muskelrelaxierende Wirkung wird bei PAH genutzt. Bei ED kommt es aufgrund kardiovaskulärer, urologischer oder neurologischer Erkrankungen oder UAW zu verminderter NO-Produktion im Corpus cavernosum. Die Erektion kann durch Hemmung des cGMP-Abbaus mit PDE5-Inhibitoren verbessert werden. Bei Überdosierung von PDE5-Inhibitoren können aufgrund von PDE6-Hemmung Blausehstörungen auftreten. Die Kombination von NO-Donatoren + PDE5-Inhibitoren kann einen lebensbedrohlichen BD-Abfall verursachen.

Merksätze

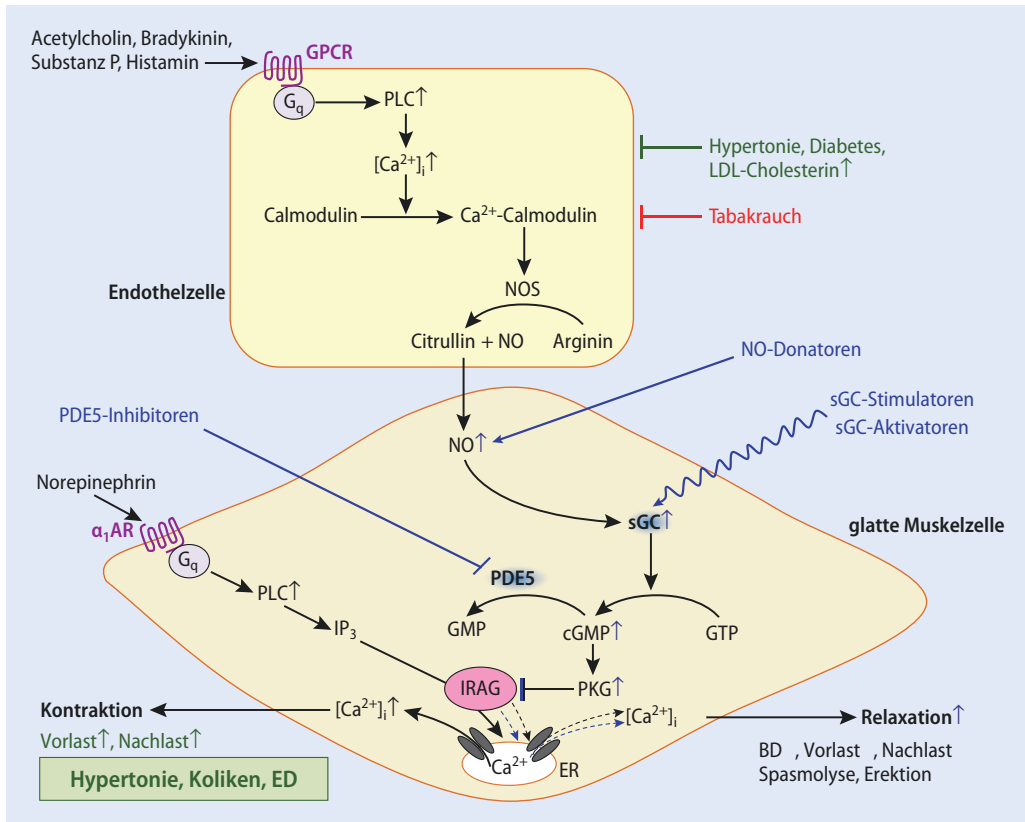
- Die wichtigste Funktion des NO-cGMP-Systems ist die Relaxation der glatten Muskulatur.
- sGC wird durch NO-Donatoren und allosterische Modulatoren aktiviert.
- GTN ist ein Notfallarzneistoff für Angina pectoris, hypertensive Krise und Koliken.
- NNP ist die *ultima ratio* zur Behandlung einer hypertensiven Krise.
- Die UAW von NO-Donatoren sind Folge der Vasodilatation.
- PDE5-Inhibitoren werden zur ED-Therapie eingesetzt.
- sGC-Stimulatoren werden zur PAH-Therapie eingesetzt.

9.1 (Patho-)Physiologische Grundlagen

NO ist ein membranpermeables Gas, das als lokaler Mediator und Neurotransmitter viele Körperfunktionen reguliert. Aus pharmakologischer Sicht am wichtigsten ist die relaxierende Wirkung von NO auf glatte Muskelzellen, die sich an Blutgefäßen sowie Hohlorganen (z. B. Gallengänge, Harnleiter) manifestiert.

■ Abb. 9.1 zeigt die Regulation des NO-cGMP-Systems und pharmakologische Eingriffsmöglichkeiten. Endothelzellen exprimieren eine Reihe von GPCR, z. B. H_1R , M_xR und BK_2R . Über diese Rezeptoren wird der G_q -PLC-Weg aktiviert, worüber es zum Anstieg der intrazellulären Calciumkonzentration kommt. Calcium bindet an den Calciumsensor Calmodulin, der wiederum die endotheliale NO-Synthase stimuliert. Diese spaltet aus Arginin das biologisch aktive NO ab. Aufgrund seiner Lipophilie kann NO in die unter den Endothelzellen liegenden glatten Muskelzellen diffundieren.

Etliche GPCR induzieren in glatten Muskelzellen über den G_q -PLC-Weg eine Kontraktion (► Kap. 15). NO antagonisiert deren Effekt funktionell, indem es die sGC aktiviert. Die NO-stimulierte sGC produziert den *second messenger* cGMP. cGMP stimuliert die PKG, die verschiedene Zielproteine phosphoryliert und in ihrer Funktion verändert. Eines der PKG-Zielproteine ist IRAG (*inositol 1,4,5-trisphosphate receptor-associated cGMP kinase substrate*), das in phosphorylierter Form die Freisetzung von Calcium aus dem endoplasmatischen Retikulum nicht mehr stimuliert. Dadurch kommt es zur Relaxation glatter Muskelzellen. In diesen besteht ein funktioneller Antagonismus zwischen Calcium (kontrahierend) und cGMP (relaxierend). Die cGMP-Wirkung wird durch die PDE5 aufgehoben. Die PDE5 hydrolysiert cGMP zum biologisch inaktiven GMP. Bei Gefäßschädigung, z. B. bei Hypertonie, diabetischer Mikro-/Makroangiopathie, Hypercholesterinämie und Nikotinkonsum kommt es zu endothelialer Dysfunktion, bei der die über cGMP vermittelte Vasodilatation gestört ist (► Kap. 5, 15, 16, 19 und 22).



■ Abb. 9.1 Regulation des NO-cGMP-Systems und pharmakologische Eingriffsmöglichkeiten

Der klassische pharmakologische Eingriff in dieses System besteht in der Applikation von Arzneistoffen, die NO freisetzen (NO-Donatoren). Ein großes Problem in der Anwendung von NO-Donatoren resultiert daraus, dass ihre Wirkung bei einer Dauertherapie nachlässt (Desensibilisierung) und somit nur eine kurzfristige Anwendung sinnvoll ist. Das Problem des Wirkungsverlustes bei der Dauertherapie kann durch die NO-abhängigen sGC-Stimulatoren (► Abschn. 9.4) umgangen werden. Diese Arzneistoffe binden allosterisch an die sGC und potenzieren die Wirkung von endogenem NO. Sind jedoch die NO-produzierenden Endothelzellen so stark geschädigt, dass kein NO mehr gebildet wird, kommt es zum Wirkungsverlust der sGC-Stimulatoren. In diesen Fällen können NO-unabhängige sGC-Aktivatoren eingesetzt werden. ■ Tab. 9.1 gibt eine Zusammenfassung

über ausgewählte Arzneistoffe mit Angriff im NO-cGMP-System.

9.2 NO-Donatoren

GTN ist ein Prodrug, aus dem NO enzymatisch freigesetzt wird. GTN besitzt einen großen *first-pass*-Effekt (► Kap. 2). Daher muss die Leber umgangen werden. GTN wird entweder in Form sublingual applizierter Zerbeißkapseln oder bukkal applizierter Sprays angewendet. Bereits nach einer Minute kommt es wegen der sehr guten Resorption des Arzneistoffs zur Relaxation glatter Muskelzellen. Die GTN-Wirkung hält aber nur 30 Minuten an, da es durch Esterasen rasch inaktiviert wird. GTN relaxiert die glatte Muskulatur in den Venen (Reduktion der Vorlast) sowie in den Arterien (Reduktion

Tab. 9.1 Übersicht über ausgewählte Arzneistoffe mit Angriff im NO-cGMP-System

Arznei- stoff	Wirkmechanismus	Wichtige Wirkungen	Wichtige Indikationen	Wichtige UAW	Weitere Zusammen- hänge in Kapitel
GTN	Enzymatische Frei- setzung von NO und sGC-Aktivierung	Relaxation glatter Muskel- zellen	Angina pectoris, hypertensive Krise, Kolik- schmerzen	Orthostase, <i>flush</i> , Tachykardie	2, 13, 15
NNP	Nicht-enzymatische Freisetzung von NO und sGC-Aktivierung	Relaxation glatter Muskel- zellen	Hypertensive Krise	Hypotonie, Zyanid- intoxikation	4, 15
Riociguat	NO-abhängige sGC- Stimulation (alloste- rische Verstärkung der Wirkung von NO an sGC)	Relaxation glatter Muskel- zellen	PAH	BD-Abfall	15
Sildenafil	PDE5-Hemmung und damit cGMP- Erhöhung	Relaxation glatter Muskel- zellen	ED, PAH	<i>Flush</i> , verstopfte Nase, Blausehen bei Überdosierung (PDE6-Hemmung), gefährliche Inter- aktion mit GTN	13

der Nachlast). Außerdem besitzt GTN eine relaxierende Wirkung auf die glatte Muskulatur in den Hohlorganen.

Aus den muskelrelaxierenden Wirkungen von GTN ergeben sich die Indikationen. Beim Angina-pectoris-Anfall und bei akuter Herzinsuffizienz ist vor allem die Vorlastreduktion (► Kap. 16), bei hypertensiver Krise ist dagegen die Nachlastreduktion relevant (► Kap. 15). GTN eignet sich wegen des Wirkungsverlustes (Desensibilisierung) nicht zur KHK-Dauertherapie. Die relaxierende Wirkung von GTN auf Hohlorgane lässt sich bei Gallen- und Nierenkolikschmerzen nutzen. Dies ist ein sehr gutes Beispiel dazu, wie sich bestimmte Formen von Schmerzen ohne klassische Analgetika lindern lassen (► Kap. 10 und 23).

Es gibt *off-label*-Anwendungen von GTN, die auf seiner muskelrelaxierenden Wirkung beruhen. Die Resorption von Schlangengiften lässt sich durch Erweiterung von Lymphgefäßen proximal von der Bissstelle reduzieren. Beim Raynaud-Syndrom kann die Durchblu-

tung der distalen Fingerglieder verbessert werden. GTN erleichtert außerdem die Punktion von Venen zur Blutabnahme oder zum Legen eines Katheters.

Über die Vasodilatation können auch die GTN-UAW erklärt werden: Es kommt zu bifrontalen klopfenden Kopfschmerzen (Nitratkopfschmerz), Erweiterung der Blutgefäße im Thorax-Kopf-Bereich mit Hautrötung (*flush*), orthostatischer Hypotonie und reflektorischer Tachykardie bis hin zu Angina-pectoris-Anfällen und Schock. Daher ist GTN vorsichtig zu dosieren. Die GTN-Anwendung verbietet sich bei schwerer Hypotonie und bei kardiogenem Schock.

NNP setzt NO nicht-enzymatisch frei. NNP wird i.v. als Dauerinfusion verabreicht und stellt die *ultima ratio* zur Therapie der anderweitig nicht beherrschbaren hypertensiven Krise dar (► Kap. 15). Mit NNP kann der BD effektiv gesenkt werden. Bei Überdosierung droht die Gefahr von Schock und Herz-Kreislauf-Versagen. Unter langfristiger Therapie

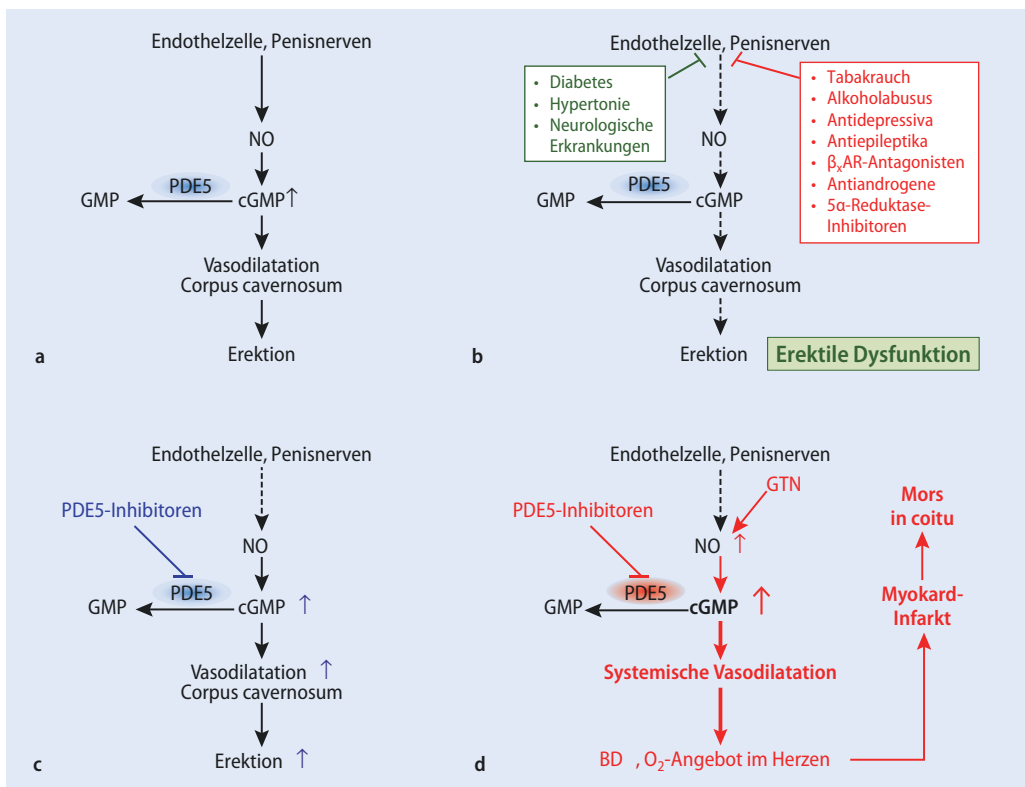
kann es zu Zyanidintoxikation kommen (► Kap. 4). NNP ist lichtempfindlich und muss frisch gelöst werden. Die NNP-Anwendung beschränkt sich aus den oben genannten Gründen auf die Intensivmedizin.

9.3 PDE5-Inhibitoren

Bei sexueller Erregung wird aus Endothelzellen und Neuronen des Corpus cavernosum NO freigesetzt, das in den glatten Muskelzellen über die sGC die cGMP-Synthese stimuliert. cGMP vermittelt die Dilatation der Arterien im Corpus cavernosum. Dadurch nimmt der Bluteinstrom in den Penis zu. Zugleich wird der Blutabfluss durch Venenkompression verringert. Die Folge ist eine Erektion (► Abb. 9.2a). Bei ED sind NO- und cGMP-Produktion auf-

grund von Hypertonie (► Kap. 15), Diabetes (► Kap. 19) sowie urologischer oder neurologischer Erkrankungen gestört (► Abb. 9.2b). Nikotin, Alkohol, Cocain, β_x AR-Antagonisten (► Kap. 5), Antiandrogene und 5 α -Reduktase-Inhibitoren (► Kap. 24 und 32), Antidepressiva (► Kap. 28) und Antiepileptika (► Kap. 25) können ebenfalls ED verursachen. Schließlich führt auch Priapismus, der z. B. durch Methylphenidat (► Kap. 8) oder atypische Antipsychotika (► Kap. 29) verursacht werden kann, potenziell zu ED. Das Prinzip der ED-Therapie besteht darin, die Grunderkrankungen zu behandeln, ED begünstigende Arzneistoffe und Gifte zu vermeiden und cGMP im Corpus cavernosum zu erhöhen.

GTN eignet sich nicht zur ED-Therapie, weil die sGC ubiquitär exprimiert wird. Daher wären die für die ED-Therapie erforderlichen



► Abb. 9.2a–d Physiologie der Erektion und Pathophysiologie der erektilen Dysfunktion: Pharmakologische Eingriffsmöglichkeiten. a Normalzustand.

b ED. c ED unter Therapie mit PDE5-Inhibitoren. d Interaktion von PDE5-Inhibitor + GTN bei ED

GTN-Dosen mit massiven UAW verbunden. Hingegen wird PDE5 vor allem in den Gefäßen des Urogenitalsystems und in den Lungenarterien exprimiert. Daher zeigen PDE5-Inhibitoren eine größere Organselektivität in ihren Wirkungen als NO-Donatoren. PDE5-Inhibitoren hemmen den cGMP-Abbau, was gerade bei ED wegen der hier nur geringen cGMP-Produktion wichtig ist und führen dadurch zu einer verstärkten Vasodilatation im Corpus cavernosum und damit zu einer verbesserten Erektion (■ Abb. 9.2c).

➤ **Die Wirkung der PDE5-Inhibitoren auf die Erektion ist abhängig von sexueller Stimulation, d. h. es kommt nicht zu einer Spontanerektion oder Priapismus.**

Der Prototyp der PDE5-Inhibitoren ist **Sildenafil**. Es zeigt ca. 30 Minuten nach Einnahme seine Wirkung, die maximal 4 Stunden anhält. Andere PDE5-Inhibitoren wie **Tadalafil** besitzen eine deutlich längere Wirkdauer.

Die PDE5 ist strukturell mit der in der Retina exprimierten und am Sehprozess involvierten PDE6 verwandt.

➤ **Daher kann es bei Sildenafil-Überdosierung zu zusätzlicher PDE6-Hemmung kommen, die sich in Blausehstörungen manifestiert.**

Diese UAW ist bei Tadalafil weniger ausgeprägt, da es eine höhere PDE5-Selektivität besitzt.

Eine große Gefahr bei der Anwendung von PDE5-Inhibitoren bei ED besteht in der Kombination mit GTN. Viele ED-Patienten leiden unter KHK (► Kap. 16). Eine nicht ausreichend behandelte KHK führt beim Geschlechtsverkehr wegen des erhöhten O₂-Bedarfs zu Angina pectoris. Nimmt der Patient zur Linderung kardialer Beschwerden GTN ein, wird verstärkt NO freigesetzt und sGC aktiviert. Das vermehrt produzierte cGMP wird jedoch nicht abgebaut und kann zu massiver Vasodilatation führen (■ Abb. 9.2d). Als Folge davon kann es zum Schock und wegen des verschlechterten Verhältnisses zwischen O₂-Angebot und O₂-Verbrauch zum potenziell tödlichen MI (*mors in*

coitu) kommen. Daher ist die Kombination von PDE5-Inhibitoren mit GTN kontraindiziert. Diese gefährliche Arzneistoffinteraktion ist auch deshalb von Bedeutung, weil für die verschreibungspflichtigen PDE5-Inhibitoren ein großer Schwarzmarkt und illegaler Internethandel bestehen und die Umgehung der Verschreibungspflicht ärztliche Einflussmöglichkeiten verhindert. KHK bei ED-Patienten wird mit den in Kapitel 16 diskutierten Arzneistoffgruppen behandelt.

PDE5-Inhibitoren führen auch zu verstärkter Durchblutung der weiblichen Genitalien und erhöhter vaginaler Lubrikation, sind aber bei sexueller Dysfunktion der Frau, insbesondere Anorgasmie und Libidostörungen, wirkungslos. Aus der muskelrelaxierenden Wirkung von PDE5-Inhibitoren lassen sich möglicherweise weitere Indikationen entwickeln. So wird derzeit untersucht, inwiefern PDE5-Inhibitoren bei BPH, Reizblase, Blaseninkontinenz, Uretersteinen sowie Asthma therapeutischen Wert besitzen. Bei PAH werden PDE5-Inhibitoren neben sGC-Stimulatoren bereits eingesetzt.

9.4 sGC-Stimulatoren und -Aktivatoren

Probleme in der Daueranwendung von NO-Donatoren (► Abschn. 1.2) waren Anlass zur Entwicklung von Arzneistoffen, die die sGC auch bei langfristiger Anwendung aktivieren. sGC-Aktivatoren mit **Riociguat** als Prototypen binden allosterisch an die sGC und potenzieren NO-Wirkungen. Kürzlich ist Riociguat als Alternative zu den PDE5-Inhibitoren zur Behandlung der PAH zugelassen worden. Bei fehlender neuronaler und endothelialer NO-Freisetzung können die NO-unabhängigen sGC-Stimulatoren zum Einsatz kommen. Potentielle klinische Anwendungen der sGC-Stimulatoren und -Aktivatoren umfassen Hypertonie, periphere arterielle Verschlusskrankung (PAVK), CHF, diabetische Mikro- und Makroangiopathie, Raynaud-Syndrom sowie PDE5-Inhibitorresistente ED. UAW von sGC-Stimulatoren und

-Aktivatoren sind ähnlich wie die der NO-Donatoren und PDE5-Inhibitoren.

Fallbeispiel

Ein 59-jähriger übergewichtiger Patient mit KHK und Typ-2-Diabetes kommt zu Ihnen in die urologische Praxis. Er sei von seiner Ehefrau geschickt worden, um sich Viagra® (Sildenafil) verschreiben zu lassen. Im Bett laufe es nicht mehr so gut und beim Sex bekäme er auch regelmäßig Angina-pectoris-Beschwerden.

Übungsfragen (zum Fallbeispiel)

1. Welche pharmakotherapeutischen Maßnahmen sind besonders gut dazu geeignet, die KHK und den Diabetes zu behandeln?
2. Wie beraten Sie den Patienten, wenn Sie ihm Sildenafil verschreiben?

Lösungen ► Kap. 38



Schmerzpharmakologie

- 10.1 Pathophysiologie des Schmerzes – 110
- 10.2 Pharmakologische Ansatzpunkte zur Schmerztherapie – 112
- 10.3 Nicht-Opioideanalgetika (Nicht-MOR-Agonisten) – 117
- 10.4 Opioideanalgetika (MOR-Agonisten) – 121

Schmerzen sind unangenehme Empfindungen, die höchste therapeutische Priorität besitzen. Eine Analgesie kann durch Analgetika und Koanalgetika erzielt werden und ist abhängig von der Schmerzursache. Analgetika werden in Opioidanalgetika (MOR-Agonisten) und Nicht-Opioidanalgetika (Nicht-MOR-Agonisten) unterteilt. Zu den Nicht-Opioidanalgetika gehören die COX-Inhibitoren Ibuprofen und Diclofenac, die auch antiinflammatorisch wirken. Letztere Wirkkomponente fehlt Paracetamol und Metamizol. Opioidanalgetika können entsprechend ihrer maximalen Wirkstärke in schwach wirksame MOR-Agonisten (Beispiel Tramadol), mittelstark wirkende MOR-Agonisten (Beispiel Buprenorphin) und stark wirksame MOR-Agonisten (Beispiele Morphin und Fentanyl) unterteilt werden. Die Schmerztherapie erfolgt entsprechend dem WHO-Stufenplan. In jeder Stufe dieses Plans können Koanalgetika eingesetzt werden. Dazu gehören Antiepileptika, Ketamin, α_2 AR-Agonisten, Benzodiazepine, Antidepressiva, Antipsychotika, Muskelrelaxanzien sowie Antiosteoporotika. Die verschiedenen Analgetika und Koanalgetika haben unterschiedliche UAW-Profile. Dies erleichtert die Kombination von Analgetika bei Patienten mit schweren Schmerzen.

Merksätze

- Zu den COX-Inhibitoren gehören Ibuprofen und Diclofenac.
- Ibuprofen und Diclofenac wirken analgetisch, antipyretisch und antiinflammatorisch.
- COX-Inhibitoren können PUD, CKD, Analgetika-Asthma, Hypertonie und Wehenhemmung verursachen.
- Paracetamol wirkt zentral analgetisch, antipyretisch und in Überdosierung hepatotoxisch.
- Metamizol hat größere analgetische und antipyretische Maximalwirkung als Paracetamol sowie eine spasmolytische Wirkung und kann sehr selten Agranulozytose und bei i.v.-Injektion einen anaphylaktischen Schock auslösen.
- Konventionell werden MOR-Agonisten entsprechend ihrer Potenz klassifiziert, aber für die Anwendung ist die maximale Wirkstärke entscheidend.
- MOR-Agonisten rufen über periphere Mechanismen Obstipation hervor, die einen Laxanzieneinsatz erforderlich macht.
- Durch MOR-Agonisten bedingte Übelkeit und Erbrechen kann mit MCP behandelt werden.
- MOR-Agonisten verursachen einen BD-Abfall und einen reduzierten Muskeltonus, was in Kombination mit Benzodiazepinen zu schweren Stürzen führen kann.
- Die gefährlichste UAW der MOR-Agonisten ist die Atemdepression.
- Die Atemdepression durch MOR-Agonisten kann rasch durch den Antagonisten Naloxon aufgehoben werden, der allerdings nur eine kurze Wirkdauer besitzt.
- MOR-Agonisten sind nicht zur Therapie banaler Kopfschmerzen geeignet.
- Risikofaktoren für MOR-Agonistmissbrauch sind unklare Diagnosen, Missbrauch von anderen suchtauslösenden Wirkstoffen sowie psychiatrische Erkrankungen.

10.1 Pathophysiologie des Schmerzes

Schmerz ist eine unangenehme sensorische und emotionale Erfahrung, die mit Gewebeschädigung oder Nervenschädigung (Neuropathie) einhergeht. Schmerz hat höchste therapeutische Priorität. ■ Abb. 10.1 gibt eine Übersicht über Schmerzursachen, Schmerzleitung und pharmakologische Eingriffsmöglichkeiten. Die Abbildung zeigt auch einige wichtige Analgetika-UAW sowie Maßnahmen zur Vermeidung von Problemen bei der Anwendung solcher Arzneistoffe.

Eine Vielzahl von Noxen, darunter Hitze, Kälte, Gifte und Entzündungsmediatoren, können über spezifische Rezeptoren schmerzleitende Neurone aktivieren. Eine besondere pharmakologische Bedeutung kommt dabei dem PGE_2 zu, das über den EP_3 - G_s -AC-Weg die Öffnungswahrscheinlichkeit depolarisierender spannungsabhängiger Natriumkanäle

■ **Tab. 10.1** Funktion und Pharmakologie der Opioidrezeptoren

Parameter	μ (MOR)	δ (DOR)	κ (KOR)
Rezeptorklasse	GPCR	GPCR	GPCR
Endogene Liganden	Enkephalin, β -Endorphin	Enkephalin	Dynorphin
G-Protein-Kopplung	G_i/G_o	G_i/G_o	G_i/G_o
Effektorkopplung	AC ↓; Calciumkanäle ↓; Kaliumkanäle ↑	AC ↓; Calciumkanäle ↓; Kaliumkanäle ↑	AC ↓; Calciumkanäle ↓; Kaliumkanäle ↑
Funktionelle Konsequenz in den Neuronen	Hyperpolarisation und verminderte Freisetzung exzitatorischer (schmerzleitender) Neurotransmitter	Hyperpolarisation und verminderte Freisetzung exzitatorischer (schmerzleitender) Neurotransmitter	Hyperpolarisation und verminderte Freisetzung exzitatorischer (schmerzleitender) Neurotransmitter
Wichtige Rezeptor-lokalisierungen	Periphere sensorische Neurone, Rückenmark (Substantia gelatinosa), Gehirn (Hirnstamm, Thalamus, Cortex)	Periphere sensorische Neurone, Gehirn (Pons, Amygdala, Cortex)	Periphere sensorische Neurone, Rückenmark (Substantia gelatinosa), Gehirn (Hypothalamus, Claustrum)
Besonders wichtige Funktionen	Periphere, spinale und supraspinale Analgesie; Abhängigkeit, Atemdepression, Miosis, Euphorie, Obstipation	Supraspinale Analgesie, physische Abhängigkeit	Periphere, spinale und supraspinale Analgesie, Dysphorie, Miosis, Sedation
Volle Agonisten	Morphin, Levomethadon, Fentanyl, Remifentanyl	Morphin, Levomethadon, Fentanyl und Remifentanyl (deutlich geringere Potenz als am MOR)	Morphin, Levomethadon, Fentanyl und Remifentanyl (deutlich geringere Potenz als am MOR)
Mittelstarke partielle Agonisten	Buprenorphin		
Schwache partielle Agonisten	Tramadol		
Antagonisten	Naloxon, Naltrexon	Naloxon, Naltrexon	Naloxon, Naltrexon, Buprenorphin
Klinische Bedeutung	Hoch	Gering	Gering

erhöht und damit die Schmerzempfindung potenziert. Der Vielzahl schmerzauslösender Mechanismen steht ein pharmakologisch wichtiger antagonistischer Signalweg gegenüber: OR vermitteln über G_i/G_o -Proteine die Aktivierung von Kaliumkanälen und die Hemmung von Calciumkanälen und bewirken darüber die Hyperpolarisation schmerzleitender Neuronen. ■ Tab. 10.1 gibt eine Übersicht über die OR-Funktion und -Pharmakologie. Für die Schmerztherapie am bedeutendsten ist der

MOR. Der wichtigste Grund hierfür ist die höhere Potenz der vollen Agonisten am MOR im Vergleich zum DOR und KOR (► Kap. 1).

Die Schmerzweiterleitung erfolgt über afferente Neurone.

➤ **Stark myelinisierte A δ -Neurone leiten schnell und vermitteln scharfe Schmerzsensationen; dünn myelinisierte C-Fasern leiten langsam und vermitteln dumpfe Schmerzempfindungen (► Kap. 26).**

Das erste afferente Neuron wird im Hinterhorn des Rückenmarkes auf das zweite afferente Neuron umgeschaltet, das auf der kontralateralen Seite als Tractus spinothalamicus in den Thalamus zieht. Dort erfolgt die Umschaltung auf ein drittes afferentes Neuron, das zum sensorischen Kortex projiziert und die exakte Schmerzlokalisierung und Wahrnehmung ermöglicht. Es gibt zusätzliche Bahnen, die die Schmerzempfindung vom Rückenmark in die rostroventrale Medulla, das limbische System und das zentrale Höhlengrau senden. In diesen Gehirnarealen erfolgt die subjektive Schmerzbewertung und es kommt zur Auslösung vegetativer und emotionaler Begleitreaktionen (► Kap. 5 und 25), die man pharmakologisch beeinflussen kann. Wichtige Neurotransmitter für die Schmerzweiterleitung sind Substanz P, die über NK₁R den G_q-PLC-Weg aktiviert, sowie Glutamat, das den NMDAR aktiviert und über eine Erhöhung der Natriumleitfähigkeit die Depolarisation von Neuronen auslöst (► Kap. 27 und 30). OR modulieren die Schmerzweiterleitung, indem sie durch überwiegend präsynaptische Lokalisation (in Analogie zu α_2 AR an der noradrenergen Synapse, ► Kap. 5), die Depolarisation und damit die Freisetzung exzitatorischer Neurotransmitter hemmen.

Schmerzen können auch durch andere pathophysiologische Prozesse ausgelöst werden. Dazu gehören der durch O₂-Mangel hervorgerufene Vernichtungsschmerz bei MI (► Kap. 16), die durch Dilatation der Meningealarterien verursachte Migräne (► Kap. 6), durch Kontraktion glatter Muskelzellen hervorgerufene Koliken (► Kap. 5, 9 und 23) sowie durch Knochenmetastasen ausgelöster Schmerz (► Kap. 20). Durch bisher nur unvollständig verstandene funktionelle Veränderungen im Gehirn können allerschwerste anfallsartige Schmerzen hervorgerufen werden, die sich als Trigeminusneuralgie oder Clusterkopfschmerz manifestieren.

10.2 Pharmakologische Ansatzpunkte zur Schmerztherapie

Es gibt multiple pharmakologische Eingriffsmöglichkeiten zur Therapie von Schmerzen, die sich nach der jeweiligen Schmerzform richten. Daher ist vor jeder Therapie eine möglichst exakte Diagnose erforderlich. Schmerzen sind subjektiv. Um die Stärke der Schmerzen abschätzen zu können und danach die erforderliche Schmerztherapie auszuwählen, wurde eine Schmerzska von 0 bis 10 (keine Schmerzen → stärkste vorstellbare Schmerzen) entwickelt. Zu den stärksten vorstellbaren Schmerzen gehören Trigeminusneuralgie, Clusterkopfschmerz und Vernichtungsschmerz beim MI (► Kap. 16). ■ Abb. 10.1 zeigt die wichtigsten pharmakologischen Angriffspunkte zur Schmerztherapie. Die Schmerztherapie umfasst Nicht-Opioideanalgetika (Nicht-MOR-Agonisten) (► Abschn. 10.3), Opioideanalgetika (MOR-Agonisten) (► Abschn. 10.4) sowie Koanalgetika. ■ Tab. 10.2 gibt eine Übersicht über ausgewählte Nicht-Opioideanalgetika und MOR-Agonisten.

Akute Schmerzen (z.B. Zahn- und Kopfschmerzen, postoperative Schmerzen, Lumbalgie) sind einer Analgetikatherapie gut zugänglich. **Chronische Schmerzen** erfordern meist eine interdisziplinäre Zusammenarbeit, die neben pharmakotherapeutischen auch physio- und psychotherapeutische sowie chirurgische Ansätze beinhaltet. Wichtige chronische Schmerzformen sind Tumorschmerzen und neuropathische Schmerzen. Tumorschmerzen sind für Analgetika gut zugänglich und werden häufig zusätzlich mit Koanalgetika behandelt. Entsprechend dem **WHO-Stufenplan zur Schmerztherapie** werden in der Stufe 1 zunächst Nicht-Opioideanalgetika ± Koanalgetika eingesetzt. In der Stufe 2 erfolgt der Einsatz von schwach wirksamen MOR-Agonisten ± Nicht-Opioideanalgetika ± Koanalgetika. In der Stufe 3 werden dann stärker wirksame MOR-Agonisten eingesetzt. ■ Abb. 10.2 verdeutlicht die Unterschiede zwischen verschiedenen MOR-Agonisten hinsichtlich ihrer Potenz und maximalen Wirkstärke (► Kap. 1). Neuropathische Schmerzen sind einer Analgetikatherapie kaum

Tab. 10.2 Übersicht über ausgewählte Analgetika					
Arzneistoff	Wirkmechanismus	Wichtige Wirkungen	Wichtige Indikationen	Wichtige UAW	Weitere Zusammenhänge in Kapitel
Buprenorphin	Partieller MOR-Agonist und KOR-Antagonist	Analgesie für ca. 6–8 Stunden, stärkere Maximalwirkung als Tramadol, aber geringere Maximalwirkung als Morphin (<i>ceiling-Effekt</i>)	Stärkere Schmerzen, die durch Tramadol nicht ausreichend beherrscht werden, aber noch nicht den Einsatz von vollen MOR-Agonisten wie Morphin oder Fentanyl erfordern	Geringe Obstipation und Atemdepression bei transdermalen Systemen	1, 4, 32
Diclofenac	Hemmung von COX-1 und COX-2	Analgetisch, antipyretisch, antiinflammatorisch	Ähnlich wie Ibuprofen; Unterschiede in individueller Wirkung und Verträglichkeit	Ähnlich wie Ibuprofen; Unterschiede in individueller Wirkung und Verträglichkeit	2, 3, 6, 7, 11–16, 18, 23, 32
Fentanyl	120-fach potenterer MOR-Agonist als Morphin mit vergleichbarer maximaler Wirkstärke	Starke Analgesie und Sedation; wegen hoher Lipophilie wird BHS rasch penetriert, daher rascher Wirkungseintritt	Anwendung in der Anästhesie (in Kombination mit Midazolam), transdermale Systeme mit langsamer Arzneistoffabgabe zur Behandlung starker chronischer Schmerzen; Lutschbonbons und Sublingualtabletten für rasche Wirkung bei starken Schmerzen	Weniger Übelkeit als Morphin, keine HA-Freisetzung; ansonsten typische Morphin-UAW, stärkere Atemdepression (<i>wooden chest</i> durch Umverteilung), aktuelles Problem ist der Missbrauch von Fentanylplastern durch Opioidabhängige	1, 27, 32
Ibuprofen	Hemmung von COX-1 und COX-2	Analgetisch, antipyretisch, antiinflammatorisch; gute Steuerbarkeit	Schmerzen mit entzündlicher Komponente (z. B. Zahnschmerzen, Sportverletzungen, Exazerbationen bei degenerativen Gelenkerkrankungen oder rheumatischen Erkrankungen, Gichtarthritis, Migräne, Lumbalgie)	PUD, Analgetikaasthma, Natrium- und Wasserretention, Hypertonie, Wehenhemmung	2, 3, 6, 7, 11–16, 18, 23, 32

Tab. 10.2 (Fortsetzung)					
Arzneistoff	Wirkmechanismus	Wichtige Wirkungen	Wichtige Indikationen	Wichtige UAW	Weitere Zusammenhänge in Kapitel
Metamizol	Nicht geklärt; Hypothesen: Vorwiegend ZNS-Wirkung, Blockade von TRPA1-Kanälen (zentraler chemischer Nozizeptor), Kaliumkanalblockade, Modulation serotonerger und opioidergere Synapsen. UAW-Spektrum spricht gegen COX-Hemmung	Stärkere analgetische und antipyretische Maximalwirkung als Paracetamol, zusätzlich spasmolytische Wirkung; aber keine antiinflammatorische Wirkung	Starke Schmerzen nach Operationen und Koliken; Schmerzen, die nicht auf Paracetamol ansprechen; Tumorschmerzen; wegen des unterschiedlichen Wirkmechanismus Kombination mit COX-Inhibitoren möglich	Keine der typischen UAW von COX-Inhibitoren, kaum Risiko für PUD und Hypertonie, keine ausgeprägte Hepatotoxizität; aber: Risiko für Agranulozytose (ca. 1:1.000.000); daher bei Langzeittherapie regelmäßige Blutbildkontrollen. Bei i.v.-Gabe Gefahr des anaphylaktischen Schocks (< 0,1 %); Müdigkeit, Angst, Depression	3, 4, 6, 23, 32
Morphin	Potenter voller MOR-Agonist; geringe Potenz an DOR und KOR	Starke Analgesie für 4 Stunden nach p.o.-Gabe (Retardformen 8–12 Stunden); Referezanzarzneistoff für die Einordnung aller MOR-Agonisten; Sedation, hypnotisch-angiolysche und antitussive Wirkung	Stärkste Schmerzen (z. B. bei MI, Tumoren), die auf Partialagonisten wie Buprenorphin nicht mehr ansprechen; Buprenorphin antagonisiert/verringert den Effekt von Morphin	Zunächst emetische Wirkung, die dann in eine antiemetische Wirkung umschlägt, Dysphorie oder Euphorie (vor allem bei rascher i.v.-Injektion), Atemdepression, Miosis, Hypotonie, Bradykardie, spastische Obstipation, Harnverhalt, HA-Freisetzung bei i.v.-Gabe mit Zeichen des anaphylaktischen Schocks	1, 2–4, 7, 12, 13, 16, 32
Paracetamol	Nicht genau geklärt; Hypothesen: Vorwiegend ZNS-Wirkung, Beeinflussung von Vanilloidrezeptoren und CB ₁ R, Modulation serotonerger Synapsen. UAW-Spektrum spricht gegen COX-Hemmung	Analgetisch und antipyretisch; nicht antiinflammatorisch	Leichte-mittelschwere Schmerzen, wenn Entzündung nicht im Vordergrund steht (Kopfschmerzen, Migräne, Menstruationsschmerzen), häufig Kombination mit schwach wirksamen MOR-Agonisten und COX-Inhibitoren	Bei bestimmungsgemäßen Verbrauch gute Verträglichkeit; keine der typischen UAW von COX-Inhibitoren. Hauptgefahr ist die Leberschädigung, wenn Tagesdosierungen von > 8–10 g/Tag beim Erwachsenen eingenommen werden (therapeutische Tagesdosierung beim Erwachsenen bis 4 g)	4, 6

Remifentanyl	100.- bis 200-fach potenter MOR-Agonist als Morphin mit vergleichbarer maximaler Wirkstärke	Starke Analgesie und Sedation, sehr kurze Wirkdauer	Anwendung in der Anästhesie in Kombination mit anderen Injektionsnarkotika zur TIVA, wegen extrem kurzer HWZ sehr gute Steuerbarkeit (Dauerinfusion)	Atmedepression, Hypotonie, Bradykardie, Benommenheit, Übelkeit, HA-Freisetzung; wegen der sehr kurzen HWZ dauern UAW auch nur kurz an	1, 27
Tramadol	Nicht genau geklärt: Hypothesen: Schwacher partieller Agonismus am MOR, Blockade der 5-HT-Wiederaufnahme, Antagonismus an verschiedenen Neurotransmitterrezeptoren	Analgetisch, nicht antipyretisch und nicht antiinflammatorisch	Schwache bis mäßige Schmerzen; häufig Kombination mit Paracetamol	Gefahr des Serotoninsyndroms; Metabolismus über CYP3A4 und CYP2D6; daher Potential für Arzneistoffinteraktionen; Halluzinationen, Krampfanfälle, Müdigkeit, Übelkeit, Verstopfung, Juckreiz, Atemnot, Schluckstörungen	2, 6, 32
Ziconotid	N-Typ-Calciumkanalblocker	Starke Analgesie bei intrathekalen Injektion	Schwerste Schmerzen, die auf volle MOR-Agonisten nicht mehr ansprechen	Atemlähmung bei Aufsteigen von Ziconotid ins Atemzentrum, Verwirrung, verschwommenes Sehen, Übelkeit, Erbrechen, Abgeschlagenheit	1, 32

Bei bestimmten Schmerzformen wirken auch andere Arzneistoffklassen analgetisch bzw. koanalgetisch. μ -R-Antagonisten und α_2 -AR-Agonisten werden in ► Kap. 5 behandelt, 5-HT_{1D}-R-Agonisten in ► Kap. 6, NO-Donatoren in ► Kap. 9, Bisphosphonate und Denosumab in ► Kap. 20, Antiepileptika und Benzodiazepine in ► Kap. 25, Lokalanästhetika in ► Kap. 26, Inhalations- und Injektionsnarkotika in ► Kap. 27, Antidepressiva und Stimmungsstabilisatoren in ► Kap. 28 und Antipsychotika in ► Kap. 29.

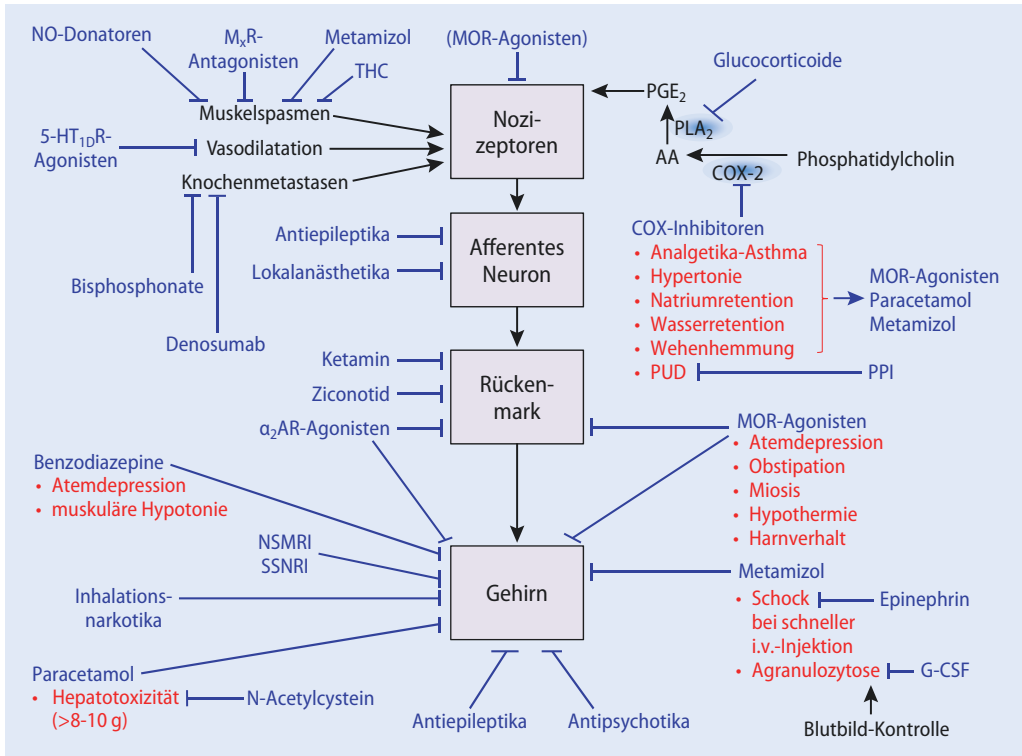


Abb. 10.1 Schmerzentstehung und Schmerzleitung: Pharmakologische Eingriffsmöglichkeiten sowie UAW ausgewählter Arzneistoffe/Arzneistoffgruppen

zugänglich. Hier finden vor allem Koanalgetika Anwendung.

Die PGE₂-Synthese erfolgt im entzündeten und verletzten Gewebe über COX-2. Da COX-2-Inhibitoren (Coxibe) schwere kardiovaskuläre Probleme (Thrombosen, ▶ Kap. 18) verursachen, spielen sie in der Schmerztherapie nur eine untergeordnete Rolle. Nach wie vor werden in der Schmerztherapie vor allem nichtselektive COX-Inhibitoren eingesetzt (COX-1- und COX-2-Hemmung). COX-Inhibitoren gehören zu den Nicht-Opioidanalgetika (▶ Abschn. 10.3) wie auch **Paracetamol** und **Metamizol**, die einen komplexeren Wirkmechanismus besitzen und ihre Wirkung vor allem im ZNS entfalten. GC wirken antiinflammatorisch, indem sie die AA-Bereitstellung hemmen. Dies wird z. B. bei Nervendekompression genutzt.

MOR-Agonisten wirken vor allem über eine Hemmung der Freisetzung exzitatorischer

Neurotransmitter analgetisch. Von allen OR ist der MOR für die Analgesie am wichtigsten (▶ Tab. 10.1). Über den MOR werden periphere, spinale und supraspinale Analgesie sowie auch UAW vermittelt. Über viele Jahrzehnte wurden MOR-Agonisten in Deutschland in der Tumorschmerztherapie wegen der bei dieser Indikation überschätzten Gefahr der Abhängigkeit und Euphorie zu zurückhaltend verschrieben. Diese Gefahr ist vor allem dann sehr groß, wenn MOR-Agonisten i.v. injiziert werden und im ZNS rasch anfluten, wie es bei einer Heroinjektion der Fall ist (▶ Kap. 2). In der Tumorschmerztherapie werden MOR-Agonisten jedoch meist p.o. oder kontinuierlich in Form von transdermalen Systemen oder s.c.- bzw. i.v.-Infusionen appliziert. Bei diesen Applikationsformen ist das Risiko von psychischer Abhängigkeit und Euphorie gering. Die größte Gefahr bei Überdosierung ist Atemdepression.

Sollte es doch einmal bei schwersten Schmerzen und langer Therapiedauer zu einem Wirkungsverlust stark wirksamer MOR-Agonisten kommen, kann **Ziconotid** eingesetzt werden. Es blockiert N-Typ-Calciumkanäle in Neuronen und hemmt damit direkt die Freisetzung exzitatorischer Neurotransmitter. Ziconotid muss intrathekal appliziert werden und kann beim Aufsteigen des Arzneistoffs in die Medulla oblongata Atemlähmung hervorrufen.

Eine zunehmende Bedeutung als Koanalgetika haben Antiepileptika gewonnen (► Kap. 25). Sie werden mit Erfolg in der Therapie von verschiedenen Formen neuropathischer (z. B. Trigeminusneuralgie, Phantomschmerz) oder Tumorschmerzen eingesetzt. Bei diesen Schmerzformen werden auch bestimmte Antidepressivaklassen und Stimmungsstabilisatoren einschließlich **Lithium** (► Kap. 28) sowie Antipsychotika (► Kap. 29) gegeben. Der genaue Wirkmechanismus ist nicht bekannt, aber diese Arzneistoffe führen auch dazu, dass der Schmerz subjektiv nicht mehr als so quälend empfunden wird. Es kommt zu innerlicher Distanzierung vom Schmerz. Die o. g. Koanalgetikaklassen können auch miteinander kombiniert werden.

Bisphosphonate und **Denosumab** finden vor allem in der Therapie von Schmerzen durch Knochenmetastasen Anwendung (► Kap. 20 und 32), 5-HT_{1D}-Agonisten bei Migräne (► Kap. 6), M_x-R-Antagonisten (► Kap. 5), NO-Donatoren (► Kap. 9) und **Metamizol** werden vor allem bei Koliken verwendet. **Botulinum-Neurotoxin**, das die ACh-Freisetzung in der neuromuskulären Endplatte hemmt (► Kap. 5), kann bei muskulären Dystonien und Spastizität (z. B. nach Schlaganfall) eingesetzt werden. Der partielle CB₁-R-Agonist **THC** wirkt günstig auf schmerzhafte Spasmen bei multipler Sklerose. Allerdings ist die Qualität vieler klinischer Studien zum Einsatz von THC mangelhaft. **Ketamin** wirkt als NMDAR-Antagonist (► Kap. 25) und findet bei akuten Schmerzzuständen und in der Tumorschmerztherapie Anwendung. α_2 AR-Agonisten hemmen einerseits wie MOR-Agonisten die Freisetzung exzitatorischer Neurotransmitter in der Schmerzbahn und andererseits

zugleich den Sympathikus (► Kap. 5). Diese Wirkungen können in der Therapie postoperativer Schmerzen und von Tumorschmerzen ausgenutzt werden. Die sedative Wirkung der α_2 AR-Agonisten wirkt unterstützend. Die sedierende, muskelrelaxierende und anxiolytische Wirkung der Benzodiazepine kann in der Therapie des Vernichtungsschmerzes beim MI (► Kap. 16) und in der Tumorschmerztherapie genutzt werden. Zu beachten ist das erhöhte Atemdepressionsrisiko bei der Kombination von Benzodiazepinen mit MOR-Agonisten. Lokalisierte Schmerzen können auch mit langwirkenden Lokalanästhetika behandelt werden (► Kap. 26), O₂ sowie das vornehmlich als Klasse-IV-Antiarrhythmikum eingesetzte Verapamil (► Kap. 17) haben bei bestimmten Schmerzformen analgetische Wirkung.

Jedes Analgetikum besitzt spezifische UAW, woraus sich Kontraindikationen ergeben. Aus den Unterschieden der UAW und Kontraindikationen ergibt sich in den allermeisten Fällen die Möglichkeit, für den Patienten eine wirksame und gut verträgliche Schmerztherapie zusammenzustellen.

► **Eine effektive Schmerztherapie erfordert enge Zusammenarbeit mit dem Patienten und Compliance. Um das Ziel zu erreichen, muss der Arzt dem Patienten erläutern, welchen Arzneistoff er einnimmt, wann er ihn einnimmt, wie er ihn einnimmt, warum er ihn einnimmt, wie lange er ihn einnimmt und welche UAW zu erwarten sind (6W-Regel).**

10.3 Nicht-Opioidanalgetika (Nicht-MOR-Agonisten)

Nicht-Opioidanalgetika besitzen im Gegensatz zu Opioidanalgetika keinen gemeinsamen Wirkmechanismus. Gemeinsam ist ersterer Gruppe nur, dass sie keine MOR-Agonisten sind, weshalb man sie konsequenterweise auch als Nicht-MOR-Agonisten bezeichnen kann. Nicht-Opioidanalgetika sind für leichte bis mittelschwere Schmerzen geeignet. Diese Anal-

getikaklasse wird in zwei Gruppen unterteilt. Die erste Gruppe umfasst die nichtselektiven COX-Inhibitoren mit den Prototypen **Ibuprofen** und **Diclofenac** sowie die COX-2-Inhibitoren mit dem Prototypen **Celecoxib**. COX-Inhibitoren wirken nicht nur analgetisch, sondern auch antipyretisch und antiinflammatorisch. Die zweite Gruppe von Nicht-Opioidanalgetika beinhaltet als wichtigste Einzelarzneistoffe **Paracetamol** und **Metamizol**. Beide wirken analgetisch und antipyretisch, jedoch nicht antiinflammatorisch. Metamizol besitzt eine größere analgetische Maximalwirkung als Paracetamol.

Die antiinflammatorische Wirkung der COX-Inhibitoren kann vor allem genutzt werden, wenn Schmerzen mit einer entzündlichen Komponente (z. B. Sportverletzungen, Arthrosen und rheumatische Erkrankungen) vorliegen. COX-Inhibitoren eignen sich für die Therapie akuter und passagerer Schmerzen wie Spannungskopfschmerz, Lumbalgie, Migräne (► Kap. 6), akuter Gichtanfall (► Kap. 23), Zahnschmerzen, Menstruationsschmerzen und postoperative Schmerzen. Auch für die Kurzzeittherapie chronischer Schmerzen bei Arthrosen und rheumatischen Erkrankungen können COX-Inhibitoren unter UAW-Beachtung eingesetzt werden.

Viele UAW der nichtselektiven COX-Inhibitoren lassen sich dadurch erklären, dass sie die PG-Synthese im gesamten Körper hemmen. Da PG wichtige homöostatische Funktionen besitzen, kommt es bei deren Wegfall zu entsprechenden UAW. Bei längerfristiger Gabe kann es zu CKD (► Kap. 12) und Hypertonie (► Kap. 15) kommen. Außerdem können PUD und Blutungen auftreten (► Kap. 7), die durch die gleichzeitige Gabe von PPI verhindert werden können (► Kap. 13). Bei ca. 15 % aller Patienten mit Typ-I-Allergie kann ein Analgetikaasthma auftreten, das durch die vermehrte LT-Biosynthese erklärt wird (► Kap. 3, 7 und 14). Da COX-Inhibitoren auch die Synthese des für die Uteruskontraktion wichtigen $\text{PGF}_{2\alpha}$ hemmen, kann bei Schwangeren die Geburt verzögert werden. Aus diesen UAW ergibt sich, dass COX-Inhibitoren bei Patienten mit CKD,

Hypertonie, CHF, PUD und Asthma sowie kurz vor der Geburt möglichst nicht eingesetzt werden sollten. In diesen Situationen sind andere Analgetika, z. B. Paracetamol und Metamizol (s. u.) sowie MOR-Agonisten (► Abschn. 10.34), besser geeignet.

Eine Daueranwendung von COX-Inhibitoren (> zwei Wochen) sollte vermieden werden, da sie nur symptomatisch wirken und das UAW-Risiko steigt. Stattdessen muss eine kausale Therapie erfolgen, die je nach Ursache der Schmerzen sehr unterschiedlich sein kann. Bei Arthrosen kommt ein Gelenkersatz infrage, bei Autoimmunerkrankungen wie rheumatoider Arthritis, Psoriasis oder M. Crohn eine spezifische Immuntherapie, die antiinflammatorisch und damit indirekt auch analgetisch wirkt (► Kap. 11). Dabei ergänzen sich Pharmakotherapie und Physiotherapie:

➤ **Die Pharmakotherapie erhöht durch die analgetische (und antiinflammatorische) Wirkung die Beweglichkeit, was die Physiotherapie erleichtert. Dadurch wiederum werden schmerzhafte Fehlstellungen und Bewegungseinschränkungen vermieden, was langfristig den Analgetikakonsum reduziert.**

Ibuprofen ist ein reversibler COX-Inhibitor. Es gibt ihn in zahlreichen Darreichungsformen (z. B. Tabletten, Säfte, Suppositorien). Ibuprofen wird in Dosen von 400–600 mg alle 6–8 Stunden gegeben. Seine Wirkung ist gut steuerbar und es hat im Gegensatz zu ASS (s. u. und ► Kap. 18) wegen des reversiblen Wirkmechanismus keinen langfristigen Effekt auf die Thrombozytenaggregation. Nach p.o.-Gabe wird Ibuprofen vollständig resorbiert. Es wird in der Leber inaktiviert und die inaktiven Metaboliten werden zu 90 % renal eliminiert. Bei Leberinsuffizienz und CKD muss die Dosis reduziert werden. Ibuprofen ist ein chiraler Arzneistoff; nur das (S)-Enantiomer wirkt analgetisch. Die Eliminations-HWZ ist mit 2 Stunden kurz. Das ist auch der Grund für die gute Steuerbarkeit der Wirkung, was gerade bei akuten Schmerzen von Vorteil ist.

Diclofenac besitzt einen ähnlichen Wirkmechanismus wie Ibuprofen und das typische Indikationsspektrum von COX-Inhibitoren. Diclofenac kann p.o., in Form von Suppositorien und in Form von Gels und Sprays appliziert werden, wenn lokalisierte oberflächliche Schmerzen mit entzündlicher Komponente vorliegen. Beispiel dafür sind Schmerzen im Bereich der Fingergelenke oder des Knöchels. Durch kleinflächige lokale Anwendung lassen sich systemische UAW weitgehend vermeiden. Diclofenac wird nach p.o.-Gabe vollständig resorbiert und in der Leber inaktiviert. Die inaktiven Metabolite werden zu 70 % renal eliminiert. Die Elimination erfolgt mit einer HWZ von 2 Stunden, woraus sich die gute Steuerbarkeit erklärt. Das erhöhte Risiko für thromboembolische Komplikation bei Diclofenac (► Kap. 18) folgt aus einer gewissen Selektivität für COX-2 im Vergleich zu COX-1, die bei Ibuprofen nicht vorhanden ist.

ASS acetyliert einen Serinrest der COX und hemmt dadurch die PG-Synthese irreversibel, bis die Neusynthese des Enzyms erfolgt. Da Thrombozyten keine eigene Proteinbiosynthese besitzen, dominiert in niedriger Dosierung von ASS (ca. 100 mg pro Tag) die Hemmung der TXA_2 -Synthese über COX-1, was in der Therapie von thromboembolischen Erkrankungen genutzt wird (► Kap. 18). Für eine analgetische Wirkung muss ASS in höherer Dosis (ca. 500–1000 mg) gegeben werden, für eine antiinflammatorische Wirkung sind Dosen bis zu 5 g/Tag erforderlich. In Dosierungen ab ca. 10 g kann ASS zu schweren Intoxikationen (**Salicylismus**) mit Übelkeit, Erbrechen, Unruhe, Ohrensausen, Hyperthermie, Krampfanfällen, Koma und Nierenversagen führen. Es gibt kein Antidot für ASS. Die ASS-Intoxikation wird symptomatisch mit Aktivkohle und forcierter alkalischer Diurese behandelt (► Kap. 3). Unter Therapie von ASS kommt es zu verlängerter Blutungszeit nach Verletzungen und bei Operationen. Die Kombination von ASS mit VKA kann zu lebensbedrohlichen Blutungen führen und ist kontraindiziert (► Kap. 2 und 18). Wegen seiner UAW und Toxizität wird ASS (vorwiegend in der Selbstmedikation) nur noch

kurzfristig bei leichteren Schmerzen wie Spannungskopfschmerzen und Migräne eingesetzt. Für die Indikationen Analgesie und Entzündungshemmung ist ASS wegen seines ungünstigen UAW-Profiles obsolet und kann durch Ibuprofen oder Diclofenac ersetzt werden.

COX-2-Inhibitoren wurden entwickelt, um das Risiko von GI-UAW bei COX-Inhibitoren zu reduzieren, die über eine COX-1-Hemmung vermittelt werden (► Kap. 7). **Celecoxib** ist der Prototyp eines COX-2-Inhibitors. COX-2-Inhibitoren besitzen nur ein geringes Risiko für GI-UAW. Da COX-2 in Endothelzellen die Synthese des für die Vasodilatation und Thrombozytenaggregationshemmung wichtigen Prostaglandins katalysiert (► Kap. 18), sind COX-2-Inhibitoren mit einem hohen Risiko für thromboembolische Komplikationen (MI, Schlaganfall) belastet. Deshalb wurden etliche COX-2-Inhibitoren vom Markt genommen, und es kam in den USA zu Regress-Prozessen. Dies ist ein Beispiel dafür, dass Selektivität eines Arzneistoffs für eine Zielstruktur nicht automatisch hohe therapeutische Breite bedeutet. Die Anwendung von COX-2-Inhibitoren ist wegen der UAW sehr stark eingeschränkt. Sie werden nur bei Ermangelung anderer Therapieoptionen kurzfristig bei schweren akuten Schmerzen (z. B. Gichtarthritis oder Exazerbation bei Arthrose) gegeben, wenn der Patient keine kardiovaskulären Risikofaktoren aufweist.

Paracetamol ist in Deutschland eines der am häufigsten angewendeten Analgetika. Eine COX-Hemmung kann die pharmakologischen Wirkungen von Paracetamol nicht erklären, da die UAW der COX-Inhibitoren nicht vorhanden sind. Dies ist von praktischer Bedeutung, da Paracetamol vor allem bei solchen Patienten infrage kommt, bei denen COX-Inhibitoren kontraindiziert sind. Paracetamol wirkt vornehmlich im ZNS. Eine Modulation von CB_1R und Vanilloidrezeptoren sowie serotonerger Mechanismen scheint dabei eine Rolle zu spielen. Paracetamol liegt in zahlreichen Darreichungsformen (Tabletten, Saft, Tropfen, Suppositorien, Injektionslösungen) vor. Bei Erwachsenen wird Paracetamol in Dosierungen von 0,5–1,0 g alle 4–6 Stunden gegeben. Es

eignet sich vor allem für die Behandlung von leichten bis mittelschweren Schmerzen viszeralen Ursprungs sowie zur Senkung von leichtem bis mittelhohem Fieber. Wegen des fehlenden antiinflammatorischen Effektes ist die Wirkung von Paracetamol bei Schmerzen mit entzündlicher Komponente gering.

➤ **Paracetamol ist Analgetikum der Wahl in Schwangerschaft und Stillzeit und bei Kindern, bei denen die Dosis an das Körpergewicht angepasst werden muss.**

Paracetamol wird nach p.o.-Gabe rasch und vollständig resorbiert. Ca. 55 % des Arzneistoffs wird in der Leber an Glucuronsäure gekoppelt, 30 % an Schwefelsäure. Zu 15 % wird Paracetamol über CYP2E1 in das hepatotoxische N-Acetyl-p-benzochinonimin umgewandelt. Bei normaler Dosierung stellt dieser untergeordnete Stoffwechselweg kein Problem dar, da N-Acetyl-p-benzochinonimin sofort mit Glutathion gekoppelt und als Mercapturat eliminiert wird. Die Ausscheidung erfolgt mit einer Eliminations-HWZ von 2–3 Stunden. Paracetamol besitzt deshalb eine sehr gute Steuerbarkeit. Werden die Dosierungen von Paracetamol eingehalten, so zeichnet es sich durch sehr gute Verträglichkeit und sehr geringe UAW aus. Aufgrund des andersartigen Wirkmechanismus kann Paracetamol mit COX-Inhibitoren kombiniert werden. Das Hauptproblem von Paracetamol ist die **Hepatotoxizität** bei akzidenteller oder suizidaler Überdosierung (► Kap. 4).

➤ **Bei Erwachsenen kann es ab 8–10 g Paracetamol zu Leberintoxikationen kommen und einmalige Dosen von 10–15 g können zum Tod führen.**

Bei vorbestehender Leberschädigung (z. B. Hepatitis C, ► Kap. 34) oder Alkoholismus sind die zur Auslösung von Leberversagen erforderlichen Dosen von Paracetamol geringer. Seine Hepatotoxizität beruht darauf, dass bei diesen hohen Dosierungen die Glutathionvorräte der Leber erschöpft werden, sodass die Inaktivierung zum unschädlichen Mercapturat nicht mehr ausreichend funktioniert. N-Acetyl-p-

benzochinonimin bindet als reaktiver Metabolit kovalent an Leberproteine und stört dadurch die Leberfunktion. Prinzipiell lässt sich eine Paracetamolintoxikation durch i.v.-Injektion des Antidots N-Acetylcystein behandeln. Dadurch werden wieder SH-Gruppen für die Inaktivierung von N-Acetyl-p-benzochinonimin bereitgestellt. Das Hauptproblem bei Leberversgiftungen ist jedoch, dass sie häufig nicht rechtzeitig erkannt werden, da eine Latenz von ca. 24 Stunden zwischen der Schädigung und der klinischen Manifestation besteht. Im Falle einer irreversiblen Leberschädigung hilft nur noch eine Lebertransplantation. Es wird geschätzt, dass es jährlich in Deutschland zu 80–200 Fällen akuten Leberversagens nach Paracetamolintoxikation kommt.

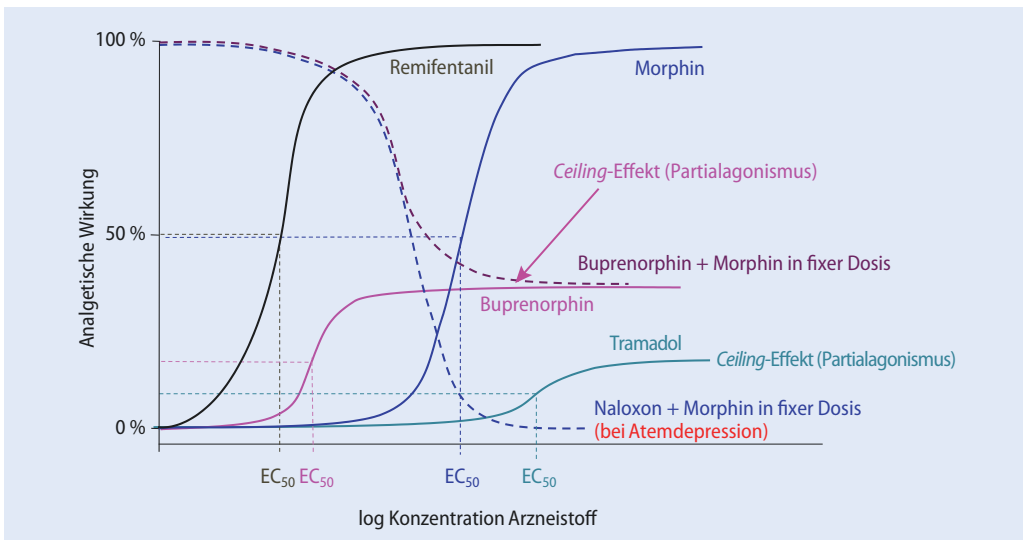
Metamizol wirkt ebenfalls nicht über COX-Hemmung. Es besitzt nicht die typischen UAW der COX-Inhibitoren. Als Wirkmechanismen von Metamizol werden Blockade von zentralen Nozizeptoren und Kaliumkanälen sowie die Modulation opioiderg und serotonerger Synapsen diskutiert. Metamizol besitzt eine größere analgetische Maximalwirkung als Paracetamol und wird daher vor allem bei Schmerzen eingesetzt, die auf Paracetamol nicht mehr ansprechen. Metamizol wirkt zusätzlich spasmolytisch, wahrscheinlich über eine Hemmung der intrazellulären Calciumfreisetzung. Diese Wirkkomponente wird bei Koliken genutzt (► Kap. 13 und 23). Aufgrund des andersartigen Wirkmechanismus kann Metamizol mit COX-Inhibitoren kombiniert werden. Metamizol kann in Form von Tabletten, Tropfen, Suppositorien und i.v. appliziert werden. Die Dosierung bei Erwachsenen beträgt 0,5–1,0 g alle 4–6 Stunden. Wie Paracetamol eignet sich auch Metamizol vor allem für viszerale Schmerzen, nicht aber für Schmerzen mit starker entzündlicher Komponente. Es wird häufig zur Therapie von Tumorschmerzen in Kombination mit MOR-Agonisten angewendet, ebenso zur Senkung sehr hohen Fiebers. Metamizol wird im Darm zum aktiven Metaboliten 4-Methylaminoantipyrin umgewandelt. Dieser wird vollständig resorbiert und renal mit einer HWZ von 2–5 Stunden eliminiert. Die kurze HWZ

von Metamizol ermöglicht gute Steuerbarkeit der analgetischen Therapie. Es kann allergische Reaktionen auslösen. Insbesondere bei schneller i.v.-Gabe, z.B. zur Behandlung von Koliken, kann Metamizol einen anaphylaktischen Schock verursachen (► Kap. 3). Daher ist eine langsame und kontrollierte Injektion (ca. 0,5 g/min) erforderlich und es muss die Möglichkeit zur Behandlung eines anaphylaktischen Schocks mit EPI bestehen (► Kap. 3 und 5). Bei hohen Dosen kann sich der Urin durch den Metaboliten Rubazonsäure rötlich verfärben. Mit einer Inzidenz von ca. 1 pro Millionen Expositionen kann es zu Agranulozytose kommen, weshalb bei längerdauernder Therapie Blutbildkontrollen durchgeführt werden müssen. Bei Agranulozytose wird Metamizol sofort abgesetzt und durch andere Analgetika substituiert. Die Granulozytenkonzentration im Blut kann durch G-CSF wieder normalisiert werden (► Kap. 4). Die Agranulozytose wird in verschiedenen Ländern sehr unterschiedlich bewertet. Während in Deutschland Metamizol sehr breit angewendet wird, ist es in vielen englischsprachigen Ländern und Skandinavien nicht zugelassen, ein Beispiel für unterschiedliche interkulturelle Bewertung von Arzneistoffen.

10.4 Opioidanalgetika (MOR-Agonisten)

Morphin ist der Goldstandard der MOR-Agonisten. Das Hauptanwendungsgebiet ist die Therapie von tumorbedingten Schmerzen. Die Anwendung erfolgt nach der Grundregel *by ladder, by mouth, by clock*. Dies bedeutet, dass die Morphindosis ansteigend der Schwere der Schmerzen angepasst werden soll und dass es bevorzugt p.o. (nicht i.v., ► Kap. 2) und regelmäßig (nicht erst beim Auftreten von Schmerzen) gegeben werden soll. Die wichtigsten erwünschten und unerwünschten Wirkungen werden über den MOR vermittelt (siehe ■ Tab. 10.1). Morphin ist ein voller MOR-Agonist (■ Abb. 10.2 und ► Kap. 1). Es ist eine historisch gewachsene Konvention, MOR-Agonisten in hoch- und niederpotente Agonisten zu unterteilen (► Kap. 1).

Tramadol gehört zu den niederpotenten, **Buprenorphin** sowie **Remifentanyl** zu den hochpotenten MOR-Agonisten. Allerdings ist für die praktische Therapie mit MOR-Agonisten die intrinsische Aktivität (maximale Wirkung) wichtiger. So sind **Remifentanyl**, **Fentanyl** und **Morphin** volle MOR-Agonisten, wohingegen **Buprenorphin** trotz hoher Potenz



■ **Abb. 10.2** Vergleich der analgetischen Wirkung von MOR-Agonisten am MOR. Partielle und volle Agonisten. Siehe auch ► Abb. 1.4 und 1.5

nur ein mittelstarker partieller Agonist ist. Tramadol ist ein schwacher partieller Agonist. Demzufolge ist die maximale analgetische Wirkung von Morphin mit der von Fentanyl und Remifentanyl vergleichbar. Dagegen ist die maximale analgetische Wirkung von Buprenorphin deutlich geringer (*ceiling*-Effekt) und bei Tramadol noch weiter vermindert. Tramadol unterliegt wegen der geringen maximalen analgetischen Wirkung im Gegensatz zu Buprenorphin und allen vollen MOR-Agonisten nicht der BtMVV. Die partialagonistische Wirkung von Buprenorphin impliziert, dass es in Kombination mit Morphin in maximal stimulierender Dosis zum partiellen Antagonisten wird und die Wirkung von Morphin reduziert (■ Abb. 10.2). Das Resultat ist eine Schmerzzunahme statt der angestrebten Schmerzabnahme. Somit ist es kontraindiziert, Morphin und Buprenorphin zu kombinieren, wenn die analgetische Wirkung von Morphin nicht ausreicht. Zunächst sollte sichergestellt sein, dass man die therapeutische Maximaldosis von Morphin erreicht hat (Sättigung der Dosis-Wirkungskurve). Ist das der Fall, so besteht die Möglichkeit der MOR-Desensibilisierung und dadurch reduzierter analgetischer Wirkung (► Kap. 1). Man sollte dann zunächst die Morphindosis erhöhen. Die BtMVV eröffnet hier hinsichtlich der Dosiserhöhungen einen großen Spielraum, den man ausnutzen sollte. Falls dies wirkungslos ist, kann man auf alternative Arzneistoffe ausweichen. In Frage kommen der N-Typ-Calciumkanalblocker Ziconotid und Koanalgetika (■ Abb. 10.1).

Die pharmakologischen Wirkungen von **Morphin** sind eine periphere und zentrale Analgesie, Sedation, initiale Dysphorie (dann Euphorie), Hypotonie, Bradykardie, reduzierter Tonus der Skelettmuskulatur, Übelkeit und Erbrechen, antitussive Wirkung, Atemdepression und Miosis.

➤ **Eine Sedation und ein reduzierter Muskeltonus können insbesondere bei älteren Patienten und in Kombination mit Benzodiazepinen (► Kap. 25) zu schweren Stürzen mit Frakturen führen.**

Hinzu kommen spastische Obstipation, Störung des Gallenabflusses (eventuell Auslösung von Gallenkoliken) sowie Harnleiterkoliken und Harnverhalt. Schließlich kann Morphin bei i.v.-Injektion (Vernichtungsschmerz bei MI, ► Kap. 16) durch direkte G-Proteinaktivierung eine Mastzelldegranulation auslösen (► Kap. 3 und 7). Dies kann Hypotonie und Bradykardie verstärken und zu Bronchokonstriktion sowie Urtikaria führen. Deshalb sollte die i.v.-Injektion von Morphin langsam erfolgen.

Das Risiko von Abhängigkeit und Toleranz wird bei indizierter und fachgerechter Therapie überschätzt und hat in der Vergangenheit zur Unterversorgung schwerkranker Patienten mit Morphin geführt. Diese unbefriedigende Situation hat sich in den letzten Jahren gebessert. Die Kehrseite dieser Entwicklung ist die vermehrte Verschreibung von MOR-Agonisten bei fehlender Indikation für eine Schmerztherapie.

➤ **MOR-Agonisten sind nicht indiziert bei Patienten mit Spannungskopfschmerzen, Arthrosen, Fibromyalgie, Demenz oder undefinierten psychischen Beschwerden. In diesen Fällen wird dem Missbrauch und einer Abhängigkeit Vorschub geleistet.**

Risikofaktoren für MOR-Agonistmissbrauch sind bekannte Abhängigkeiten von Benzodiazepinen und Propofol (► Kap. 25), der Konsum von Missbrauchssubstanzen wie Kokain und Ethanol oder das Vorliegen einer psychiatrischen Erkrankung (► Kap. 28 und 29). Ein Verdacht auf Abhängigkeit und Missbrauch liegt auch nahe, wenn ohne entsprechende Schmerzsymptomatik hohe MOR-Agonistdosen verschrieben oder vom Patienten eingefordert werden. In den USA ist es in den letzten Jahren durch unkritische Verschreibung von Opioidanalgetika ohne entsprechende Indikation zu einem starken Anstieg der Opioidabhängigkeit mit vielen Todesfällen durch Atemdepression gekommen (*opiod crisis*).

Die **Atemdepression** ist die gefährlichste UAW, die vor allem bei Überdosierung von MOR-Agonisten und bei Kombinationen mit zentral dämpfenden Arzneistoffgruppen wie

Benzodiazepinen und Antiepileptika auftritt (► Kap. 25). Ein Atemstillstand erfordert eine sofortige Beatmung mit O₂. Die atemdepressive, aber auch die analgetische Wirkung von Morphin kann rasch durch i.v.-Injektion des MOR-Antagonisten **Naloxon** aufgehoben werden (► Kap. 4). Allerdings besitzt Naloxon eine kürzere Eliminations-HWZ (30–45 min) als Morphin (ca. 3 Stunden), sodass es zum Wiederauftreten der Atemdepression kommen kann. Dementsprechend kann es erforderlich werden, Naloxon wiederholt zu injizieren. Falls ein Patient unter Morphintherapie zur Schmerzlinderung wider Erwarten psychisch und physisch abhängig geworden sein sollte, kommt es beim Absetzen des Morphins bzw. bei Gabe von Naloxon zu Entzugserscheinungen (*cold turkey*), die unter anderem auf Sympathikusaktivierung beruhen. Diese lässt sich durch den α_2 AR-Agonisten Clonidin (► Kap. 5) unterdrücken. Zur Substitution bei Heroinabhängigen kann Levomethadon (p.o.-Gabe) eingesetzt werden. Es zeichnet sich durch eine für diesen Anwendungszweck besonders günstige lange HWZ (16–26 Stunden) und gleichmäßige Wirkung (keine Euphorie und Vermeidung von Entzugserscheinungen) aus.

Die Obstipation unter MOR-Agonisttherapie ist gravierend. Sie zeigt nur eine geringe Toleranz. In den allermeisten Fällen muss der mit vollen MOR-Agonisten behandelte Patient Laxanzien (z. B. **Macrogol**) einnehmen (► Kap. 13). Eine zusätzliche Maßnahme besteht darin, s.c. **Methylnaltrexon** zu injizieren. Es verdrängt Morphin aus seiner Bindung an MOR im Darm und hebt die spastische Obstipation auf. Da Methylnaltrexon quaternär ist, penetriert es nicht die BHS und hebt somit nicht die zentrale analgetische Wirkung von Morphin auf (► Kap. 2). Bei Übelkeit und Erbrechen können das Antiemetikum **MCP** (► Kap. 8) oder Koanalgetika aus der Klasse der typischen Antipsychotika (► Kap. 29) eingesetzt werden. Insgesamt sind UAW unter Morphingabe gut handhabbar, vor allem wenn die Dosierung adäquat ist und konsequent Koanalgetika sowie Arzneistoffe zur Verhinderung von MOR-Agonist-UAW gegeben werden.

Morphin hat eine Bioverfügbarkeit von 30 % und eine Wirkdauer von 4 Stunden. Es wird hepatisch metabolisiert (Morphin-6-Glucuronid ist ein aktiver Metabolit) und die Elimination erfolgt vorwiegend renal. Bei Leberinsuffizienz und CKD muss die Morphindosis reduziert werden (► Kap. 12). Das Ziel in der Therapie schwerer Schmerzen, insbesondere Tumorschmerzen, besteht darin, diese gar nicht erst entstehen zu lassen. Dafür ist die kurze Wirkdauer von Morphin nicht ideal. Deshalb wurden Retardformen von Morphin sowie Derivate wie Hydromorphon entwickelt, die eine Wirkdauer von 8–12 Stunden besitzen.

Heroin (in englischsprachigen Ländern auch als Diamorphin bezeichnet) ist die diacetylierte Form von Morphin und flutet nach i.v.-Gabe rasch im ZNS an (► Kap. 2). Dort erfolgt die Deacetylierung zu Morphin. Die schnelle Anflutung von Heroin im Gehirn bewirkt Euphorie und positiv empfundene Traumzustände. Das Risiko einer Abhängigkeit und Toleranz ist bei i.v.-Heroingabe sehr groß. In Deutschland wird Heroin im Gegensatz zu Großbritannien in der Schmerztherapie nicht angewendet, ein Beispiel für die unterschiedliche Bewertung der Risiken von Heroin in verschiedenen Kulturen.

Fentanyl besitzt eine höhere MOR-Potenz als Morphin, aber eine vergleichbare Maximalwirkung. Es ist lipophil und flutet rasch im ZNS an. Diesen Effekt kann man nutzen, indem man Fentanyl als Bedarfsmedikation (*on-demand, rescue*) z. B. in Form von Lutschtabletten oder Nasenspray appliziert, um akute Schmerzen oder Durchbruchschmerzen zu lindern. Zur Dauertherapie von Schmerzen werden vor allem transdermale Systeme angewendet. Solche transdermalen Systeme sind jedoch nicht unproblematisch, da sie den häufig hilflosen Patienten leicht von der Haut abgezogen und dann zur Substitution einer Opioidabhängigkeit missbraucht werden können. Der Patient leidet entsprechend unter stärkeren Schmerzen. Auch werden Fentanylpflaster von Opioidabhängigen aufgeschnitten, um den Arzneistoff herauszudrücken und sich dann als Bolus p.o. zuzuführen. In dieser Missbrauchssituation be-

steht ein hohes Atemdepressionsrisiko. Fentanyl als voller MOR-Agonist ist zur Therapie starker Schmerzen geeignet. Es müssen entsprechend dem WHO-Stufenplan zunächst Nicht-Opioidanalgetika und schwächer wirk-same MOR-Agonisten wie Tramadol und später Buprenorphin eingesetzt werden. Durch eine Umverteilung von Fentanyl im Körper kann es zu Atembeschwerden (*wooden chest*) kommen.

Tramadol besitzt nur ca. 10 % der maximalen Wirkstärke von Morphin. Wahrscheinlich spielen neben der geringen MOR-Aktivierung andere Mechanismen bei seiner analgetischen Wirkung eine Rolle. Tramadol ist wegen seiner kurzen Wirkdauer (1–3 Stunden) gut steuerbar, eignet sich aber nicht für die Behandlung schwerer Schmerzen.

➤ **In der Klinik und Praxis wird die Wirksamkeit von Tramadol jedoch häufig überschätzt. Dadurch werden Schmerzpatienten unnötig stärker wirksame MOR-Agonisten vorenthalten.**

Buprenorphin ist ein starker MOR-Partialagonist (und KOR-Antagonist). Es hat eine sehr geringe Bioverfügbarkeit (5 %), sodass es sublingual oder als transdermales System appliziert wird (► Kap. 2). Buprenorphin wird über CYP3A4 metabolisiert. Wegen des MOR-Partialagonismus besitzt Buprenorphin auch ein geringeres Risiko für eine Atemdepression und Obstipation als Morphin und Fentanyl. Buprenorphin dissoziiert nur langsam von MOR ab; daher sind UAW wie Atemdepression durch Naloxon nur schwer antagonisierbar.

Remifentanyl ist ein hochpotenter voller MOR-Agonist. Es wird rasch inaktiviert und besitzt deshalb auch nur eine kurze Wirkdauer. Dementsprechend ist die Steuerbarkeit der Wirkung sehr gut. Remifentanyl wird deshalb vor allem für die Durchführung von Narkosen (TIVA) eingesetzt (► Kap. 27).

Fallbeispiel

Ein 26-jähriger Patient hat sich beim Fußballspielen den rechten Knöchel verstaucht und stellt sich in Ihrer Sportpraxis vor. Die Untersuchung ergibt, dass keine Fraktur oder Bänderruptur vorliegt. Zur Stabilisierung des Gelenkes verschreiben Sie dem Patienten eine Schiene. Die Anamnese ergibt, dass der Patient, abgesehen von einer saisonalen allergischen Rhinitis, gesund ist. Zur Linderung der Schmerzen wegen der Verstauchung verschreiben Sie dem Patienten für eine Woche 4 × 600 mg Ibuprofen/Tag. Nach drei Tagen wird der Patient mit einem Asthma-Anfall in die Notaufnahme eingeliefert.

Übungsfragen

1. Welche Diagnose stellen Sie und wie gehen Sie therapeutisch vor?
2. Wie betreuen Sie den Patienten weitergehend?

Lösungen ► Kap. 38



Immunpharmakologie

- 11.1 Pathophysiologie von Autoimmunerkrankungen und Transplantatabstoßung: Pharmakologische Eingriffsmöglichkeiten – 126
- 11.2 Glucocorticoide (GC) – 137
- 11.3 Inhibitoren des Purin- und Pyrimidinstoffwechsels und der DNA-Synthese – 138
- 11.4 Immunophilin-Liganden – 140
- 11.5 Biologicals – 141

Bei Autoimmunerkrankungen kommt es zum Verlust der immunologischen Toleranz gegen den eigenen Körper. Bei der Transplantatabstoßung entsteht eine Immunreaktion gegen das Transplantat, das dadurch seine Funktion verlieren kann. Therapieziel ist, Symptome der Immunprozesse so weit wie möglich zu unterdrücken, ohne die Funktionen des Immunsystems bei der Infektabwehr und Zerstörung von Tumorzellen zu stark in Mitleidenenschaft zu ziehen. Diese Ziele werden bei vielen Patienten inzwischen befriedigend erreicht. Eine wichtige Strategie zur Optimierung der Wirkung und Reduktion von UAW ist die Kombination von Arzneistoffen mit verschiedenen Wirkmechanismen. Die wichtigsten Arzneistoffe sind nach wie vor die GC, die über multiple Mechanismen immunsuppressiv wirken. Immunophilin-Liganden hemmen vor allem die T-Zell-Proliferation. Durch Zytostatika in niedriger Dosierung lassen sich Immunreaktionen ebenfalls unterdrücken. In den letzten Jahren ist es zu einer explosionsartigen Entwicklung von therapeutischen Antikörpern und Fusionsproteinen gekommen. Dabei handelt es sich um gentechnisch hergestellte Arzneistoffe (*biologicals*), die Zytokine, Zytokinrezeptoren, Integrine oder Lymphozytenantigene funktionell ausschalten. Die hohen Kosten einer Therapie mit diesen Arzneistoffen stellen ein großes pharmakoökonomisches Problem dar.

Merksätze

- Arzneistoffe, die das Immunsystem beeinflussen, erhöhen häufig die Infektanfälligkeit.
- GC wirken über multiple Mechanismen immunsuppressiv und können bei langfristiger Gabe ein Cushing-Syndrom und die Suppression der Nebennierenrinde bewirken.
- MTX (*low dose*) hemmt über eine indirekte Adenosinrezeptoraktivierung Immunprozesse.
- Leflunomid wirkt über eine Pyrimidinsynthesehemmung, Mycophenolat über eine Purinsynthesehemmung immunsuppressiv.
- Ciclosporin und Tacrolimus hemmen Calcineurin und dadurch die für die T-Zellproliferation wichtige IL-2-Produktion.
- Sirolimus hemmt mTOR und dadurch die T-Zellproliferation.
- Infliximab, Adalimumab und Etanercept wirken über TNF-Hemmung immunsuppressiv.
- IFN- β hemmt die Aktivierung und Migration von T-Zellen.
- Anakinra blockiert den IL-1R; Basiliximab den IL-2R.
- Natalizumab hemmt die Integrin-abhängige Migration von T-Zellen über die BHS.
- Rituximab bewirkt über die Bindung an CD20 die Apoptose von B-Zellen.
- Alemtuzumab bewirkt über die Bindung an CD52 die Apoptose von B- und T-Zellen.
- Muromonab bewirkt über die Bindung an CD3 die Apoptose von T-Zellen.
- Abatacept blockiert die Interaktion von CD80/86 mit CD28.

11.1 Pathophysiologie von Autoimmunerkrankungen und Transplantatabstoßung: Pharmakologische Eingriffsmöglichkeiten

Physiologisch besteht eine Toleranz des Immunsystems gegen körpereigene Strukturen. Bei **Autoimmunerkrankungen** bricht diese Selbsttoleranz aus nicht genau bekannten Gründen zusammen und es entwickelt sich ein autoimmunologischer Prozess mit den Zeichen einer Entzündung (Schmerzen, Schwellung, Überwärmung; *dolor, tumor, rubor*), die letztlich zum Funktionsverlust des betroffenen Organs führen kann. Jedes Organ kann von einer Autoimmunopathie betroffen sein.

Bei einer **Transplantatabstoßung** generiert der Körper eine Immunantwort gegen das immunologisch nicht identische Transplantat (Ausnahme: Transplantate von genetisch identischen eineiigen Zwillingen). Es gibt Ähnlichkeiten in der Reaktion des Immunsystems bei Autoimmunerkrankungen und Transplantatabstoßung. Daraus ergeben sich ähnliche pharmakotherapeutische Ansätze. Ziel der Pharmakotherapie ist es, pathologische Immunreak-

tionen so zu unterdrücken, dass der Patient möglichst symptomfrei ist und Organfunktionen erhalten bleiben bzw. ein Transplantat nicht abgestoßen wird.

■ Abb. 11.1 gibt einen Überblick über die pathophysiologischen Prozesse bei Autoimmunerkrankungen und Transplantatabstoßung sowie die daraus resultierenden pharmakologischen Eingriffsmöglichkeiten. Es kommt zur Freisetzung proinflammatorischer Zytokine wie IL-1, IL-12, IL-23 sowie TNF. Von großer Bedeutung ist die IL-2-Freisetzung, die die T-Zellproliferation stimuliert. T-Zellen spielen bei Autoimmunprozessen und bei der Transplantatabstoßung eine zentrale Rolle und stellen daher Angriffspunkte vieler Arzneistoffe dar. ■ Tab. 11.1 gibt eine Übersicht über ausgewählte Arzneistoffe. Der S₁P₁R spielt für die Migration von T-Zellen aus den Lymphknoten eine entscheidende Rolle. Außerdem wird die Expression von proinflammatorischen Enzymen wie Kollagenasen, COX-2, PLA₂ und NO-Synthasen erhöht und es kommt zu verstärkter Freisetzung proinflammatorisch wirkender PG und LT. Schließlich werden Makrophagen aktiviert, die über ROS-Freisetzung zur Gewebeschädigung beitragen.

Die in ■ Abb. 11.1 dargestellten Prozesse sind bei den einzelnen Erkrankungen von unterschiedlicher Bedeutung, weshalb nicht alle Eingriffsmöglichkeiten bei jeder Erkrankung genutzt werden. ■ Tab. 11.2 gibt eine Zusammenfassung über drei häufige Autoimmunerkrankungen – die rheumatoide Arthritis, die multiple Sklerose und die Psoriasis. Weitere Autoimmunerkrankungen betreffen die Schilddrüse (► Kap. 21), die neuromuskuläre Endplatte (► Kap. 5), den Darm (► Kap. 13) und die B-Zelle des Pankreas (► Kap. 19). Bestimmte Prozesse wie die T-Zellproliferation (Hemmung durch Inhibitoren des Purin- und Pyrimidinstoffwechsels und DNA-Synthese, verschiedene monoklonale Antikörper, Immophilin-Liganden, GC), die TNF-Freisetzung (Hemmung durch monoklonale Antikörper und Fusionsproteine) und die Expression proinflammatorischer Enzyme (Hemmung durch GC) werden bei vielen Immunerkrankungen

pharmakologisch beeinflusst, während andere Prozesse wie die T-Zellmigration über die BHS (Hemmung durch **Natalizumab**) oder die T-Zellwanderung aus den Lymphknoten (Hemmung durch **Fingolimod**) nur bei multipler Sklerose therapeutisch beeinflusst werden. Einige Arzneistoffe (insbesondere monoklonale Antikörper und Fusionsproteine) beeinflussen nur einen definierten Prozess, während andere Arzneistoffe (**GC**, **IFN-β**, **Fingolimod**, **Glatirameracetat** und **Dimethylfumarat** sowie **5-ASA**, ► Kap. 13) pleiotrop wirken.

Alle Arzneistoffe wirken mehr oder weniger ausgeprägt immunsuppressiv und mit mehr oder weniger UAW auf einen pathologischen Prozess, ohne die eigentliche Ursache zu beseitigen.

➤ Dies impliziert, dass die Immunerkrankung wieder aufflackert, sobald der Arzneistoff abgesetzt wird. Deshalb muss die Therapie von Autoimmunerkrankungen meist lebenslang durchgeführt werden.

Da viele Autoimmunerkrankungen schon im frühen bis mittleren Erwachsenenalter beginnen, entstehen Behandlungszeiträume im Bereich von Jahrzehnten, was für Wirksamkeit, Verträglichkeit und Therapiekosten eine große Herausforderung darstellt. Prinzipiell ist eine kostengünstige und effektive Therapie von Immunerkrankungen in vielen Fällen möglich, wenn bewährte und preiswerte Arzneistoffe wie **GC**, **MTX** und **Azathioprin** eingesetzt werden.

Demgegenüber entstehen mit therapeutischen Fusionsproteinen und monoklonalen Antikörpern häufig Therapiekosten im Bereich von derzeit 15.000–25.000 € pro Patient und Jahr, sodass eine sorgfältige Abwägung zwischen entstehenden Kosten und Nutzen (Lebensqualität, Arbeitsfähigkeit, UAW, Mortalität) erfolgen muss. Der TNF-Inhibitor **Etanercept** zur Therapie von rheumatoider Arthritis und Psoriasis gehört inzwischen zu den drei umsatzstärksten Arzneistoffen in Deutschland. Vor dem Hintergrund hoher Profitmargen ist die Entwicklung von monoklonalen Antikörpern und Fusionsproteinen für die pharmazeutische Industrie finanziell sehr interessant und es findet eine Zu-

Tab. 11.1 Übersicht über ausgewählte Arzneistoffe zur Therapie von Autoimmunerkrankungen und zur Verhinderung einer Transplantatabstoßung

Arzneistoff	Wirkmechanismus	Wichtige Wirkungen	Wichtige Indikationen	Wichtige UAW	Weitere Zusammenhänge in Kapitel
Abatacept	Fusionsprotein aus dem Leukozytenantigen CTLA4 mit dem Fc-Anteil von humanem IgG	Immunsuppression durch Blockade der Interaktion von CD80/86 mit CD28; Hemmung der T-Zell-Kostimulation	Rheumatoide Arthritis (Kombination mit MTX bei Versagen eines TNF-Inhibitors)	Kopfschmerzen, Übelkeit, erhöhte Infektanfälligkeit (Harn- und Atemwegsinfektionen); bei Kombination mit TNF-Inhibitoren verstärkte Immunsuppression	33
Adalimumab	Monoklonaler humaner Antikörper gegen TNF (Zytokininhibitor)	Immunsuppressive Wirkung durch Blockade der Wirkung von TNF auf Immunzellfunktionen (Phagozytose, Migration, Zytokinfreisetzung)	Autoimmunerkrankungen (rheumatoide Arthritis, M. Crohn (Fistelbildung), Colitis ulcerosa, Spondylitis ankylosans, Psoriasis-Arthritis)	Wie Infliximab, aber deutlich weniger allergische Reaktionen, da kein artfremder Proteinanteil	13, 16, 32–35
Alemtuzumab	Monoklonaler humanisierter Antikörper gegen das leukozytäre Glykoprotein CD52	Immunsuppression durch Apoptose von B- und T-Zellen (Lymphozytendepletion, <i>reset</i> des Immunsystems)	Schwere Formen von multipler Sklerose mit schubförmig-remittierendem Verlauf	Infusionsreaktionen (Zytokinfreisetzungssyndrom) (Prophylaxe mit GC, H ₁ -R- und H ₂ -R-Antagonisten sowie COX-Inhibitoren), Herpesinfektionen; Autoimmuninfektionen; Hypothyreose (20–25 % der Patienten), Thrombopenie, Panzytopenie	3, 6, 21, 34
Anakinra	Gentechnologisch hergestellter und physiologisch vorkommender IL-1R-Antagonist (Zytokininhibitor)	Antiinflammatorisch: Hemmung der proinflammatorischen Wirkungen von IL-1 auf verschiedene Effektorzellen (z. B. in Synovia und Knorpel)	Rheumatoide Arthritis, z. B. bei Nichtansprechen auf MTX	Lokale Reaktionen an der Einstichstelle, Kopfschmerzen, Neutropenie, schwere Infektionen; Potenziertes Infektionsrisiko mit TNF-Inhibitoren	33–35
Azathioprin	Prodrug von 6-MP, das als falsche Base in DNA und RNA eingebaut wird	Immunsuppressive Wirkung durch Hemmung der T-Zellproliferation	Preiswerter Basisarzneistoff für viele Autoimmunerkrankungen	Leukopenie, Thrombopenie, Anämie, erhöhtes Infektionsrisiko, Teratogenität	2, 32

Basiliximab	Chimärer Antikörper, der den IL-2R blockiert (Zytokininhibitor)	Immunsuppressiv, Hemmung der T-Zellproliferation	Abstoßungsprophylaxe nach Organtransplantation (Kombination mit Ciclosporin und GC)	Überempfindlichkeitsreaktionen, keine erhöhte Infektionsrate	3
Ciclosporin	Bindung an das Immunophilin Cyclophilin und dadurch Hemmung der Phosphatase Calcineurin, was zur Hemmung der IL-2-Gentranskription führt	Immunsuppressiv, über verminderte IL-2-Synthese Hemmung der T-Zell-Proliferation	Basisarzneistoff für viele Autoimmunerkrankungen sowie Prophylaxe und Verhinderung von Transplantatabstoßung	Nieren- und Leberfunktionsstörungen, Hypertrichose, Gingivahyperplasie, erhöhtes Infektions- und Tumorrisiko, bei Langzeittherapie Hypertonie, Dyslipidämie und Diabetes; Metabolisierung über CYP3A4; daher zahlreiche Interaktionsrisiken; therapeutisches Drug Monitoring (TDM)	2, 12, 15, 19, 22
Dimethylfumarat	Pleiotrope immunmodulierende Wirkungen	Immunmodulation: Differenzierung von T-Zellen in Richtung antiinflammatorischer T _H 2-Zellen, vermehrte Expression von antioxidativ wirkenden Genen	Leichte-mittelschwere Formen von multipler Sklerose mit schubförmig-remittierendem Verlauf; Psoriasis	GI-Beschwerden, Leberschäden, Lymphopenie, progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML)	34
Etanercept	Fusionsprotein aus der extrazellulären Domäne des humanen TNFR mit der Fc-Domäne von humanem IgG (Zytokininhibitor); bindet TNF	Immunsuppressive Wirkung durch Blockade der Wirkungen von TNF auf Immunzellfunktionen (Phagozytose, Migration, Zytokinfreisetzung)	Autoimmunerkrankungen (rheumatoide Arthritis, Spondylitis ankylosans, Psoriasis; nicht aber M. Crohn und Colitis ulcerosa)	Ähnlich wie Adalimumab, da kein artfremder Proteinanteil	13, 16, 32–35

Tab. 11.1 (Fortsetzung)

Arzneistoff	Wirkmechanismus	Wichtige Wirkungen	Wichtige Indikationen	Wichtige UAW	Weitere Zusammenhänge in Kapitel
Fingolimod	Phosphorylierung durch Sphingosinkinase 2 nach Resorption, Bindung an S1P ₁ R, dann S1P ₁ R-Internalisierung und damit Blockade der Signaltransduktion	Immunsuppressiv, Verhinderung der T-Zellmigration aus den Lymphknoten	Schwere (aktive) Formen von multipler Sklerose mit schubförmig-remittierendem Verlauf	Kopfschmerzen, Rückenschmerzen, Erkältung, Husten, Diarrhoe, Lymphopenie, Infektanfälligkeit (Herpes-Infektionen, PML), Teratogenität, bei erstmaliger Gabe Bradykardie und AV-Block (EKG-Kontrolle!), BD-Anstieg, Makrophagenaktivierungssyndrom	17, 34
Glatrameracetat	Synthetisches Aminosäurepolymer mit chemischer Ähnlichkeit zum basischen Myelinprotein mit pleiotroper immunmodulierender Wirkung	Immunmodulation: Differenzierung von T-Zellen in Richtung antiinflammatorischer T _H 2-Zellen, Hemmung von Makrophagen, die die Myelinschicht angreifen	Leichte-mittelschwere Formen von multipler Sklerose mit schubförmig-remittierendem Verlauf	Hautreaktionen und Lipotrophie an Injektionsstellen, Postinjektionssyndrom mit Urtikaria, Tachykardie, Atemnot, Ängstlichkeit für 5–15 Minuten nach Injektion	3
IFN-β	IFN mit pleiotropen immunmodulierenden Wirkungen	Immunmodulation, Hemmung der T-Zellaktivierung und T-Zellmigration	Leichte-mittelschwere Formen von multipler Sklerose mit schubförmig-remittierendem Verlauf	Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle, Grippe-ähnliche Symptome mit Fieber, Schüttelfrost und Abgeschlagenheit, Anämie, Lymphopenie, Neutropenie, Leberschäden, Autoimmunhypothyreose	10, 21

Infliximab	Monoklonaler chimärer Antikörper gegen TNF (Zytokininhibitor)	Immunsuppressive Wirkung durch Blockade der Wirkungen von TNF auf Immunzellen (Phagozytose, Migration, Zytokinfreisetzung)	Autoimmunerkrankungen (rheumatoide Arthritis, M. Crohn (Fistelbildung), Colitis ulcerosa, Spondylitis ankylosans, Psoriasis-Arthritis)	Reaktionen an der Einstichstelle, Grippe-ähnliche Symptome, GI-Symptome, Leberschäden, Anämie, Leukopenie, Infektionen (z. B. Sepsis, Tuberkulose, Hepatitis B, opportunistische Erreger, Reaktivierung von Infekten), CHF, Tumorentstehung wird begünstigt; Allergien sehr häufig; potenziertes Infektionsrisiko mit Anakinra	3, 13, 16, 32–35
Leflunomid	Teriflunomid-Prodrug, Hemmung der Dihydroorotat-Dehydrogenase und damit der Pyrimidinsynthese	Immunsuppressiv durch Hemmung der T-Zell-Proliferation	Basisarzneistoff für Autoimmunerkrankungen wie rheumatoide Arthritis und Psoriasis	GI-Beschwerden, Leberschäden, Haarausfall, Leukopenie mit Anfälligkeit für Atemwegsinfekte, allergische Reaktionen, Teratogenität	2
MTX (low dose)	Hemmung der AICAR-Transformylase; dadurch Erhöhung der extrazellulären Adenosinkonzentration und verstärkte Aktivierung von Adenosinrezeptoren	Immunsuppressive Wirkung, Hemmung der Proliferation von T-Zellen, Endothelzellen und Fibroblasten	Preiswerter Basisarzneistoff für viele Autoimmunerkrankungen	Appetitlosigkeit, Schwindel, Erbrechen, Diarrhoe, Stomatitis, Leberenzymanstieg, Leukopenie, Thrombopenie, Infektanfälligkeit, Lymphomentstehung, Teratogenität	12, 32
Muromonab	Muriner Antikörper gegen das Leukozytenantigen CD3	Immunsuppression durch Apoptose von T-Zellen	Therapie der akuten GC-resistenten Organabstoßung (Leber, Herz)	Infusionsreaktionen (Zytokinfreisetzungssyndrom), Infektionen, erhöhtes Malignitätsrisiko, neuropsychiatrische Reaktionen (Epilepsie, aseptische Meningitis, Enzephalopathie)	3, 6, 25, 32

Tab. 11.1 (Fortsetzung)

Arzneistoff	Wirkmechanismus	Wichtige Wirkungen	Wichtige Indikationen	Wichtige UAW	Weitere Zusammenhänge in Kapitel
Mycophenolat	Hemmung der Inosinmonophosphatdehydrogenase und damit der Purinsynthese	Immunsuppressiv durch Hemmung der T-(und B-)Zellproliferation	Nieren-, Herz- und Lebertransplantation (Kombination mit GC und Ciclosporin)	Zahlreich und gravierend (> 10% der Patienten): Erbrechen, Durchfall, Anämie, Thrombopenie, Leukopenie mit Infektanfälligkeit (Sepsis, Kandidose, Infektionen mit Herpes simplex und Herpes zoster), PML, Teratogenität	2
Natalizumab	Monoklonaler humanisierter Antikörper gegen das α4-Integrin VLA4 in Leukozyten (Integrin-Inhibitor)	Immunsuppressive Wirkung durch Verhinderung der Migration von T-Zellen über die BHS	Schwere Formen von multipler Sklerose mit schubförmig-remittierendem Verlauf	In aller Regel gute Verträglichkeit, Entwicklung neutralisierender Antikörper (Wirkungsverlust), Allergien, PML (hohes Risiko nach vorangegangener Therapie mit Immunsuppressiva und bei JC-Virus-Nachweis)	2, 3, 34
Prednisolon	Synthetisches GC. Pleiotrop: Hemmung der Synthese von Zytokinen, proinflammatorischen Enzymen und Adhäsionsmolekülen	Antiinflammatorische und immunsuppressive Wirkung auf viele Zellen und Parameter des Immunsystems	Preiswerter Basisarzneistoff für viele Autoimmunerkrankungen und die Verhinderung der Transplantatabstoßung	Bei systemischer Applikation oberhalb der Cushing-Schwelle Cushing-Syndrom mit Ödemen, Hypokaliämie, Osteoporose, Striae, Diabetes, Katarakt, Glaukom, ZNS-Veränderungen, Nebenniereninsuffizienz, Infektanfälligkeit	13, 15, 19, 20, 23, 28, 31, 32
Rituximab	Chimärer Antikörper gegen das Leukozytenantigen CD20	Immunsuppression durch Apoptose von B-Zellen	Rheumatoide Arthritis (in Kombination mit MTX nach Versagen von TNF-Inhibitoren), CD20-positive Non-Hodgkin-Lymphome	Infusionsreaktionen (Zytokinfreisetzungssyndrom), Herzinsuffizienz, Aktivierung von Infektionen (z. B. Hepatitis B, Tuberkulose), PML	3, 6

Sirolimus (Rapamycin)	Bindung an das Immunophilin FKBP-12 und dadurch Hemmung der Serin/Threoninkinase mTOR mit nachfolgender Hemmung von CDK; dadurch Hemmung der G1/S1-Transition im Zellzyklus	Immunsuppressiv, Hemmung der T-Zellproliferation; antiproliferative Wirkung auf Endothelzellen und glatte Muskelzellen in Gefäßen	Verhinderung der Organabstoßung (in Kombination mit GC und Ciclosporin), Verhinderung von Stenosen, Lymphangiomeleiomatose	Keine Nephrotoxizität, dafür Wundheilungsstörungen und Anämie, Hyperlipidämie, Diabetes, Pneumonitis, Ödeme, Hypertonie, Infektionen der Atemwege, Entwicklung von Hautkrebs und Lymphomen, Metabolisierung über CYP3A4; daher zahlreiche Interaktionsrisiken; TDM	2, 16, 19, 22, 33
Tacrolimus	Bindung an das Immunophilin FKBP-12 und dadurch Hemmung der Phosphatase Calcineurin, was zur Hemmung der IL-2-Gentranskription führt (ähnlich wie Ciclosporin)	Immunsuppressiv, über verminderte IL-2-Synthese Hemmung der T-Zell-Proliferation (ähnlich wie Ciclosporin)	Prophylaxe und Verhinderung von Transplantatabstoßung, therapierefraktäre Autoimmunerkrankungen, topische Gabe auf Haut bei atopischer Dermatitis	Vergleich mit Ciclosporin: Nephrotoxizität ähnlich, keine Gingivahyperplasie, kein Hirsutismus, weniger Hyperlipidämien, stärkerer diabetogener Effekt; Neurotoxizität, Hautkrebsrisiko, Metabolisierung über CYP3A4; daher zahlreiche Interaktionsrisiken; TDM	2, 12, 19, 32
Ustekinumab	Monoklonaler humaner Antikörper, der IL-12 und IL-23 bindet (Zytokininhibitor)	Immunsuppressive Wirkung durch Hemmung einer T _H 1-Antwort und Hemmung der T-Zellproliferation	Autoimmunerkrankungen (Psoriasis, M.Crohn)	Lokale Reaktionen an Einstichstelle, Infektionen der oberen Atemwege, Depression, Schwindel, Kopfschmerzen, Diarrhoe, Müdigkeit, Muskelschmerzen	3, 33–35

Spezifische Arzneistoffe zur Behandlung der Colitis ulcerosa und des M. Crohn werden in ► Kap. 13 besprochen; Arzneistoffe zur Behandlung des Asthmas in ► Kap. 14. Einige Zytostatika wie Cyclophosphamid, 6-MP und MTX werden in niedriger Dosierung zur Behandlung von Erkrankungen des Immunsystems eingesetzt. Wegen der klinischen Bedeutung werden in dieser Tabelle MTX (*low dose*) sowie Azathioprin (6-MP-Prodrug) dargestellt. Cyclophosphamid und 6-MP werden in ► Kap. 32 behandelt.

Tab. 11.2 Übersicht über die Pathophysiologie, Klinik und Pharmakotherapie von multipler Sklerose, rheumatoider Arthritis und Psoriasis

Parameter	Multiple Sklerose	Rheumatoide Arthritis	Psoriasis
Epidemiologie	Prävalenz ~ 150 pro 100.000 Einwohner. Frauen : Männer = 2 : 1, Krankheitsbeginn häufig zwischen 15. und 40. Lebensjahr	Prävalenz ca. 0,5–1 % der Bevölkerung. Frauen : Männer = 3 : 1; alle Altersgruppen können betroffen sein; Erkrankungsgipfel bei Frauen zwischen 55. und 65. Lebensjahr	Prävalenz ca. 2,5 % der Bevölkerung; Psoriasis vulgaris häufigste Form (60–70 % der Fälle); Manifestation vor dem 40. Lebensjahr (Gipfel zwischen 15. und 25. Lebensjahr); beide Geschlechter ähnlich häufig betroffen
Pathophysiologie	Autoimmunerkrankung, die sich gegen die Myelinscheiden der Neuronen richtet	Autoimmunerkrankung, die sich primär in den Gelenken (vor allem in der Synovia) manifestiert	Autoimmunerkrankung, die sich primär an der Haut manifestiert; Kopplung an bestimmte HLA-Polymorphismen; Auslösung durch Trigger (Arzneistoffe, Streptokokkeninfekte)
Pathologie	Multiple entzündliche Entmarkungsherde in Gehirn und Rückenmark; typische Läsionen im MRT	Gelenkentzündungen mit typischer Lokalisation und Pannusbildung in der Synovia, die langfristig zu Gelenkzerstörung und Funktionsverlust führen	Hyper- und Parakeratose der Epidermis mit Funktionsstörung der Haut (punktförmige Blutungen, Mikroabszesse)
Klinik	Schubförmig-remittierender oder progredienter Verlauf; breites Spektrum neurologischer Störungen (z.B. Retrobulbärneuritis, Doppelbilder, Ataxie, Parästhesien, Schmerzen, Lähmungen, Spastik)	Schleichender oder auch plötzlicher Beginn mit Schwellungen und Schmerzen in kleinen Finger- oder Zehengelenken; Müdigkeit, Fieber, Appetitlosigkeit; Morgensteifigkeit; typische Erosionen und subchondrale Osteoporose und Fehlstellungen von Gelenken	Stark schuppende Hautstellen (häufig Knie, Ellenbogen, Kopfhaut) von Punkt- bis Handtellergröße; dazu Nagelveränderungen
Komplikationen	Massive Einschränkung der Lebensqualität (Gehbehinderung, Blasenfunktionsstörungen, Störungen der Sexualität, chronische Schmerzen, Depression)	Massive Einschränkung der Lebensqualität durch verringerte Mobilität, systemische Komplikationen (Lungenfibrose, Peri- und Endokarditis, Anämie, Neuropathie, Augenentzündungen)	Generalisierung mit Allgemeinsymptomen (Fieber, Abgeschlagenheit) und Pustelbildung (Einwanderung neutrophiler Granulozyten). Systemische Komplikationen: Arthritis, Uveitis

lassungsexplosion statt. Von jedem neu zugelassenen Arzneistoff muss erwartet werden, dass er im Vergleich zu einer meist bereits vorhandenen Standardtherapie einen therapeutischen Fortschritt darstellt (► Kap. 1).

Obwohl das Immunsystem bei Autoimmunerkrankungen und bei der Transplantatabstoßung Krankheitssymptome verursacht, wird es dafür benötigt, den Organismus vor Infekten und der Entstehung von Tumoren zu schützen.

Tab. 11.2 (Fortsetzung)

Parameter	Multiple Sklerose	Rheumatoide Arthritis	Psoriasis
Pharmakotherapie	Bei milden-moderaten Verlaufsformen zunächst IFN-β , Glatirameracetat , Dimethylfumarat oder Teriflunomid ; Reservetherapie Azathioprin . Bei schweren Verlaufsformen Fingolimod , Natalizumab oder Alemtuzumab ; Reservetherapie mit Mitoxantron oder Cyclophosphamid ; außerdem symptomatische Therapie von Spastik (THC) und Schmerzen (Antiepileptika) sowie Depression (Antidepressiva)	Basistherapie mit MTX (<i>low dose</i>); Initial dazu GC , die möglichst bald reduziert werden; bei unzureichendem Erfolg wird MTX mit Leflunomid oder Sulfasalazin kombiniert. Bei weiterer unzureichender Wirkung wird MTX mit TNF- und/oder IL-1-Inhibitoren kombiniert. Alternativ können initial auch TNF- und/oder IL-1-Inhibitoren eingesetzt werden. In therapierefraktären Fällen kommen Rituximab oder Abatacept zum Einsatz; außerdem kurzfristige symptomatische Behandlung von Schmerzen und Entzündung mit COX-Inhibitoren (keine Langzeitanwendung wegen UAW)	Initial topische Therapie mit GC und Vitamin-D-Derivaten (Calcipotriol). Später PUVA-Therapie (Psoralen + UVA). In schweren Fällen systemisch GC , Ciclosporin , MTX (<i>low dose</i>), Leflunomid oder Dimethylfumarat ; in therapieresistenten Fällen TNF-Inhibitoren , Ustekinumab (IL-12- und IL-23-Inhibitoren), Secukinumab (IL-17-Inhibitor) oder Apremilast (PDE4-Inhibitor)

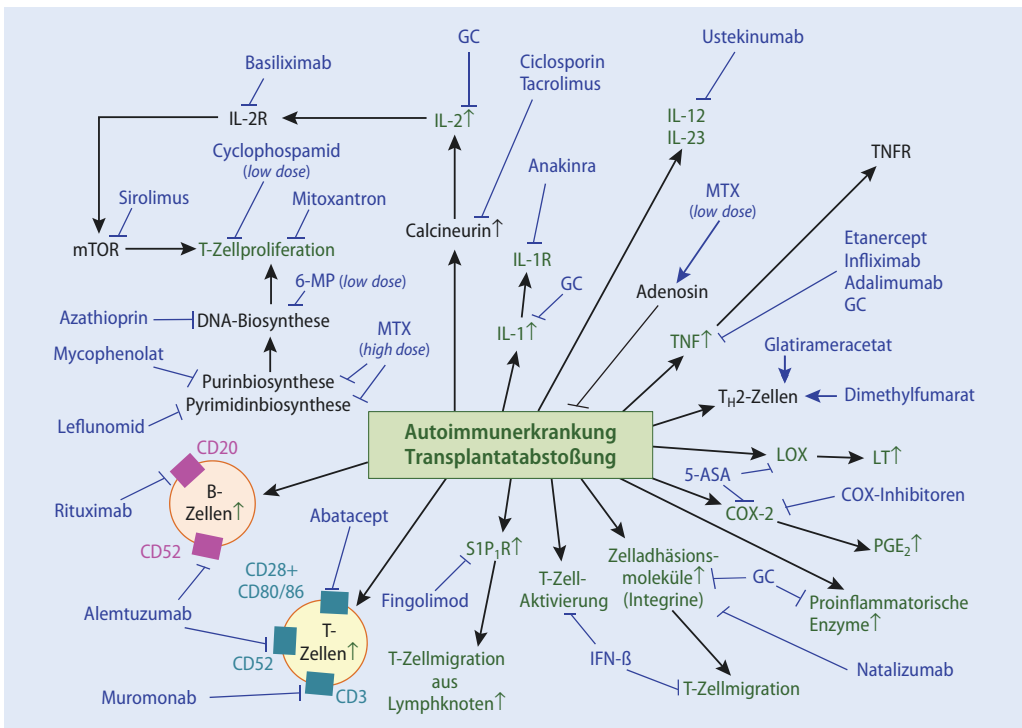


Abb. 11.1 Pathophysiologie von Autoimmunerkrankungen und der Transplantatabstoßung: Pharmakologische Eingriffsmöglichkeiten

- **Da die derzeit zur Verfügung stehenden Arzneistoffe unspezifisch wirken, ist es nicht überraschend, dass viele Arzneistoffe Infektanfälligkeit und Tumorrisiken erhöhen.**

Deshalb ist man bestrebt, die Arzneistoffdosis so niedrig wie möglich zu wählen, um einerseits die Erkrankung zu kontrollieren und andererseits keine lebensgefährliche Immunsuppression zu induzieren. Eine andere Strategie zur Maximierung therapeutischer Wirkungen und Minimierung von UAW besteht darin, Arzneistoffe mit unterschiedlichen Wirkmechanismen zu kombinieren.

Die Arzneistoffauswahl erfolgt angepasst an die Krankheitssituation. Insbesondere bei Gabe von Immunophilin-Liganden, die CYP3A4-Substrate sind, müssen Arzneistoffinteraktionen, die zu Wirkungsabschwächung bzw. -verstärkung führen können, berücksichtigt werden (► Kap. 2). In diesen Fällen muss ein TDM erfolgen, um eine optimale therapeutische Wirkung zu erzielen. Da Spenderorgane in Deutschland nach den Transplantationsskandalen der letzten Jahre Mangelware geworden sind, sind eine genaue Einstellung der Patienten sowie hohe Compliance zur Vermeidung von Abstoßungsreaktionen zwingend erforderlich.

Bestimmte Arzneistoffe haben sehr starke immunsuppressive Wirkung und werden deshalb nur in schwerwiegenden klinischen Situationen eingesetzt. So finden der CD3-Antikörper **Muromonab** und der Purinstoffwechsel-Inhibitor **Mycophenolat** vor allem bei gravierenden Transplantatabstoßungsreaktionen Anwendung und der CD52-Antikörper **Alem-tuzumab** bei schwerer multipler Sklerose. Allerdings muss mit erheblichen UAW gerechnet werden.

Wegen ihrer potentiell lebensgefährlichen UAW gehören die in diesem Kapitel besprochenen Arzneistoffe in die Hände eines Facharztes. Die Rolle des Hausarztes besteht darin, die Compliance sicherzustellen und einen Überblick über alle weiteren verschriebenen Arzneistoffe zu behalten, um Interaktionen sowie UAW zu erkennen und zu vermeiden (► Kap. 2).

Abgeschlagenheit, Fieber und Schüttelfrost sind Hinweise auf einen Infekt. Zeichen für eine drohende Nierenabstoßung sind abnehmende Urinmenge und Ödeme, für eine beginnende Leberabstoßung Ikterus und heller Stuhl, für eine Pankreasabstoßung Hyperglykämie und für eine Herzabstoßung rasche Ermüdbarkeit, Atemnot, Ödeme und Arrhythmien. In diesen Fällen muss die immunsuppressive Medikation sofort überprüft (TDM) und adjustiert werden.

- **Da viele Patienten mit Autoimmunerkrankungen im fortpflanzungsfähigen Alter sind, spielt die Sicherheit der Arzneistoffe während der Schwangerschaft eine große Rolle.**

MTX, Leflunomid, Mycophenolat, Azathioprin, 6-MP und Cyclophosphamid sind aufgrund ihrer Zytostatika-ähnlichen Wirkmechanismen teratogen und daher in der Schwangerschaft kontraindiziert (► Kap. 32). Werden diese Arzneistoffe bei Frauen im gebärfähigen Alter eingesetzt, ist eine sichere Kontrazeption erforderlich (► Kap. 24).

Bei einigen Autoimmunerkrankungen, insbesondere umgrenzter Psoriasis und atopischer Dermatitis sowie Colitis ulcerosa (► Kap. 13), ist es möglich, Arzneistoffe lokal zu applizieren und damit die erwünschten Wirkungen auf ein Areal zu fokussieren und systemische UAW weitgehend zu vermeiden. In den meisten Fällen spielt sich das pathologische Immungeschehen aber an vielen Orten im Körper ab, sodass eine systemische Therapie unumgänglich ist. Dementsprechend muss auch mit systemischen UAW gerechnet werden. Es gibt bestimmte Autoimmunerkrankungen wie Myasthenia gravis (► Kap. 5), Autoimmunhypothyreose und Autoimmunhyperthyreose (► Kap. 21) sowie Typ-1-Diabetes (► Kap. 19), die primär funktionell durch Korrekturen der gestörten Organfunktion behandelt werden können.

11.2 Glucocorticoide (GC)

GC gehören seit Jahrzehnten zu den effektivsten Arzneistoffen mit sehr gut bekannten UAW. GC sind zudem sehr preiswert. Sie wirken sowohl antiinflammatorisch als auch immunsuppressiv, indem sie über nukleäre Rezeptoren die Expression vieler für Immunprozesse relevanter Gene beeinflussen (► Kap. 1). GC hemmen die Expression der proinflammatorischen Zytokine IL-1, IL-2, IL-6, IL-8 und TNF. Sie verringern die Expression von Kollagenasen (Schutz vor Bindegewebsabbau), PLA₂ (verringerte Synthese von PG und LT), COX-2 (verminderte PG-Synthese) und NO-Synthase (verringerte NO-Produktion). Außerdem wird die Expression von für die Immunzelladhäsion wichtigen Integrinen und Selektinen verhindert. Ferner reduzieren GC die Expression von *major-histo-compatibility-complex*-Proteinen, die für die Immunerkennung (selbst *versus* fremd) wichtig sind. Wegen dieser Wirkungen können GC bei sehr vielen Autoimmunerkrankungen und Organtransplantationen mit Erfolg eingesetzt werden, weiterhin zur Prophylaxe des anaphylaktischen Schocks, zur Verhinderung eines Hirnödems und toxischen Lungenödems und zur Therapie des Asthmas (► Kap. 14).

Prednisolon ist ein prototypisches GC, das sehr häufig zur Behandlung von Immunerkrankungen verwendet wird. Prednisolon aktiviert den GCR mit vierfach höherer Potenz als das endogene GC Cortisol und ist ein voller Agonist (► Kap. 1 und 10). Am MCR besitzt Prednisolon als voller Agonist eine um 20 % geringere Potenz als Cortisol. Die Plasma-HWZ beträgt nur 3 Stunden, aber die Wirkdauer beträgt wegen der Beeinflussung der Genexpression 18–36 Stunden (► Kap. 2). Dementsprechend vergehen ca. 12–18 Stunden, ehe eine Wirkung auf die Genexpression klinisch manifest wird. In der Anwendung von Prednisolon (und anderer synthetischer GC) gibt es vier wesentliche Probleme:

1. Die erwünschten immunsuppressiven und antiinflammatorischen Wirkungen lassen sich nicht von den metabolischen Wirkungen dissoziieren.

2. Anders als bei SERM (► Kap. 20, 24 und 32) gibt es keine organspezifisch wirkenden GC.
3. Zur Erzielung einer ausreichenden Wirkung müssen initial Prednisolon-Dosen oberhalb der **Cushing-Schwellendosis** gegeben werden. Das ist die Dosis von Prednisolon, oberhalb derer bei Dauertherapie ein Cushing-Syndrom auftritt, nämlich dann, wenn der GCR im menschlichen Organismus stärker aktiviert wird als durch das endogen produzierte Cortisol. **Cortisol** wird täglich in einer Menge von 15–30 mg (Frauen) und 30–40 mg (Männer) produziert. Da Prednisolon viermal potenter als Cortisol ist, entsteht oberhalb einer täglichen Prednisolon-Dosis von 3,75–7,5 mg bei Frauen und 7,5–10 mg bei Männern ein Cushing-Syndrom.
4. Bei einer Therapiedauer > 7 Tagen hemmt Prednisolon die hypophysäre ACTH-Freisetzung. Dadurch wird die endogene Cortisolproduktion in der Zona glomerulosa der Nebennierenrinde gehemmt. Bei mehrwöchiger Therapie kommt es zu Atrophie der Zona glomerulosa, sodass bei plötzlichem Absetzen von Prednisolon die endogene Cortisolproduktion nicht einsetzen kann und der Patient in eine Cortisolmangelsituation kommt (**Addison-Syndrom**). Ein Cortisolmangel ist lebensbedrohlich und durch Schwäche, Gewichtsverlust, Anorexie, Hypoglykämie und BD-Abfall gekennzeichnet.

Um diese Probleme in den Griff zu bekommen, wird Prednisolon initial in hohen Dosierungen von 30–70mg/Tag gegeben, um eine rasche antiinflammatorische und immunsuppressive Wirkung zu erzielen. Dann wird die Dosierung bei Männern möglichst zügig auf 7,5–10 mg reduziert (bei Frauen auf 3,75–7,5 mg). Dies entspricht der Cushing-Schwellendosis. Außerdem sollte man Prednisolon morgens (zwischen 6–8 Uhr) geben, weil in diesem Zeitraum die Empfindlichkeit der Hypophyse für die Hemmwirkung von Prednisolon auf die ACTH-Freisetzung am geringsten ist. Alternativ kann

man die doppelte Prednisolon-Tagesdosis jeden zweiten Tag geben. Wenn immer möglich, sollten GC lokal appliziert werden, um systemische UAW zu minimieren. Dies ist vor allem bei dermatologischen Erkrankungen, Colitis ulcerosa (► Kap. 13) und Atemwegserkrankungen (► Kap. 14) möglich. Lokal werden zur Minimierung systemischer UAW bevorzugt GC mit hohem *first-pass*-Effekt gegeben (► Kap. 2). Bei schweren Immunerkrankungen und bei Abstoßungsreaktionen nach Transplantation kann man die Cushing-Schwellendosis langfristig häufig nicht unterschreiten und ein Cushing-Syndrom muss als UAW in Kauf genommen werden. In diesen Fällen muss die Dosisreduktion bzw. das Absetzen ausschleichend erfolgen, um eine Nebennierenrindeninsuffizienz zu vermeiden.

Oberhalb der Cushing-Schwellendosis bewirkt Prednisolon eine Natrium- und Wasserretention mit Hypokaliämie und Hypertonie durch MCR-Aktivierung (► Kap. 15 und 16). Als Konsequenz der GCR-Aktivierung werden die Gluconeogenese stimuliert, die Insulinwirkung reduziert und die Glucagonfreisetzung stimuliert. Die Folge ist eine Hyperglykämie, wodurch ein Diabetes verschlechtert wird. Dementsprechend muss bei insulinpflichtigen Diabetikern die Insulindosis erhöht werden, um eine Hyperglykämie zu vermeiden (► Kap. 19). Die verstärkte Gluconeogenese geht zu Lasten eines gesteigerten Proteinabbaus. Dies manifestiert sich in Abbau der Skelettmuskulatur, Osteoporose (► Kap. 20) und Hautatrophie (Striae und Pergamenthaut). Die Lipolyse wird stimuliert und das Fettgewebe umverteilt. Durch diese metabolischen Veränderungen haben Patienten unter Prednisolon-Therapie ein aufgedunsenes Gesicht (Mondgesicht), Stier- oder Büffelnacken und aufgetriebenen Bauch (Stammfettsucht) sowie atrophische Extremitäten. Außerdem kann es zu Angst und Depression kommen. Die psychischen Veränderungen können die Compliance beeinträchtigen und müssen durch Dosisreduktion, psychotherapeutische Begleitung und/oder Gabe von Antidepressiva (► Kap. 28) behandelt werden. Am Auge kann es zu einem Katarakt und IOD-Erhöhung kommen

(► Kap. 31). Folge der Immunsuppression ist eine erhöhte Infektanfälligkeit, z. B. für Kandidose (► Kap. 35). Außerdem ist die Wundheilung beeinträchtigt. Dies ist bei Verletzungen sowie chirurgischen Eingriffen relevant, weil dadurch auch die Gefahr von Wundinfektionen steigt.

11.3 Inhibitoren des Purin- und Pyrimidinstoffwechsels und der DNA-Synthese

Bei vielen Autoimmunerkrankungen und bei Transplantatabstoßung kommt es zu einer starken T-Zellproliferation, die pathologische Immunreaktionen unterhält. Die T-Zellproliferationshemmung ist daher ein wichtiger Angriffspunkt in der Therapie von Immunerkrankungen. Diese Strategie nahm ihren Ausgangspunkt von der Beobachtung, dass klassische Zytostatika als eine wichtige UAW eine Immunsuppression bewirken (► Kap. 32). Das Ziel bei der Nutzbarmachung dieser UAW als therapeutische Wirkung bei Autoimmunerkrankungen lag darin, eine möglichst langfristige Hemmung der T-Zellproliferation zu erzielen, ohne die sonstigen typischen UAW der Zytostatika wie Haarausfall, Stomatitis, Übelkeit, Erbrechen und Knochenmarkdepression in Kauf nehmen zu müssen. Tatsächlich kann bei vielen Autoimmunerkrankungen durch niedrige Dosierung klassischer Zytostatika (*low-dose*-Therapie) eine effiziente T-Zellproliferationshemmung erzielt werden, ohne andere physiologisch schnell proliferierende Zellpopulationen zu stark zu beeinträchtigen.

Wichtigster Arzneistoff dieser Gruppe ist **MTX**. In einer hohen (zytostatisch wirksamen) Dosis hemmt MTX die Dihydrofolatreduktase und führt dadurch zur Verarmung an Thymidin und Purinbasen (► Kap. 32). MTX kann bei vielen Autoimmunerkrankungen mit Erfolg eingesetzt werden, darunter rheumatoide Arthritis und Psoriasis (■ Tab. 11.2), Myasthenia gravis (► Kap. 5), M. Crohn (► Kap. 13), Dermatomyositis, Vaskulitiden, Sklerodermie, Sarkoidose, Lupus erythematodes und Spondylitis

ankylosans. Für die Immunsuppression werden MTX-Dosierungen von 5–25 mg pro Woche gegeben, also Dosierungen, die 70- bis 300-mal niedriger sind als bei zytostatischer Therapie. Dementsprechend ist eine immunsuppressive MTX-Therapie auch viel besser verträglich als eine zytostatische MTX-Hochdosistherapie. Vom Therapiebeginn bis zum Wirkungseintritt vergehen häufig 4–8 Wochen.

➤ **Es ist wichtig, dem Patienten den verzögerten Wirkungseintritt einer immunsuppressiven Therapie zu erklären, damit die Compliance erhalten bleibt und die Therapie nicht vorzeitig wegen „Wirkungslosigkeit“ abgebrochen wird.**

Ein zusätzlicher Vorteil der MTX-Therapie sind die sehr geringen Therapiekosten.

Der Wirkmechanismus von MTX in der *low-dose*-Immuntherapie ist ein anderer als bei der *high-dose*-Zytostase. In immunsuppressiver Dosierung hemmt MTX die AICAR-Transformylase. Das akkumulierende AICAR hemmt die AMP-Desaminase und Adenosin-desaminase. Dies bewirkt einen Anstieg der intrazellulären Adenosinkonzentration. Adenosin wird vermehrt aus Entzündungszellen freigesetzt und aktiviert Adenosinrezeptoren, die immunsuppressive Wirkungen vermitteln. Die Freisetzung von IL-1, IL-6 und TNF wird reduziert, ebenso die LT-Freisetzung und T-Zell-, Endothel- und Fibroblastenproliferation. Unter MTX (*low dose*) werden vermindert Metalloproteasen freigesetzt; dadurch wird die Pannusbildung in der Synovia bei rheumatoider Arthritis vermindert.

➤ **Bei der Therapie der rheumatoiden Arthritis mit MTX ist eine wichtige Arzneistoffinteraktion zu beachten. Diese Patienten werden initial, bevor die MTX-Therapie greift, häufig symptomatisch mit COX-Inhibitoren behandelt. Diese Arzneistoffgruppe konkurriert mit MTX um die tubuläre Sekretion, sodass es zu einer verminderten MTX-Ausscheidung und damit erhöhten MTX-Toxizität kommen kann (► Kap. 12).**

Leflunomid hemmt die Dihydroorotatdehydrogenase. Da Orotat ein wichtiger Grundbaustein der Pyrimidinsynthese ist, werden weniger Vorstufen für die DNA-Synthese bereitgestellt. Diese Hemmung betrifft insbesondere die bei Autoimmunopathien und Transplantatabstoßung schnell proliferierenden T-Zellen, wodurch die immunsuppressive Wirkung von Leflunomid zustande kommt. Leflunomid wird vor allem bei der rheumatoiden Arthritis und der Psoriasis eingesetzt. Mit einem Wirkungseintritt ist frühestens 2–3 Wochen nach Therapiebeginn zu rechnen. Nach p.o.-Gabe wird Leflunomid in der Leber zum aktiven Metaboliten **Teriflunomid** umgewandelt, d. h. Leflunomid ist ein Prodrug. Teriflunomid unterliegt einem extensiven enterohepatischen Kreislauf mit einer HWZ von 14 Tagen (► Kap. 2). Falls schwere UAW auftreten (■ Tab. 11.1), kann der enterohepatische Kreislauf mit **Aktivkohle** (► Kap. 4) oder **Colestyramin** (► Kap. 22) unterbrochen werden, um die Ausscheidung und damit das Abklingen der UAW zu beschleunigen.

Mycophenolat hemmt die Inosinmonophosphatdehydrogenase und somit die GMP-Synthese. Dadurch stehen weniger Purinbasen für die DNA-Biosynthese zur Verfügung und es kommt über eine Hemmung der B- und T-Zellproliferation zu starker Immunsuppression. Diese wird zur Verhinderung akuter Transplantatabstoßungen in Kombination mit GC und Ciclosporin genutzt. Mycophenolat ist der aktive Metabolit des Prodrugs **Mycophenolat-Mofetil**. Aus dem Ester wird Mycophenolat in der ersten Leberpassage nach p.o.-Gabe freigesetzt (► Kap. 2). Die Bioverfügbarkeit ist sehr hoch und die HWZ mit 16 Stunden recht lang. Dies liegt am enterohepatischen Kreislauf. Mycophenolat wird in der Leber glucuronidiert und damit inaktiviert. Der Grund für die eingeschränkte Anwendung von Mycophenolat ist darin zu sehen, dass es zahlreiche gravierende UAW besitzt (■ Tab. 11.1).

Azathioprin ist ein 6-MP-Prodrug. Nach p.o.-Gabe wird 6-MP in der Leber durch die Glutathion-S-Transferase aus Azathioprin freigesetzt. Die pharmakologischen Eigenschaften

von 6-MP werden in ► Kap. 32 besprochen. In den für Immunerkrankungen verwendeten niedrigen Dosierungen hemmt Azathioprin über den Einbau von 6-MP als falsche Base in die DNA die B- und T-Zellproliferation und wirkt dadurch immunsuppressiv. Die UAW sind geringer als in der zytostatischen Hochdosistherapie. Aber auch bei niedrigen Dosen muss darauf geachtet werden, dass es bei Patienten mit verringerter Thiomethyltransferaseaktivität zu verlangsamter Inaktivierung und erhöhter Myelotoxizität kommen kann. Ebenso ist die Azathioprintoxizität bei Komedikation mit XO-Inhibitoren erhöht (► Kap. 23). Azathioprin ist sehr preiswert und wird zur Therapie verschiedener Autoimmunerkrankungen eingesetzt.

Weitere in der Therapie von Immunerkrankungen eingesetzte Arzneistoffe sind das Alkylans **Cyclophosphamid** (schwere Formen von rheumatoider Arthritis, Lupus erythematoses, Sklerodermie und Vaskulitiden) (► Kap. 32) sowie das Anthrazyklin **Mitoxantron** (► Kap. 32) bei schweren Formen von multipler Sklerose.

11.4 Immunophilin-Liganden

Ciclosporin bindet an das Immunophilin Cyclophilin und unterbindet damit dessen Interaktion mit der Phosphatase Calcineurin. Damit wird die Aktivierung eines Transkriptionsfaktors unterbunden, der die IL-2-Expression steuert. IL-2 ist für die T-Zellproliferation essentiell. Somit hemmt Ciclosporin über eine verminderte IL-2-Synthese die T-Zellproliferation und wirkt dadurch immunsuppressiv. **Tacrolimus** bindet an das Immunophilin FKBP-12 und hemmt auch die Calcineurin-Aktivierung. **Sirolimus** (Rapamycin) bindet ebenfalls an FKBP-12, hemmt jedoch nicht Calcineurin, sondern die Proteinkinase mTOR, die als *check-point*-Kinase am Übergang von der G1- zur S-Phase die T-Zellproliferation kontrolliert (► Kap. 32).

Immunophilin-Liganden haben eine problematische Bioverfügbarkeit und eine geringe therapeutische Breite, weshalb bei der Trans-

plantation ein TDM durchgeführt wird (► Kap. 2). Das TDM ist auch deshalb von Bedeutung, weil alle drei Arzneistoffe CYP3A4-Substrate sind und daher ein hohes Interaktionspotential für CYP3A4-Induktoren (Wirkungsabschwächung der Immunophilin-Liganden) oder CYP3A4-Inhibitoren (Wirkungsverstärkung der Immunophilin-Liganden) besitzen (► Kap. 2).

Ciclosporin wird zur Verhinderung der Transplantatabstoßung sowie zur Therapie zahlreicher Autoimmunerkrankungen wie rheumatoide Arthritis, Psoriasis, Alopecia areata und Sjögren-Syndrom eingesetzt.

Wegen der größeren immunsuppressiven Maximalwirkung als Ciclosporin wird Tacrolimus insbesondere bei drohender Transplantatabstoßung und anderweitig therapierefraktären Autoimmunerkrankungen wie Colitis ulcerosa, M. Crohn und Myasthenia gravis gegeben. Ein weiteres wichtiges Anwendungsgebiet ist die topische Tacrolimusapplikation bei atopischer Dermatitis. Im Unterschied zu GC kommt es unter Tacrolimus nicht zu Hautatrophie.

Sirolimus wird hauptsächlich zur Verhinderung der Transplantatabstoßung und zur Verhinderung der Restenosisierung von Koronarstents nach MI (► Kap. 16) verwendet. Sirolimus wird aus beschichteten Stents langsam freigesetzt und verhindert eine exzessive Proliferation von Endothelzellen und glatten Muskelzellen. Ferner kann es zur Therapie der seltenen Lymphangioleiomyomatose eingesetzt werden, bei der eine pathologische Proliferation glatter Muskelzellen in der Lunge vorliegt.

Immunophilin-Liganden erhöhen die Infektanfälligkeit und Tumorinzidenz. Es gibt klinisch wichtige Unterschiede, die bei der Auswahl des für den Patienten am besten passenden Arzneistoffs berücksichtigt werden müssen. Ciclosporin kann Nieren- und Leberfunktionsstörungen, Hypertrichose und Gingivahyperplasie hervorrufen, bei Langzeittherapie auch Hypertonie, Dyslipidämie, Adipositas und Diabetes (► Kap. 15, 19 und 22). Tacrolimus besitzt eine ähnliche Nephrotoxizität wie Ciclosporin, aber kein Risiko für Gingivahyperplasie

und Hirsutismus. Das Risiko für Dyslipidämie ist reduziert, dafür das Diabetes-Risiko erhöht. Im Unterschied zu Ciclosporin ist Tacrolimus neurotoxisch. Sirolimus ist im Gegensatz zu Ciclosporin und Tacrolimus nicht nephrotoxisch (► Kap. 11), führt aber zu typischen Wundheilungsstörungen.

11.5 Biologicals

Biologicals sind Proteine, die in gentechnisch veränderten Organismen hergestellt werden. Zu den *biologicals* gehören Insulinanaloga (► Kap. 19), Gerinnungsfaktoren und Fibrinolytika (► Kap. 18), hämatopoetische Wachstumsfaktoren (► Kap. 12 und 32), IFN, monoklonale Antikörper und therapeutische Fusionsproteine. IFN werden außer bei Autoimmunerkrankungen in der Hepatitis-C-Therapie eingesetzt (► Kap. 34), monoklonale Antikörper auch in der Tumorthherapie (► Kap. 32).

Ziel ist es, mit *biologicals* möglichst spezifisch und mit geringen UAW in pathologische Immunprozesse einzugreifen. Dieses Ziel wird jedoch nur teilweise erreicht. Generell muss damit gerechnet werden, dass *biologicals*, die bestimmte Moleküle des Immunsystems blockieren, nicht nur immunsuppressiv in der relevanten Indikation wirken, sondern als UAW auch Infektanfälligkeit und die Tumorinzidenz erhöhen. Beispiele sind **Natalizumab**, das PML begünstigt, und **Infliximab**, das insbesondere in Kombination mit anderen Immunsuppressiva Lymphome verursachen kann. Das PML-Risiko lässt sich reduzieren, wenn man Patienten von der Therapie ausschließt, die einen positiven Nachweis für das verursachende humane Polyomavirus haben oder die vorher immunsuppressiv behandelt wurden. Unter Therapie mit bestimmten *biologicals* (z. B. IFN- β und Alemtuzumab) kommt es auch zu erhöhter Inzidenz von Autoimmunerkrankungen der Schilddrüse (► Kap. 21).

Generell sind *biologicals*, die dem Patentschutz unterliegen, sehr teure Arzneistoffe. Inzwischen gehen fast 15 % der Arzneimittelposten in Deutschland auf deren Konto. Ca. 30 %

der in der klinischen Prüfung befindlichen Arzneistoffe sind *biologicals*. Aus diesen Zahlen ist absehbar, dass auf das Gesundheitssystem große finanzielle Herausforderungen zukommen werden, wenn *biologicals* unkritisch eingesetzt werden. Nach Ablauf des Patentschutzes können *biosimilars* auf den Markt gebracht werden, die preiswerter sind. *Biologicals* und *biosimilars* besitzen ähnliche Wirksamkeit, auch wenn dies aus kommerziellen Interessen häufig in Frage gestellt wird.

In der Therapie von Autoimmunerkrankungen werden monoklonale Antikörper und therapeutische Fusionsproteine eingesetzt, die sich gegen eine Zielstruktur in einem bestimmten pathologischen Immunprozess richten. Die ersten in die Therapie eingeführten monoklonalen Antikörper waren zu 100 % Mauseproteine; sie sind daher mit einem hohen Allergierisiko behaftet (► Kap. 3). In chimären monoklonalen Antikörpern (Arzneistoffendung -**ximab**) ist der Mauseanteil auf 25 % reduziert und damit auch das Risiko allergischer Reaktionen. In humanisierten monoklonalen Antikörpern beträgt der Mauseanteil nur noch 10 % (Arzneistoffendung -**zumab**) und in humanen monoklonalen Antikörpern (Arzneistoffendung -**umab**) ist kein Mauseanteil mehr enthalten und das Allergisierungsrisiko deshalb nur noch sehr gering. Bei therapeutischen Fusionsproteinen (Arzneistoffendung -**cept**) wird die extrazelluläre Domäne eines Zytokinrezeptors mit dem Fc-Anteil von humanem IgG fusioniert. Das Allergisierungsrisiko ist wie bei humanen monoklonalen Antikörpern gering. Prinzipiell kann es zur Ausbildung neutralisierender Antikörper gegen therapeutische Antikörper und Fusionsproteine und damit zu einer Aufhebung der pharmakologischen Wirkung kommen.

In der Therapie von Autoimmunerkrankungen und Transplantatabstoßung ist die T-Zellproliferation von besonderer Bedeutung; bei bestimmten Autoimmunerkrankungen spielen auch B-Zellen eine Rolle. **Basiliximab** ist ein monoklonaler Antikörper gegen den für die T-Zellproliferation wichtigen IL-2R. Antikörper gegen das CD3-Antigen bewirken

eine T-Zellapoptose; **Abatacept** hemmt die Kostimulation von T-Zellen durch Antigen-präsentierende Zellen. **Alemtuzumab** führt über Bindung an CD52 zu T- und B-Zellapoptose und **Rituximab** bewirkt durch Bindung an CD20 eine B-Zellapoptose. Wegen hoher Therapiekosten und UAW muss der Einsatz o. g. Arzneistoffe auf therapierefraktäre Situationen beschränkt werden. Ein weiterer Grund für eine zurückhaltende Anwendung folgt daraus, dass diese Arzneistoffe in fundamentale Immunprozesse eingreifen, die für die Infektabwehr von Bedeutung sind.

Eine andere Strategie zur Immunsuppression besteht darin, die Funktion proinflammatorischer Zytokine zu blockieren. Allerdings ist das Infektionsrisiko erhöht, insbesondere wenn IL-1-Inhibitoren und TNF-Inhibitoren kombiniert werden. **Anakinra** bindet an den IL-1R und verhindert als Antagonist die Rezeptoraktivierung über IL-1. Dadurch werden Entzündungsprozesse gehemmt; der Ansatz wird bei der rheumatoiden Arthritis genutzt. Es gibt inzwischen eine Anzahl von Antikörpern und Fusionsproteinen, die TNF neutralisieren und damit die TNFR-Aktivierung verhindern. Dieses Prinzip wird in der Therapie zahlreicher Autoimmunerkrankungen einschließlich der rheumatoiden Arthritis, Spondylitis alkylosans, Psoriasis, M. Crohn und Colitis ulcerosa erfolgreich genutzt.

Zwar ist unbestritten, dass sich mit *biologicals* bei bestimmten Autoimmunerkrankungen therapeutische Wirkungen nachweisen lassen, aber die Marketing-Aspekte spielen hier eine große Rolle. Ein Beispiel dafür ist **Alemtuzumab**. Ursprünglich wurde es zur Therapie der chronischen lymphatischen Leukämie zugelassen. Es wurde auch *off-label* mit gutem Erfolg bei schweren Fällen von multipler Sklerose eingesetzt. Dann erfolgte die Marktrücknahme, um den *off-label*-Gebrauch zu stoppen. Nach kurzer Zeit erfolgte die Wiederzulassung zur Therapie der multiplen Sklerose, allerdings verbunden mit einem vielfachen Anstieg der Therapiekosten. Dies ist ein Beispiel für „Indikations-Hopping“ aus kommerziellen Gründen.

Fallbeispiel

Eine 40-jährige Frau wird vom Hausarzt wegen Gelenkschmerzen in beiden Händen in Ihre rheumatologische Praxis überwiesen. Die Patientin berichtet, dass sie seit einigen Jahren zunehmende Schmerzen in den Fingergrundgelenken habe. Es seien auch Schwellungen aufgetreten und morgens habe sie Anlaufschmerzen. Zunächst hätte sie die Probleme mit Diclofenac-Gel im Griff gehabt. Später hätte ihr der Hausarzt dann Diclofenac-Dragees (25 mg) als Bedarfsmedikation verschrieben. Als das nicht mehr reichte, sei sie auf Diclofenac-Retard-Kapseln (50 mg) und schließlich 100 mg eingestellt worden. Die letzte Dosiserhöhung habe sie vom Magen her nicht gut vertragen. Außerdem seien ihre Unterschenkel dick geworden und ihr Hausarzt hätte jetzt auch noch einen erhöhten BD (zwischen 145–165/90–95 mmHg) festgestellt. Bei der körperlichen Untersuchung sehen Sie, dass an beiden Händen die Interphalangealgelenke deutlich geschwollen, gerötet und bewegungseingeschränkt sind. Die von der Patientin angegebenen Unterschenkelödeme können Sie bestätigen, ebenso den erhöhten BD. Im Röntgenbild erkennen Sie Erosionen und eine subchondrale Osteoporose an Interphalangealgelenken. In der Laboruntersuchung ergeben sich deutlich erhöhte Werte für die Rheumafaktoren, das C-reaktive Protein, die Blutsenkungsgeschwindigkeit und die *anti-citrullinated-protein*-Antikörper. In der Gastroduodenoskopie sehen sie ein kleines Ulkus.

Übungsfragen (zum Fallbeispiel)

1. Welche Diagnose stellen Sie und wie gehen Sie zunächst therapeutisch vor?
2. Welche UAW können unter einer Therapie mit MTX + Prednisolon auftreten?

Lösungen ► Kap. 38



Pharmakologie der Niere

- 12.1 Pathophysiologie des chronischen Nierenversagens – 144
- 12.2 Pharmakotherapeutische Prinzipien und spezifische Arzneistoffe zur Behandlung des chronischen Nierenversagens – 154
- 12.3 Dosisanpassung von Arzneistoffen bei chronischem Nierenversagen – 156
- 12.4 Arzneistoffe mit UAW auf die Nierenfunktion – 157

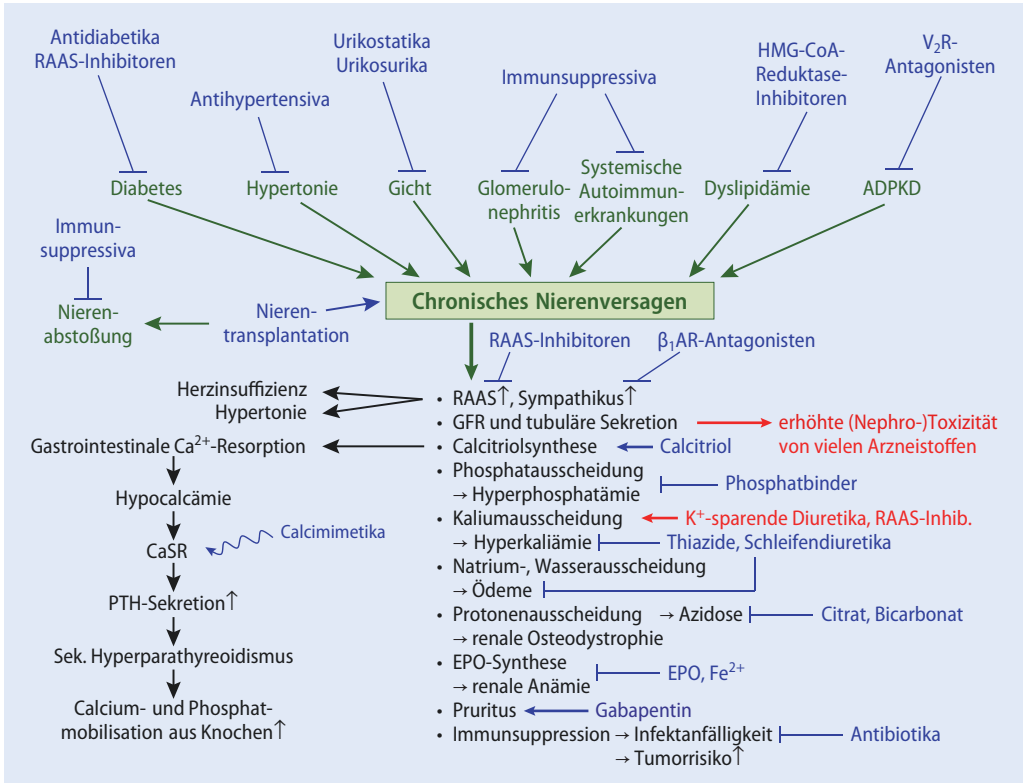
Die CKD (*chronic kidney disease*) ist eine sehr häufige Erkrankung, die durch Diabetes, Hypertonie, Autoimmunerkrankungen und hereditäre Ursachen hervorgerufen wird. Die Behandlung der Grunderkrankungen ist die Basis der CKD-Therapie. CKD führt zu zahlreichen Komplikationen, die ohne Behandlung in Urämie und Tod münden. Das aktive Vitamin D₃ Calcitriol wird substituiert. Zur Behandlung der Hyperphosphatämie werden Phosphatbinder eingesetzt, zur Therapie des sekundären Hyperparathyreoidismus Calcimimetika, für die renale Anämie Epoetin oder Darbepoetin und für die ADPKD (autosomal-dominante polyzystische Nierenerkrankung) der V₂R-Antagonist Tolvaptan. Viele Arzneistoffe, darunter Lithium, MTX, Aciclovir, Gentamicin, Vancomycin, Metformin und Atenolol, werden überwiegend renal eliminiert. Die Dosis dieser Arzneistoffe muss bei CKD an die reduzierte Kreatininclearance angepasst werden, um UAW zu verhindern. Alternativ können, falls verfügbar, Arzneistoffe mit vorwiegend extrarenaler Elimination eingesetzt werden. Etliche Arzneistoffe, darunter Cisplatin, Amphotericin B, iodhaltige Kontrastmittel, COX-Inhibitoren und Calcineurininhibitoren sind nephrotoxisch und sollten daher nicht oder nur mit größter Vorsicht bei CKD eingesetzt werden. Kaliumsparende Diuretika und RAAS-Inhibitoren können eine Hyperkaliämie bei CKD verschlechtern. Thiaziddiuretika und Schleifendiuretika können Hypokaliämie und Hypovolämie verursachen.

Merksätze

- Patienten mit einer CKD sind multimorbide und erhalten zahlreiche Arzneistoffe, woraus sich viele Möglichkeiten für gefährliche Interaktionen ergeben.
- Die Anzahl der Arzneistoffe bei einer CKD sollte auf das Minimum beschränkt werden.
- Epoetin und Darbepoetin stimulieren die Erythropoese und verbessern die renale Anämie.
- Epoetin und Darbepoetin können eine Hypertonie und Thrombosen auslösen.
- Cinacalcet gehört in die Gruppe der Calcimimetika und erhöht die CaSR-Empfindlichkeit.
- Calcimimetika wirken einem sekundären Hyperparathyreoidismus entgegen.
- Phosphatbinder verhindern die GI-Phosphatresorption und wirken einer Hyperphosphatämie entgegen.
- Tolvaptan verhindert die Zystenproliferation bei ADPKD.
- Je niedriger der Q₀-Wert eines Arzneistoffs ist, desto höher ist seine renale Elimination und desto stärker muss seine Dosis bei CKD reduziert werden.
- Je niedriger die Kreatininclearance ist, desto niedriger muss die Dosis von renal eliminierten Arzneistoffen sein.
- Wenn möglich, sollten Arzneistoffe mit einem niedrigen Q₀-Wert bei CKD gemieden werden.

12.1 Pathophysiologie des chronischen Nierenversagens

Die Niere spielt in der Homöostase des Flüssigkeits-, Elektrolyt- und Säure/Basen-Haushaltes eine Schlüsselrolle. Außerdem ist die Niere für die Ausscheidung von Arzneistoffen über glomeruläre Filtration und tubuläre Sekretion sehr bedeutsam. Schließlich reguliert die Niere über die Reninsekretion den BD (► Kap. 15), über die Calcitriolsynthese den Knochenstoffwechsel (► Kap. 20) und über die EPO-Freisetzung die Erythropoese. Diese Funktionen werden bei einer CKD beeinträchtigt. ■ Abb. 12.1 gibt einen Überblick über die CKD-Pathophysiologie sowie pharmakologische Eingriffsmöglichkeiten. ■ Tab. 12.1 enthält eine Zusammenfassung über ausgewählte Arzneistoffe zur CKD-Therapie. ■ Tab. 12.2 präsentiert wichtige Arzneistoffe, die überwiegend renal eliminiert werden und deren Dosis bei CKD angepasst werden muss. ■ Tab. 12.3 gibt eine Übersicht über Arzneistoffe, die CKD verschlechtern oder akutes Nierenversagen auslösen können. CKD ist unheilbar. Die einzige kausale The-



■ Abb. 12.1 Pathophysiologie des chronischen Nierenversagens: Pharmakologische Eingriffsmöglichkeiten

rapie ist die Nierentransplantation, aber die Anzahl der verfügbaren Spenderorgane reicht bei weitem nicht aus. Daher werden die meisten CKD-Patienten mit Dialyse behandelt, um die Homöostase zu erhalten. Zusätzlich werden CKD-Symptome pharmakologisch behandelt.

Zahlreiche Grunderkrankungen können zu CKD führen. Dazu gehören Diabetes (► Kap. 19), Hypertonie (► Kap. 15), chronische Gicht (► Kap. 23), Autoimmunerkrankungen (► Kap. 11) sowie Zystennieren. Wichtige Risikofaktoren für CKD sind Dyslipidämien (► Kap. 22), Nikotinkonsum, nephrotoxische Arzneistoffe (■ Tab. 12.2, ■ Tab. 12.3), hohes Lebensalter sowie Bewegungsmangel. In Deutschland leiden ca. zwei Millionen Patienten an CKD; 80.000 erhalten eine Dialyse, 20.000 sind nierentransplantiert. Wegen des demographischen Wandels steigt die CKD-Prä-

valenz. Allein die Dialysenkosten pro Patient betragen derzeit ca. 40.000 € pro Jahr. Hinzu kommen Kosten für Arzneimittel sowie die Behandlung von Arzneimittelintoxikationen (► Kap. 4). Deshalb kommt der CKD-Prävention größte Bedeutung zu.

CKD wird entsprechend der GFR-Reduktion in fünf Stadien unterteilt. Die GFR wird über die **Kreatininclearance** bestimmt. Beim gesunden jungen Erwachsenen liegt die GFR bei 120–130 ml/min. Im symptomlosen Stadium 1 der CKD ist die GFR auf 90–120 ml/min reduziert. Gerade in diesem Stadium sind jedoch die Therapieaussichten am besten. Deshalb sollte bei Verdacht auf CKD frühzeitig die Kreatininclearance bestimmt werden. Im Stadium 2 der CKD ist die GFR auf 60–89 ml/min, im Stadium 3 auf 30–59 ml/min und im Stadium 4 auf 15–29 ml/min vermindert. Im Stadium 5 liegt ein präterminales Nierenversagen

Tab. 12.1 Übersicht über ausgewählte Arzneistoffe, die bei CKD eingesetzt werden					
Arzneistoff	Wirkmechanismus	Wichtige Wirkungen	Wichtige Indikationen	Wichtige UAW	Weitere Zusammenhänge in Kapitel
Calcitriol	Biologisch aktive Form von Vitamin D ₃	Förderung der intestinalen Calciumresorption und Hemmung der renalen Calciumelimination, Stimulation der Osteoblastenaktivität	CKD mit gestörter Calcitriolsynthese	Hypercalcämie, Hypercalciurie, Urolithiasis	20, 23
Cinacalcet	Calcimimetikum, allosterischer CaSR-Modulator	Erhöhung der CaSR-Empfindlichkeit für Calcium, wodurch die PTH-Sekretion effektiver reduziert wird. Dadurch wird die Calcium- und Phosphatmobilisation aus dem Knochen gehemmt.	Sekundärer Hyperparathyreoidismus bei CKD; häufig eingesetzt bei Patienten, die dialysiert werden	Hypocalcämie, Hypophosphatämie, Hyperkaliämie, Muskelkrämpfe, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Kopfschmerzen, Parästhesien, Myalgie, Hypotonie, QT-Zeit-Verlängerungen	1, 13, 17, 20
Darbepoetin	Rekombinant hergestelltes EPO, bei dem 5 Aminosäuren ausgetauscht sind; EPOR-Agonist	Durch Aminosäureaustausch veränderte Glykosylierung, damit um den Faktor 3 verlängerte Plasma-HWZ	Renale Anämie; wichtig ist die gleichzeitige Substitution von Eisen, um die Hämoglobinbildung zu unterstützen	Siehe Epoetin	15, 18
Epoetin	Rekombinant hergestelltes EPO; EPOR-Agonist	EPOR-Stimulation auf Erythrozytenvorläuferzellen; dadurch Stimulation der Erythropoese. Wirkung tritt nach 2–6 Wochen ein	Renale Anämie; wichtig ist gleichzeitige Substitution von Eisen, um Hämoglobinbildung zu unterstützen	Hypertonie, Thrombosen, grippeähnliche Beschwerden, ZNS-Störungen; Thromboserisiko ist bei hochdosierter Diuretikatherapie (Hypovolämie und Exsikkose) erhöht	15, 18

Lanthan	Phosphatbinder; Lanthan bindet nach p.o.-Gabe Komplexe mit in Nahrung enthaltenem Phosphat und verhindert so dessen Resorption	Wirkt der Hyperphosphatämie bei CKD entgegen	Hyperphosphatämie bei CKD-Patienten, die dialysiert werden	Lanthan wird in geringen Mengen resorbiert und akkumuliert in Knochen und Leber; Lanthantoxizität noch nicht abschließend geklärt	
Tolvaptan	V ₂ R-Antagonist	Hemmung des über den V ₂ R vermittelten cAMP-abhängigen Zystenwachstums bei ADPKD	ADPKD, Hyponatriämie bei inadäquater Sekretion von antidiuretischem Hormon	Durstgefühl, Mundtrockenheit, starker Wasserkonsum, Polyurie, Nykturie, Müdigkeit, Schwindel, BD-Abfall, Hyponatriämie, Hyperkalämie, Hyperurikämie, Kreatininanstieg, Leberschäden	15, 23

Thiaziddiuretika, Schleifendiuretika, kaliumsparende Diuretika sowie RAAS-Inhibitoren werden in den ► Kap. 15 und 16 und in ► Tab. 12.3 dargestellt.

vor und der Patient ist dialysepflichtig bzw. benötigt ein Transplantat. Häufig verläuft CKD in den Stadien 1–3 zunächst unbemerkt. Im Stadium 4 treten unspezifische Symptome wie Einschränkung der körperlichen und geistigen Leistungsfähigkeit, Appetitlosigkeit, Übelkeit und Erbrechen auf. Später kommen Ödem, Atemnot und Hautveränderungen hinzu. Wichtige diagnostische Hinweise für CKD sind Proteinurie und anderweitig nicht erklärbarer Juckreiz. Im Stadium 5 von CKD sind Blutungsneigung, Depression, Polyneuropathie, Infektanfälligkeit und Foetor uraemicus weitere Symptome.

CKD hat gravierende Folgen: Zunächst kommt es als Folge der verringerten GFR zu Sympathikus- und RAAS-Aktivierung (vergebliche Kompensationsreaktionen zur GFR-Erhöhung). Sympathikus- und RAAS-Aktivierung sind wichtige pathogenetische Faktoren für Hypertonie und CHF (► Kap. 15 und 16), die CKD weiter verschlechtern. Durch die reduzierte GFR und tubuläre Sekretion nimmt die Toxizität vieler Arzneistoffe zu.

➤ **Die verminderte GFR und tubuläre Sekretion stellen sehr wichtige Probleme dar, weil die meisten CKD-Patienten zahlreiche Arzneistoffe einnehmen und das UAW-Risiko als Folge der verminderten Elimination und Interaktionen besonders groß ist.**

Mehr als 20 % aller stationären Patienten weisen CKD im Stadium 3 auf und sind deshalb einem beträchtlichen Risiko für UAW und Interaktionen ausgesetzt.

CKD führt zu einer gestörten renaler Calcitriolsynthese, weshalb die GI-Calciumresorption verringert ist und es zu Hypocalcämie (häufige Symptome: Muskelkrämpfe und Parästhesien) kommt (► Kap. 20). Als Folge wird der CaSR in der Nebenschilddrüse weniger stark aktiviert und die PTH-Sekretion stimuliert. Dies führt zu erhöhter PTH-Konzentration im Plasma (sekundärer Hyperparathyreoidismus bei CKD). PTH verstärkt die Calcium- und Phosphatmobilisation aus den Knochen. In der gesunden Niere bewirkt PTH eine verstärkte

Tab. 12.2 Ausgewählte Arzneistoffe mit sehr hoher renaler Elimination: Probleme bei CKD und Problemlösungsstrategien						
Arzneistoff	Arzneistoffklasse	Q ₀	Mögliche Indikation bei CKD	Folgen der Akkumulation bei CKD	Problemlösungsstrategie	Weitere Zusammenhänge in Kapitel
Aciclovir	Virustatikum, Antimetabolit	0,15	Reaktivierung einer HZV-Infektion als Folge der Immunsuppression	Kristallisation in der Niere und in den Harnwegen; dadurch Störung des Harnabflusses und Koliken und Verschlechterung des chronischen Nierenversagens	Langsame i.v.-Gabe und ausreichende Flüssigkeitszufuhr, um Kristallisation zu vermeiden. Umstellen auf ein anderes Virustatikum (z. B. Ganciclovir, Valciclovir) nur bei Resistenz, da diese Virustatika auch stark renal eliminiert werden.	23, 35
Atenolol	β ₁ -AR-Antagonist	0,06	Hypertonie als Ursache/Folge der CKD	Bradykardie, AV-Block, Herzinsuffizienz, Asthma, Verschleierung von Hypoglykämie bei Diabetikern	Umstellen auf einen Arzneistoff derselben Klasse mit geringer renaler Elimination, z. B. Metoprolol (Q ₀ 0,95)	5, 14-17
Gentamicin	Aminoglykosid-antibiotikum	0,02	Infekt mit gramnegativen Bakterien als Folge der Immunsuppression	Nephro- und Ototoxizität	Umstellen auf Antibiotikum einer anderen Klasse, für das der Erreger der Infektion empfindlich ist (z. B. β-Laktamantibiotikum, Chinolon)	33
Lithium	Stimmungsstabilisator	0,02	Bipolare Störung, die sich als Folge der CKD verschlechtert hat	Multiorgantoxizität (Niere, Herz-Kreislauf, Schilddrüse, ZNS)	Dialyse bei Intoxikation. Alternativ Umstellen auf einen weniger stark renal eliminierten Stimmungsstabilisator (z. B. Valproinsäure; Q ₀ 0,95), Vermeidung der Kombination mit Thiazid- und Schleifendiuretika, COX-Inhibitoren und RAAS-Inhibitoren (Lithiumclearance ↓)	4, 15, 16, 28

Tab. 12.3 UAW von Arzneistoffgruppen auf die Nierenfunktion: Problemlösungsstrategien						
Arzneistoffgruppe	Typischer Vertreter	Typische Indikation	Wirkmechanismus bzw. Mechanismus der Nierenschädigung	Wirkung auf die Nierenfunktion und die Funktion anderer Organe	Problemlösungsstrategie	Weitere Zusammenhänge in Kapitel
Calcineurininhibitoren	Ciclosporin, Tacrolimus	Immunsuppression nach Organtransplantation und bei Autoimmunerkrankungen	Verstärkte ROS-Bildung, RAAS-Aktivierung	Verschlechterung der Nierenfunktion (auch einer transplantierten Niere), Hypertonie	TDM, Kombination verschiedener Immunsuppressiva, Einsatz nicht-nephrotoxischer Immunsuppressiva (z. B. Sirolimus)	11
COX-Inhibitoren	Ibuprofen	Akute Schmerzen bei Verletzungen, postoperativ und bei rheumatischen Erkrankungen	Verminderte Synthese von PGE ₂ und damit verminderte Nierendurchblutung	Einschränkung der Nierenfunktion mit Natrium- und Wasserretention sowie Hypertonie, insbesondere bei Dauertherapie, Abschwächung der Wirkung von Thiazid- und Schleifendiuretika, RAAS-Inhibitoren und β_1 -AR-Antagonisten	Vermeidung der Kombination mit anderen potentiell nephrotoxischen Arzneistoffen; Einsatz bei CKD sollte grundsätzlich vermieden werden; Einsatz anderer Analgetika (Metamizol, Paracetamol, schwache und mittelstarke MOR-Agonisten) und von Koanalgetika, Behandlung der Grunderkrankung, die zu Schmerzen führt	10, 15–17
Iodhaltige Röntgenkontrastmittel	Iohexal, Iodixanol	Darstellung von Gefäßen (Koronarangiografie, Nierenarterienangiografie) Darstellung der ableitenden Harnwege	Direkte Schädigung des Tubulusepithels, Vasokonstriktion und verringerte O ₂ -Versorgung	Verschlechterung der Nierenfunktion bei vorbestehender CKD (<i>contrast-induced nephropathy</i> , CIN), Häufigkeit sehr schwankend, 1–45 %; selten bei Gesunden	Bevorzugung von Kontrastmitteln mit niedriger Viskosität und Osmolarität, möglichst kleine Volumina; Vermeidung potentiell nephrotoxischer Arzneistoffe, ausreichende Flüssigkeitszufuhr (Infusion NaCl-haltiger Lösungen), Ausschluss von Risikopatienten (sehr niedrige Kreatininclearance, Alter > 75 Jahre, Diabetes, sehr niedriger BD, CHF, niedriger Hämatokrit), Nutzung diagnostischer Alternativverfahren	15, 16, 19

Kaliumsparende Diuretika	Triamteren, Spironolacton	Kombination mit Thiazid- und Schleifendiuretika zur Abschwächung einer Hypokaliämie; MCRA bei CHF und Hyperaldosteronismus (z. B. Leberzirrhose und Aszites)	Triamteren: Hemmung des Natriumtransporters im spätdistalen Tubulus und Sammelrohr → 2–4 % Hemmung der Natriumsekretion und verminderte Kaliumsekretion; MCRA: Verminderte Expression des Natriumkanals im spätdistalen Tubulus und Sammelrohr	Hyperkaliämie, GI-Beschwerden, Schwindel, Parästhesien; Verstärkung der Hyperkaliämie durch RAAS-Inhibitoren und der Bradykardie durch β_1 -AR-Antagonisten	Regelmäßige EKG-Kontrollen und Kontrolle der Plasmaelektrolyte, Vermeidung der Kombination mit β_1 -AR-Antagonisten und RAAS-Inhibitoren ohne Schleifen- und Thiaziddiuretika	15–17
Klassische Zytostatika	6-MP, Vinblastin, Paclitaxel, MTX, Cisplatin	Verschiedenste Tumorerkrankungen, können als Folge der Immunsuppression bei CKD auftreten	Tumorlysesyndrom: Massiver Anfall von Harnsäure als Endprodukt des Purinstoffwechsels	Ausfällung von Harnsäurekristallen in der Niere und den ableitenden Harnwegen → Verschlechterung der Nierenfunktion und Koliken	Dosisreduktion, Einsatz von zielgerichteten antineoplastischen Arzneimitteln, ausreichende Flüssigkeitszufuhr, Harn-Alkalisierung, Vermeidung von Urikosurika	11, 23, 32
Lipidsenker	HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren (z. B. Simvastatin), Fibrate (z. B. Fenofibrat)	Dyslipidämien, häufig bei CKD	In Kombination mit CYP3A4-Inhibitoren und/oder OATB1-Inhibitoren Hemmung der Ubichinonsynthese in Skelettmuskulatur → Rhabdomyolyse und Myoglobulin-Freisetzung	Akutes Nierenversagen 1. Obstruktion der Tubuli durch Hämzyllinder; 2. Tubulusschädigung durch Eisen; 3. Minderdurchblutung der Niere	Dosisreduktion, Vermeiden der Gabe von Arzneimitteln, die CYP3A4 oder OATB1 hemmen; Behandlung des akuten Nierenversagens mit forcierter Diurese (Schleifendiuretika und hohe Flüssigkeitszufuhr) sowie Harnalkalisierung, ggf. Dialyse	2, 22
MOR-Agonisten (Sonderfall ZNS-Toxizität)	Morphin	Tumorschmerzen	Akkumulation des aktiven Metaboliten Morphin-6-Glucuronid, der bei CKD nur verzögert eliminiert wird	Verstärkte Morphinwirkungen, insbesondere Atemdepression und erhöhte Sturzgefahr	Dosisreduktion oder verlängerte Dosierungsintervalle, Umstellung auf anderen MOR-Agonisten ohne Akkumulationsgefahr bei CKD. Am besten geeignet ist Fentanyl mit einem Q_0 -Wert von 0,95.	10

Tab. 12.3 (Fortsetzung)						
Arzneistoffgruppe	Typischer Vertreter	Typische Indikation	Wirkmechanismus bzw. Mechanismus der Nierenschädigung	Wirkung auf die Nierenfunktion und die Funktion anderer Organe	Problemlösungsstrategie	Weitere Zusammenhänge in Kapitel
Platin-haltige Zytostatika	Cisplatin	Seminom, Ovarialkarzinom, Mammarkarzinom, Blasenkarzinom, Tumoren des Kopfes und Halses, Ösophaguskarzinom	ROS-Bildung und damit Schädigung des Tubulusepithels; Zusammenbruch von Elektrolytgradienten; Ototoxizität	Nierenversagen mit Hypokaliämie, Hypomagnesiämie und Hypocalcämie, zusätzlich Tumorlysesyndrom	Ausreichende Flüssigkeitszufuhr (Infusion NaCl-haltiger Lösungen), Vermeidung von Schleifenduretika, die die Nephrotoxizität von Cisplatin verstärken, Gabe von Radikalfängern (Amifostin), Umstellen auf nicht-nephrotoxische Platinverbindungen (Carboplatin)	32
Polyanthimykotika	Amphotericin B	Systemmykose mit <i>Aspergillus fumigatus</i> ; auch als Folge der Immunsuppression bei CKD	Einlagerung in die Plasmamembran (Bindung an Cholesterin) und damit unspezifische Störung der Tubulusepithelfunktion; Zusammenbruch von Elektrolytgradienten	Nierenversagen mit Hypokaliämie	Infusion liposomaler Zubereitungen mit geringerer Nephrotoxizität, Infusion NaCl-haltiger Lösungen, Umstellen auf andere Antimykotika, für die der Erreger empfindlich ist (z. B. Azolantimykotika, Echinocandine)	35
RAAS-Inhibitoren	Ramipril, Candesartan	Hypertonie, CHF	Über ACE-Hemmung und AT ₁ -R-Antagonismus verminderte Aldosteronsekretion und damit der Expression von Natriumkanälen im spärdistalen Tubulus und Sammelrohr	Hyperkaliämie, GI-Beschwerden, Schwindel, Parästhesien; Verstärkung der Hyperkaliämie durch kaliumsparende Diuretika und der Bradykardie durch β ₁ -AR-Antagonisten, BD-Abfall und Reduktion der Nierendurchblutung	Regelmäßige EKG-Kontrollen und Kontrolle der Plasmaelektrolyte, Kombination mit Schleifen- und Thiaziddiuretika, Vermeiden kaliumsparender Diuretika	15-17

Schleifen- diuretika	Furosemid	Hypertonie, CHF, hepatische und nephrogene Ödeme, forcierte Diurese zur Behandlung von Intoxikationen	Hemmung des $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ -Co-transporters im aufsteigenden Ast der Henleschen Schleife, <i>high-ceiling</i> -Diurese (starke Wirkung, auch bei stark erniedrigter GFR, dann ggf. hohe Dosen)	Hypokaliämie, Hypomagnesiämie, Hypocalcämie (Verstärkung einer Osteoporose), Hypovolämie, kaum Hyponatriämie wegen postdiuretischer Natriumretention, Hyperurikämie, verminderte Glucosetoleranz, Dyslipidämie, Ototoxizität, Nephrotoxizität in Kombination mit anderen Arzneimitteln	Siehe Strategien bei Thiaziddiuretika bei den UAW, die prinzipiell gleich sind. Vermeidung der Kombination mit anderen nephrotoxischen Arzneimitteln wie COX-Inhibitoren, Aminoglykoside, iodhaltige Röntgenkontrastmittel und Cisplatin. Calcium-Zusätze und Vitamin D bei Hypocalcämie	15–20, 22, 23
Thiaziddiuretika	Hydrochlorothiazid	Hypertonie, CHF, hepatische und nephrogene Ödeme, Diabetes insipidus	Hemmung des Na^+/Cl^- -Kotransporters im frühdistalen Tubulus, <i>low-ceiling</i> -Diurese (schwache Wirkung)	Fehlende diuretische Wirkung bei schwerer CKD (GFR < 30 ml/min), Hypokaliämie, Hyponatriämie, Hypovolämie, Hypercalcämie, Hypomagnesiämie, Hyperurikämie, verminderte Glucosetoleranz, Dyslipidämie; <i>ceiling</i> -Effekt (geringere Maximalwirkung als Schleifendiuretika)	Regelmäßige EKG-Kontrollen und Kontrolle der Plasmaelektrolyte, Vermeidung von GC, Laxanzien und Schleifendiuretika bei Hypokaliämie, keine Urikosurika bei Gicht, Dosisadjustierung von Lithium, Vermeidung von COX-Inhibitoren, die die Thiazidwirkung abschwächen, Vermeidung von Calcium-Zusätzen und Vitamin D ₃ bei Hypocalcämie, Magnesium-Zusätze bei Hypomagnesiämie, ausreichende Flüssigkeitszufuhr bei Hypovolämie, Anpassung von Diät und Antidiabetika bei Hyperglykämie, Dyslipidämietherapie mit HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren oder PPAR- α -Agonisten	15–20, 22, 23, 28
Urikosurika	Benzbromaron, Lesinurad	Chronische Gicht, kann Ursache von CKD sein	Hemmung der Reabsorption von Harnsäure im proximalen Tubulus	Ausfällung von Harnsäurekristallen in Niere und Harnwegen → Verschlechterung der Nierenfunktion und Koliken	Dosisreduktion, Kombination mit XO-Inhibitoren, keine Kombination mit klassischen Zytostatika, ausreichende Flüssigkeitszufuhr, Harnalkalisierung	23

Elimination von Phosphat und Reabsorption von Calcium. Die CKD-Niere kann jedoch nicht mehr auf PTH reagieren. Deshalb bleibt eine Normalisierung der Plasmacalciumkonzentration aus und es baut sich eine Hyperphosphatämie auf. Die Hypocalcämie wird dadurch verschärft, dass Calcium mit Phosphat in Gefäßen und Organen präzipitiert. Die Gefäßverkalkung verstärkt eine Hypertonie, die Verkalkung von Herzklappen verstärkt eine CHF und durch die Organverkalkung kommt es zu generalisierter Störung von Körperfunktionen einschließlich der ZNS-Funktion und Reproduktionsfähigkeit. Durch die Knochenentkalkung entsteht eine renale Osteodystrophie, was die Gefahr von Frakturen erhöht.

Eine CKD schränkt auch die Kaliumausscheidung ein. Die Folge ist eine Hyperkaliämie, die wiederum gefährliche bradykarde Herzrhythmusstörungen hervorruft (► Kap. 17). Eine Störung der Natrium- und Wasserausscheidung führt zu Ödemen. Es ist nicht immer einfach zu unterscheiden, ob diese nephrogener Natur sind oder CHF-Folge (► Kap. 16). Die therapeutische Herangehensweise ist jedoch ähnlich. Als CKD-Folge kommt es zu einer Störung der Protonenelimination und Azidose, die die renale Osteodystrophie verstärkt.

Eine weitere CKD-Konsequenz ist die reduzierte Biosynthese des hämatopoetischen Wachstumsfaktors EPO in den peritubulären interstitiellen Zellen des Nierenkortex. Außerdem kommt es zu Eisenverlusten. In der Folge entsteht eine renale Anämie, die zur Einschränkung der Leistungsfähigkeit der Patienten beiträgt. Schließlich wird in späten CKD-Stadien das Immunsystem geschwächt, sodass die Inzidenz von Tumoren und die Infektanfälligkeit (z. B. Pneumokokkenpneumonie, Hepatitis B, Grippe) ansteigt.

12.2 Pharmakotherapeutische Prinzipien und spezifische Arzneistoffe zur Behandlung des chronischen Nierenversagens

Entscheidend für die CKD-Therapie ist das Erkennen der Ursache und Therapie der Grunderkrankung.

➤ **Da CKD eine chronische Erkrankung ist, muss eine lebenslange Therapie durchgeführt werden. Entsprechend wichtig ist es, eine hohe Compliance zu erzielen und möglichst gut verträgliche und preiswerte Arzneistoffe einzusetzen.**

Ein Typ-2-Diabetes führt bei unzureichender Behandlung zu einer diabetischen Nephropathie. Daraus resultieren ca. ein Drittel aller CKD-basierten Nierentransplantationen. Dementsprechend muss ein Typ-2-Diabetes konsequent mit Diät und oralen Antidiabetika (insbesondere Metformin) behandelt werden (► Kap. 19). AT₁R-Antagonisten oder ACE-Inhibitoren (ACEI) verzögern die diabetische Nephropathie. Für die Hypertonietherapie steht eine Vielzahl von Arzneistoffgruppen zur Verfügung (► Kap. 15). Aufgrund pathogenetischer Überlegungen bietet sich bei CKD der Einsatz von Antihypertensiva der Klassen A, B und D an. Zur Therapie von Autoimmunopathien steht ebenfalls eine Vielzahl von Immunsuppressiva zur Verfügung, wobei insbesondere die Calcineurininhibitoren **Ciclosporin** und **Tacrolimus** wegen ihrer nephrotoxischen und BD-erhöhenden Wirkung nur mit Vorsicht eingesetzt werden dürfen (► Kap. 11 und ► Tab. 12.3).

Zur Behandlung der ADPKD steht der V₂-Rezeptorantagonist **Tolvaptan** zur Verfügung. Er hemmt das über den V₂R vermittelte Zystenwachstum. Der Arzneistoff hat jedoch erhebliche UAW, die auf eine Blockade der biologischen Wirkungen des antidiuretisch wirkenden Hormons Vasopressin zurückzuführen sind.

Die gestörte Calcitriolsynthese bei einer CKD kann durch die Gabe des biologisch akti-

ven **Calcitriols** kompensiert werden, aber eine Hypocalcämie sollte nicht in eine Hypercalcämie umschlagen (► Kap. 20). Ein konzeptionell innovativer Ansatz zur Therapie des sekundären Hyperparathyreoidismus besteht darin, den CaSR allosterisch mit Calcimimetika zu aktivieren, d. h. sie erhöhen die Empfindlichkeit des Rezeptors für den endogenen Liganden (► Kap. 1). **Cinacalcet** ist Prototyp der Calcimimetika. Da es über einen langen Zeitraum p.o. eingenommen werden muss, kann es Compliance-Probleme geben. **Etacalcetid** ist ein neu eingeführtes Calcimimetikum, das im Rahmen einer Peritonealdialyse i.v. appliziert wird. Calcimimetika können entsprechend ihres Wirkmechanismus eine Hypocalcämie verstärken. Bislang liegen zu Calcimimetika noch keine klinischen Endpunktdaten zur Beeinflussung von Gefäß- und Organverkalkungen, renaler Osteodystrophie und Mortalität vor. Daher ist eine endgültige Beurteilung dieses Therapieprinzips (bislang) noch nicht möglich. Zur Behandlung der Hyperphosphatämie kann die GI-Phosphatresorption durch Phosphatbinder gehemmt werden. Beim derzeit häufig angewendeten **Lanthancarboxonat** ist noch nicht klar, ob Lanthan langfristig toxische Wirkungen entfaltet. Aluminiumhaltige Phosphatbinder sollten gemieden werden, weil Aluminium resorbiert wird und Demenz verursachen kann (► Kap. 30). Ein Problem bei calciumhaltigen Phosphatbindern stellt die GI-Resorption von Calcium dar, sodass eine Hypocalcämie in eine ebenso unerwünschte Hypercalcämie umschlagen kann.

Bei einer CKD ist die Ausscheidung von Natrium, Kalium und Wasser gestört. Dies führt zu Ödemen und Hyperkaliämie. Bei einer GFR bis >30 ml/min haben Thiaziddiuretika diuretische Wirkung. Dadurch können Ödeme beseitigt werden, aber es besteht die Gefahr, dass sich eine Hyperkaliämie zu einer Hypokaliämie entwickelt, die zu tachykarden Herzrhythmusstörungen, Obstipation und Lähmungen führen kann. Ein Vorteil der Thiaziddiuretika ist, dass sie die Calciumausscheidung hemmen und der Hypocalcämie bei CKD entgegenwirken. Allerdings kann diese

Wirkung in eine Hypercalcämie umschlagen. Bei einer GFR <30 ml/min wirken Schleifendiuretika effektiv. Sie führen ebenfalls zu Hypokaliämie. Um der durch Thiaziddiuretika und Schleifendiuretika bewirkten Hypokaliämie entgegenzuwirken, werden diese häufig mit kaliumsparenden Diuretika kombiniert, die selber aber einen nur geringen natriuretischen Effekt besitzen. Zu dieser Arzneistoffgruppe gehören Triamteren und der MCRA **Spiro-lacton**. Auch ACEI und AT_1R -Antagonisten wirken Hypokaliämie entgegen, weshalb sie bei CKD häufig mit Thiazid- und Schleifendiuretika kombiniert werden.

► Als Monotherapie können kaliumsparende Diuretika, ACEI und AT_1R -Antagonisten bei CKD eine Hyperkaliämie verschlechtern; sie dürfen daher nur im Rahmen einer Kombinationstherapie mit Thiazid- und/oder Schleifendiuretika eingesetzt werden.

Im Gegensatz zu den Thiaziddiuretika steigern Schleifendiuretika die Calciumausscheidung, was zu verstärkter Hypocalcämie bei CKD führen kann. Sowohl Thiazid- als auch Schleifendiuretika können eine Hypomagnesiämie begünstigen, was sich u. a. in Muskelkrämpfen, Nervosität und Tachykardie äußern kann. Ein Magnesiummangel muss korrigiert werden. Wegen möglicher Elektrolytstörungen unter einer Diuretikatherapie müssen die Plasmakonzentrationen von Natrium, Kalium, Calcium und Magnesium regelmäßig kontrolliert werden. Ein weiteres Problem unter einer Diuretikatherapie, insbesondere bei hoher Dosierung, ist die Dehydratation, die zu einer Hypovolämie und Exsikkose führen kann und dadurch das Thromboserisiko sowie die Gefahr von einer orthostatischen Dysregulation und Stürzen steigert. Beim Einsatz von Schleifendiuretika ist ferner darauf zu achten, dass die Nephrotoxizität anderer Arzneistoffe, insbesondere **Lithium** und iodhaltiger Röntgenkontrastmittel, verstärkt werden kann. Auch die Ototoxizität von Arzneistoffen, vor allem Aminoglykosidantibiotika und **Cisplatin**, kann durch Schleifendiuretika erhöht werden.

Ein zusätzliches Problem bei CKD stellt eine Azidose dar. Diese kann, z. B. im Rahmen einer regelmäßig stattfindenden Dialyse, durch die Gabe von alkalisierenden Arzneistoffen wie Citrat und Bicarbonat korrigiert werden. Damit wird auch renaler Osteodystrophie entgegengewirkt.

Die Niere ist der wichtigste Syntheseort für den hämatopoetischen Wachstumsfaktor **EPO**. Die EPO-Biosynthese wird durch Hypoxie (z. B. durch Anämie oder einen mehrwöchigen Aufenthalt in Höhen > 2.000 m) stimuliert. Bei einer CKD sind die EPO-Biosynthese eingeschränkt und die Eisenrückresorption gestört. Eisen ist jedoch für die Funktion der Hämgruppe und die O₂-Bindung im Hämoglobin essentiell. Daher entwickelt sich bei der CKD eine renale Anämie. Deren Therapie erfolgt durch Gabe von rekombinantem EPO in Kombination mit Eisensalzen (i.v.), z. B. im Rahmen der Dialyse. Therapieziel ist es, die Hämoglobinkonzentration auf 11,0–12,0 g/dl einzustellen, also etwas unterhalb der eigentlichen Normwerte. Eine weitere Steigerung der Hämoglobinkonzentration führt zu Hypertonie, Schlaganfällen und Thrombose des Dialyseshunts, weil die Patienten zumeist auch Diuretika einnehmen. Insofern stellt ein subnormaler Hämoglobinwert bei CKD-Patienten einen Kompromiss zwischen verbesserter Leistungsfähigkeit und Thromboseverhinderung dar. Zur Therapie der renalen Anämie stehen verschiedene rekombinant hergestellte EPO-Proteine zur Verfügung. **Epoetin** entspricht in seiner Aminosäuresequenz dem natürlichen EPO; in **Darbepoetin** sind insgesamt fünf Aminosäuren ausgetauscht. Dies führt zu veränderter Proteinglykosylierung und verzögerter Elimination aus dem Blutkreislauf. Daher kann Darbepoetin seltener verabreicht werden als Epoetin, aber prinzipiell besitzen beide rekombinanten EPO-Proteine eine vergleichbare Wirkung auf die renale Anämie.

Eine CKD führt langfristig zur Immunsuppression, was die Infektanfälligkeit erhöht. Daher müssen bei CKD-Patienten häufiger Antibiotika (► Kap. 33), Virustatika (► Kap. 34) und

Antimykotika (► Kap. 35) eingesetzt werden, was je nach eingesetztem Arzneistoff das Risiko für UAW oder Arzneistoffinteraktionen erhöht. Außerdem ist das Tumorrisiko bei CKD gesteigert.

Viele Patienten mit fortgeschrittener CKD leiden unter einem Pruritus, dessen Pathogenese nur unzulänglich verstanden wird und keiner kausalen Therapie zugänglich ist. Schlüssel zur Behandlung des Pruritus ist eine gute symptomatische Therapie mit den oben dargestellten Arzneistoffen/Arzneistoffgruppen. Zusätzlich können Antiepileptika wie **Gabapentin** (► Kap. 25) oder Inhibitoren der Mastzelldegranulation (► Kap. 7) eingesetzt werden.

Ultima ratio bei CKD ist die **Nierentransplantation**, wenn ein Spenderorgan zur Verfügung steht. Um die Abstoßung einer Spenderniere zu verhindern, müssen lebenslang Immunsuppressiva eingenommen werden, die ebenfalls gravierende UAW besitzen (► Kap. 11). Besonders relevant im Zusammenhang mit einer Nierentransplantation sind UAW der Calcineurininhibitoren **Ciclosporin** und **Tacrolimus**. Beide Arzneistoffe wirken nephrotoxisch und BD-steigernd. Deshalb sollten Ciclosporin und Tacrolimus bei Nierentransplantation nur mit Vorsicht und in Kombination mit anderen Immunsuppressiva eingesetzt werden.

12.3 Dosisanpassung von Arzneistoffen bei chronischem Nierenversagen

Viele Arzneistoffe werden zu einem erheblichen Anteil über glomeruläre Filtration (und tubuläre Sekretion) eliminiert. Nimmt bei CKD die Kreatininclearance ab, so wird proportional dazu auch die renale Elimination von Arzneistoffen reduziert. Dementsprechend verlängert sich die Plasma-HWZ der Arzneistoffe und es kommt zu Akkumulation mit entsprechenden UAW. Je bedeutender die renale Elimination für einen Arzneistoff ist, desto relevanter wird das Problem der Akkumulation und Toxizität. Zur Berechnung der Dosis-

anpassung eines Arzneistoffs benötigt man nicht nur die Kreatininclearance, sondern auch die extrarenale Dosisfraktion Q_0 . Der Wert bezeichnet den Anteil eines Arzneistoffs, der extrarenal eliminiert wird. Bei $Q_0 = 1$ spielt die Niere für die Elimination keine Rolle; ist $Q_0 < 0,20$, dominiert die renale Elimination und es besteht ein hohes Potential für Akkumulation und Toxizität.

Zu Arzneistoffen mit hoher renaler Elimination gehören nicht nur solche, die vor allem in der Klinik unter prinzipiell gut kontrollierbaren Bedingungen eingesetzt werden wie **Gentamicin** und **Vancomycin**, sondern auch viele Arzneistoffe für den ambulanten Bereich (z. B. **Metformin**, **Lithium** und **Aciclovir**). Dieser ist jedoch hinsichtlich Compliance und möglicher Einnahme weiterer Arzneistoffe (Selbstmedikation mit nicht-verschreibungspflichtigen Arzneimitteln, fehlende Absprache verschiedener behandelnder Ärzte) weniger übersichtlich als der stationäre Bereich. Dementsprechend größer ist das UAW-Risiko. Ziel ist es, bei CKD eine sichere Arzneistoffwirkung ohne Toxizität zu erzielen. Daher ist es von großer Bedeutung, dass die Einnahme jedes Arzneistoffs bei CKD regelmäßig kritisch überprüft wird und ggf. ein Auslassversuch gemacht wird.

Die Dosis des problematischen Arzneistoffs kann erniedrigt und/oder das Einnahmeintervall verlängert werden. Bei besonders kritischen Arzneistoffen (z. B. **Lithium**, **Gentamicin**, **Vancomycin**, **Aciclovir**, **MTX**), sollte man die Einstellung durch TDM überprüfen. Es ist auch zu überlegen, ob ein Ersatz durch einen vorwiegend hepatisch eliminierten Arzneistoff erfolgen kann. Der β_1 AR-Antagonist **Atenolol** kann z. B. durch **Metoprolol** ersetzt werden (► Kap. 5), der Stimmungsstabilisator Lithium eventuell durch Valproinsäure (► Kap. 25 und 28) und das Immunsuppressivum MTX durch **Leflunomid** (► Kap. 11). Auf den Einsatz nephrotoxischer Aminoglykosidantibiotika bei bakteriellen Infektionen sollte bei CKD möglichst verzichtet werden, wenn sich aus dem Antibogramm andere Optionen ergeben (► Kap. 33). Bei bestimmten Arzneistoffen (Aciclovir und

MTX) kann es zu Kristallisation in der Niere und in den ableitenden Harnwegen und damit zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion sowie Harnleiterkoliken kommen. Bei diesen Arzneistoffen ist es daher sehr wichtig, für eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr (i.v.) zu sorgen und den Harn zu alkalisieren, um Ausfällung zu vermeiden. Ebenso sind langsame und niedrig dosierte Infusion des kritischen Arzneistoffs von Bedeutung.

Grundsätzlich sollte bei notwendiger Therapie von CKD-Patienten mit überwiegend renal eliminierten Arzneistoffen auf die zusätzliche Gabe nephrotoxischer Arzneistoffe verzichtet werden (■ Tab. 12.3). Besonders kritisch zu beurteilen sind COX-Inhibitoren, die über eine verminderte Synthese von PGE_2 die Nierendurchblutung reduzieren und dadurch CKD verschlechtern. In der Schmerztherapie gibt es jedoch zahlreiche nicht-nephrotoxische Alternativen zu den COX-Inhibitoren, z. B. Paracetamol und Metamizol (► Kap. 10). Thiazid- und Schleifendiuretika reduzieren die Lithiumclearance und erhöhen dessen Toxizität (► Kap. 28). Die Therapie von Patienten mit bipolarer Störung und gleichzeitiger CKD stellt aus diesem Grund und wegen unsicherer Compliance eine Herausforderung dar. Urikosurika hemmen renale Elimination von MTX und erhöhen dessen Toxizität. Deshalb sollten Patienten mit chronischer Gicht bevorzugt mit Urikostatika behandelt werden, wenn eine gleichzeitige Therapie mit MTX notwendig ist (► Kap. 23).

12.4 Arzneistoffe mit UAW auf die Nierenfunktion

Arzneistoffe können über unterschiedliche Mechanismen die Nierenfunktionen negativ beeinflussen (■ Tab. 12.2, ■ Tab. 12.3). COX-Inhibitoren reduzieren die Nierendurchblutung (► Kap. 15), Aminoglykosidantibiotika und Polyenantimykotika wirken über die Einlagerung in Membranen tubulotoxisch (► Kap. 33 und 35), Cisplatin schädigt das Tubulusepithel über ROS-Generation (► Kap. 32). Calci-

neurininhibitoren führen zu ROS-Produktion und aktivieren das RAAS und den Sympathikus (► Kap. 11). Klassische Zytostatika können durch verstärkten Abbau von Purinen als Folge der Tumorzellerstörung zur Kristallisation von Harnsäure in den Tubuli führen (► Kap. 23). Auch die Monotherapie mit Urikosurika kann über eine vermehrte renale Elimination Harnsäureausfällungen verursachen (► Kap. 23). Andere Arzneistoffe wie **Aciclovir** (► Kap. 34) und **MTX** (► Kap. 11 und 32) können selbst kristallisieren und Lipidsenker aus der Gruppe der HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren und PPAR- α -Agonisten (► Kap. 22) können über Myoglobinfreisetzung mit nachfolgender Ausfällung von Häm, Tubulusschädigung durch Eisen sowie verringerter Durchblutung die Nierenfunktion beeinträchtigen. Iodhaltige Röntgenkontrastmittel können, insbesondere wenn sie sehr viskos und hochosmolar sind, das Tubulusepithel schädigen und die Nierendurchblutung verringern. Schließlich können auch Arzneistoffe, die regelmäßig in der Therapie von CKD eingesetzt werden, die Nierenfunktion ungünstig beeinflussen. Dazu gehören ACEI, AT₁R-Antagonisten und kaliumsparende Diuretika, die Hyperkaliämie verursachen können, und Thiazid- und Schleifendiuretika, die zu Hypokaliämie, Hypovolämie und Exsikkose führen.

Eine Strategie zur Verhinderung dieser UAW besteht darin, die Dosis der oben diskutierten Arzneistoffe zu reduzieren, Dosisintervalle zu vergrößern und ein TDM durchzuführen. Grundsätzlich sollte die Kombination mehrerer nephrotoxischer Arzneistoffe vermieden werden. Auch ist zu überlegen, inwiefern Arzneistoffgruppen mit geringerem nephrotoxischen Potential in Betracht kommen. Für Aminoglykosidantibiotika können in vielen Fällen β -Laktamantibiotika eine Alternative darstellen (► Kap. 33). Im Falle von **Ampphotericin B** ist es gelungen, durch verbesserte pharmazeutische Darreichungsformen (Liposomen) die Nephrotoxizität zu verringern (► Kap. 35). Im Falle von **Cisplatin** gibt es inzwischen platinhaltige Arzneistoffe ohne Nephrotoxizität, oder Cisplatin wird mit Radi-

kalfängern kombiniert (► Kap. 32). Bei iodhaltigen Kontrastmitteln konnte durch eine Verringerung von Viskosität und Osmolarität die Toxizität reduziert werden und im Falle der Calcineurininhibitoren (► Kap. 11) stellt **Siroli-mus** eine Alternative ohne Nephrotoxizität dar. Bei Arzneistoffen, die direkt (**Aciclovir**, **MTX**) oder indirekt (klassische Zytostatika, Urikosurika) zu Kristallisationen in Niere oder ableitenden Harnwegen führen, sind eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr und Alkalisierung wichtig. Diese Strategie (in Kombination mit einer forcierten Diurese) kann auch beim akuten Nierenversagen durch Myoglobinfreisetzung im Rahmen einer Lipidsenkertherapie angewendet werden. Bei einer Therapie mit RAAS-Inhibitoren und Diuretika sind regelmäßige Elektrolyt- und EKG-Kontrollen von Bedeutung, insbesondere um Hypo- oder Hyperkaliämien frühzeitig zu diagnostizieren. Unbedingt zu vermeiden ist die Kombination von AT₁R-Antagonisten + ACEI bei einer CKD, weil es zu einer lebensbedrohlichen Hyperkaliämie kommen kann.

Ein Sonderfall im Rahmen dieser Betrachtungen ist die Pharmakokinetik von Morphinmetaboliten bei CKD, weil es hier nicht zu einer Nierenschädigung kommt, sondern zu lebensbedrohlichen UAW im ZNS. Viele Tumorpatienten im Finalstadium erhalten **Morphin** (► Kap. 10) und haben eine eingeschränkte Nierenfunktion. In dieser Situation kann es zu Akkumulation des renal eliminierten und pharmakologisch aktiven Morphinmetaboliten Morphin-6-Glucuronid kommen. Dies kann zu einer Atemdepression, Sedation und zu Stürzen führen, insbesondere bei der häufig vorliegenden Kombination von Morphin mit anderen zentralnervös wirkenden Arzneistoffen. Um ZNS-UAW durch Morphinmetaboliten zu verhindern, kommt eine Dosisreduktion von Morphin oder die Umstellung auf **Fentanyl** in Frage. Fentanyl besitzt einen sehr hohen Q_0 -Wert und wird deshalb vorwiegend extrarenal eliminiert.

Fallbeispiel

Ein 64-jähriger Mann mit einer CKD im Stadium 4 (GFR 25 ml/min) wird mit ASS (*low dose*), Atenolol, Simvastatin, NaHCO_3 , Epoetin, Eisengluconat, Cinacalcet, Ramipril, Furosemid und Pantoprazol behandelt. Wegen eines Sturzes, der zur Verstauchung des linken Handgelenkes geführt hat, erhält der Patient zusätzlich Ibuprofen (3 x 600 mg/Tag). Nach ein paar Tagen entwickelt der Mann einen AV-Block 2. Grades, der zu Angstzuständen und Schwindel führt.

Übungsfragen (zum Fallbeispiel)

1. Was ist die wahrscheinlichste Ursache für den AV-Block?
2. Wie gehen Sie vor, um das Problem in den Griff zu bekommen?

Lösungen ► Kap. 38

Pharmakotherapie

Inhaltsverzeichnis

Kapitel 13	Arzneistoffe zur Behandlung von Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes – 163
Kapitel 14	Arzneistoffe zur Behandlung von Atemwegserkrankungen – 179
Kapitel 15	Antihypertensiva – 193
Kapitel 16	Arzneistoffe zur Behandlung der Herzinsuffizienz und koronaren Herzerkrankung – 207
Kapitel 17	Antiarrhythmika – 219
Kapitel 18	Arzneistoffe zur Behandlung von Blutgerinnungsstörungen – 229
Kapitel 19	Antidiabetika – 241
Kapitel 20	Antiosteoporotika – 253
Kapitel 21	Arzneistoffe zur Behandlung von Schilddrüsenerkrankungen – 261
Kapitel 22	Arzneistoffe zur Behandlung von Lipidstoffwechselstörungen – 269
Kapitel 23	Arzneistoffe zur Behandlung der Gicht – 277
Kapitel 24	Sexualhormone – 285
Kapitel 25	Antiepileptika und Benzodiazepine – 301

Kapitel 26	Lokalanästhetika – 313
Kapitel 27	Inhalations- und Injektionsnarkotika – 319
Kapitel 28	Antidepressiva und Stimmungsstabilisatoren – 327
Kapitel 29	Antipsychotika – 339
Kapitel 30	Antidementiva – 349
Kapitel 31	Ophthalmika – 357
Kapitel 32	Arzneistoffe zur Behandlung von malignen Tumorerkrankungen – 367
Kapitel 33	Antibakterielle Chemotherapeutika – 385
Kapitel 34	Antivirale Chemotherapeutika – 405
Kapitel 35	Antimykotika – 417



Arzneistoffe zur Behandlung von Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes

- 13.1 Pathophysiologie und Pharmakotherapie der gastroösophagealen Refluxerkrankung – 165
- 13.2 Pathophysiologie und Pharmakotherapie der gastroduodenalen Ulkuserkrankung – 169
- 13.3 Pathophysiologie und Pharmakotherapie der Diarrhoe – 171
- 13.4 Pathophysiologie und Pharmakotherapie der Obstipation – 173
- 13.5 Pathophysiologie und Pharmakotherapie von Colitis ulcerosa und M. Crohn – 174

Bei GERD (*gastroesophageal reflux disease*) gelangt saurer Mageninhalt in den unteren Ösophagus und führt zu Erosionen, die karzinomatisch entarten können. Entscheidend bei der GERD-Therapie sind das Ausschalten auslösender Faktoren und die Erhöhung des pH-Wertes durch PPI. Bei PUD (*peptic ulcer disease*) steht die Eradikation von *Helicobacter pylori* mit der Tripeltherapie (PPI + Clarithromycin + Amoxicillin bzw. Metronidazol) im Vordergrund. TAI, VKA, NOAK, COX-Inhibitoren und GC können eine PUD-Entstehung begünstigen. Diarrhoen haben vielfältige Ursachen, darunter Antibiotikatherapien. Wichtigste Maßnahme ist Wasser- und Elektrolytersatz. In schweren Fällen wird Loperamid eingesetzt. Eine chronische Obstipation stellt insbesondere bei Frauen ein großes Problem dar. Der Obstipation wird durch Laxanzienabusus und körperliche Inaktivität Vorschub geleistet. Entscheidend ist eine Lebensumstellung. Kurzfristig können antiresorptiv und sekretagog wirkendes Bisacodyl oder das Osmolaxans Macrogol eingesetzt werden. M_xR-Antagonisten wirken obstipierend. Einer Obstipation unter MOR-Agonisten kann durch Osmolaxanzen oder den peripheren MOR-Antagonisten Methylnaltrexon begegnet werden. Colitis ulcerosa und M. Crohn sind chronische Darmentzündungen mit unvollständig verstandener Pathogenese. Bei der Colitis ulcerosa steht die Lokaltherapie mit 5-ASA und GC im Vordergrund. Bei schweren Verläufen werden GC und Immunsuppressiva systemisch gegeben. Die Therapie des M. Crohn beinhaltet GC, Salazosulfapyridin, Antibiotika, Immunsuppressiva sowie TNF-Inhibitoren.

Merksätze

- GERD wird durch M_xR-Antagonisten, Benzodiazepine, Calciumkanalblocker, NO-Donatoren, Estrogene und PDE-Inhibitoren begünstigt.
- GERD wird durch Ausschaltung begünstigender Faktoren und PPI behandelt.
- PPI-UAW sind Anämie, Polyneuropathie, Osteoporose und erhöhtes Infektionsrisiko.
- *Helicobacter pylori* ist ein wesentlicher Faktor in der PUD-Pathogenese und wird durch eine Tripeltherapie bestehend aus PPI sowie Antibiotika eradiziert.
- PPI werden bei PUD-Patienten, die mit COX-Inhibitoren oder TAI behandelt werden, als Komedikation gegeben.
- Antibiotika, Laxanzienabusus, magnesiumhaltige Antazida, Prokinetika und AChE-Inhibitoren können Diarrhoe verursachen.
- Eine Dehydratation wird mit einer WHO-Trinklösung aus Wasser, Glucose, Natriumcitrat, NaCl und KCl behandelt.
- Durch Laxanzien-Dauergebrauch kommt es zu Wasser-, Natrium- und Kaliumverlusten, die eine Obstipation verstärken.
- Diuretika, M_xR-Antagonisten, Aluminiumhaltige Antazida und MOR-Agonisten können Obstipation auslösen.
- Grundlage der Obstipationstherapie sind ballaststoff- und kaliumreiche Kost, ausreichende Flüssigkeitszufuhr, viel Bewegung und Laxanzien-Verzicht.
- Laxanzien können kurzfristig eingesetzt werden; zur Verfügung stehen antiresorptiv und sekretagog wirkendes Bisacodyl und wasserretinierendes Macrogol.
- Einer Obstipation unter MOR-Agonisten wird mit Macrogol oder peripher wirkenden MOR-Antagonisten entgegengetreten.
- Die Basistherapie der Colitis ulcerosa erfolgt mit 5-ASA; bei unzureichender Wirkung werden GC gegeben.
- Bei schweren Colitis-ulcerosa-Verläufen werden Immunsuppressiva wie Azathioprin, 6-MP, MTX, Ciclosporin und Tacrolimus verwendet.
- Bei M. Crohn werden im akuten Schub vor allem GC eingesetzt; Salazosulfapyridin, Metronidazol und Ciprofloxacin wirken unterstützend.
- Bei schweren M.-Crohn-Schüben werden TNF-Inhibitoren eingesetzt.
- In der Remissionstherapie des M. Crohn wirken Azathioprin, 6-MP und MTX sowie TNF-Inhibitoren.

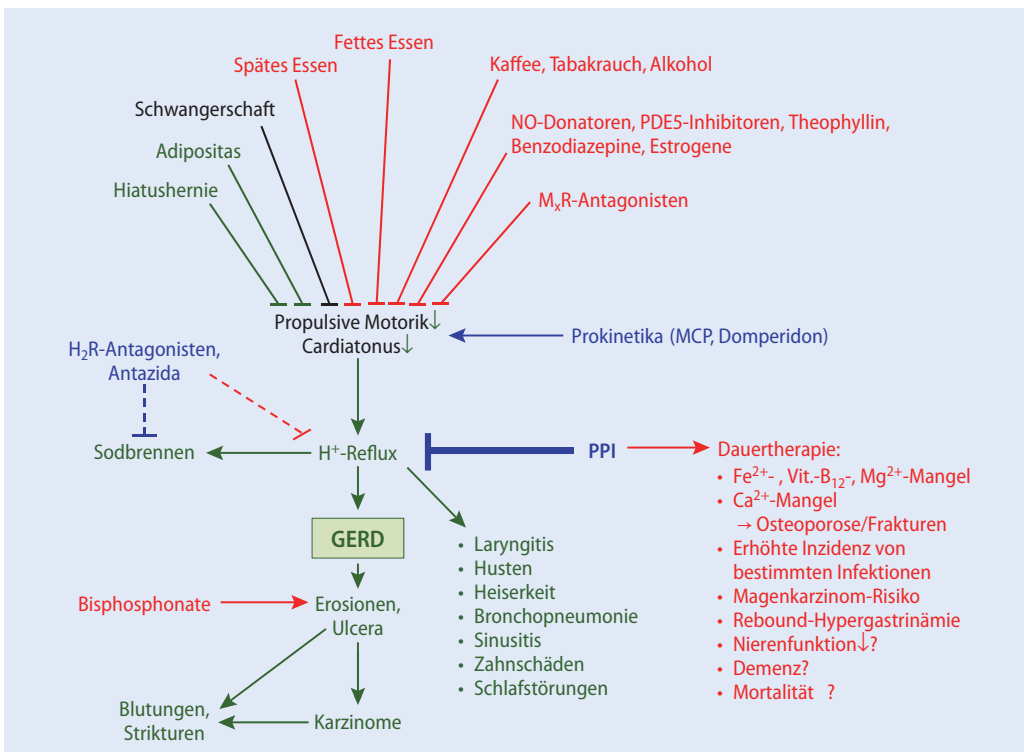
13.1 Pathophysiologie und Pharmakotherapie der gastroösophagealen Refluxerkrankung

Bei GERD kommt es zu Magensaftreflux in die Speiseröhre. ■ Abb. 13.1 zeigt die Pathophysiologie von GERD und die pharmakologischen Eingriffsmöglichkeiten. ■ Tab. 13.1 fasst ausgewählte Arzneistoffe zur Behandlung von GI-Erkrankungen zusammen. Ca. 10–20 % der Bevölkerung in Deutschland haben wöchentlich Refluxbeschwerden. GERD-Ursachen sind die Minderung des Tonus der Cardia und eine gestörte propulsive Motorik. Hiatushernien, verzögerte Magenentleerung, Adipositas und Schwangerschaft begünstigen GERD. Leitsymptome sind Sodbrennen, epigastrische Schmerzen, Regurgitation sowie Dysphagie. In der Folge können die Atemwege durch sauren Mageninhalt geschädigt werden, und es treten

Asthma, Husten, Heiserkeit, Sinusitis und Pneumonie auf (► Kap. 14). Es kann auch zu Zahnschäden und Schlafstörungen kommen. GERD ist einer der häufigsten Gründe für Arztbesuche. Bevor es dazu kommt, versuchen die Patienten nicht selten, in Eigenregie die Symptome in den Griff zu bekommen und nehmen rezeptfrei erhältliche Antazida oder H₂R-Antagonisten (► Kap. 7) ein.

➤ **Die Selbsttherapie mit Antazida oder H₂R-Antagonisten ist jedoch nicht zu empfehlen, da diese Arzneistoffgruppen nur unzulänglich wirken und eine genaue Diagnose sowie Therapie verzögern.**

50 % der Patienten mit Refluxbeschwerden entwickeln eine **Ösophagitis**, die sich über Erytheme (Grad I), isolierte Erosionen (Grad II) und konfluierende Erosionen (Grad III) zum Ulkus, zur Striktor oder zum Barrett-Ösophaguskarzinom entwickeln kann.



■ Abb. 13.1 Pathophysiologie von GERD: Pharmakologische Eingriffsmöglichkeiten. Siehe auch ► Abb. 7.1

Tab. 13.1 Übersicht über ausgewählte Arzneistoffe zur Behandlung von gastroduodenalen Erkrankungen					
Arzneistoff	Wirkmechanismus	Wichtige Wirkungen	Wichtige Indikationen	Wichtige UAW	Weitere Information in Kapitel
5-ASA (Mesalazin)	Pleiotrop: Hemmung der PG- und LT-Synthese, Leukozytenchemotaxis und T-Zellaktivierung, Radikalfänger	Antiinflammatorische Wirkung; Karzinomprävention	Lokal oder systemisch bei Colitis ulcerosa; bei M. Crohn Einsatz des Konjugates aus 5-ASA und Sulfapyridin (Sulfasalazin)	Insgesamt gute Verträglichkeit. Selten: GI-Beschwerden, Kopfschmerzen, Schwindel, Perikarditis	11
Azathioprin	Abspaltung von 6-MP, das als falsche Base in DNA und RNA eingebaut wird	Immunsuppressive Wirkung durch Hemmung der Lymphozytenproliferation	Schwere Verläufe von Colitis ulcerosa und Remission von M. Crohn	Leukopenie, Thrombopenie, Anämie, erhöhtes Infektionsrisiko	11, 32, 33
Bisacodyl	Antiresorptive und sekretagogische Wirkung	Durch Hemmung der Resorption von Wasser und NaCl sowie durch eine Stimulation der Sekretion von Wasser und NaCl Vergrößerung und Verflüssigung des Darminhaltes, Wirkeintritt innerhalb von 1–3 Stunden (Suppositorien bzw. 6–8 Stunden (p.o.-Gabe))	Kurzfristige Behandlung chronischer Obstipation bis zum Greifen der positiven Wirkung der veränderten Lebensführung	Wasser- und Elektrolytverluste bei chronischer Einnahme (Missbrauch); dadurch Verschlimmerung der Obstipation; Magen- und Darmkrämpfe	
Budesonid (lokal)	Siehe Prednisolon	Siehe Prednisolon	Vor allem Colitis ulcerosa	Bei der ersten Leberpassage wird Budesonid inaktiviert (<i>first-pass-Effekt</i>); dadurch sind systemische UAW gering	2, 14
Infliximab	Monoklonaler Antikörper gegen TNF	Immunsuppressive Wirkung	Vor allem M. Crohn	Infektionen (z. B. Sepsis, Tuberkulose, Hepatitis B, opportunistische Erreger, Reaktivierung von Infekten), CHF, Tumorentstehung wird begünstigt, Allergie	11, 32, 35

Loperamid	Peripherer MOR-Agonist	Verringerung der GI-Peristaltik/Motilität	Diarrhoe, wenn Beseitigung der Ursache und Rehydratation nicht ausreichen	Zur Vermeidung von Obstipation Behandlung nur bis zum ersten geformten Stuhl, keine Wirkungen im ZNS. Bei schwerer Diarrhoe mit hohem Fieber und blutigem Stuhl ebenso kontraindiziert wie bei Immunsuppression (Gefahr der Krankheitsverschlimmerung)	10, 11
Macrogol	Nicht-toxisches Polyethylenglycol, das Wasser bindet (Osmolaxans)	Durch Vergrößerung des Darminhaltes (Volumenexpansion von Macrogol) Dehnung der Darmwand und Stimulation der Peristaltik; langsamer Wirkeintritt (1–3 Tage)	Kurzfristige Behandlung chronischer Obstipation bis zum Greifen der positiven Wirkung der veränderten Lebensführung; proaktive Behandlung der Obstipation durch MOR-Agonisten	Wasser- und Elektrolytverluste bei chronischer Einnahme (Missbrauch); dadurch Verschlimmerung der Obstipation; ansonsten sehr gut verträglich, keine Flatulenz	10
Pantoprazol	PPI, irreversibler Inhibitor der Protonenpumpe ($H^+/K^+-ATPase$)	Vollständige Hemmung der Protonensekretion in den Parietalzellen	GERD (Akuttherapie, Langzeittherapie und Bedarfsmedikation), PUD	Kopfschmerzen, Schlafstörungen Schwindel, GI-Beschwerden, Leberschäden, Allergie, erhöhtes Infektionsrisiko für bestimmte Erreger, verminderte Resorption von Eisen und Vitamin B_{12} (dadurch Anämie) und verminderte Resorption von Calcium (dadurch Osteoporose), Rebound-Hypergastrinämie nach längerer Therapie	7, 20, 33
Prednisolon (systemisch)	Synthetisches GC. Pleiotrop: Hemmung der Synthese von Zytokinen, proinflammatorischen Enzymen und Adhäsionsmolekülen	Antientzündatorische und immunsuppressive Wirkung	Colitis ulcerosa, M. Crohn	Bei systemischer Applikation oberhalb der Cushing-Schwelle Cushing-Syndrom mit Ödemen, Hypokaliämie, Osteoporose, Striae, Diabetes, Katarakt, Glaukom, ZNS-Veränderungen, Nebenniereninsuffizienz, Infektanfälligkeit	11, 15–17, 19, 20, 28, 31, 33

Tab. 13.1 (Fortsetzung)

Arzneistoff	Wirkmechanismus	Wichtige Wirkungen	Wichtige Indikationen	Wichtige UAW	Weitere Information in Kapitel
WHO-Rehydrationslösung	Lösung enthält Glucose, Natriumcitrat, NaCl und KCl; Glucose und Natrium werden im Dünndarm über Natrium-Glucose-Symporter; in der Folge wird Wasser osmotischen Gradienten in den Körper aufgenommen	Symptomatische Korrektur der Wasser- und Elektrolytverluste	Schwere Diarrhoe jeder Ursache, die mit Exsikkose einhergeht (rechtzeitiger Therapiebeginn bei Cholera und Diarrhoe bei Säuglingen und Kindern lebensrettend!)	Bei indizierter Anwendung in therapeutischen Volumina (Erwachsene bis 3 l pro Tag) keine UAW; Hyperhydration sollte vermieden werden (Gefahr der Ödembildung)	1

In der Tabelle sind nicht Arzneistoffe zur Pharmakotherapie des Erbrechens integriert. Diese sind in den Kap. 5–8 dargestellt. H₂R-Antagonisten werden in Kap. 7 dargestellt. Antibiotika zur Eradikation von *Helicobacter pylori* werden in Kap. 33 behandelt.

➤ **Wegen der Langzeitriskien von GERD ist eine professionelle Therapie erforderlich. Therapieziel ist es, Symptome zu verbessern, Läsionen zum Abheilen zu bringen und Komplikationen zu vermeiden.**

Die Therapiebasis ist die Identifizierung und Vermeidung begünstigender Refluxfaktoren. Zunächst werden Allgemeinmaßnahmen wie Hochstellen des Bettkopfteils, Gewichtsreduktion sowie Vermeidung fetter Speisen, Alkohol, Nikotin, Kaffee und späten Essens durchgeführt. Auch sollten Arzneistoffgruppen vermieden werden, die zu einer Erniedrigung des Cardionus führen können. Dazu gehören NSMRI (Kap. 28), bestimmte Antipsychotika (Kap. 29) und Spasmolytika (Kap. 5). Auch Benzodiazepine (Kap. 25), Calciumkanalblocker (Kap. 15), NO-Donatoren und PDE5-Inhibitoren (Kap. 9), Inhibitoren anderer PDE wie **Theophyllin** (Kap. 14) und Estrogene (Kap. 24) können tonusmindernd wirken. Zur Stimulation der Ösophaguskontraktilität kann das Prokinetikum **MCP** gegeben werden (Kap. 6 und 8). Bisphosphonate können direkt gastroösophageale Ulzerationen auslösen (Kap. 20).

Die wirksamsten Arzneistoffe zur GERD-Therapie sind die PPI. Sie werden aus magensaftresistenten Kapseln im Dünndarm freigesetzt und resorbiert. Dann gelangen sie über das Blut in Parietalzellen. Dort werden sie sezerniert und säurekatalytisch in die pharmakologisch aktiven Sulfenamide umgewandelt. In dieser Wirkform hemmen PPI irreversibel die apikale H⁺/K⁺-ATPase durch Bildung einer Disulfidbrücke mit einem Cysteinrest des Enzyms und blockieren dadurch die basale und stimulierte Protonensekretion. Durch diesen Wirkmechanismus erklärt sich die Diskrepanz zwischen kurzer Plasma-HWZ (1–2 Stunden) und langer Wirkdauer (ca. 48 Stunden, Kap. 2). Die PPI-Wirkung wird beendet, wenn neue H⁺/K⁺-ATPase-Moleküle synthetisiert wurden. PPI bewirken eine nachhaltige pH-Erhöhung im Magen.

Es gibt zahlreiche PPI; **Pantoprazol** ist ein Prototyp. Zunächst gibt man PPI über 4–8 Wo-

chen in Standarddosis (im Fall von Pantoprazol 40 mg) jeweils 30 Minuten vor dem Frühstück. PPI führen innerhalb von Wochen zu Symptommelinderung und Abheilung von Läsionen. Dies sollte nach 4–8 Wochen endoskopisch überprüft werden. Zur Langzeittherapie von GERD werden PPI in halber Standarddosis gegeben. Ohne Behandlung ist die GERD-Rezidivrate hoch. PPI können ferner in halber Standarddosierung als Bedarfsmedikation eingenommen werden. Sie gehören in Deutschland zu den am meisten verschriebenen Arzneimitteln. In niedrigen Dosierungen und kleinen Packungsgrößen sind einige PPI in Deutschland auch rezeptfrei erhältlich.

Weil Pantoprazol ein Hemmstoff von CYP2C19 ist, können Arzneistoffinteraktionen auftreten (► Kap. 2). Es wird diskutiert, ob die PPI die Wirksamkeit von Clopidogrel in der KHK-Therapie abschwächen, da es über CYP2C19 aktiviert wird (► Kap. 2 und 18). PPI vermindern die Vitamin-B₁₂- und Eisenresorption. Als Folge kann eine Eisenmangelanämie entstehen. Ein Vitamin-B₁₂-Mangel kann eine perniziöse Anämie und neurologische Störungen verursachen. Die Resorption von HIV-Arzneistoffen und Azolantimykotika (► Kap. 34 und 35) kann verzögert sein. Unter einer PPI-Therapie können Kopfschmerzen, Schwindel, Schlafstörungen, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe und Obstipation auftreten. Auch Leberschäden und Allergien werden beobachtet.

► **Die i.v.-Gabe von PPI sollte wegen der Gefahr reversibler Gehör-, Seh- und Geschmackstörungen vermieden werden!**

PPI können durch Störung der Calciumresorption Osteoporose und Schenkelhalsfrakturen begünstigen (► Kap. 20). Ebenso wird Hypomagnesiämie beobachtet. Das Risiko für Infektionen mit *Clostridium difficile* (► Kap. 32), *Campylobacter jejuni* sowie Salmonellen ist wegen der fehlenden Säurebarriere des Magens erhöht. Eine PPI-Therapie wird auch mit erhöhter Inzidenz von Pneumonie, Demenz, CKD und Magenkarzinom in Verbindung gebracht. Nach PPI-Langzeittherapie sollte der Arzneistoff langsam ausgeschlichen werden,

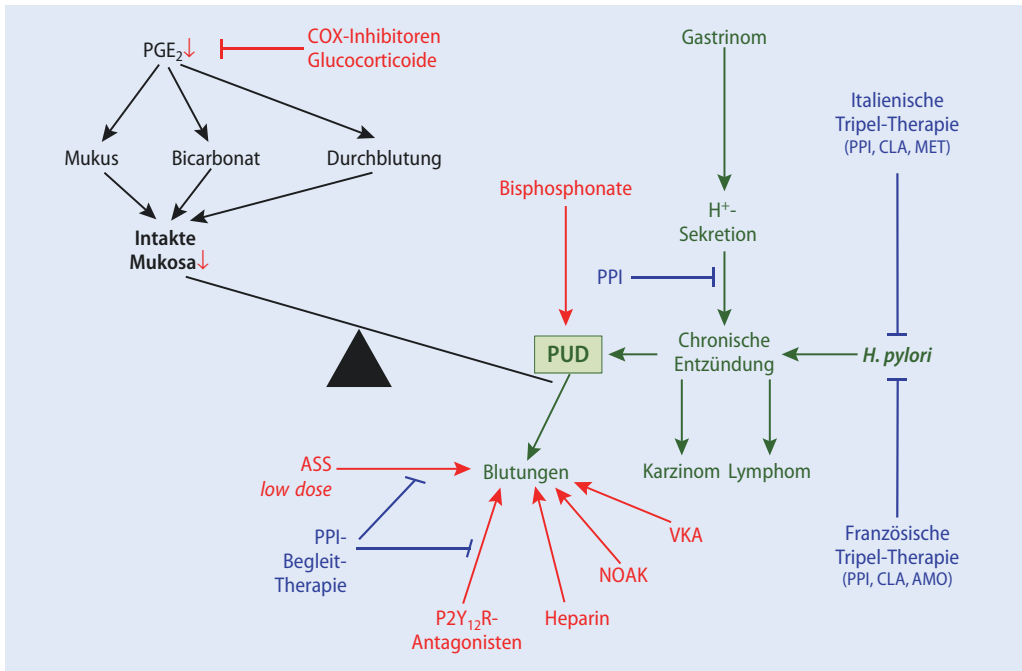
um eine Ulkus-fördernde *rebound*-Hypergastrinämie mit verstärkter Protonensekretion zu vermeiden.

► **Bei PPI-Langzeittherapie muss eine regelmäßige Kontrolle des Blutbildes sowie der Konzentration von Vitamin B₁₂, Eisen, Calcium und Magnesium im Blut durchgeführt werden, um Mangelzustände rechtzeitig zu detektieren.**

Kreatininkontrollen sind notwendig, um eine Verschlechterung der Nierenfunktion zu erfassen. Bei manifestem Vitamin-B₁₂-Mangel muss das Vitamin parenteral substituiert werden. Den Patienten ist eine Eisen-, Calcium- und Magnesium-reiche Kost zu empfehlen. Ggf. erfolgt eine angemessene diätetische Substitution. Da bei vielen Patienten PPI über Monate, Jahre oder sogar lebenslang eingesetzt werden, bekommen UAW, die bei PPI-Langzeittherapie auftreten können, eine immer größere Bedeutung. Deshalb sollte eine PPI-Therapie so kurz wie möglich erfolgen und bei Langzeittherapie sollte ein Auslassversuch gemacht werden.

13.2 Pathophysiologie und Pharmakotherapie der gastroduodenalen Ulkuserkrankung

Bei einer PUD liegt ein Mukosadefekt mit einer Tiefe von ≥ 3 mm vor, der über die Lamina muscularis mucosae hinausgeht. Die PUD ist eine sehr häufige Erkrankung mit einer Lebenszeitinzidenz von 10 %. Bei PUD besteht eine Dysbalance zwischen aggressiven und protektiven Faktoren. ■ Abb. 13.2 zeigt die PUD-Pathophysiologie und pharmakologischen Eingriffsmöglichkeiten. Das PUD-Leitsymptom sind durch Nahrungsaufnahme gebesserte epigastrische Schmerzen ca. 1–3 Stunden nach Mahlzeiten. Zu den protektiven Faktoren für eine intakte Mukosa gehören die Sekretion von Mukus und Bicarbonat sowie eine normale Durchblutung. Für diese Funktionen ist PGE₂ bedeutsam.



▣ Abb. 13.2 Pathophysiologie von PUD: Pharmakologische Eingriffsmöglichkeiten. CLA, Clarithromycin; MET, Metronidazol; AMO, Amoxicillin. Siehe auch ► Abb. 7.1

Der wichtigste pathogenetische Faktor für die PUD-Entstehung ist die Infektion mit *Helicobacter pylori*. Man findet das Bakterium bei >90 % der Patienten mit Duodenalulcus und bei >70 % der Patienten mit Magenulcus. Die Erregerübertragung erfolgt fäkal-oral. Über Pathogenitätsfaktoren und Toxine löst *Helicobacter pylori* eine chronische Entzündung aus, die zu Ulkus oder karzinomatöser Entartung und Lymphomen führen kann. Nach biochemischem, mikroskopischem und/oder immunologischem Nachweis einer *Helicobacter pylori*-Infektion gilt das Therapieprinzip *treat once successfully*. Für einen Zeitraum von 7–14 Tagen wird eine Tripeltherapie durchgeführt. Diese besteht aus dem PPI Pantoprazol, dem Makrolidantibiotikum Clarithromycin (► Kap. 33) und dem β -Laktam-Antibiotikum Amoxicillin (► Kap. 33) (PCA, französische Tripeltherapie, *french triple*). Diese Therapie ist (außer bei Penicillinallergie und Diarrhoe) durch gute Verträglichkeit, gutes Ansprechen und hohe Eradikationsraten gekennzeichnet. Bei Penicil-

linallergie wird Metronidazol (► Kap. 33) statt Amoxicillin eingesetzt (PCM). Diese Therapie wird als Italienische Tripeltherapie (*italian triple*) bezeichnet. Es besteht auch die Möglichkeit einer 7-tägigen Vierfachtherapie (PCAM). Bei Therapieversagen als Folge von Resistenz können Bismutsalze, Tetracycline sowie Chinolone eingesetzt werden. Allerdings sind Bismutsalze nicht gut verträglich.

Der zweitwichtigste pathogenetische Faktor für eine PUD ist die COX-Inhibitoreinnahme (► Kap. 7 und 10). Da COX-Inhibitoren die PGE₂-Synthese über COX-1 im Magen hemmen, fällt die protektive PGE₂-Wirkung weg. Versuche, die Gastrototoxizität der COX-Inhibitoren mit PGA (z. B. Misoprostol) zu verbessern, verliefen unbefriedigend, da PGA in bis zu 40 % der Patienten Darmkrämpfe, Diarrhoe, Kopfschmerzen und BD-Abfall auslösen. Bei Frauen kann es unter PGA zu Uteruskontraktionen und Abort kommen. Der Versuch, nichtselektive COX-Inhibitoren durch selektive COX-2-Inhibitoren zu ersetzen, scheiterte da-

ran, dass letztere zwar eine geringere Gastrotoxizität besitzen, dafür aber kardiovaskuläre UAW verursachen (► Kap. 10 und 18). Daher werden COX-Inhibitoren bei Unverträglichkeit oder PUD mit PPI kombiniert. Alternativ werden Analgetika ohne PUD-UAW wie Paracetamol, Metamizol oder MOR-Agonisten eingesetzt (► Kap. 10).

Prinzipiell können alle Antikoagulanzen Blutungen bei PUD begünstigen (► Kap. 18). Besonders groß ist das Risiko bei der Gabe von TAI (ASS *low dose* und Clopidogrel). Deshalb werden Patienten, die diese Arzneistoffe einnehmen, häufig mit niedrig dosierten PPI als Begleittherapie behandelt, um das Blutungsrisiko zu minimieren. Hier müssen die UAW einer PPI-Langzeittherapie berücksichtigt werden.

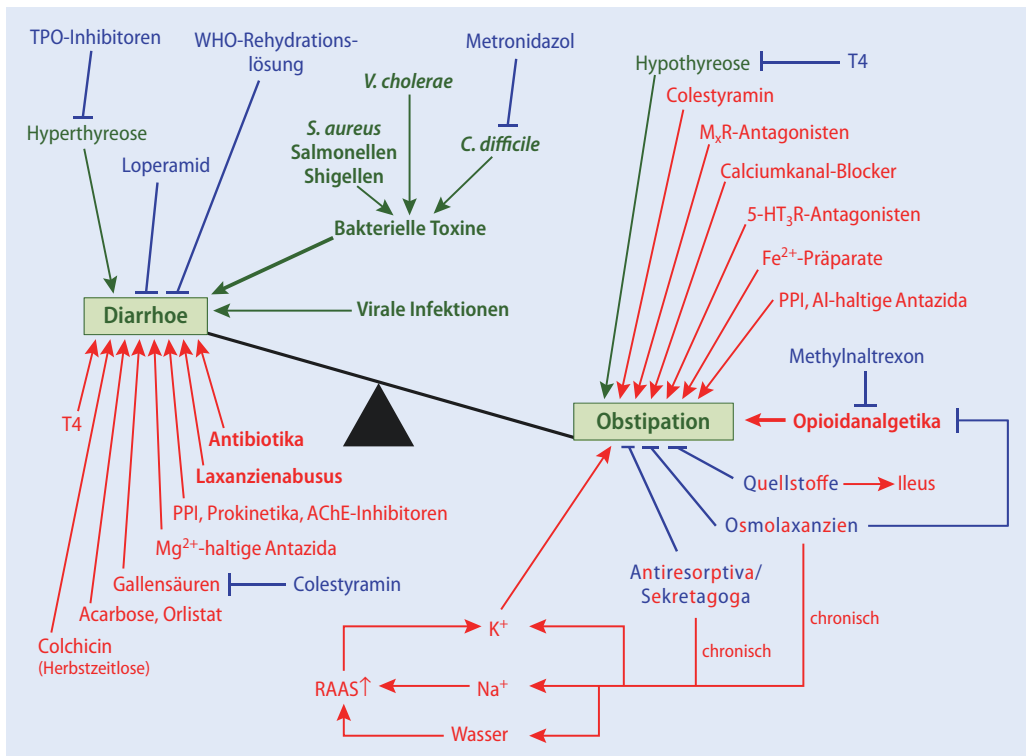
Beim Gastrinom liegt eine exzessive Protonensekretion vor. Falls das Gastrinom nicht chirurgisch entfernt werden kann, erfolgt eine PPI-Therapie.

13.3 Pathophysiologie und Pharmakotherapie der Diarrhoe

Diarrhoe liegt vor, wenn ein Patient mehr als dreimal pro Tag Stuhlgang hat, der Stuhl ungeformt ist und ein Gewicht von 200–250 g überschreitet. ■ Abb. 13.3 gibt eine Übersicht über die Pathophysiologie der Diarrhoe und pharmakologische Eingriffsmöglichkeiten.

► Die meisten Diarrhoen (ca. 75 %) sind viraler Genese (Noroviren oder Rotaviren), für die es keine spezifische Therapie gibt. Daher steht die symptomatische Therapie im Vordergrund.

Außerdem können Bakterien Toxine produzieren, die eine Diarrhoe auslösen. In Entwicklungsländern kommt es immer wieder zu Cholera-Epidemien. Bei der Cholera kommt es über Dauerstimulation des G_s -AC-Weges in



■ Abb. 13.3 Pathophysiologie der Diarrhoe und Obstipation: Pharmakologische Eingriffsmöglichkeiten

Enterozyten (► Kap. 1) zu massiver Wasser- und Elektrolytsekretion. *Clostridium difficile* verursacht eine pseudomembranöse Entero- kolitis, die insbesondere in Krankenhäusern eine große Rolle spielt und mit **Metronidazol** behandelt wird (► Kap. 33). Nahrungsmittel- unverträglichkeiten, Malabsorption, Hyperthy- reose (► Kap. 21) und Gallensäuren (► Kap. 22) können ebenfalls Diarrhoe auslösen. Außer- dem kann eine Reihe von Arzneistoffen Diar- rhoe bewirken. Wichtigste Ursache ist die Antibiotikatherapie, die zur Störung der GI- Flora führt. Eine Diarrhoe entsteht auch durch den Missbrauch von rezeptfrei erworbenen Laxanzien als „Entschlackungsmittel“ mit dem Zweck der Gewichtsreduktion (z. B. bei Models oder Sportlern, die in Gewichtsklassen starten). Außerdem können Magnesium-haltige Anta- zida, PPI, Prokinetika, Acarbose (► Kap. 19), AChE-Inhibitoren zur Behandlung der Myas- thenia gravis (► Kap. 5) und AD (► Kap. 30), T4 (► Kap. 21), **Colchicin** (► Kap. 24) und das Zytostatikum **Irinotecan** (► Kap. 32) Diarrhoe auslösen. Eine besondere Form der Diarrhoe (Steatorrhoe, Fettstuhl) liegt unter einer Thera- pie mit **Orlistat** vor. Orlistat hemmt Lipasen im Darm und wird (mit nur sehr bescheidenem Erfolg) zur Behandlung der Adipositas ver- marktet. Nicht resorbierte Fette werden durch Bakterien im Darm zu kurzkettigen Fettsäuren verdaut, was zu Flatulenz und Diarrhoe führt.

Entscheidend in der Diarrhoetherapie ist die Ursachenerkennung und -ausschaltung. Die Indikation und Dosierung von Diarrhoe- auslösenden Arzneistoffen muss kritisch über- prüft werden. Das Hauptproblem bei Diarrhoe ist der Wasser- und Elektrolytverlust, der zu Exsikkose und Thrombosen (► Kap. 18) führt.

➤ **Daher muss jede Diarrhoe unabhängig von der Ursache mit Elektrolyt- und Flüssigkeitssubstitution behandelt werden.**

In der Diarrhoetherapie spielt der intestinale Natrium-Glucose-Symporter die entscheidende Rolle. Über ihn werden Natrium und Glucose gemeinsam resorbiert; Wasser folgt osmotisch nach. In leichten Fällen reichen Trinken von Cola-Getränken und Verzehr von Salzstangen.

In schweren Fällen muss eine **WHO-Rehydrata- tionslösung** gegeben werden (bis 3 l pro Tag), die Glucose, Citrat, Natrium, Kalium und Chlorid in einem optimalen Verhältnis für die Wiederherstellung eines balancierten Wasser- und Elektrolythaushaltes enthält. Die WHO- Trinklösung lässt sich einfach und preiswert auch für große Patientenpopulationen herstel- len. In Deutschland werden meist teure Fertig- präparate verkauft. Ist der Patient zu ge- schwächt, um trinken zu können, müssen Was- ser und Elektrolyte i.v. substituiert werden.

Für die Choleratherapie ist Flüssigkeits- und Elektrolytsubstitution entscheidend, nicht die Antibiotikagabe (z. B. **Ciprofloxacin**). Bei blutigen Durchfällen mit hohem Fieber liegt der Verdacht auf eine schwere Salmonellose oder Shigellose nahe. In diesen Fällen erfolgt nach Materialgewinnung für die mikrobiologi- sche Diagnostik und Resistenztestung eine i.v.- Therapie mit gegen gramnegative Bakterien wirksamen Antibiotika. Eine pseudomembra- nöse Entero- kolitis wird mit **Metronidazol** oder **Vancomycin** behandelt (► Kap. 33).

Bei heftigen Diarrhoen kann eine kurzfris- tige Begleittherapie mit **Loperamid** erfolgen. Loperamid ist ein peripher wirksamer MOR- Agonist und vermindert die GI-Motilität. Es penetriert nicht die BHS und führt deshalb nicht zu Sedation und Atemdepression. Wegen der physiologisch noch nicht voll ausgebilde- ten BHS bei Säuglingen und Kleinkindern darf Loperamid nicht in diesem Lebensalter ge- geben werden. Es kann sonst zu schwerer Atemdepression kommen (► Kap. 2). Bei äl- teren Kindern erfolgt die Loperamiddosierung nach Körpergewicht, um diese UAW zu ver- meiden. Loperamid darf auch nicht gegeben werden, wenn hohes Fieber, blutiger Stuhl oder Immunsuppression vorliegen. In diesen Fällen kann es zu verzögerter Erregerausscheidung und Verschlimmerung des Krankheitsbildes kommen.

Häufig werden Diarrhoen von schmerzhaft- en Darmkrämpfen begleitet. Krämpfe können symptomatisch mit dem M_{xR} -Antagonisten **Butylscopolamin** (► Kap. 5) behandelt werden. Weitere Begleitsymptome von Diarrhoen sind

Übelkeit und Erbrechen. Hier kommen zur kurzfristigen symptomatischen Therapie D₂R-Antagonisten in Frage (► Kap. 6 und 8). Diese wirken antiemetisch und prokinetisch. **Domperidon** wirkt nur an der Area postrema und ist nicht ZNS-gängig. Es verlängert die QT-Zeit und erhöht damit das Risiko für TdP-Arrhythmien, insbesondere wenn gleichzeitig CYP3A4-Inhibitoren gegeben werden (► Kap. 17). **MCP** penetriert im Unterschied zu Domperidon ins ZNS. Bei rascher Anflutung kann es zu akuten Dyskinesien kommen, insbesondere bei i.v.-Applikation und Gabe von Tropfen mit hoher Arzneistoffkonzentration (► Kap. 8). Um das Risiko dieser UAW zu reduzieren, wurde die Arzneistoffkonzentration in verschiedenen Formulierungen reduziert. Bei Kindern unter einem Jahr ist MCP kontraindiziert, bei älteren Kindern und Jugendlichen wird MCP nach Körpergewicht dosiert. Wenn eine Diarrhoe von Fieber (und Kopfschmerzen) begleitet wird, bietet sich die Anwendung von Paracetamol oder Metamizol an; letzterer Arzneistoff besitzt zusätzlich spasmolytische Wirkung (► Kap. 10). COX-Inhibitoren sollten bei Diarrhoe wegen der Gastrototoxizität vermieden werden. Treten im Rahmen einer Diarrhoe Meteorismus und Flatulenz auf, können Entschäumer wie **Dime-ticon** gegeben werden. Sie reduzieren die Oberflächenspannung von Gasblasen und führen zu deren Zerfall. Damit wird der Dehnungsreiz auf die Darmwand verkleinert.

13.4 Pathophysiologie und Pharmakotherapie der Obstipation

Für einen geregelten Stuhlgang sind eine ballaststoffreiche Ernährung (Getreide, Obst, Gemüse, Hülsenfrüchte), eine ausreichende Kaliumzufuhr (z. B. Orangensaft, Pistazien, Soja, Aprikosen, Weizenkleie), Flüssigkeitszufuhr (1,5–2 l pro Tag, viel Mineralwasser) sowie ausreichende körperliche Aktivität (z. B. Walking, Jogging, Fahrradfahren, Gymnastik) wichtig. ■ Abb. 13.2 fasst Ursachen und Therapie der Obstipation zusammen. Eine Obstipation liegt

vor, wenn eine erschwerte und zu seltene (weniger als dreimal pro Woche) Defäkation vorliegt. Ca. 20 % der Bevölkerung leiden zumindest zeitweilig daran; zu 75 % sind Frauen betroffen. Mit zunehmenden Lebensalter (und damit einhergehender Immobilität) wird Obstipation häufiger. Dehydratation, Diabetes (► Kap. 19), Hypothyreose (► Kap. 21), multiple Sklerose, M. Parkinson und Depressionen (► Kap. 28) können Obstipation auslösen. Auch lange Flugreisen beeinträchtigen die GI-Motilität, ebenso Kolonkarzinom, Strikturen, Rektumprolaps und Hämorrhoiden.

Zahlreiche Arzneistoffgruppen können Obstipation verursachen. Am wichtigsten sind MOR-Agonisten (► Kap. 10). Auch Aluminium-haltige Antazida, 5-HT₃R-Antagonisten, PPI, Eisenpräparate, Calciumkanalblocker (► Kap. 15), **Colestyramin** (► Kap. 22) sowie M_xR-Antagonisten (► Kap. 5) wirken obstipierend, weiterhin NSMRI (► Kap. 28), H₁R-Antagonisten der 1. Generation (► Kap. 7), typische und atypische Antipsychotika (► Kap. 29) und das in der Therapie des M. Parkinson eingesetzte **Biperiden** (► Kap. 8).

Kaliummangel ist eine wichtige Ursache für Obstipation. Er kann durch kaliumarme Ernährung und Dauertherapie mit Thiaziddiuretika und/oder Schleifendiuretika ohne kaliumsparende Zusatzkomponente wie **ACEI** oder **MCRA** (► Kap. 15 und 16) hervorgerufen werden. Indikation und Dosierung dieser Arzneistoffgruppen muss bei Obstipation überprüft werden. Eine der wichtigsten Obstipationsursachen ist die jahrelange Einnahme von Laxanzien (oft pflanzlicher und daher vermeintlich harmloser Natur) außerhalb der ärztlichen Einflussphäre. Sie werden häufig mit einem Wellness- und Detox-Aspekt unter Verharmlosung der negativen Langzeitfolgen beworben. Als Folge von Laxanzien-einnahme treten Wasser- und Elektrolytverluste auf. Eine Hypokaliämie führt zu einer verlangsamten Darmmotilität. Durch Wasser- und Natriumverluste kommt es zu einer kompensatorischen RAAS-Aktivierung mit verstärkter Aldosteronfreisetzung. Dadurch werden Kaliumverluste erhöht.

- **Somit kann sich im Laufe der Jahre ein Teufelskreis zwischen Laxanzienabusus, Hypokaliämie und Obstipation aufbauen. Der Schlüssel zum Durchbrechen des Teufelskreises ist das Absetzen des Laxans.**

Die Therapie der Obstipation richtet sich nach der Ursache. Entscheidend ist die konsequente Einhaltung der o. g. Ernährungs- und Verhaltensregeln, die für eine normale Darmmotorik wichtig sind. Sind diese allgemeinen Maßnahmen nicht erfolgreich, kann zusätzlich ein Osmolaxans wie **Macrogol** angewendet werden. Es wirkt langsam und ist gut verträglich. Macrogol besteht aus Polyethylenglycol mit Molekulargewichten zwischen 3300–4000 Dalton und wird weder resorbiert noch von Bakterien metabolisiert. Durch Wasserretention wird der Darminhalt verflüssigt und vergrößert. Dadurch werden die Darmtätigkeit stimuliert und die Defäkation erleichtert. Macrogol ist das osmotische Laxans der Wahl. Es ist wichtig, dem Patienten zu vermitteln, dass die „bequeme“ Einnahme des Laxans nicht „unbequeme“ Allgemeinmaßnahmen ersetzt, sondern lediglich temporär ergänzt. Die ebenfalls häufig verwendete **Lactulose** ist ein Disaccharid aus Galactose und Fructose und wird im Dickdarm von Bakterien zu kurzkettigen Fettsäuren abgebaut.

- **Lactulose ist weniger wirksam als Macrogol und hat den Nachteil, dass sie durch bakterielle Metabolisierung im Dickdarm zu Übelkeit, Meteorismus und Flatulenz führt.**

Werden klassische Ballaststoffe wie Weizenkleie oder Leinsamen eingenommen, ist auf ausreichende Flüssigkeitszufuhr zu achten, weil es sonst zum Ileus kommen kann. Falls diese Maßnahmen nicht ausreichen, werden antireseptiv und sekretagog wirkende Laxanzien (möglichst kurzfristig) eingesetzt. **Bisacodyl** ist Prototyp dieser Arzneistoffklasse. Es hemmt die Resorption von Wasser und Elektrolyten und stimuliert zugleich deren Sekretion. Bei p.o.-Gabe wirkt Bisacodyl innerhalb von 6–8 Stunden, bei Gabe als Suppositorium in-

nerhalb von 1–3 Stunden. **Rizinusöl** sowie salinische Laxanzien wie **Glaubersalz** haben rasche und drastische Wirkung und eignen sich daher nicht zur Behandlung der chronischen Obstipation. In therapierefraktären Fällen können der Motilinrezeptoragonist **Erythromycin** (► Kap. 33), der 5-HT₄R-Agonist **Prucaloprid** (► Kap. 6) oder der Guanylylzyklase-C-Aktiva- tor **Linaclo- tid** versucht werden. Die Anwendung dieser Arzneistoffe sollte Einzelfällen vorbehalten bleiben. Häufig wird Obstipation von Flatulenz und Meteorismus begleitet. Auch hier hilft Bewegung sowie das Tragen lockerer nicht beengender Kleidung. Zusätzlich können Entschäumer gegeben werden.

Ein Sonderfall ist die durch MOR-Agonisten hervorgerufene Obstipation. MOR-Agonisten müssen bei schweren und schwersten Schmerzen, z. B. bei Tumorerkrankungen im Finalstadium, regelmäßig eingenommen werden (► Kap. 10). In diesem Fall lässt sich die Obstipation als UAW nicht vermeiden. Man wartet nicht ab, bis eine Obstipation aufgetreten ist, sondern agiert proaktiv. Infrage kommen wasserretinierende Laxanzien wie **Macrogol** oder der peripher wirkende MOR-Antagonist **Methylnaltrexon**.

13.5 Pathophysiologie und Pharmakotherapie von Colitis ulcerosa und M. Crohn

Colitis ulcerosa und M. Crohn gehören zu den chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (*inflammatory bowel diseases*, IBD). Sie haben Ähnlichkeiten in Bezug auf Epidemiologie, Pathophysiologie, Pathologie, Klinik, diätetische Behandlung und Komplikationen. Daraus ergeben sich Ähnlichkeiten in den Therapieprinzipien (■ Tab. 13.2). Weil überwiegend junge Erwachsene betroffen sind, ergibt sich die Notwendigkeit einer effektiven Therapie mit wenig UAW, um eine möglichst hohe Lebensqualität zu gewährleisten.

Beiden Erkrankungen liegt eine Störung des Immunsystems zugrunde. Als Folge fehlge-

Tab. 13.2 Übersicht über die Pathophysiologie, Klinik und Pharmakotherapie von Colitis ulcerosa und M. Crohn

Parameter	Colitis ulcerosa	M. Crohn (Ileitis terminalis)
Epidemiologie	Prävalenz ca. 200 pro 100.000 Einwohner in Industrieländern; ca. 3–4 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner; Männer und Frauen ähnlich häufig betroffen; Erkrankungsgipfel zwischen 20. und 40. Lebensjahr	Prävalenz ca. 150 pro 100.000 Einwohner in Industrieländern; ca. 7–8 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner; Männer und Frauen ähnlich häufig betroffen; Erkrankungsgipfel zwischen 15. und 35. Lebensjahr sowie > 60 Jahren
Pathophysiologie	Pathologisch gesteigerte Immunreaktion gegen Darmflora bei genetisch prädisponierten Personen	Autoimmunerkrankung des GI-Traktes, bei der ein Defekt in der angeborenen Abwehr gegen Darmbakterien Auslöser ist
Pathologie	Kontinuierliche Entzündung des Kolons mit oberflächlichen Ulzerationen; häufigste Lokalisation im Rektum mit proximaler Ausbreitung in das Kolon	Diskontinuierliche, segmentale und transmurale Entzündung mit Barriestörung, die den gesamten GI-Trakt betreffen kann; häufigste Lokalisation (45 %) terminales Ileum und proximales Kolon
Klinik	Rezidivierende Diarrhoe, Darmblutungen, Koliken; schwer vorhersehbarer Verlauf. Häufig schleichend, akute Exazerbationen	Bauchschmerzen, Diarrhoe (eventuell blutig), Fieber, Gewichtsverlust, Übelkeit, Erbrechen, allgemeine Schwäche, Wachstumsverzögerung
Komplikationen	Inkontinenz, Flatulenz, Zuckerunverträglichkeit, psychische Probleme (Angst, Depression), multiple extraintestinale Manifestationen (z. B. Arthritis, Osteoporose, Uveitis), erhöhtes Karzinomrisiko, toxisches Megakolon	Sehr häufig Fisteln (z. B. enterovaginal, enterovesikal, enterokutan), Abszesse, intestinale Blutungen, toxisches Megakolon, erhöhtes Karzinomrisiko, Osteoporose, Gallensteine, Anämie, extraintestinale Manifestationen (z. B. Arthritis, Uveitis, Erythema nodosum)
Diät	Ausschluss von unverträglichen Nahrungsmitteln; Substitution von Vitaminen und Mineralien	Ausschluss von unverträglichen Nahrungsmitteln; Substitution von Vitaminen und Mineralien
Pharmakotherapie	5-ASA lokal oder systemisch als Dauerbehandlung; GC lokal oder systemisch bei unzureichender Wirkung (möglichst kurzfristiger Einsatz); bei schweren Verläufen Immunsuppressiva (Azathioprin oder 6-MP); Reservearzneistoffe sind MTX, Ciclosporin, Tacrolimus und TNF-Inhibitoren	Akuter Schub: GC systemisch oder lokal, Sulfasalazin, Metronidazol und Ciprofloxacin; bei Fisteln TNF-Inhibitoren Remission: Azathioprin, 6-MP, MTX, TNF-Inhibitoren

steuerter Immunreaktion entstehen Läsionen im GI-Trakt. Bei der Colitis ulcerosa dominieren oberflächliche Läsionen. Häufigste Lokalisation ist das Rektum, von wo aus die Entzündung aufsteigen kann. Die Prädilektion der Colitis ulcerosa im Rektum ermöglicht in vielen Fällen lokale Therapie mit Einläufen und

Schäumen. Breitet sich die Erkrankung weiter nach proximal aus, wird eine systemische Therapie erforderlich. Hauptmanifestationsort beim M. Crohn ist das terminale Ileum und das proximale Kolon. Aus dieser Lokalisation ergibt sich meist die Notwendigkeit einer systemischen Therapie. Prinzipiell kann M. Crohn

den gesamten GI-Trakt befallen. Bei beiden Erkrankungen können Diarrhoen auftreten. Bei Colitis ulcerosa liegen häufig Darmblutungen vor; bei M. Crohn kommen Fieber, Bauchschmerzen, Gewichtsverlust, Übelkeit und Erbrechen hinzu. Beide Erkrankungen haben unberechenbaren Verlauf mit akuten Schüben und chronischen Phasen. Die Krankheiten sind nicht heilbar. Daraus ergibt sich die Notwendigkeit lebenslanger Behandlung.

➤ **Da die Ursache von Colitis ulcerosa und M. Crohn unbekannt ist, ist die Pharmakotherapie symptomatisch.**

Therapieziel ist es, Krankheitssymptome so weit wie möglich zu lindern. Die Pharmakotherapie richtet sich nach der Lokalisation und dem Schweregrad der Entzündung und ist sowohl antiinflammatorisch als auch immunsuppressiv. Eine angepasste Diät, ggf. chirurgische Maßnahmen und psychologische Begleitung wirken unterstützend. Basis der Therapie der Colitis ulcerosa ist die lokale oder systemische Applikation von **5-ASA (Mesalazin)**, bevorzugt als Retardpräparat. 5-ASA wirkt antiinflammatorisch, immunsuppressiv und verringert das Kolonkarzinomrisiko. 5-ASA hemmt die PG- und LT-Synthese, Leukozytenchemotaxis und T-Zellaktivierung und wirkt als Radikalfänger (► Kap. 11). Bei p.o.-Gabe werden Tabletten mit magensaftresistentem Überzug appliziert, die bei einem pH > 6 aufgelöst werden. Dadurch werden systemische Resorption und UAW reduziert und die lokale Wirkung im Darmlumen maximiert. Deshalb wird 5-ASA von den meisten Patienten auch gut vertragen. Es werden unspezifische UAW wie Kopfschmerzen und Schwindel beobachtet.

Falls 5-ASA die Symptome bei Colitis ulcerosa nicht kontrolliert, werden lokal oder systemisch GC gegeben, die antiinflammatorisch und immunsuppressiv wirken. Zur Lokaltherapie eignet sich **Budesonid**, weil es nach Resorption bei der ersten Leberpassage inaktiviert wird und daher kaum systemische UAW verursacht (► Kap. 2). Bei schweren Verläufen müssen GC p.o. in hoher Dosis gegeben werden. Damit lassen sich Symptome zwar in aller Regel

gut kontrollieren, aber es besteht die Gefahr eines Cushing-Syndroms und durch Suppression der hypophysären ACTH-Freisetzung das Risiko einer Nebennierenrindeninsuffizienz beim Absetzen (► Kap. 11). Daher sollten systemische GC wie **Prednisolon** nur so kurz wie möglich gegeben und unter langsamer Dosisreduktion abgesetzt werden. Um das Risiko einer Nebennierenrindeninsuffizienz zu minimieren, werden GC bevorzugt morgens eingenommen, weil zu diesem Zeitpunkt die Empfindlichkeit der Hypophyse für den hemmenden GC-Effekt am geringsten ist.

Ist auch die zusätzliche Gabe von GC nicht ausreichend oder sind die UAW zu schwer, kommt eine Therapie mit **Azathioprin** infrage. Azathioprin ist ein Prodrug von 6-MP, das in hoher Dosierung als Zytostatikum und in niedriger Dosierung als Immunsuppressivum eingesetzt wird (► Kap. 11 und 32). Aus Azathioprin wird nach Resorption (Bioverfügbarkeit 60–90 %) das pharmakologisch aktive 6-MP freigesetzt. 6-MP wird als falsche Base (Ersatz für Guanin) in die DNA und RNA eingebaut und hemmt die T-Zellproliferation, die die immunologische Reaktion bei Colitis ulcerosa unterhält. Wesentliche UAW betreffen das hämatopoetische System. Es kommt zu Anämie, Thrombopenie und Leukopenie. Das Infektionsrisiko ist erhöht. Bei Leber- und Nierenschädigungen ist Azathioprin kontraindiziert, ebenso in der Schwangerschaft wegen teratogener Wirkungen. Da 6-MP über die XO metabolisiert wird (► Kap. 23), kommt es bei gleichzeitiger Therapie mit einem XO-Inhibitor zu Potenzierung der Azathioprinwirkung. Daher muss die Dosis reduziert werden. 6-MP wird auch über Thiopurinmethyltransferase metabolisiert. Bei geringer Aktivität dieses Enzyms ist die Wirkung von Azathioprin ebenfalls verstärkt. Alternativ zum Prodrug Azathioprin kann der aktive Arzneistoff 6-MP zur Immunsuppression bei Colitis ulcerosa eingesetzt werden. Als Reservearzneistoffe werden **Ciclosporin**, **Tacrolimus** und TNF-Inhibitoren verwendet.

Während bei Colitis ulcerosa mit 5-ASA ein Arzneistoff zur Verfügung steht, der sowohl im

akuten Schub als auch in der Remission gut wirkt, ist die Situation beim M. Crohn komplizierter. Im akuten Schub ist häufig ein GC-Einsatz erforderlich, wobei möglichst **Budenosid** eingesetzt wird, um die systemischen UAW zu minimieren. Im leicht- bis mittelgradigen Schub bei M. Crohn kann **Sulfasalazin** gegeben werden. Es ist ein Konjugat aus Sulfapyridin und 5-ASA. Im Kolon wird Sulfasalazin durch bakterielle Enzyme in seine beiden Bestandteile gespalten. Wahrscheinlich ist Sulfapyridin für die therapeutische Wirkung verantwortlich, die eine Kombination aus antibakterieller und antiinflammatorischer Komponente darstellt. Sulfapyridin ist ein Sulfonamid (► Kap. 33) und kann Allergien sowie durch Folsäuremangel Anämie und Agranulozytose auslösen. Außerdem werden schwere allergische Reaktionen beobachtet (► Kap. 3).

Eine Komplikation des M. Crohn ist die Bildung von Fisteln, die sich entzünden oder Abszesse bilden können. In der Therapie infizierter Fisteln können Antibiotika wie **Metronidazol** und **Ciprofloxacin** (► Kap. 33) wirken. Bei Koliken werden $M_{\chi R}$ -Antagonisten eingesetzt. Es kann bei M. Crohn zu gravierenden Elektrolyt- und Wasserverlusten kommen, die kompensiert werden müssen. Ebenso muss durch parenterale Applikation ein etwaiger Vitamin-B₁₂-Mangel korrigiert werden. Daher muss die Vitamin-B₁₂-Konzentration im Plasma bestimmt sowie hämatologische und neurologische Kontrolluntersuchungen durchgeführt werden.

Entzündung im akuten Schub bei M. Crohn und Fistelbildung werden von TNF unterhalten. Daher besteht ein rationaler Therapieansatz darin, die Wirkung von TNF aufzuheben. Dies gelingt, indem man dem Patienten monoklonale Antikörper gegen TNF appliziert. Der erste zur Therapie zugelassene Antikörper war **Infliximab**. Inzwischen gibt es weitere TNF-Antikörper (z. B. **Adalimumab**). Infliximab kann nur i.v. appliziert werden, Adalimumab auch s.c. Infliximab und andere TNF-Antikörper können die Symptomatik bei M.-Crohn-Patienten deutlich verbessern. Ein wichtiges pharmakoökonomisches Problem bei der The-

rapie mit TNF-Antikörpern sind die derzeit hohen Therapiekosten. Da TNF-Antikörper immunsuppressiv wirken, kommt es vermehrt zu Infektionen, z. B. Sepsis, Tuberkulose, Infektionen mit opportunistischen Keimen oder Aktivierung einer Hepatitis B. Außerdem können TNF-Antikörper CHF verschlechtern und insbesondere bei langfristiger Anwendung die Entstehung von Tumorerkrankungen (z. B. Lymphome) begünstigen. Da Infliximab kein vollständig humanisierter Antikörper ist (30 % Mausanteil, 70 % Humananteil), muss man mit schweren allergischen Reaktionen rechnen (► Kap. 3). Dieses Risiko ist bei Adalimumab geringer, weil es ein vollständig humanisierter Antikörper ist.

Die Remissionstherapie bei M. Crohn ist ähnlich wie bei Colitis ulcerosa. Es kann eine Dauertherapie mit Azathioprin erfolgen. Alternativ wird **6-MP** in niedrigerer Dosierung als bei Tumorerkrankungen eingesetzt. **Methotrexat** und TNF-Inhibitoren stellen Alternativen dar.

Fallbeispiel

Eine 61-jährige Frau stellt sich in Ihrer gastroenterologischen Praxis wegen Stuhlgangproblemen vor. Die Patientin gibt an, nur einmal wöchentlich Stuhlgang zu haben. Auf Nachfrage wird die Einnahme von Arzneistoffen verneint. Die Diagnostik einschließlich Ultraschall, Gastroduodenoskopie und Kolonoskopie ergibt keinen pathologischen Befund. Eine ausführliche Laboranalyse des Blutes ergibt keine pathologischen Befunde mit Ausnahme einer Hypokaliämie (Plasmakaliumkonzentration 3,1 mmol/l). Auf gezielte Nachfrage erfahren Sie, dass die Patientin seit vielen Jahren täglich aus dem Internet bezogenen „biologisch-dynamischen Detox-Tee“ zur Entschlackung trinkt. Genauer über den Tee kann Ihnen die Patientin nicht sagen und Sie bitten sie daher, den Tee beim nächsten Besuch mitzubringen. Es stellt sich heraus, dass der Tee aus Blättern von *Senna alexandrina* hergestellt wird.

Übungsfragen (zum Fallbeispiel)

1. Welche Diagnose stellen Sie und wie gehen Sie zunächst therapeutisch vor?
2. Welche Arzneistoffgruppen könnten bei der Patientin die Obstipation verschlechtern, falls sie wegen einer anderen Erkrankung behandelt werden müsste?

Lösungen ► Kap. 38



Arzneistoffe zur Behandlung von Atemwegserkrankungen

- 14.1 Pathophysiologie des Asthmas – 180
- 14.2 Pharmakotherapie des Asthmas – 185
- 14.3 Pathophysiologie der chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung – 187
- 14.4 Pharmakotherapie der chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung – 188
- 14.5 Pathophysiologie der Mukoviszidose – 190
- 14.6 Pharmakotherapie der Mukoviszidose – 191

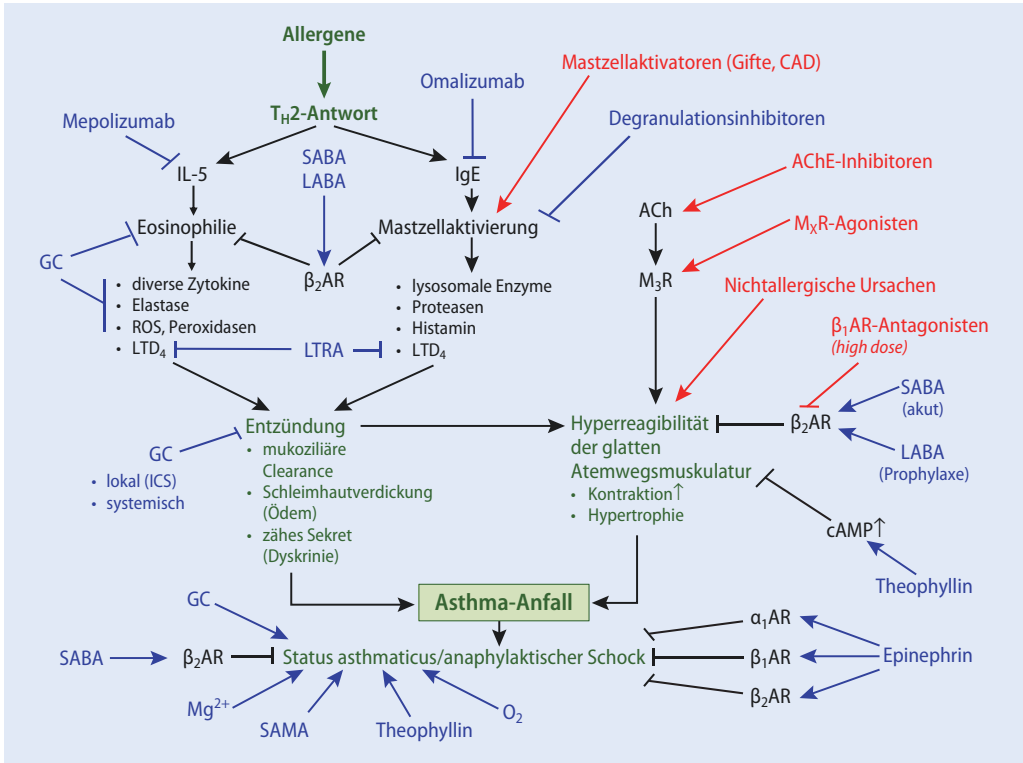
Bei Asthma liegt eine Entzündung der Bronchien und eine Hyperreagibilität der glatten Atemwegsmuskulatur vor. Dies führt zur Erhöhung des Atemwegwiderstandes. Therapieziel ist, die pathophysiologischen Veränderungen zu normalisieren. Bei intermittierendem Asthma werden bei Bedarf SABA (*short-acting β_2 -adrenoceptor agonists*) gegeben. Bei leichtem Asthma werden ICS (inhalative Corticosteroide) als Dauermedikation hinzugefügt. Bei mittelgradigem Asthma werden LABA (*long-acting β_2 -adrenoceptor agonists*) hinzugefügt, bei schwerem Asthma kommen zusätzlich LTRA zum Einsatz, bei Status asthmaticus Theophyllin. Bei sehr schwerem Asthma können systemische GC sowie IgE- und IL-5-Inhibitoren verabreicht werden. Bei einer COPD entsteht meist als Folge von Tabakkonsum eine irreversible Atemwegsobstruktion mit Emphysem und Entzündung. Initial erfolgt eine Therapie mit LABA und/oder LAMA. Bei Therapieresistenz werden PDE4-Inhibitoren oder der nicht-selektive PDE-Inhibitor Theophyllin hinzugefügt. ICS sollten nur zurückhaltend gegeben werden, da das Pneumonie-Risiko erhöht ist. Die Mukoviszidose ist eine autosomal-rezessive Erkrankung, bei der es durch genetisch heterogene CFTR-Defekte zu Bildung zäher Sekrete kommt, die chronische Pneumonien mit Problemkeimen sowie Funktionsstörungen multipler Organe zur Folge haben. Mit CFTR-Potentioren und CFTR-Korrektoren stehen erstmals spezifische Arzneistoffe zur Normalisierung der CFTR-Funktion zur Verfügung.

Merksätze

- SABA eignen sich zur Therapie akuter Asthmaanfälle.
- LABA werden in Kombination mit ICS zur Dauertherapie von Asthma eingesetzt.
- LAMA werden allein oder in Kombination mit LABA in der COPD-Therapie eingesetzt.
- ICS sind die Basismedikation für die meisten Asthmaformen.
- ICS sind bei Asthma effektiv und haben bei korrekter Anwendung keine systemischen UAW.
- ICS können bei COPD Bronchopneumonien begünstigen.
- Die wichtigsten ICS-UAW sind orale Kandidose sowie Larynxfunktionsstörungen.
- LTRA und Cromoglicinsäure stellen Zusatzarzneistoffe bei Asthma dar.
- IgE- und IL-5-Inhibitoren werden bei schwerem Asthma eingesetzt.
- Theophyllin ist ein nicht-selektiver PDE-Inhibitor und Adenosinrezeptorantagonist.
- Theophyllin hat gravierende UAW und wird nur bei schwerem Asthma und COPD eingesetzt.
- Roflumilast ist ein PDE4-Inhibitor mit besserer Verträglichkeit als der nicht-selektive PDE-Inhibitor Theophyllin.
- Roflumilast wird bei schwerer COPD in Kombination mit LABA und LAMA eingesetzt.
- Ivacaftor ist ein CFTR-Potentiator und erhöht die Chloridleitfähigkeit der G551D-Mutante.
- Lumacaftor ist ein CFTR-Korrektor und fördert bei der häufigen F508-Deletion die CFTR-Translokation an die Plasmamembran.

14.1 Pathophysiologie des Asthmas

Etwa 10 % aller Kinder und 5 % aller Erwachsenen in Deutschland sind an Asthma erkrankt, wobei das weibliche Geschlecht häufiger als das männliche betroffen ist. ■ Abb. 14.1 zeigt die Asthmapathophysiologie sowie die pharmakologischen Eingriffsmöglichkeiten. ■ Tab. 14.1 präsentiert ausgewählte, in der Asthmathherapie eingesetzte Arzneistoffe. Beim allergischen (extrinsischen) Asthma liegt eine Typ-I-Allergie vor (► Kap. 3). Hier kommt es zu einer Fehlsteuerung des Immunsystems, bei der eine T_H2 -Reaktion auftritt. Nach Exposition gegenüber Allergenen (z. B. Blütenpollen, Milben, Nahrungsmittelbestandteile) werden vermehrt IgE-Antikörper gebildet, die zur Mastzelldegranulation führen (► Kap. 7). Im Rahmen der



■ Abb. 14.1 Pathophysiologie des Asthmas: Pharmakologische Eingriffsmöglichkeiten

T_H2-Antwort wird mehr IL-5 generiert, das eosinophile Granulozyten aktiviert. Aus diesen Zellen wird eine Vielzahl von Entzündungsmediatoren, zytotoxischen Enzymen und ROS freigesetzt, die eine Entzündung der Bronchialschleimhaut mit Reduktion der mukoziliären Clearance, Schleimhautverdickung, Hyperkrie und Dyskrie auslösen. Als Entzündungsfolge entsteht eine Hyperreagibilität der Atemwegsmuskulatur, was sich in verstärkter Kontraktilität und Hypertrophie glatter Muskulatur äußert. Dadurch steigt der Atemwegswiderstand und die Lungen werden überbläht. Beim Asthma sind größere Atemwege betroffen. Im Asthma-Anfall dominiert die Bronchokonstriktion, beim chronisch-progredienten Verlauf die Entzündung der Bronchialschleimhaut mit Dyskrie und Hyperreagibilität.

Beim nicht-allergischem Asthma kommt es z. B. durch eine GERD (► Kap. 13), Kälte, toxische Gase (z. B. Ozon, Feinstaub, Stickoxide,

Schwefeloxide), Inhaltsstoffe des Tabakrauchs, körperliche Anstrengung oder direkte Mastzellaktivatoren (z. B. Insektengifte oder CAD wie Morphin) (► Kap. 7 und 10) zu einer Entzündung und Hyperreagibilität. AChE-Inhibitoren (Myasthenia gravis), COX-Inhibitoren (► Kap. 10) und β₁AR-Antagonisten in hoher Dosierung (► Kap. 15–17 und 31) können ebenfalls Asthma begünstigen.

Die pathophysiologischen Vorgänge beim Asthma führen zu einer anfallsweisen Dyspnoe, die sich vor allem bei Expiration manifestiert, und trockenem Reizhusten. Im Sputum findet man bei einem Teil der Patienten eine Eosinophilie. In schweren Fällen kommen Angst und Unruhe hinzu. Prinzipiell sind die pathophysiologischen Veränderungen beim Asthma reversibel. Zur Diagnostik wird die **Spirometrie** herangezogen. Dabei werden Vitalkapazität, Einsekundenkapazität (FEV₁) und der Maximalwert des Luftflussvolumens

Tab. 14.1 Übersicht über ausgewählte Arzneistoffe zur Behandlung von Atemwegserkrankungen					
Arzneistoff	Wirkmechanismus	Wichtige Wirkungen	Wichtige Indikationen	Wichtige UAW	Weitere Zusammenhänge in Kapitel
Budesonid	ICS, <i>controller</i>	Über Veränderung der Genexpression pleiotrope antiinflammatorische Wirkungen in den Bronchien sowie Verbesserung der Lungenfunktion sowie erhöhte β_2 AR-Expression; wegen hohem <i>first-pass</i> -Metabolismus kaum systemische UAW	Basistherapie bei Asthma; bei COPD erst in Spätstadien, da Gefahr des Auftretens gefährlicher Bronchopneumonien	Dysphonie und Heiserkeit (10–30 %), Larynx-Myopathie, Stimmband-Papillome, oropharyngeale Kandidose (5–15 %), Husten, Rachenirritationen. Bei COPD Bronchopneumonierisiko erhöht	11, 13
Cromoglicinsäure	Stabilisation der Plasmamembran	Hemmung der Sekretion von HA und anderen Mediatoren aus Mastzellen (Degranulationshemmung)	Prävention von Typ-I-Allergien (Konjunktivitis, Rhinitis und Asthma)	Lokale Irritationen im Gewebe, Symptome, die der einer Typ-I-Allergie ähneln können; Prophylaxe ist nicht sehr praktikabel	7
Formoterol	LABA, β_2 AR-Agonist, <i>controller</i>	Relaxation der glatten Muskulatur in den Atemwegen (Prävention von Bronchospasmus und Hypertrophie der Atemwegsmuskulatur, Freisetzung von Entzündungsmediatoren ↓, mukoziliäre Clearance ↑, Dyskynie ↓; langsamer Wirkeintritt und lange Wirkdauer	Bei Asthma erst Einsatz, wenn ICS und SABA nicht mehr ausreichen; Basistherapie von COPD, oft in Kombination mit LAMA	Tremor, Kopfschmerz, Unruhe, Schwindel, Tachykardie, Hypokaliämie, Hyperglykämie; vor allem bei hochdosierter und in kritischer Anwendung als Monotherapie; dann auch Gefahr des Wirkungsverlustes mit Asthma-Exazerbationen (Rezeptordesensibilisierung)	1, 5
Ipratropium	SAMA, M_3 R-Antagonist, <i>reliever</i>	Kurzandauernde Bronchodilatation	Status asthmaticus	Mundtrockenheit bei lokaler Anwendung, antimuskarines Syndrom bei systemischer Anwendung	2, 4, 5
Ivacaftor	CFTR-Potentiator	Erhöhung der Chloridleitfähigkeit von CFTR, insbesondere bei G551D-Mutante (<i>gateway</i> -Mutante)	Mukoviszidose mit G551D-Mutante, sowie Kombination mit Lumacaftor bei F508Δ-Deletion	GI-Beschwerden (Bauchschmerzen, Diarrhoe), Müdigkeit, Allergie, Kopfschmerzen, Nasopharyngitis, Sinusitis, oropharyngeale Reizung. Metabolismus über CYP3A4, daher Risiko für Arzneistoffinteraktionen	2

Lumacaftor	CFTR-Korrektor	Wirkt als Chaperon und verbessert den Transport des trunkierten CFTR vom endoplasmatischen Retikulum an die Plasmamembran	Mukoviszidose bei F508Δ-Deletion in Kombination mit Ivacaftor	Leberfunktionsstörungen. Metabolismus über CYP3A4, daher Risiko für Arzneistoffinteraktionen	2
Mepolizumab	Humanisierter monoklonaler Antikörper gegen IL-5	Bindung von IL-5, dadurch Verhinderung der biologischen Wirkungen von IL-5, insbesondere der Aktivierung eosinophiler Granulozyten	Schweres persistierendes eosinophiles Asthma	Reaktionen an der Injektionsstelle, Kopfschmerzen, Harnwegs- und Atemwegsinfektionen	11
Montelukast	LTRA, CysLT ₁ -R-Antagonist	Langfristige Hemmung der vasodilatatorischen, proinflammatorischen und bronchokonstriktorisches Wirkungen von LTD ₄	Zusatztherapie zu ICS bei Asthma mit dem Ziel der ICS-Reduktion; Alternative zu ICS; nur Dauertherapie, keine akute Wirkung	GI-Beschwerden, Kopfschmerzen, Allergien, Churg-Strauss-Syndrom (Vaskulitis, Eosinophilie)	3, 7
Omalizumab	Humanisierter monoklonaler Antikörper gegen IgE	Bindung von IgE, dadurch Verhinderung der Aktivierung des Rezeptors für IgE auf Mastzellen und damit verringerte Mediatorfreisetzung	Schweres persistierendes Asthma, schwere Urticaria	Reaktionen an der Injektionsstelle, Fieber, Sinusitis, Nasopharyngitis	7
Roflumilast	PDE4-Inhibitor	Hemmung der Infiltration neutrophiler Granulozyten, Entzündungsmediatorfreisetzung ↓, Bronchodilatation, Hypertrophie der Atemwegsmuskulatur ↓	Schwere COPD, häufig in Kombination mit LAMA + LABA + ICS	GI-Beschwerden (Übelkeit, Diarrhoe, Erbrechen, Appetitlosigkeit, Gewichtsabnahme), Schlafstörungen, Unruhe, Tremor	1, 11
Salbutamol	SABA, partieller β ₂ -AR-Agonist, <i>reliever</i>	Siehe Formoterol; aber schnellerer Wirkeintritt und kürzere Wirkdauer	Akuter Asthma-Anfall	Desensibilisierung (Wirkungsverlust) bei längerer Anwendung, β ₁ -AR-Aktivierung bei höherer Dosierung	1, 5

Tab. 14.1 (Fortsetzung)					
Arzneistoff	Wirkmechanismus	Wichtige Wirkungen	Wichtige Indikationen	Wichtige UAW	Weitere Zusammenhänge in Kapitel
Theophyllin	PDE-Inhibitor und Adenosinrezeptorantagonist	Freisetzung von Entzündungsmediatoren ↓, mukoziliäre Clearance ↑, Bronchodilatation, Hypertrophie der Atemwegsmuskulatur ↓	Schwere therapierefraktäre Fälle von Asthma und COPD, Status asthmaticus	Wegen geringer therapeutischer Breite und Interaktionen über CYP1A2 TDM; Tachykardie, Arrhythmien, Refluxösophagitis, Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen, Erregungsstörungen, Unruhe, Tremor, Krampfanfälle	1, 2, 13, 17, 25
Tiotropium	LAMA, M ₃ R-Antagonist, controller	Bronchodilatation; langsamer Wirkeintritt und lange Wirkdauer	COPD	Wenig bei lokaler Anwendung außer Mundtrockenheit	2, 5

beim Ausatmen (*peak expiratory flow*, PEF) bestimmt. Der PEF-Wert ist sehr einfach für die Selbstüberwachung der Therapie einsetzbar. Bei Asthma sind FEV₁ und PEF erniedrigt.

Asthma wird in unterschiedliche **Schweregrade** unterteilt. Beim intermittierenden Asthma (Stufe 1) kommt es zu maximal einem Anfall pro Woche und FEV₁ und PEF sind bis um 20 % reduziert. Beim leichten Asthma (Stufe 2) haben Patienten weniger als einen Anfall pro Tag bei keiner weiteren Verschlechterung von FEV₁ und PEF. Bei mittelgradigem Asthma (Stufe 3) kommt es täglich zu Anfällen und die FEV₁- und PEF-Werte liegen zwischen 60–80 % der Norm. Bei schwerem Asthma (Stufe 4) treten ständig Anfälle auf und FEV₁- und PEF-Werte sind unter 60 % der Norm. Beim **Status asthmaticus** kommt es zu lebensbedrohlicher Einengung der Atemwege, bei der die O₂-Versorgung gefährdet ist.

Ziel der Asthmatherapie ist es, Anfälle zu vermeiden, die Lungenfunktion zu normalisieren und eine hohe Lebensqualität sowie normale geistige, körperliche und soziale Entwicklung (bei Kindern) sicherzustellen. Außerdem sollen die Progredienz der Erkrankung sowie der Status asthmaticus vermieden werden. Wenn immer möglich, sollte beim Asthma die Ursache identifiziert werden.

➤ **Die Vermeidung des Auslösers stellt die Basis der Asthmatherapie dar.**

Beim allergischen Asthma kann mittels einer **Hyposensibilisierung** versucht werden, die Balance zwischen T_H1- und T_H2-Reaktionen im Immunsystem wiederherzustellen. Diese Therapie ist jedoch langwierig, aufwändig und nicht sicher wirksam. Außerdem muss der Patient während der Allergenexposition ständig überwacht werden, um einen etwaigen anaphylaktischen Schock (► Kap. 3) sofort behandeln zu können. Daher kommt diese Therapie nur für ausgewählte Patienten infrage; die Compliance ist niedrig.

14.2 Pharmakotherapie des Asthmas

Grundsätzlich unterscheidet man zwischen *relievern*, die rasche und kurze Symptombreduktion bewirken, und *controllern*, die langfristig die Entzündung und Hyperreagibilität der Atemwegsmuskulatur kontrollieren. Im Asthmaanfall werden vor allem SABA als *reliever* eingesetzt. **Salbutamol** ist Prototyp dieser Arzneistoffklasse (► Kap. 5). Andere Vertreter sind **Fenoterol** und **Terbutalin**. Grundsätzlich können SABA bei allen Asthma-Schweregraden als Bedarfsmedikation bei akuter Verschlechterung der FEV₁- und/oder PEF-Werte gegeben werden. Beim Status asthmaticus werden auch **Theophyllin**, **Magnesium** sowie **Ipratropium** (SAMA) als *reliever* eingesetzt. Ipratropium hat jedoch bei inhalativer Gabe einen langsameren Wirkungseintritt (nach ca. 30 Minuten) als SABA (nach 2–3 Minuten). Beim Status asthmaticus ist wegen stark verengter Bronchien meist die i.v.-Applikation von *relievern* erforderlich.

ICS, p.o. verabreichte und systemisch wirksame GC, LABA, LTRA, Mastzellstabilisatoren (► Kap. 7) und retardiertes Theophyllin werden als *controller* eingesetzt. Der H₁R spielt in der Pathogenese von Urtikaria sowie allergischer Rhinitis und Konjunktivitis eine Rolle, aber nicht beim Asthma. Daher sind H₁R-Antagonisten nicht bei Asthma wirksam (► Kap. 7).

Wenn die Bedarfsmedikation mit SABA (Stufe 1) nicht mehr ausreicht, wird in Stufe 2 ICS als *controller* hinzugefügt. Als Alternative kommen LTRA oder **Cromoglicinsäure** infrage. In der Stufe 3 können die ICS-Dosis erhöht und LABA integriert werden, ggf. auch retardiertes Theophyllin. In Stufe 4 werden ICS hochdosiert mit LABA und Theophyllin kombiniert. Bei Therapieresistenz kommen zusätzlich p.o. verabreichte GC (z. B. Prednisolon, ► Kap. 11) zum Einsatz. Weitere Therapieoptionen in schwersten Fällen sind IgE-Inhibitoren (**Omalizumab**) und bei starker Eosinophilie IL-5-Inhibitoren (**Mepolizumab**).

Beim Asthma werden SABA, LABA, SAMA, ICS in Form von Pulverinhalatoren verabreicht.

Damit die Arzneistoffe das Bronchialsystem erreichen, muss der Patient darin geschult werden, die Arzneistoffinhalation mit der Atmung zu koordinieren (Abgabe des Arzneistoffs während der Inhalation und danach Anhalten der Atmung für einige Sekunden). Gelingt diese Koordination dem Patienten nicht, z. B. bei Kindern, stehen als Alternative Inhalationsgeräte zur Verfügung, in denen der Arzneistoff über eine Maske aufgenommen wird.

SABA besitzen im akuten Asthmaanfall und beim Status asthmaticus eine gute Wirkung, die darauf beruht, dass die Mediatorfreisetzung gehemmt, die mukoziliäre Clearance erhöht, die Dyskrinie reduziert und die glatte Muskulatur der Atemwege relaxiert werden. Die SABA-Wirkung tritt nach wenigen Minuten ein (deshalb werden sie auch als schnell wirkend, *rapid-acting*, RABA bezeichnet) und hält maximal 4–6 Stunden an. Als Bedarfsmedikation sind SABA besser geeignet als SAMA, da deren Wirkung erst nach 30 Minuten eintritt. Die LABA-Wirkung (Prototypen sind **Formoterol** und **Salmeterol**) tritt nach 10–20 Minuten ein und dauert bis zu 12–24 Stunden an. Der Unterschied in der Wirkdauer zwischen SABA und LABA liegt darin, dass LABA einen lipophilen Substituenten besitzen, der für eine längere Verweildauer des Arzneistoffs am β_2 AR sorgt. Bei LABA kommt zu den oben genannten Mechanismen eine Reduktion von Hypertrophie der Atemwegsmuskulatur hinzu.

SABA eignen sich ebenso wenig wie LABA zur alleinigen Therapie von Asthma der Stufen 2–4; die Mortalität ist erhöht. Alle Astmapatienten müssen über Risiken eines exzessiven Gebrauches von SABA und LABA, vor allem als Monotherapie, gewarnt werden:

1. Die antiinflammatorische Wirkung von SABA und LABA ist im Vergleich zu ICS gering.
2. Bei Dauertherapie kommt es zur β_2 AR-Desensibilisierung (► Kap. 1) und Wirkungsverlust des Arzneistoffs.
3. Dieser Wirkungsverlust zieht es nach sich, dass die Dosierung von SABA und LABA erhöht wird, nicht selten eigenmächtig durch den Patienten.

4. Als Folge der Dosiserhöhung kommt es zu verstärkter β_1 AR-Aktivierung. Diese kann jedoch kardiotoxisch sein und eine Verschlechterung von CHF und Hypertonie sowie Arrhythmien auslösen (► Kap. 15–17). Warnsymptome für eine β_1 AR-Aktivierung sind Nervosität, Unruhe, Zittern, Herzklopfen und Herzrasen. Außerdem bemerken die Patienten einen bitteren Geschmack, der durch Arzneistoffdeposition im Mund zustande kommt.

Um diese Problematik in den Griff zu bekommen, sollten ab Stufe 2 SABA und LABA gemeinsam mit ICS appliziert werden. Fixkombinationen von ICS + LABA haben einige Vorteile:

1. Die Kombination von zwei Arzneistoffen in einem Dosieraerosol macht die Anwendung für den Patienten einfacher.
2. ICS und LABA passen hinsichtlich der Wirkdauer gut zueinander.
3. ICS und LABA ergänzen sich hinsichtlich ihres antiinflammatorischen Wirkungsprofils.
4. ICS erhöhen die β_2 AR-Expression und wirken der Rezeptordesensibilisierung und dem LABA-Wirkungsverlust entgegen.

ICS stellen für die Asthmatherapie eine besonders wichtige Arzneistoffgruppe dar. Wegen des Wirkmechanismus (Regulation der Genexpression über nukleäre Rezeptoren, ► Kap. 1 und 11) dauert es einige Tage, ehe ICS eine Wirkung zeigen. Der Patient muss zur Aufrechterhaltung der Compliance darüber aufgeklärt werden. ICS eignen sich gut für die Langzeittherapie, weil sie im Gegensatz zu den LABA keine Rezeptordesensibilisierung und keinen Wirkungsverlust zeigen. ICS hemmen die allergische Entzündung, verhindern die Progression und vermindern den Schweregrad des Asthmas. Daher sollten sie frühzeitig (ab Stufe 2) angewendet werden. In Stufe 3 wird die Dosis verdoppelt, in Stufe 4 nochmals. Reicht dies nicht, können GC p.o. gegeben werden; beim anaphylaktischen Schock werden GC hochdosiert i.v. appliziert (► Kap. 3 und 11).

ICS (und p.o.-GC) hemmen beim Asthma die Infiltration von T-Zellen und eosinophilen Granulozyten, die Expression proinflammatorischer Enzyme, Hyperreagibilität und Sekretion und steigern die β_2 AR-Expression (► Kap. 11). Ferner hemmen LABA und SABA die Freisetzung von Entzündungsmediatoren und proinflammatorischen Enzymen aus eosinophilen Granulozyten und Mastzellen und relaxieren die glatten Muskelzellen der Bronchien (► Kap. 1 und 5).

Die wichtigsten UAW der ICS sind lokal. Im Mund kann es zu einer Kandidose kommen (► Kap. 35), durch Rachenirritationen zu Reizhusten und durch Larynxirritation zu Heiserkeit und Dysphonie. Diese UAW lassen sich verhindern, wenn der Patient eine korrekte Inhalationstechnik anwendet, die die Deposition des Arzneistoffs in den genannten anatomischen Regionen verhindert. Orale Kandidose kann durch Mundspülungen nach ICS-Inhalation vorgebeugt werden.

Die Tatsache, dass ICS selbst in hoher Dosierung kaum systemische UAW haben, hängt mit den pharmakokinetischen Eigenschaften zusammen. Vom inhalierten Arzneistoff gelangen 30 % in die Lunge, 70 % in den GI-Trakt. Dennoch kommt es wegen des ausgeprägten *first-pass*-Effektes der ICS zu keinen systemischen Wirkungen (► Kap. 1). Die restliche ICS-Arzneistoffmenge wird entweder in der Lunge oder bei der ersten Leberpassage nach Aufnahme in die Blutbahn inaktiviert. Bei **Budesonid** beträgt der *first-pass*-Effekt 90 %, bei **Fluticason** sogar 99 %.

Theophyllin hemmt nichtselektiv PDE und verhindert dadurch den cAMP-Abbau. Über diesen Mechanismus wirkt Theophyllin antiinflammatorisch und bronchodilatierend. Außerdem trägt der Antagonismus an Adenosinrezeptoren zu den therapeutischen Wirkungen von Theophyllin beim Asthma bei. Da sowohl PDE als auch Adenosinrezeptoren ubiquitär im Körper exprimiert werden, ist es nicht erstaunlich, dass Theophyllin gravierende UAW an vielen Organen besitzt. Es kann zu Diarrhoe, Refluxösophagitis, Arrhythmien, Unruhe und Krampfanfällen kommen, die

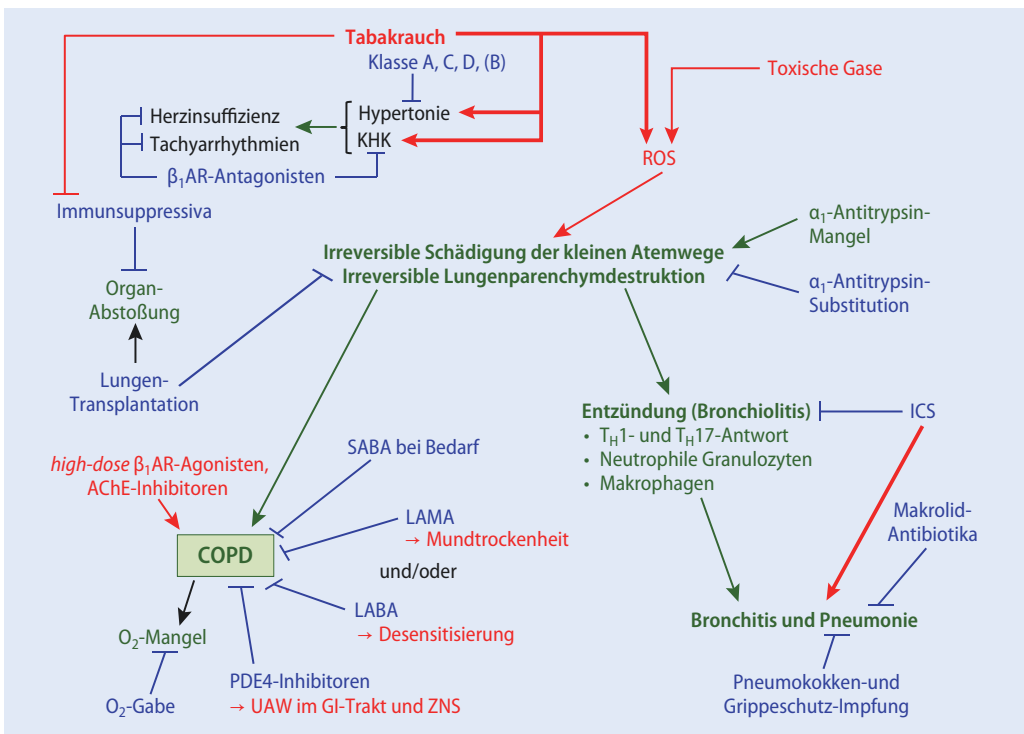
symptomatisch behandelt werden müssen (► Kap. 13, 17 und 25). Im Status asthmaticus wird Theophyllin i.v. als *reliever* verabreicht, in der Dauertherapie des Asthmas in Form eines Retardpräparates als *controller*. Da Theophyllin nur eine geringe therapeutische Breite besitzt, muss TDM durchgeführt werden. Die Plasmakonzentration sollte auf 10–20 µg/ml eingestellt werden. Die Anwendung von Theophyllin wird dadurch weiter erschwert, dass der Arzneistoff über CYP1A2 inaktiviert wird (► Kap. 2). Durch eine CYP1A2-Induktion (z. B. bei Tabakrauchern) wird die Wirkung von Theophyllin abgeschwächt. Im Gegensatz dazu wird die Wirkung durch gleichzeitige Applikation von CYP-Inhibitoren wie Makrolidantibiotika (► Kap. 33) verstärkt. Wegen der vielfältigen UAW wird Theophyllin erst eingesetzt, wenn man mit ICS und LABA, LTRA und Mastzellstabilisatoren keine ausreichende Wirkung erzielt. Wenn ein Patient durch SABA-Fehl-

wendung über starke β_2 AR-Desensibilisierung einen Bronchospasmus erleidet, lässt sich dieser mit Theophyllin beseitigen, weil es cAMP über einen Angriff distal von β_2 AR erhöht und der dann nicht desensibilisiert wird (► Kap. 1). Deshalb ist Theophyllin trotz aller Probleme ein wertvoller Reservearzneistoff in der Asthmatherapie.

14.3 Pathophysiologie der chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung

In Deutschland leiden ca. 3–5 Millionen Menschen an COPD. Sie ist eine Volkserkrankung, deren Prävalenz zunimmt. Derzeit liegt COPD auf Rang 4 der Todesursachen. Insbesondere bei Frauen nimmt die COPD zu, was auf einen vermehrten Tabakkonsum zurückzuführen ist.

■ Abb. 14.2 zeigt die COPD-Pathophysiologie



■ Abb. 14.2 Pathophysiologie der COPD: Pharmakologische Eingriffsmöglichkeiten. Die Klassifikation A, B, C und D der Antihypertensiva wird in ► Kap. 15 behandelt

und pharmakologische Eingriffsmöglichkeiten. In  Tab. 14.1 sind ausgewählte Arzneistoffe zur COPD-Behandlung zusammengefasst. Hauptursache der COPD ist der chronische Tabakkonsum. Toxische Gase (z. B. Industriesmog, Stickoxide) können zur Pathogenese beitragen. Als Folge des Rauchens entstehen ROS, die Lungengewebe irreversibel zerstören und chronische Atemwegsobstruktion und Entzündung verursachen. Da COPD Folge chronischer Gewebeschädigung ist, manifestiert sich die Erkrankung meist erst ab dem 50. Lebensjahr.

Bei einer COPD wird die Bronchokonstriktion hauptsächlich durch den M_3R gesteuert ( Kap. 5), was von therapeutischer Relevanz ist ( Abschn. 14.4). Bei COPD sind vor allem kleine Atemwege betroffen. Es kommt zu Bronchiolitis und Destruktion der Alveolenwand. Die Elastizität des Lungengewebes nimmt ab, was zum Emphysem führt. Die Entzündung bei COPD ist T_H1 - und T_H17 -dominiert, d. h. es wird vermehrt IFN- γ und IL-17 freigesetzt. Im Sputum findet man vor allem neutrophile Granulozyten und Makrophagen. Eine seltene, aber gut behandelbare Ursache der COPD, ist α_1 -Antitrypsinmangel. Durch α_1 -Antitrypsinsubstitution lässt sich die Lungenautodigestion aufhalten.

COPD-Leitsymptome sind die „AHA“-Symptome Atemnot, Husten und Auswurf (Sputum). In der Folge kann sich eine Belastungsdyspnoe bis hin zu Immobilität und Rechtsherzinsuffizienz entwickeln. COPD wird durch akute Exazerbationen verschlechtert. Auslöser sind häufig virale oder bakterielle Infektionen, die zu Bronchitis oder Pneumonie führen, oder kardiovaskuläre Erkrankungen. Ähnlich wie bei Asthma ist bei COPD vor allem die Expiration beeinträchtigt, aber bei COPD liegen irreversible strukturelle Veränderungen vor. Bei COPD ist vor allem FEV_1 reduziert.

COPD wird in vier **Schweregrade** eingeteilt. Bei leichter COPD (Schweregrad 1) ist der FEV_1 -Wert $\geq 80\%$, wobei die AHA-Symptomatik noch sehr mild ist. Bei mittelschwerer COPD (Schweregrad 2) liegt FEV_1 zwischen 50 und 80 % und die AHA-Symptomatik wird deutlicher. Bei schwerer COPD (Schwere-

grad 3) liegt FEV_1 zwischen 30 und 50 % bei wiederum verstärkter Symptomatik. Bei sehr schwerer COPD (Schweregrad 4) kommt es zur weiteren FEV_1 -Reduktion und es treten Symptome respiratorischer Insuffizienz auf.

Ziel der COPD-Therapie ist es, Symptome sowie die Exazerbation zu reduzieren und die körperliche Leistungsfähigkeit sowie Lebensqualität zu verbessern, zu erhalten oder zumindest eine Verschlechterung zu verzögern. Die COPD-Progression kann (außer bei α_1 -Antitrypsinmangel) durch die derzeit verfügbaren Arzneistoffe nicht aufgehalten werden. Der Schlüssel zu verzögerter COPD-Progression ist Rauchabstinenz. Eine Grippe- und Pneumokokkenschutzimpfung kann die Verschlimmerung einer COPD abmildern.

14.4 Pharmakotherapie der chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung

Die Pharmakotherapie der COPD richtet sich nach den spirometrischen Befunden sowie der Symptomatik. Bei Schweregrad 1 werden SABA bei Bedarf eingesetzt; bei Schweregrad 2 zusätzlich als Dauertherapie LAMA (Prototyp **Tiotropium**). Es wird inhaliert ( Kap. 5). Tiotropium antagonisiert mit hoher Potenz den M_3R und muss nur einmal täglich angewendet werden, da die HWZ für den M_3R -Antagonismus ca. 35 Stunden beträgt. Die Wirkung von Tiotropium setzt erst nach ca. 30 Minuten ein. Daher eignet es sich nicht als Bedarfsmedikation. Da mit GPCR-Antagonisten keine Rezeptordesensibilisierung auftritt ( Kap. 1), kann mit LAMA eine COPD-Basistherapie durchgeführt werden. M_3R -Antagonisten führen zu Bronchodilatation. Die wichtigste UAW von Tiotropium ist als Folge oraler Deposition eines Teils des Arzneistoffs Mundtrockenheit ( Kap. 5). Sie kann durch Optimierung der Inhalationstechnik und Mundspülungen nach Inhalation reduziert werden. Systemische antimuskarinerge UAW ( Kap. 5) sind nicht prominent, da Tiotropium wegen seiner positiven Ladung nur schlecht systemisch resorbiert wird ( Kap. 2).

Alternativ oder zusätzlich zu LAMA werden LABA eingesetzt. Allerdings ergibt sich das Problem der Rezeptordesensibilisierung (► Kap. 1 und 5 sowie ► Abschn. 14.2). Anders als beim Asthma sollte der Einsatz von ICS bei COPD zurückhaltend und erst in späteren Stadien erfolgen, weil ICS das Risiko für Bronchopneumonien und damit für Verschlimmerung erhöhen. Infektionen auf dem Boden einer COPD werden häufig mit Makrolidantibiotika behandelt (► Kap. 33). ICS führen bei COPD zu keiner FEV₁-Verbesserung. Wegen der Limitationen des ICS-Einsatzes bei COPD lassen sich auch LABA weniger gut einsetzen, da die ICS-Stimulation der β_2 AR-Expression (► Abschn. 14.2) nicht genutzt werden kann.

Prinzipiell eignen sich PDE-Inhibitoren wegen der fehlenden Desensibilisierung zur COPD-Behandlung, aber insbesondere die kardialen UAW von **Theophyllin** (Tachykardie, Arrhythmie) sind bei COPD ungünstig, da die Patienten häufig kardiale Folgeerkrankungen (Rechtsherzinsuffizienz) und Begleiterkrankungen (KHK und Hypertonie als Folge von Nikotinkonsum) haben. Theophyllin hemmt auch die im Herzen exprimierte PDE3. Um die Kardiotoxizität von nichtselektiven PDE-Inhibitoren (► Kap. 16) zu umgehen, wurden PDE4-Inhibitoren entwickelt. PDE4 wird stark in den kleinen Atemwegen und in Entzündungszellen exprimiert. **Roflumilast** ist der Prototyp eines PDE4-Inhibitors. Durch PDE4-Hemmung lässt sich eine entzündungshemmende und bronchodilatierende Wirkung ohne nennenswerte kardiale UAW erzielen. Daher ersetzt Roflumilast inzwischen weitgehend Theophyllin bei COPD-Patienten, die mit LAMA + LABA + ICS nicht ausreichend behandelt sind. Allerdings wird PDE4 auch im GI-Trakt und ZNS exprimiert, sodass dort UAW auftreten. Außerdem ist eine Therapie mit Roflumilast derzeit deutlich teurer als eine Therapie mit Theophyllin.

Im COPD-Endstadium wird zusätzlich O₂ gegeben, um den O₂-Mangel zumindest teilweise zu kompensieren. Hilft auch dies nicht mehr, bleibt als *ultima ratio* die Lungentransplantation. Sie kommt aber nur für ausgewählte Patienten in Betracht, da nur wenige Spender-

organe zur Verfügung stehen und die kardiovaskuläre Situation der COPD-Patienten häufig schlecht ist. Erschwerend kommt hinzu, dass viele COPD-Patienten weiter rauchen. Nach einer Lungentransplantation muss der Patient Immunsuppressiva einnehmen, die die kardiovaskuläre Situation weiter verschlechtern können (Beispiel GC und **Ciclosporin**, ► Kap. 11). Hinzu kommt, dass Nikotin verschiedene CYP-Isoenzyme in der Leber induzieren kann und somit die Inaktivierung bestimmter immunsuppressiver Arzneistoffe beschleunigen kann. Daher kann es bei Rauchern zur Abstoßung der transplantierten Lunge kommen (► Kap. 2).

COPD ist häufig mit einer Hypertonie und der KHK vergesellschaftet, da Tabakrauchen auch für diese beiden Erkrankungen einen wichtigen Risikofaktor darstellt (► Kap. 15 und 16). Hypertonie und KHK können ihrerseits zu CHF und Arrhythmien führen (► Kap. 16 und 17). Für diese vier Krankheitsentitäten stellen β_1 AR-Antagonisten eine wichtige Arzneistoffklasse dar. Für die Langzeitprognose der COPD sind die kardiovaskulären Begleiterkrankungen von entscheidender Bedeutung. Prinzipiell können β_1 AR-Antagonisten in hoher Dosierung auch den β_2 AR antagonisieren und somit SABA- und LABA-Wirkungen aufheben (► Kap. 1 und 5). In vielen Fachinformationen pharmazeutischer Hersteller wird COPD als Kontraindikation für die Gabe von β_1 AR-Antagonisten aufgeführt. Die Fachinformationen dienen jedoch nicht nur dem behandelnden Arzt als Informationsquelle, sondern haben auch die Funktion, etwaige Regressansprüche bei Komplikationen in der Therapie abwehren zu können. Es wäre jedoch fahrlässig, COPD-Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen β_1 AR-Antagonisten vorzuenthalten, weil dadurch die Prognose verschlechtert würde. Vielmehr besitzen sie in niedriger Dosierung bei COPD-Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen protektive Wirkungen. Lediglich bei Hypertonie kann man eventuell auf β_1 AR-Antagonisten (Klasse B der Antihypertensiva, ► Kap. 15) verzichten, weil es mit den Antihypertensivaklassen A, C und D Alternativen gibt.

14.5 Pathophysiologie der Mukoviszidose

Die Mukoviszidose ist eine autosomal-rezessive Erkrankung mit einer Häufigkeit von 1 : 2.000, bei der die CFTR-Funktion gestört ist. CFTR vermittelt den Export von Chlorid in den Extrazellulärraum und ist in vielen Organen exprimiert. Dies erklärt, warum Mukoviszidose eine Multiorganerkrankung ist. **Abb. 14.3** zeigt die Pathophysiologie der Mukoviszidose sowie pharmakologische Eingriffsmöglichkeiten. In **Tab. 14.1** sind ausgewählte Arzneistoffe zur Behandlung der Mukoviszidose zusammengefasst. Bei Mukoviszidose versucht der Organismus (vergeblich), die CFTR-Funktion zu kompensieren. Von exokrinen Drüsen werden nicht mehr seröse, sondern visköse Sekrete mit erhöhter NaCl-Konzentration gebildet. Besteht der Verdacht auf Mukoviszidose (z. B. bei Mekoniumileus oder salzig schmeckender Haut), wird der Pilocarpin-Schweißtest durchgeführt. Dabei wird der M_xR -Agonist Pilocarpin (► Kap. 5) intradermal verabreicht, um die Schweißproduktion zu stimulieren. Der Schweiß wird laborchemisch analysiert. Bei

einer NaCl-Konzentration > 60 mmol/l besteht der Verdacht auf Mukoviszidose. Dies ist ein Beispiel dafür, wie Arzneistoffe zur Diagnostik von Erkrankungen eingesetzt werden können.

Ergibt der Pilocarpin-Schweißtest den Verdacht auf eine Mukoviszidose, wird eine genetische Diagnostik durchgeführt. Mukoviszidose ist genetisch heterogen. Es gibt sechs Mutationsklassen. Die F508Δ-Mutante (Deletion des C-Terminus von CFTR) ist mit > 70 % die häufigste Ursache für Mukoviszidose. Bei der Deletionsmutante ist CFTR prinzipiell funktionsfähig, verbleibt aber im endoplasmatischen Retikulum und wird im Proteasom abgebaut. Alle anderen CFTR-Mutationen sind viel seltener. Die G551D-Mutante, bei der an Position 551 ein (neutrales) Glyzin gegen ein (negativ geladenes) Aspartat ausgetauscht ist, wird in die Plasmamembran integriert, hat jedoch eine reduzierte Chloridleitfähigkeit. Die G551D-Mutante (*gateway*-Mutante) ist für ca. 1 % aller Mukoviszidosefälle verantwortlich.

Die zähen Sekrete bei einer Mukoviszidose führen dazu, dass in der Lunge die mukoziliäre Clearance gestört ist. Dies begünstigt die Infektion mit Problemkeimen wie *Pseudomonas ae-*

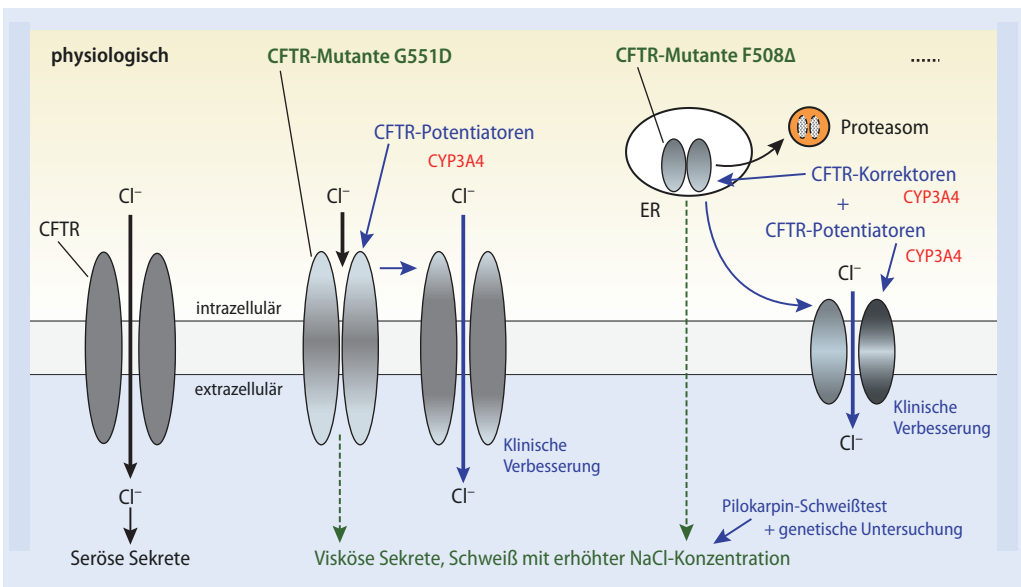


Abb. 14.3 Pathophysiologie der Mukoviszidose (zystischen Fibrose): Pharmakologische Eingriffsmöglichkeiten

ruginosa und *Staphylococcus aureus* (► Kap. 33) sowie Pilzen wie *Aspergillus fumigatus* (► Kap. 35). Letztlich entstehen in der Lunge Abszesse, Zysten und Fibrosen. Davon leitet sich der Begriff zystische Fibrose (*cystic fibrosis*) ab. Durch visköse Pankreassekrete entsteht eine exokrine Pankreasinsuffizienz mit Maldigestion, Gedeihstörung und Osteoporose. Außerdem kann sich eine endokrine Pankreasinsuffizienz ausbilden, die sich als Typ-I-Diabetes manifestiert. Weitere Folge erhöhter Sekretviskosität ist Infertilität.

14.6 Pharmakotherapie der Mukoviszidose

Bislang konnte die Mukoviszidose nur symptomatisch behandelt werden: Infekte wurden mit Antibiotika oder Antimykotika (► Kap. 33 und 35) therapiert; die exokrine Pankreasinsuffizienz mit Pankreasenzymen, Gedeihstörungen mit Wachstumshormon, Diabetes mit Insulin (► Kap. 19), Osteoporose mit Bisphosphonaten (► Kap. 20) und Infertilität durch *in vitro*-Fertilisation. Als *ultima ratio* blieb die Organtransplantation, die wiederum den ebenfalls nicht unproblematischen Einsatz vom Immunsuppressiva nach sich zieht (► Kap. 11). Die Effizienz der symptomatischen Therapie darf aber keinesfalls unterschätzt werden. Noch vor 20 Jahren starb die Mehrzahl der Mukoviszidose-Patienten vor dem 20. Lebensjahr. Heutzutage haben Neugeborene mit CFTR-Mutationen eine gute Chance, das 50. Lebensjahr zu erreichen.

In Zusammenarbeit mit einer gemeinnützigen Stiftung und einem pharmazeutischen Unternehmen sind erstmals niedermolekulare (klassische) Arzneistoffe entwickelt worden, die dazu befähigt sind, Funktionsdefekte bei bestimmten CFTR-Mutationen zu korrigieren. Die Entwicklung von **Ivacaftor** dauerte 25 Jahre und ist das Resultat von Grundlagenforschung und gezielter Arzneistoffentwicklung. Ivacaftor gehört in die Klasse der CFTR-Potentiatoren, die die Chloridleitfähigkeit bestimmter CFTR-Mutanten erhöhen. Es ist zur Be-

handlung der Mukoviszidose bei G551D-Mutation zugelassen. Dies ist ein sehr gutes Beispiel für personalisierte Medizin, bei der ein Arzneistoff auf die molekulare Krankheitsursache eines Patienten zugeschnitten wird. Ivacaftor verbessert die Lungenfunktion und reduziert die Hospitalisierungsfrequenz von Patienten mit G551D-Mutation. Ivacaftor ist CYP3A4-Substrat, sodass Potential für Arzneistoffinteraktionen besteht. Vor dem Hintergrund, dass Mukoviszidosepatienten zur Symptombildung viele Arzneistoffe erhalten, ist dies nachteilig. Die UAW von Ivacaftor sind moderat. Die hohen Jahrestherapiekosten (derzeit ca. 300.000 € pro Patient/Jahr) sind von verschiedenen Seiten kritisiert worden.

Allein ist Ivacaftor bei der F508-Deletion wirkungslos, weil der primäre Defekt darin besteht, dass CFTR nicht an die Plasmamembran transportiert wird. **Lumacaftor** ist der erste Vertreter der CFTR-Korrektoren, die als pharmakologische Chaperone wirken und durch Bindung an den verkürzten CFTR dessen Transport an die Plasmamembran verbessern. Die Chloridleitfähigkeit des in der Plasmamembran exprimierten F508 Δ -CFTR wird durch Ivacaftor gesteigert. Ebenso wie Ivacaftor ist Lumacaftor CYP3A4-Substrat. Die Kombination von Ivacaftor mit Lumacaftor verbessert die Lungenfunktion von F508 Δ -Patienten und erniedrigt die Hospitalisierungsfrequenz. Die Jahrestherapiekosten pro Patient liegen momentan bei ca. 250.000 €. Würden alle F508 Δ -Patienten in Deutschland mit der Kombinationstherapie Ivacaftor + Lumacaftor behandelt, entstünden jährliche Therapiekosten in Höhe von ca. 700 Millionen Euro. Diese Zahl zeigt, dass die Möglichkeiten der personalisierten Medizin das Gesundheitssystem vor neue Herausforderungen stellen. Es ist davon auszugehen, dass die neuen Chancen zur Mukoviszidose-therapie nur ausgewählten Patienten zur Verfügung gestellt werden können. Dafür müssen gut definierte, transparente und faire Kriterien erarbeitet werden.

Fallbeispiel

Ein 26-jähriger Mann kommt in Ihre Zahnarztpraxis und klagt über ein wundtes Gefühl an der Gingiva, der Zunge und der Mundschleimhaut. Jetzt seien auch noch weißliche Belege und Mundgeruch hinzugekommen. Bei der Inspektion der Mundhöhle sehen Sie eine generalisierte Rötung der Schleimhäute und können die weißlichen Belege bestätigen. Die Belege sind abstreichbar und bei Berührung blutet die Schleimhaut leicht. Auf Nachfrage berichtet der Patient, dass er von seinem Hausarzt wegen Asthma Salbutamol-Spray bekommen habe. Das hätte er zuletzt 7- bis 8-mal pro Tag genommen, aber das Asthma nicht in den Griff gekriegt. Deshalb nehme er jetzt seit vier Wochen zusätzlich Budesonid-Spray. Das Asthma hätte sich dadurch aber nicht wesentlich gebessert. Außerdem hätte er einen bitteren Geschmack im Mund.

Übungsfragen (zum Fallbeispiel)

1. Welche Diagnose stellen Sie und wie gehen Sie in Zusammenarbeit mit dem Hausarzt zunächst therapeutisch vor?
2. In weiteren Gesprächen mit dem Patienten stellt sich heraus, dass er Angst vor gefährlichen unerwünschten Wirkungen des Budesonid-Sprays auf den ganzen Körper hat. Er hätte dazu im Internet einiges gelesen. Wie gehen Sie vor?

Lösungen ► Kap. 38



Antihypertensiva

- 15.1 Pathophysiologische Grundlagen – 194
- 15.2 Glatte Gefäßmuskelzellen als Angriffspunkt für Antihypertensiva – 195
- 15.3 Pharmakologische Modulation des Blutdrucks über das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System – 197
- 15.4 Arzneistoffe der Klasse A – 200
- 15.5 Arzneistoffe der Klasse B – 201
- 15.6 Arzneistoffe der Klasse C – 201
- 15.7 Arzneistoffe der Klasse D – 202
- 15.8 Reserveantihypertensiva – 202
- 15.9 Praktische Therapie der Hypertonie – 203
- 15.10 Therapie der hypertensiven Krise – 204

Hypertonie ist die häufigste Volkserkrankung. Diabetes ist der wichtigste Risikofaktor für Hypertonie. Unbehandelt führt Hypertonie zu gravierenden Folgeerkrankungen wie KHK, CHF, Schlaganfall und CKD. Hypertonie ist eine sehr gut und preiswert behandelbare Erkrankung. Der Schlüssel zum Therapieerfolg ist ein früher Behandlungsbeginn, der neben gesundem Lebensstil den Einsatz verschiedener Arzneistoffklassen beinhaltet. Der BD kann über TPW- oder HMV-Senkung reduziert werden. ACEI sowie AT₁R-Antagonisten (Klasse A), β_1 AR-Antagonisten (Klasse B), Calciumkanalblocker aus der Gruppe der Dihydropyridine (Klasse C) sowie Thiaziddiuretika (Klasse D) stellen die Basis der Hypertonietherapie dar. Alle Klassen lassen sich kombinieren und die meisten Patienten sind damit gut einstellbar. Durch Kombination der Klassen A + D können Auswirkungen auf den Kaliumhaushalt minimiert werden. Antihypertensiva aller Klassen sind in der Regel gut verträglich. Es gibt außerdem Reserveantihypertensiva sowie Arzneistoffe zur Behandlung der hypertensiven Krise.

Merksätze

- Der wichtigste Risikofaktor für die Hypertonie ist der Diabetes.
- Die Basis der Hypertonie-Therapie ist ein gesunder Lebensstil.
- COX-Inhibitoren, orale Kontrazeptiva, GC, Calcineurininhibitoren, Angiogenese-Inhibitoren und indirekte Dopamimetika können den BD erhöhen.
- Durch eine frühzeitige Hypertonietherapie lassen sich Langzeitkomplikationen vermeiden.
- Die Antihypertensiva der Klassen A, B, C und D sind wirksam, gut verträglich und preiswert.
- Klasse A umfasst die ACEI und AT₁R-Antagonisten. Sie senken den TPW und beeinflussen vaskuläre *remodelling*-Vorgänge günstig.
- Klasse B umfasst β_1 AR-Antagonisten. Sie senken das HMV und vermindern den TPW über verminderte Reninfreisetzung.

- Klasse C umfasst Calciumkanalblocker aus der Klasse der Dihydropyridine. Sie senken den TPW.
- Klasse D umfasst Thiaziddiuretika. Sie senken vornehmlich den TPW.
- Kaliumkanalöffner, α_1 AR-Antagonisten, α_2 AR-Agonisten und MCRA sind Reserveantihypertensiva.
- Zur Behandlung der hypertensiven Krise eignen sich NO-Donatoren, α_2 AR-Agonisten, kurzwirksame Dihydropyridine und Schleifendiuretika.
- Auch bei Begleiterkrankungen und in besonderen Lebenssituationen wie Schwangerschaft können für jeden Patienten gut geeignete Antihypertensiva gefunden werden.

15.1 Pathophysiologische Grundlagen

Der BD ist das Produkt aus HMV und TPW. Eine **Hypertonie** liegt vor, wenn der BD dauerhaft $\geq 140/90$ mmHg ist. Es wird kontrovers darüber diskutiert, ob niedrigere Grenzwerte für die Definition einer Hypertonie gelten sollten. Es muss geklärt werden, ob durch eine Redefinition der Grenzwerte tatsächlich die Mortalität und Morbidität gesenkt oder ob nur im großen Umfang neue Patientenkollektive generiert und damit die Kosten im Gesundheitssystem erhöht werden. Hypertonie ist die häufigste Volkserkrankung, die sehr gut behandelbar ist. Ziel der Therapie ist es, den BD zu normalisieren und Komplikationen zu verhindern.

Die Hypertonie wird in primäre (essentielle) Formen mit unbekannter Ursache und sekundäre Formen mit bekannter Ursache unterteilt. Der wichtigste Risikofaktor für die Entstehung einer primären Hypertonie, die 90 % aller Krankheitsfälle ausmacht, ist der Diabetes (► Kap. 19). Hier kommt es zu Mikro- und Makroangiopathie, die die Gefäßelastizität beeinträchtigt. Risikofaktoren für die primäre Hypertonie sind Adipositas, LDL-Cholesterinerhöhung (► Kap. 22), Bewegungsmangel, Nikotinkonsum, NaCl-reiche Ernährung, Schwangerschaft so-

wie hohes Lebensalter (Männer >55 Jahre; Frauen >65 Jahre). Unbehandelt führt Hypertonie zu KHK, CHF, ischämischem oder hämorrhagischem Schlaganfall, CKD, Retinopathie, peripherer arterieller Verschlusskrankung und ED (► Kap. 9, 12, 16, 18 und 31).

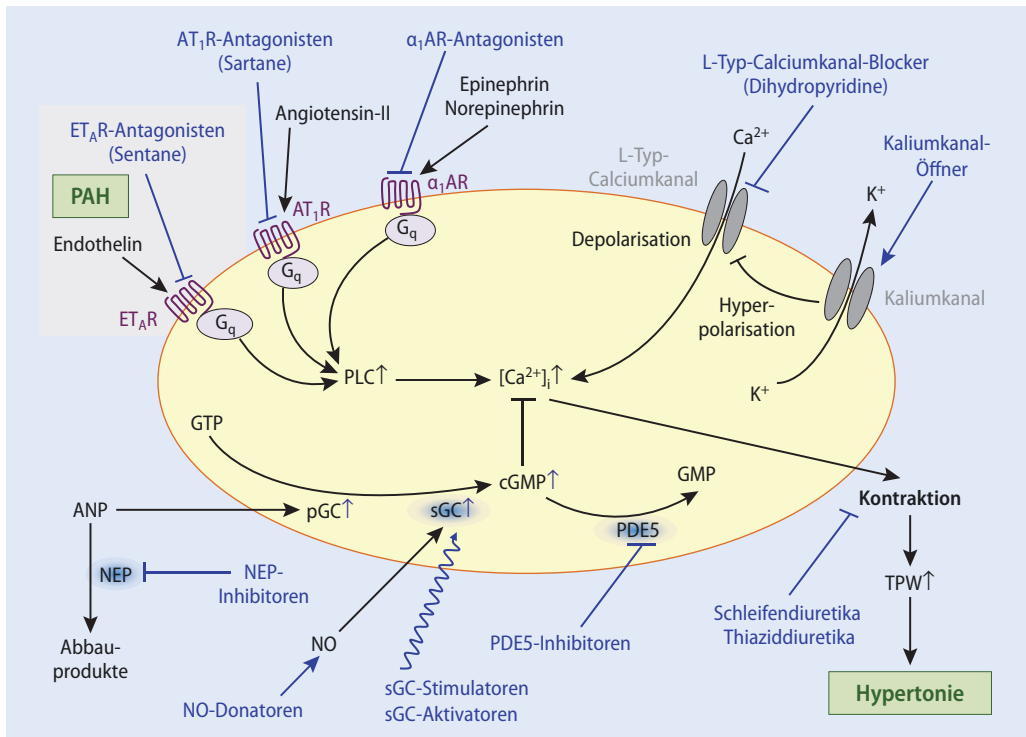
Die Basistherapie der Hypertonie ist eine gesunde Lebensführung. Dazu gehören Gewichtsreduktion, Ausdauersport, Nikotinabstinenz, ausgewogene Ernährung mit viel Gemüse und Früchten sowie wenig NaCl und nur moderater Alkoholkonsum. Arzneistoffe können den BD über eine Senkung von HMV und/oder TPW erniedrigen.

Die selteneren sekundären Hypertonien haben eine definierte Ursache wie Nierenarterienstenose, Glomerulonephritis (► Kap. 11 und 12) und endokrine Erkrankungen wie Hyperaldosteronismus, Cushing-Syndrom oder Phäochromozytom. Auch verschiedene Arznei-

stoffe können Hypertonie auslösen bzw. verschlimmern. Beispiele dafür werden unter ► Abschn. 15.3 diskutiert.

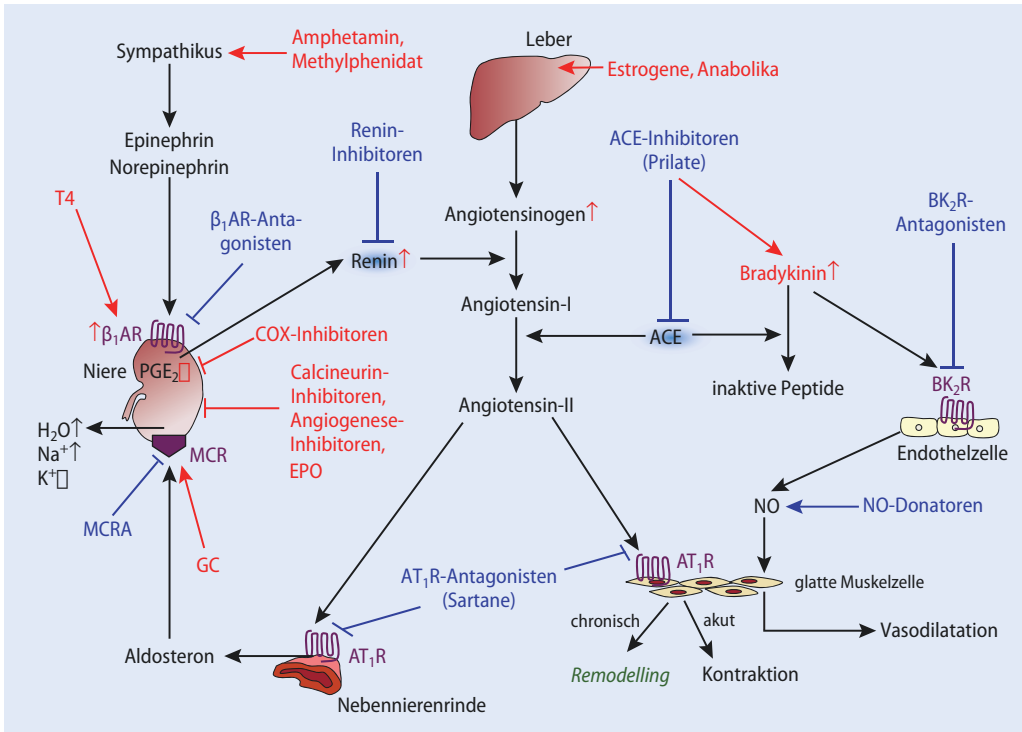
15.2 Glatte Gefäßmuskelzellen als Angriffspunkt für Antihypertensiva

Der wichtigste Angriffsort für Antihypertensiva sind glatte Gefäßmuskelzellen. Dadurch wird der TPW gesenkt. ► Abb. 15.1 zeigt wichtige Mechanismen der Kontraktion und Relaxation glatter Muskelzellen sowie pharmakologische Angriffspunkte. GPCR vermitteln über den G_q -PLC-Weg eine Erhöhung der intrazellulären Calciumkonzentration mit nachfolgender Kontraktion. Der α_1 AR, AT_1 R und ET_A R wirken über diesen Signalweg. Für die Hypertoniebehandlung am wichtigsten ist der AT_1 R.



► Abb. 15.1 Glatte Gefäßmuskelzellen als Angriffspunkt für Antihypertensiva. β_1 AR-Antagonisten werden in ► Kap. 5 besprochen; NEP-Inhibitoren in

► Kap. 16 und Arzneistoffe mit Angriff im NO-cGMP-System in ► Kap. 9



■ Abb. 15.2 Pharmakologische Modulation des Blutdrucks über das RAAS. Siehe auch ► Abb. 16.1

AT₁R-Antagonisten (Sartane) blockieren die Wirkungen von Angiotensin-II am AT₁R. α₁AR-Antagonisten inhibieren die Wirkungen von NE und EPI am α₁AR (► Kap. 5). ET_AR-Antagonisten (Sentane) spielen nur in der PAH-Therapie eine Rolle. Das liegt daran, dass der ET_AR in Pulmonalarterien stark exprimiert wird und daher Wirkungen von ET_AR-Antagonisten auf dieses Gefäßbett groß sind.

Eine Kontraktion glatter Muskelzellen kann auch durch die Aktivierung spannungsabhängiger L-Typ-Calciumkanäle bewirkt werden. Eine Aktivierung dieser Kanäle führt zur Erhöhung der intrazellulären Calciumkonzentration. Dementsprechend bewirken L-Typ-Calciumkanalblocker eine Relaxation glatter Muskelzellen. Eine Aktivierung von Kaliumkanälen führt zur Hyperpolarisation und nachfolgender Relaxation glatter Muskelzellen.

Das NO-cGMP-System wirkt gegenüber dem G_q-PLC-Weg funktionell antagonistisch

und relaxiert die glatte Gefäßmuskulatur (► Kap. 9). Pharmakologische Angriffsmöglichkeiten bestehen auf der Ebene der sGC in Form von NO-Donatoren, sGC-Aktivatoren und sGC-Stimulatoren sowie auf der Ebene der PDE5. Es gibt auch eine partikuläre Guanylylzyklase (pGC), die durch atriales natriuretisches Peptid (ANP) aktiviert wird und cGMP erhöht. Die Inaktivierung von ANP erfolgt über NEP. Durch NEP-Hemmung wird die ANP-Wirkung verlängert. NEP-Inhibitoren (Prototyp **Sacubitril**) werden derzeit vor allem bei CHF (► Kap. 16) eingesetzt.

Auch Diuretika können direkt glatte Muskelzellen beeinflussen. Thiaziddiuretika führen bei Dauertherapie zu Vasodilatation und BD-Senkung, Schleifendiuretika unmittelbar bei i.v.-Gabe. Diese Wirkung wird bei hypertensiver Krise (► Abschn. 15.10) genutzt. Der Wirkmechanismus der Diuretika auf glatte Muskelzellen ist nicht geklärt.

15.3 Pharmakologische Modulation des Blutdrucks über das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System

Das RAAS spielt in der BD-Regulation eine zentrale Rolle und kann an verschiedenen Stellen beeinflusst werden. ■ Abb. 15.2 zeigt das RAAS und pharmakologische Eingriffsmöglichkeiten. In der Leber wird das biologisch inaktive Angiotensinogen synthetisiert; die aus der Niere freigesetzte Protease Renin spaltet es zu dem ebenfalls biologisch inaktiven Angiotensin-I. Die Reninfreisetzung aus dem juxtaglomerulären Apparat wird durch eine Erniedrigung des renalen Perfusionsdruckes und eine β_1 AR-Aktivierung (► Kap. 5) stimuliert.

Durch die ACE-Einwirkung wird Angiotensin-I in das biologisch aktive Angiotensin-II umgewandelt. Angiotensin-II führt über den AT_1 R akut zu Kontraktion glatter Gefäßmuskulzellen (■ Abb. 15.1). Bei einer chronischen Einwirkung aktiviert der AT_1 R die Proliferation von Gefäßmuskulzellen und Fibroblasten, sodass es zu einem hämodynamisch ungünstigen *remodelling* insbesondere in der Niere und im Herzen kommt. *Remodelling* fördert Arteriosklerose und diabetische Nephropathie (► Kap. 12). Angiotensin-II stimuliert darüber hinaus über den AT_1 R in der Nebennierenrinde (Zona glomerulosa) die Freisetzung von Aldosteron. Aldosteron bewirkt über den MCR eine Wasser- und Natriumretention in der Niere, sodass es zu Erhöhung des Intravasalvolumens und zum BD-Anstieg kommt. Die Wirkung von Aldosteron auf die Niere ist jedoch nicht elektrolytneutral, sondern es kommt zu einer verstärkten Kaliumelimination, die zur Hypokaliämie führt.

Durch eine RAAS-Blockade mit ACEI (Prilate) können akute und chronische Wirkungen von Angiotensin-II auf Gefäße und über Aldosteron vermittelte Wirkungen auf die Niere unterbunden werden. Allerdings ist Angiotensin-I nicht das einzige Substrat für ACE. ACE katalysiert auch die Inaktivierung des lokalen Mediators **Bradykinin**, der über den BK_2 R an Endothelzellen eine NO-vermittelte

Vasodilatation auslösen kann (► Kap. 3 und 9). Durch Bradykinin können vor allem lokale Ödeme (Angioödeme) im Gesichts-, Mund- und Larynxbereich ausgelöst werden. Eine weitere Wirkung ist die Auslösung von Reizhusten. Bradykinin-vermittelte UAW unter ACEI lassen sich durch den Einsatz von AT_1 R-Antagonisten weitgehend vermeiden.

Eine Alternative zur Hemmung von ACE bzw. zum AT_1 R-Antagonismus sind Renininhibitoren (Prototyp **Aliskiren**). Allerdings müssen die hohen Therapiekosten und die schlechte Bioverfügbarkeit berücksichtigt werden. Renininhibitoren haben gegenüber ACEI und AT_1 R-Antagonisten in der Hypertonithherapie keinen Vorteil. Die Renininhibitoren sind ein gutes Beispiel dafür, dass ein konzeptionell innovatives pharmakologisches Prinzip nicht unbedingt einen therapeutischen Fortschritt bedeuten muss.

Estrogene können die Angiotensinogenbiosynthese stimulieren und den BD über vermehrte Substratbereitstellung für Renin und ACE erhöhen. Das ist bei Dauereinnahme von oralen Kontrazeptiva als mögliche UAW zu berücksichtigen (► Kap. 24). Auch Anabolika erhöhen den BD (► Kap. 24). Calcineurininhibitoren können den BD über eine RAAS-Stimulation erhöhen (► Kap. 11).

In der Therapie vieler Autoimmunerkrankungen werden GC wie **Prednisolon** in hoher Dosierung eingesetzt (► Kap. 11). GC können über den MCR eine vermehrte Natrium- und Wasserretention auslösen. Der chronische Konsum großer Mengen von Lakritze kann ebenfalls über Hyperaldosteronismus den BD erhöhen – ein Beispiel dafür, wie Essgewohnheiten den BD nachteilig beeinflussen können. Umgekehrt können MCRA wie **Eplerenon** zu erhöhter Wasser- und Natriumausscheidung führen und damit das Intravasalvolumen reduzieren. Diese Wirkung von MCRA wird vor allem in der CHF-Therapie (► Kap. 16) genutzt und derzeit auch für die Hypertonithherapie erprobt. Die wichtigste UAW in der MCRA-Dauertherapie ist Hyperkaliämie (► Kap. 12 und 17).

PGE_2 ist für eine normale Nierenperfusion bedeutsam. Wird seine Synthese durch COX-

Tab. 15.1 Übersicht über ausgewählte Antihypertensiva

Arzneistoff	Wirkmechanismus	Wichtige Wirkungen	Wichtige Indikationen	Wichtige UAW	Weitere Zusammenhänge in Kapitel
Amlodipin	Klasse C, langwirksamer Calciumkanalblocker aus der Klasse der Dihydropyridine	TPW ↓	Dauertherapie der Hypertonie	Gut verträglich, nur geringe orthostatische Hypotonie und Knöchelödeme, Begünstigung von GERD, Gingivahyperplasie	2, 13
Candesartan	Klasse A, AT ₁ -R-Antagonist	Siehe Ramipril	Dauertherapie der Hypertonie; aber bei Schwangerschaft und doppelseitiger Nierenarterienstenose kontraindiziert; Alternative bei ACEI-Unverträglichkeit (Reizhusten, Angioödem), CHF, Diabetes	Hyperkaliämie, kein Angioödem, kein Reizhusten	12, 16, 17, 19
Clonidin	α ₂ AR-Agonist	Zentraler Sympathikotonus ↓ (HMV ↓)	Hypertensive Krise, Analgesie (postoperativ, Tumorerkrankungen), Heroinentzug	Sedation	5, 10
Doxazosin	α ₁ AR-Antagonist	TPW ↓	Reservearzneistoff für Dauertherapie der Hypertonie, BPH	Orthostatische Hypotonie, Reflextachykardie	5
Eplerenon	MCRA	HMV ↓, kardiales remodeling ↓	Reservearzneistoff für Dauertherapie der Hypertonie, CHF, hepatogene Ödeme	Hyperkaliämie (insbesondere bei Kombination mit Klasse A; nur bei CHF)	12, 16
Furosemid	Schleifendiuretikum	TPW ↓	Therapie der hypertensiven Krise und Dauertherapie der Hypertonie bei CKD und CHF; nephrogene Ödeme	Hypokaliämie, Dehydratation, Thrombose	12, 16, 17, 19, 20

Hydrochlorothiazid	Klasse D, Thiazid- diuretikum	TPW ↓	Dauertherapie der Hypertonie, nephrogene Ödeme	Hypokaliämie, Dehydratation, Thrombose	12, 16, 17, 19, 20
Metoprolol	Klasse B, β_1 -AR-Antagonist	HMV und TPW ↓ (über verminderte Reninfreisetzung)	Dauertherapie der Hypertonie, KHK (Dauertherapie), Tachykardie, CHF	Sexuelle Dysfunktion, Sedation, Asthmaanfälle, Hypoglykämie, Herzinsuffizienz, Bradykardie	1, 5, 9, 14, 16, 17, 19
Minoxidil	Kaliumkanalöffner	TPW ↓	Reservearzneistoff für Dauertherapie der Hypertonie (nur in Kombination mit anderen Antihypertensiva), lokal bei Alopezie	Massive orthostatische Hypotonie und Reflextachykardie (Gabe nur in Kombination mit β_1 -AR-Antagonist), Hypertrichose	
Nifedipin	Klasse C, kurzwirksamer Calciumkanalblocker aus der Klasse der Dihydropyridine	TPW ↓	Hypertensive Krise	Orthostatische Hypotonie, Reflextachykardie, Kopfschmerzen, prätibiale Ödeme, Begünstigung von GERD, Gingivahyperplasie	2, 13
Ramipril	Klasse A; ACEI	TPW, kardiovaskuläres <i>remodelling</i> ↓, Nephroprotektion	Dauertherapie der Hypertonie; aber bei Schwangerschaft, doppelseitiger Nierenarterienstenose und Angioödem kontraindiziert; CHF, Diabetes	Reizhusten, Angioödem, Hypokaliämie	3, 12, 16, 17, 19
GTP und NNP zur Behandlung der hypertensiven Krise werden in ► Kap. 9 besprochen.					

Inhibitoren blockiert, verringert sich die Nierenperfusion und die Reninfreisetzung wird stimuliert (► Kap. 12). Insbesondere bei einer chronischen COX-Inhibitorgabe kann es daher zum BD-Anstieg kommen.

- **Aufgrund des BD-Anstiegs bei chronischer COX-Inhibitorgabe soll eine Dauerbehandlung von Schmerzen mit dieser Arzneistoffgruppe vermieden werden (► Kap. 10).**

Hyperthyreose oder eine missbräuchliche Gabe von T4 zur Gewichtsreduktion kann über eine vermehrte β_1 AR-Expression in Niere und Herz den BD erhöhen (► Kap. 21). Missbräuchlich eingenommene indirekte Sympathomimetika (► Kap. 5) und das in der ADHS-Therapie eingesetzte **Methylphenidat** (► Kap. 8) steigern über eine vermehrte NE-Freisetzung den BD. EPO-Proteine können über eine Hypervolämie den BD erhöhen (► Kap. 12). Schließlich können die Angiogenese hemmende *targeted therapeutics* zur Tumorbehandlung den BD erhöhen (► Kap. 32). Daher ist es vor Beginn einer antihypertensiven Therapie erforderlich herauszufinden, ob der Patient Arzneistoffe einnimmt oder Ernährungsgewohnheiten hat, die den BD steigern könnten.

15.4 Arzneistoffe der Klasse A

Zur Klasse A gehören die ACEI und die AT_1 R-Antagonisten. Ein prototypischer ACEI ist **Ramipril**. Es ist preiswert, gut wirksam (TPW-Senkung), hat keine ZNS-Wirkungen und wirkt durch Hemmung von *remodelling*-Vorgängen kardio- und nephroprotektiv. Arzneistoffe der Klasse A haben keine UAW am ZNS, induzieren keine sexuelle Dysfunktion und besitzen kaum Potential für orthostatische Hypotonie.

Die wichtigste UAW der ACEI ist Hyperkaliämie. Daher sollten regelmäßig Plasmakaliumkontrollen durchgeführt werden. Hyperkaliämie kann zu bradykarden Herzrhythmusstörungen führen, weshalb auch regelmäßige EKG-Kontrollen angezeigt sind (► Kap. 17).

- **Eine übermäßige Zufuhr von kaliumreichen Nahrungsmitteln wie Bananen, Trockenobst und Nüssen sollte vermieden werden.**

Alternativ empfiehlt sich, insbesondere bei unzureichender BD-Senkung mit Klasse-A-Arzneistoffen, die Kombination mit Thiazid- und/oder Schleifendiuretika. Eine CKD stellt keine Kontraindikation für eine ACEI-Therapie dar, weil der nephroprotektive Effekt das Hyperkaliämierisiko aufwiegt (► Kap. 12 und 19). Weitere wichtige UAW von ACEI sind Folge der Hemmung des Bradykininabbaus. Der daraus resultierende Reizhusten ist jedoch meist nicht dauerhaft. Bekommt ein Patient unter der Therapie mit ACEI Angioödem im Gesichts-, Mund- und Larynxbereich, muss der Arzneistoff sofort abgesetzt werden (► Kap. 3). Patienten, bei denen ein hereditäres Angioödem bekannt ist oder die eine Insektenstichallergie haben, dürfen keine ACEI einnehmen. Bei doppelseitiger Nierenarterienstenose sind ACEI kontraindiziert, weil das RAAS eine minimale Nierenperfusion aufrechterhält und diese durch ACEI unterbrochen wird, sodass es zu akutem Nierenversagen kommen kann. Daher muss vor dem Beginn einer ACEI-Therapie eine Ultraschalluntersuchung der Nieren durchgeführt werden.

Das RAAS ist für eine normale Nierenentwicklung essentiell.

- **ACEI sind teratogen und können beim Embryo und Fetus zu Nierenfehlbildungen führen. Daher sind ACEI in der Schwangerschaft kontraindiziert, aber leider kommt es wegen der weiten Anwendung dieser Arzneistoffgruppe noch immer zu teratogenen Wirkungen.**

Prinzipiell besitzen AT_1 R-Antagonisten und ACEI ein ähnliches Wirkprofil, vergleichbare Wirksamkeit und ähnliche UAW. **Candesartan** ist der Prototyp eines AT_1 R-Antagonisten. Durch die Verfügbarkeit von Generika ist die Therapie mit AT_1 R-Antagonisten im Vergleich zu früheren Jahren preiswerter geworden.

- **Der entscheidende Unterschied zwischen ACEI und AT₁R-Antagonisten ist, dass letztere nicht mit dem Bradykininabbau interferieren. Sie lösen keinen Reizhusten und nur selten Angioödem aus.**

Daher eignen sich AT₁R-Antagonisten gut zur Behandlung der Hypertonie bei Patienten mit ACEI-Unverträglichkeit (► Kap. 3).

15.5 Arzneistoffe der Klasse B

β_1 AR-Antagonisten werden seit vielen Jahren mit Erfolg in der Hypertonietherapie eingesetzt. Sie senken das HMV (negativ inotrope Wirkung am Herzen) und den TPW durch Reninfreisetzungshemmung in der Niere (► Kap. 5). β_1 AR-Antagonisten sind preiswert und als Generika verfügbar; **Metoprolol** ist Prototyp dieser Arzneistoffklasse.

Um UAW zu vermeiden, sollten β_1 AR-Antagonisten einschleichend dosiert werden. Prinzipiell besteht das Risiko der Verschlechterung eines Asthmas und einer COPD durch Blockade der bronchodilatierenden β_2 AR-Wirkung (► Kap. 1 und 14). Zur Kontrolle sollten Messungen des Atemwegswiderstandes durchgeführt werden. Bei Diabetikern, die mit Insulin oder Sulfonylharnstoffen behandelt werden (► Kap. 19), besteht das Risiko einer Hypoglykämie durch Antagonismus am hepatischen β_2 AR, der eine kompensatorische Glucosefreisetzung vermittelt (► Kap. 5). Deshalb sind regelmäßige Messungen der Blutglucosekonzentration indiziert. Weder COPD noch Diabetes stellen Kontraindikationen für eine β_1 AR-Antagonisttherapie dar. β_1 AR-Antagonisten können bei schneller Dosiserhöhung eine CHF verschlechtern. Patienten müssen daher auch regelmäßig auf CHF-Symptome untersucht werden. Durch regelmäßige EKG-Kontrollen ist zu überprüfen, dass es nicht zu Bradykardie und/oder AV-Block kommt (► Kap. 17). Durch Antagonismus am vasodilatatorisch wirkenden β_2 AR der Haut kann es zum Raynaud-Syndrom kommen. β_1 AR-Antagonisten können ED verstärken

(► Kap. 9), die Libido reduzieren und Müdigkeit induzieren.

15.6 Arzneistoffe der Klasse C

Calciumkanalblocker sind ebenfalls eine Standardarzneistoffgruppe zur Hypertoniebehandlung. Sie senken den TPW. Heutzutage werden vor allem Calciumkanalblocker aus der Klasse der Dihydropyridine in der Hypertonietherapie eingesetzt. Diese Arzneistoffgruppe hemmt in therapeutischer Dosierung L-Typ-Calciumkanäle in den glatten Gefäßmuskeln, nicht jedoch am Herzen. Durch die Gefäßselektivität kommt es unter Therapie mit Dihydropyridinen zu keiner direkten Interferenz mit der Herzfunktion. Das prototypische Dihydropyridin ist **Nifedipin**. Es besitzt einen raschen Wirkeintritt und eine nur kurze Wirkdauer (► Kap. 2). Dies ist jedoch für eine Dauertherapie sehr ungünstig, weil es zu großen BD-Schwankungen kommt, die für den Patienten sehr unangenehm sein können. Außerdem sind orthostatische Hypotonie und Reflextachykardie (eventuell sogar mit Angina-pectoris-Anfällen) typisch bei Nifedipin. Ebenso kommt es zu Kopfschmerzen und prätibialen Ödemen als Folge der Vasodilatation. Daher wird Nifedipin heutzutage vor allem in der der Akuttherapie der hypertensiven Krise eingesetzt. Bei Retardpräparaten von Nifedipin sind orthostatische Hypotonie und Reflextachykardie weniger ausgeprägt.

Im Vordergrund der Dauertherapie der Hypertonie mit Calciumkanalblocker stehen langwirksame Dihydropyridine; **Amlodipin** ist Prototyp dieser Gruppe. Diese Arzneistoffe haben einen langsameren Wirkungseintritt und eine längere Wirkdauer als Nifedipin. Daraus resultiert eine bessere Verträglichkeit. Die Verfügbarkeit von Generika ermöglicht die preiswerte Dauertherapie großer Patientenkollektive. Langwirksame Dihydropyridine zeigen in einer therapeutischen Dosierung keine direkte Wirkung auf das Herz. Dihydropyridine können als Folge der Relaxation glatter Muskel-

zellen können Dihydropyridine im GI-Trakt die Symptome von GERD verstärken (► Kap. 13).

Im Gegensatz zu den Dihydropyridinen besitzen die Calciumkanalblocker aus der Klasse der Benzothiazepine (Prototyp **Diltiazem**) sowie der Phenylalkylamine (Prototyp **Verapamil**) auch eine hemmende Wirkung auf kardiale L-Typ-Calciumkanäle. Über diesen Wirkmechanismus kann es zu einer ausgeprägten Bradykardie bis hin zum AV-Block und zur Herzinsuffizienz (negativ inotrope Wirkung) kommen. Daher sollte der Einsatz von Benzothiazepinen und Phenylalkylaminen in der Allgemeinmedizin vermieden werden. Diese Arzneistoffgruppen gehören in die Hand des Kardiologen (► Kap. 17).

15.7 Arzneistoffe der Klasse D

Zur Klasse D gehören die Thiaziddiuretika. Sie sind wirksam, sicher und preiswert und zeichnen sich dadurch aus, dass sie keine UAW am ZNS haben und keine orthostatische Hypotonie induzieren. Thiaziddiuretika erniedrigen den BD vor allem über eine TPW-Senkung (■ Abb. 15.1), weit weniger durch den diuretischen Effekt, der zu einer Verminderung des Intravasalvolumens und damit des HMV führt. **Hydrochlorothiazid** ist der Prototyp eines Klasse-D-Arzneistoffs.

Die wichtigste UAW der Thiaziddiuretika ist die Hypokaliämie (► Kap. 12). Sie kann zu Tachyarrhythmien führen (► Kap. 17). Daher muss unter Thiaziddiuretikatherapie die Plasmakaliumkonzentration regelmäßig überprüft werden. Ebenso sind EKG-Kontrollen angezeigt. Eine Hypokaliämie kann dadurch vermieden werden, dass kaliumreiche Nahrungsmittel konsumiert werden. Alternativ dazu können kaliumsparende Diuretika wie Triamteren oder MCRA gegeben werden, bei denen die kaliumsparende Wirkung gegenüber einer sehr schwachen diuretischen Wirkung im Vordergrund steht.

➤ **In der Praxis bietet sich die Kombination von Thiaziddiuretika mit Arzneistoffen der Klasse A an. Dadurch kommt es zu einer verstärkten BD-Senkung bei Neutralisierung der gegensätzlichen Effekte der beiden Arzneistoffgruppen auf den Kaliumhaushalt.**

Um Exsikkose und Thrombosen zu vermeiden, sollten mit Thiaziddiuretika behandelte Patienten ausreichend trinken. Weitere UAW der Thiaziddiuretika sind Erhöhungen der Plasma-glucose-, Harnsäure- und LDL-Konzentrationen (► Kap. 12, 19, 22 und 23). Sie sind jedoch klinisch meist irrelevant. Schleifendiuretika gehören ebenfalls in die Klasse D. Sie werden vor allem bei Vorliegen von CKD (► Kap. 12), CHF (► Kap. 16) sowie bei hypertensiver Krise (► Abschn. 15.10) eingesetzt.

15.8 Reserveantihypertensiva

Prinzipiell ist es möglich, mit den Arzneistoffklassen A-D fast alle Hypertoniker gut zu behandeln. Nur selten werden Reserveantihypertensiva benötigt, die zu den Klassen A, B, C und D hinzugefügt werden. Infrage kommen z. B. Kaliumkanalöffner mit **Minoxidil** als Prototyp. Es reduziert den TPW rasch und besitzt ein hohes Risiko für orthostatische Hypotonie und Reflextachykardie. Dementsprechend eignet sich Minoxidil nicht für die Monotherapie, sondern ausschließlich in Kombination mit β_1 AR-Antagonisten, die Reflextachykardien auffangen. Eine Arzneistoff-spezifische UAW von Minoxidil ist die Hypertrichose. Seine Haarwuchs-stimulierende Wirkung wird für eine Lokaltherapie der Alopezie genutzt. Bei zu häufiger oder zu großflächiger Anwendung kann Minoxidil zu einer orthostatischen Hypotonie führen. Mit α_1 AR-Antagonisten wie **Doxazosin** lässt sich ebenfalls der TPW senken. Typische UAW sind orthostatische Hypotonie und Reflextachykardie.

Der MCRA **Eplerenon** wird bislang vor allem allein oder in Kombination mit Arzneistoffen der Klasse A in der CHF-Therapie ein-

gesetzt. Hier hat er günstige Wirkungen auf kardiales *remodelling*. Derzeit wird überprüft, ob Eplerenon auch einen Stellenwert in der Hypertonithherapie besitzt. Die wichtigste UAW von Eplerenon ist Hyperkaliämie, insbesondere in Kombination mit Klasse A.

α_2 AR-Agonisten wie **Clonidin** senken über die Reduktion des zentralen Sympathikotonus ebenfalls effektiv den BD (► Kap. 5), aber Sedation und sexuelle Dysfunktion sind bei Daueranwendung ungünstig.

15.9 Praktische Therapie der Hypertonie

Die Therapie der Hypertonie erfolgt meist lebenslang. Antihypertensiva sollten wirksam, einfach einzunehmen, preiswert und UAW-arm sein. Auch sollten sie nur ein geringes Potential für Arzneistoffinteraktionen besitzen, da viele Hypertoniker multimorbide sind und mit zahlreichen Arzneistoffen behandelt werden. Antihypertensiva der Klassen A-D erfüllen im Großen und Ganzen obige Kriterien. Wichtig für den Therapieerfolg ist die regelmäßige Einnahme der Arzneistoffe. Die Compliance wird durch auffällige Tablettenfarbe, einmal tägliche Gabe, Dosierhilfen und regelmäßige BD-Messungen unterstützt. Die BD-Messung ist für den Therapieerfolg von großer Bedeutung, da die Patienten gerade in den Frühstadien der Erkrankung häufig noch keine Beschwerden und Organkomplikationen haben. Daher ist die Aufklärung über die positiven Folgen einer Hypertoniebehandlung sowie über negative Folgen einer unzureichenden Therapie für den Erfolg entscheidend.

Zunächst wird eine Monotherapie mit einem Arzneistoff der Klassen A, B, C oder D begonnen. Die Auswahl der Klassen richtet sich nach etwaigen Begleiterkrankungen des Patienten. Bleibt die Initialtherapie unbefriedigend, kommen Dosiserhöhung bzw. Umsetzen auf eine andere Arzneistoffklasse infrage. Dies ist auch bei nicht tolerablen UAW erforderlich. Wenn eine Monotherapie nicht ausreichend ist,

wird mit einer Zweierkombination behandelt. Prinzipiell können die Klassen A-D frei miteinander kombiniert werden. Besonders geeignet ist eine Kombination der Klassen A + D, weil sich dadurch Störungen im Kaliumhaushalt vermeiden lassen. Auch eine Kombination der Klassen A + C ist gut geeignet. Vermieden werden muss die Kombination von ACEI mit AT_1 R-Antagonisten, da schwere Hyperkaliämien auftreten können (► Kap. 12, 15 und 17). Mit einer Monotherapie und einer Zweierkombination können 90 % aller Patienten gut eingestellt werden. Die Therapie der unkomplizierten Hypertonie kann in jeder Hausarztpraxis durchgeführt werden. Mit einer Dreier- und Viererkombination der Klassen A-D können weitere 9 % aller Patienten gut eingestellt werden. Lediglich 1 % der Patienten benötigt ein Reserveantihypertensivum. Grundsätzlich sollte die Hypertonithherapie einschleichend und unter BD-Kontrolle erfolgen. Das Umstellen einer Therapie sollte wegen des Risikos hypertensiver Krisen nicht abrupt erfolgen, sondern überlappend.

Bei einem Hypertoniker mit Asthma oder COPD eignen sich zu Beginn der Therapie zunächst die Klassen D oder C, weil keine bronchokonstriktorischen Effekte zu erwarten sind. Hustet der Patient viel, z. B. als Folge von Infekten oder Tabakrauchen, sollten ACEI vermieden werden und stattdessen AT_1 R-Antagonisten in Betracht gezogen werden. Die Klasse B kann prinzipiell bei Asthma und COPD eingesetzt werden. Zur Vermeidung von Asthmaanfällen sollte eine Therapie mit der Klasse B jedoch einschleichend und unter Kontrolle des Atemwegswiderstandes erfolgen.

Grundsätzlich sollten beim Diabetiker Arzneistoffe der Klasse A eingesetzt werden, da sie einen nephroprotektiven Effekt besitzen und *remodelling* von Gefäßen günstig beeinflussen (► Kap. 19). Zur Vermeidung von Hyperkaliämien sollte ein Arzneistoff der Klasse D bzw. bei eingeschränkter Nierenfunktion ein Schleifendiuretikum (► Kap. 12) hinzugefügt werden. Arzneistoffe der Klasse B müssen einschleichend und vorsichtig dosiert werden, um Hypoglykämien zu verhindern.

Bei CHF sollten ebenfalls wegen der günstigen Effekte auf kardiales *remodelling* Arzneistoffe der Klasse A gegeben werden, wiederum in Kombination mit solchen der Klasse D. Bei CHF ist die zusätzliche Gabe eines MCRA zu erwägen, da er zusätzlich zu Arzneistoffen der Klasse A kardiales *remodelling* positiv beeinflusst (► Kap. 16). Allerdings erhöht sich dadurch das Risiko klinisch relevanter Hyperkaliämien, sodass die zusätzliche Gabe von Schleifendiuretika erforderlich werden kann. Grundsätzlich sind auch Arzneistoffe der Klasse B bei CHF indiziert, die aber wegen der Gefahr der Verschlechterung der Herzfunktion nur vorsichtig dosiert werden sollten.

Liegt ein höhergradiger AV-Block vor, sind Dihydropyridine angezeigt. Phenylalkylamine sowie Benzothiazepine sind wegen der negativ dromotropen Wirkung und der damit verbundenen Gefahr der Verschlechterung des AV-Blocks kontraindiziert (► Kap. 17). Ebenso können Arzneistoffe der Klasse D eingesetzt werden, ggf. in Kombination mit solchen der Klasse A. Klasse A allein ist jedoch wegen der Hyperkaliämiegefahr und erhöhten Bradykardierisikos kontraindiziert, Klasse B wegen ihres negativ dromotropen Effektes.

In der Schwangerschaft liegt eine Sonder-situation vor, da wegen des teratogenen Potentials Arzneistoffe der Klasse A und C kontraindiziert sind. Die Anwendung des α_2 AR-Agonisten **α -Methyldopa** in der Schwangerschaft gilt als sicher. Eine Schwangerschaftshypertonie muss in jedem Falle behandelt werden, da sich sonst eine Gestose oder hypertensive Krise entwickeln kann. Metoprolol ist eine Alternative zu α -Methyldopa.

15.10 Therapie der hypertensiven Krise

Eine hypertensive Krise liegt vor, wenn der diastolische BD > 120 mmHg beträgt. Ursachen für hypertensive Krisen können eine unzureichend behandelte Hypertonie, abruptes Absetzen von Antihypertensiva, nicht überlappendes Umstellen einer antihypertensiven Therapie,

Glomerulonephritis oder eine nicht ausreichend behandelte Schwangerschaftshypertonie sein. Symptome sind rasende, pulsierende Kopfschmerzen, Sehstörungen, Krampfanfälle, Nasen- und Konjunktivablutungen, Übelkeit und Erbrechen (► Kap. 13). Ohne Behandlung kann die hypertensive Krise zu intrakraniellen Blutungen, diffuser Hochdruckenzephalopathie, MI, Herzversagen (► Kap. 16) und Aortendissektion führen. Um den intrakraniellen Druck zu senken, sollte der Patient sitzen und nicht flach liegen.

Die Therapie der hypertensiven Krise besteht darin, den BD rasch und effizient zu senken und parallel eine Dauerbehandlung zu beginnen. Für die Notfalltherapie der hypertensiven Krise eignet sich **GTN** (► Kap. 9). Es kann sublingual als Zerbeißkapsel oder bukkal als Spray (insbesondere bei Bewusstlosigkeit) appliziert werden und senkt den BD rasch durch TPW-Reduktion. UAW ergeben sich aus der Vasodilatation und umfassen eine orthostatische Hypotonie mit reflektorischer Tachykardie, Kopfschmerzen sowie *flush*. Für die Dauertherapie eignet sich GTN wegen der Desensibilisierung nicht. Als Alternative zu GTN kommen **Nifedipin**-Zerbeißkapseln infrage. Nifedipin führt über Blockade von L-Typ-Calciumkanälen zu TPW-Senkung. Bei i.v.-Gabe reduziert das Schleifendiuretikum Furosemid ebenfalls rasch den TPW und kann daher bei hypertensiver Krise eingesetzt werden. Eine andere Alternative ist **Clonidin**, das über α_2 AR-Agonismus den Sympathikotonus und damit das HMV senkt (► Kap. 5).

Sollten die vorgenannten Arzneistoffe keine ausreichende Wirkung zeigen, kann der BD mit **NNP** auf jede gewünschte Höhe gesenkt werden (► Kap. 9). NNP muss frisch gelöst werden und wegen seiner Lichtempfindlichkeit aus braun gefärbten Infusionsbehältern i.v. infundiert werden. Unter NNP-Gabe muss der BD permanent kontrolliert werden, weil es bei Überdosierung zu einem lebensbedrohlichen BD-Abfall bis hin zum Tod kommen kann. Die NNP-Applikation ist ebenfalls keine Dauerlösung für eine hypertensive Krise, weil aus NNP Zyanid freigesetzt wird, sodass es zu einer Zyanidinto-

xikation mit Störung der Zellatmung kommen kann (► Kap. 4). Daher ist es wichtig, unmittelbar nach Beginn der Notfalltherapie mit einer wirksamen Dauerbehandlung der Hypertonie zu beginnen und die Ursachen der hypertensiven Krise zu analysieren.

Fallbeispiel

Ein 65-jähriger Patient mit seit vielen Jahren bekannter Hypertonie und schlecht eingestelltem Typ-2-Diabetes setzt wegen Libidoproblemen ohne ärztliche Konsultation seine BD-Tabletten ab. Plötzlich bekommt der Patient Kopfschmerzen, Nasen- und Konjunktivablutungen. Der Patient wird in die Notaufnahme eingeliefert. Sie messen einen BD von 250/140 mm Hg, diagnostizieren eine hypertensive Krise und geben dem Patienten zwei Hübe eines GTN-Bukkalsprays, aber der BD wird nicht gesenkt. Auch eine Zerbeißkapsel mit dem Arzneistoff Nifedipin bleibt ohne BD-senkende Wirkung.

Übungsfragen (zum Fallbeispiel)

1. Mit welcher Pharmakotherapie können Sie den offenbar therapieresistenten BD wahrscheinlich doch senken?
2. Wie gehen Sie weiter vor, sobald der BD zunächst stabilisiert ist?

Lösungen ► Kap. 38



Arzneistoffe zur Behandlung der Herzinsuffizienz und koronaren Herzerkrankung

- 16.1 Pathophysiologie der Herzinsuffizienz – 208
- 16.2 Wichtige klinische Studien zur Pharmakotherapie der Herzinsuffizienz – 212
- 16.3 Pharmakotherapie der Herzinsuffizienz – 213
- 16.4 Pathophysiologie der koronaren Herzerkrankung und pharmakotherapeutische Konzepte – 215

Bei einer CHF (chronischen Herzinsuffizienz) liegt ein Unvermögen des Herzens vor, ein dem metabolischen Bedarf entsprechendes Blutvolumen zu pumpen. Sympathikus- und RAAS-Aktivierung stellen nur kurzfristig eine sinnvolle Anpassung dar. Langfristig kommt es zum *remodelling* der Gefäße, der Niere und des Herzens und einer CHF-Verschlechterung. Basierend auf der Pathophysiologie und klinischen Studien stellen β_1 AR-Antagonisten, ACEI, AT₁R-Antagonisten und MCRA die wichtigsten Arzneistoffgruppen zur CHF-Behandlung dar. Thiazid- und Schleifendiuretika unterstützen die Therapie und reduzieren das Risiko von Hyperkaliämie in Kombination mit RAAS-Inhibitoren. HCN-Kanalblockade und NEP-Hemmung stellen neue Therapieprinzipien dar. Bei KHK senken β_1 AR-Antagonisten, HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren sowie TAI die Mortalität. Die Risikofaktoren Hypertonie, Diabetes und Tabakkonsum müssen behandelt werden. Die MI-Therapie erfolgt nach dem MONA-Schema (**M**orphin, **O**₂, **N**itroglyzerin, **A**SS) sowie Rekanalisation von Koronararterien mittels Stentinsertion oder Fibrinolyse mit Plasminogenaktivatoren. Eine schwer behandelbare MI-Komplikation sind VT; hier kommt am ehesten das Klasse-I-IV-Antiarrhythmikum Amiodaron zum Einsatz.

Merksätze

- Bei einer CHF wirken β_1 AR-Antagonisten, ACEI, AT₁R-Antagonisten und MCRA lebensverlängernd.
- COX-Inhibitoren, GC, Lithium, positiv-inotrope Arzneistoffe, Verapamil und Diltiazem können eine CHF verschlechtern.
- Die Kombination von RAAS-Inhibitoren mit Diuretika vermindert das Hyperkaliämierisiko.
- Risikofaktoren für die KHK-Entstehung (Hypertonie, Diabetes, Hypercholesterinämie, Nikotinsucht) müssen konsequent behandelt werden.
- Bei der KHK wirken β_1 AR-Antagonisten, HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren und TAI lebensverlängernd.

- Gefährliche KHK-Komplikationen sind VT, die mit Amiodaron behandelt werden können.

16.1 Pathophysiologie der Herzinsuffizienz

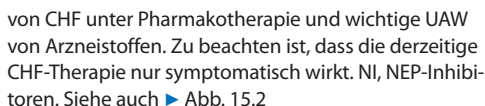
CHF führt dazu, dass sich das Herz bei normalem Füllungsdruck aufgrund eines Myokardschadens nicht ausreichend kontrahieren kann, um den Organismus mit O₂ und Nährstoffen zu versorgen (systolisches Versagen). Es kommt zu einer Reduktion der Ejektionsfraktion des linken Ventrikels. Mehr als 10% der Bevölkerung, die älter als 70 Jahre ist, leidet unter einer CHF. Die CHF wird entsprechend der *New York Heart Association* (NYHA) in vier **Stadien** unterteilt. Bei NYHA-I liegt keine klinische Funktionseinschränkung vor, bei NYHA-II ist Dyspnoe bei mäßiger Belastung Leitsymptom, bei NYHA-III Dyspnoe bei bereits leichter Belastung und bei NYHA-IV Ruhedyspnoe.

■ Abb. 16.1 gibt einen Überblick über die CHF-Pathophysiologie, pharmakologische Angriffspunkte sowie Arzneistoffe, die CHF verschlechtern können. CHF kann Folge einer KHK (► Abschn. 16.2), Hypertonie (► Kap. 15), Kardiomyopathie, Myokarditis oder eines Klappenfehlers sein. Auch eine Anämie und Hyperthyreose bzw. Hypothyreose (► Kap. 21) können zu dieser Erkrankung führen. Internistische Grunderkrankungen, die eine CHF verursachen, müssen behandelt und Klappenfehler chirurgisch korrigiert werden.

Die CHF löst einen Teufelskreis von Fehlanpassungen aus. Pharmakotherapeutische Konzepte zielen darauf ab, diesen Teufelskreis zu durchbrechen.

➤ **Eine optimale CHF-Pharmakotherapie ist deshalb so wichtig, weil eine Herztransplantation wegen Organmangels nur für wenige Patienten infrage kommt.**

■ Tab. 16.1 fasst Eigenschaften ausgewählter in der CHF-Therapie eingesetzter Arzneistoffe zusammen.



Tab. 16.1 Übersicht über ausgewählte Arzneistoffe zur Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz					
Arzneistoff	Wirkmechanismus	Wichtige Wirkungen	Wichtige Indikationen	Wichtige UAW	Weitere Zusammenhänge in Kapitel
Candesartan	AT ₁ -R-Antagonist (Klasse A)	Hemmung der Wirkungen von Angiotensin-II auf <i>remodelling</i> von Gefäßen, Niere und Herz. BD-senkende Wirkung	CHF-NYHA-I-IV, Zustand nach MI, Hypertonie, Diabetes (Verhinderung diabetischer Nephropathie)	Hyperkaliämie, besonders bei Nierenversagen und in Kombination mit MCRA; daher wenn möglich Kombination mit Thiazid- und/oder Schleifen-diuretika. Kein Risiko für Angioödem und Reizhusten	12, 15, 17
Enalapril	ACEI (Klasse A)	Siehe Candesartan	Siehe Candesartan	Wie Candesartan, aber Risiko für Angioödem und Reizhusten. Im Falle dieser UAW Umsetzen auf AT ₁ -R-Antagonisten	3, 13, 15, 17
Eplerenon	Klasse MCRA	Siehe Spironolacton	Wie Spironolacton, aber deutlich teurere Therapie. Daher vor allem Reservetherapie bei Spironolacton-UAW	Wie Spironolacton, aber keine Gynäkomastie durch fehlenden Androgenrezeptorantagonismus	12, 15, 17
Furosemid	Schleifendiuretikum (Klasse D); Hemmung des Na ⁺ -K ⁺ -2Cl ⁻ -Kotransporters in der Henle-Schleife	Starke renale Ausscheidung von Wasser, Natrium, Kalium und Chlorid	CHF-NYHA-II bei Ödemen; NYHA III-IV, häufig in Kombination mit Thiaziddiuretika zur Wirkungsverstärkung; Verhinderung von Hyperkaliämien durch die Klassen A, MCRA und insbesondere A + MCRA	Hypokaliämie, Hypocalcämie, Harnsäureretention, Hörschäden, Exsikkose; Hypokaliämie kein Problem bei Kombination mit den Klassen A, MCRA und A + MCRA	12, 15, 17, 23
Hydrochlorothiazid	Thiaziddiuretikum (Klasse D); Hemmung des Na ⁺ -Cl ⁻ -Kotransporters im frühdistalen Tubulus	Moderate renale Ausscheidung von Wasser sowie Natrium, Kalium und Chlorid	CHF-NYHA-I bei Hypertonie; NYHA-II bei Hypertonie und Ödemen; NYHA-III-IV, häufig in Kombination mit Schleifen-diuretika; Verhinderung von Hyperkaliämien durch die Klassen A, MCRA und A + MCRA	Hypokaliämie, Hypercalcämie, Harnsäureretention, Hörschäden, Exsikkose; Hypokaliämie kein Problem bei Kombination mit den Klassen A, MCRA und A + MCRA	2, 12, 15, 17

Ivabradin	HCN4-Kanal-Blocker (Klasse I)	Blockade des Natriumeinstroms im Sinusknoten und damit der spontanen Depolarisation, führt zur Reduktion einer Tachykardie	CHF bei Sinusrhythmus $\geq 70/\text{min}$ und unzureichender Wirkung der Therapie mit den Klassen A + B + D + MCRA; Dauertherapie der KHK bei Kontraindikationen oder Unverträglichkeit von Gruppe B	Phosphene, schwere Bradykardie	17
Metoprolol	β_1 -AR-Antagonist (Klasse B)	Negativ chronotrope, dromotrope und inotrope Wirkung; Hemmung der schädlichen Wirkung einer Daueraktivierung des Sympathikus auf das Herz	CHF-NYHA-II-IV (langsame Dosissteigerung, um akute Herzinsuffizienz zu vermeiden). NYHA-I bei Hypertonie und Zustand nach MI	Dekompensation einer CHF bei zu schneller Dosissteigerung, Bradykardie, AV-Block. Kalte Akren, Gefahr von Asthmaanfällen und Hypoglykämie; vor allem in höherer Dosierung, wenn auch der β_2 -AR antagonisiert wird	1, 5, 14, 15, 17, 19
Sacubitril	NEP-Hemmung (Klasse NI)	BD-Abfall, reduzierter Sympathikotonus, reduzierte Aldosteronsekretion, Diurese- und Natriuresesteigerung, Hemmung von <i>remodelling</i> und Fibrose	Anwendung in fixer Kombination mit dem AT_1 -R-Antagonisten Valsartan bei ungenügender Wirkung der Therapie mit den Klassen A + B + D + MCRA	Angioödem bei gleichzeitiger Einnahme von ACEI, Hypertonie, Hyperkaliämie, Nierenfunktionsstörungen	3, 12, 15
Spiroonolacton	Klasse MCRA	Hemmung der profibrotischen <i>remodelling</i> -Wirkungen von Aldosteron am Herzen; ergänzen sich mit den Wirkungen von ACEI und AT_1 -R-Antagonisten	CHF-NYHA-III-IV; bei Zustand nach MI auch NYHA-II. Häufig Anwendung in Kombination mit ACEI und AT_1 -R-Antagonisten; preiswerter Standardarzneistoff	Hyperkaliämie, insbesondere in Kombination mit Klasse A-Arzneistoffen. Zusätzliche Gabe von Thiazid- und/oder Schleifendiuretika zur Verhinderung von Hyperkaliämie. Gynäkomastie durch Androgenrezeptorantagonismus	12, 15, 17, 24

Als Folge systolischen Versagens kommt es zu einer Myokardhypertrophie, die nur in geringem Ausmaß kompensatorisch wirkt, da ab einem gewissen Punkt die Dilatation die Kontraktilität wieder einschränkt, wodurch die O₂-Versorgung des Myokards erneut nicht ausreichend ist. Auch eine Sympathikusaktivierung und die positiv-inotrope Wirkung des β_1 AR (► Kap. 5) haben nur kurzfristige leistungssteigernde Effekte. Durch das systolische Versagen wird das RAAS (► Kap. 15) aktiviert. Angiotensin-II führt zu Vasokonstriktion und verschlechtert die Organperfusion. Der durch Angiotensin-II bewirkte BD-Anstieg verstärkt über kardiale Mehrarbeit die CHF. Außerdem verursacht Angiotensin-II ein hämodynamisch ungünstiges *remodelling* in Gefäßen und im Herz. Die negativen Wirkungen von Angiotensin-II werden durch Aldosteron verstärkt, dessen Sekretion durch Angiotensin-II stimuliert wird. Aldosteron vergrößert über Wasser- und Natriumretention das Blutvolumen und damit die Herzbelastung. Später treten Ödeme auf, zunächst in der Peripherie und dann in der Lunge, was die Blutoxygenierung verschlechtert. Über eine Fibrosierung reduziert Aldosteron die Herzkontraktilität weiter. Langfristige Sympathikusaktivierung führt zu Kardiomyozytenapoptose und schränkt die Kontraktilität weiter ein.

16.2 Wichtige klinische Studien zur Pharmakotherapie der Herzinsuffizienz

Ziele der CHF-Therapie sind die symptomatische Besserung sowie die Reduktion stationärer Aufnahmen und der Mortalität. ■ Tab. 16.2 fasst wichtige klinische Studien zur CHF-Therapie zusammen. Die Therapie der CHF in Deutschland wurde über viele Jahrzehnte durch die Anwendung von Na⁺/K⁺-ATPase-Inhibitoren wie **Digoxin** und **Digitoxin** dominiert. Na⁺/K⁺-ATPase-Inhibitoren hemmen die Na⁺/K⁺-ATPase in jeder Körperzelle und wirken durch eine Erhöhung der intrazellulären Calciumkonzentration positiv-inotrop. Außer-

dem kommt es zur Parasympathikusstimulation mit nachfolgendem negativ dromotopen Effekt. Die Anwendung von Na⁺/K⁺-ATPase-Inhibitoren wird durch eine geringe therapeutische Breite und ein hohes UAW-Risiko belastet (► Kap. 4). Beweisend für Intoxikation mit Na⁺/K⁺-ATPase-Inhibitoren ist das Gelb-Grün-Sehen. Sie können auch Übelkeit und Erbrechen und jede Form von Herzrhythmusstörungen hervorrufen. Veränderungen im Elektrolytstoffwechsel (insbesondere Hypo- und Hyperkaliämie) erhöhen das Arrhythmierisiko. Es gibt zahlreiche Kontraindikationen für die Gabe von Na⁺/K⁺-ATPase-Inhibitoren wie Sick-Sinus-Syndrom und AV-Überleitungsstörungen sowie Kardiomyopathie. Die DIG-Studie zeigte keinen positiven Effekt einer Digoxintherapie auf die Mortalität bei CHF-NHYA-III-IV. Eine aktuelle Metaanalyse zeigt, dass Digoxin insgesamt einen ungünstigen Effekt bei VHF mit und ohne CHF hat, obwohl in dieser Situation der negativ dromotrope Effekt pathophysiologisch besonders sinnvoll sein sollte. Langsam schlagen sich die Ergebnisse klinischer Studien auch in der Praxis nieder. Die Verordnungszahlen von Na⁺/K⁺-ATPase-Inhibitoren in Deutschland sinken stetig, sind aber aus Tradition immer noch sehr viel höher als in den angelsächsischen Ländern. Dies zeigt, wie landesspezifische Gewohnheiten die pharmakotherapeutische Praxis langfristig entgegen wissenschaftlicher Erkenntnisse beeinflussen können.

Basierend auf der Annahme, dass positive Inotropie ein wichtiger Ansatz in der CHF-Therapie sei, wurde der PDE3-Inhibitor **Milrinone** bei CHF-NHYA-III-IV in der PROMISE-Studie untersucht. PDE3 wird stark im Herzen exprimiert. Durch PDE3-Hemmung werden cAMP erhöht und ein positiv-inotroper Effekt vermittelt (► Kap. 1 und 5). Entgegen dem suggestiven Namen der Studie zeigte sich jedoch unter Milrinone eine erhöhte Mortalität, weshalb Milrinone auch mit dem Namen „Killrinone“ belegt worden ist. Bei der XHFS-Studie wurde eine positive Inotropie weiter proximal auf β_1 AR-Ebene mit dem partiellen Agonisten **Xamoterol** vermittelt (► Kap. 1 und 5). Es

■ **Tab. 16.2** Übersicht über wichtige klinische Studien zur CHF-Pharmakotherapie

Studie	Arzneistoff	NYHA-Stadium	Mortalität
MERIT-HF	Metoprolol	II–IV	– 35 %
RALES	Spironolacton	III–IV	– 35 %
Consensus I	Enalapril	IV	– 40 %
ELITE II	Captopril <i>versus</i> Losartan (Äquivalenz)	II–III	– 30 %
SHIFT	Ivabradin (<i>versus</i> Standardtherapie A + MCRA + B + D)	II–IV	– 18 % (v. a. Hospitalisierung)
PARADIGM-HF	Sacubitril + Valsartan (<i>versus</i> Enalapril)	II–IV	– 16 %
XHFS	Xamoterol	III–IV	+ 245 %
PROMISE	Milrinon	III–IV	+ 28 %
DIG	Digoxin	III–IV	± 0 %
Aktuelle Metaanalyse von 16 klinischen Studien bei VHF	Digoxin	VHF bei Patienten mit und ohne CHF in verschiedenen Stadien	+ 27 %

zeigte sich eine dramatische Erhöhung der Mortalität, weshalb die Studie abgebrochen wurde. Obwohl diese Studien zur CHF-Pharmakotherapie enttäuschend verliefen, führten sie zur Revision pharmakotherapeutischer Konzepte weg von positiver Inotropie hin zur Korrektur pathophysiologischer Fehlanpassungen (■ Abb. 16.1).

Die deletäre Wirkung langfristiger Sympathikusaktivierung bei einer CHF wurde eindrucksvoll in der MERIT-HF-Studie belegt. Durch β_1 AR-Antagonisierung am Herzen und in der Niere mit der damit verbundenen RAAS-Hemmung wurde die Mortalität bei CHF-NYHA-II-IV sehr deutlich reduziert. Die Consensus-I-Studie zeigte überzeugend, dass auch RAAS-Hemmung mit ACEI die Mortalität bei CHF-NYHA-IV reduziert. Analog zur Hypertonietherapie sind ACEI und AT_1 R-Antagonisten bei CHF äquivalent wirksam. Dies wurde in der ELITE-II-Studie herausgearbeitet. Auch MCR-Antagonismus mit Spironolacton zeigte in der RALES-Studie überzeugende Effekte auf die Mortalität. Die Paradigm-HF-Stu-

die zeigte, dass NEP-Hemmung in Kombination mit AT_1 R-Antagonismus die Mortalität bei CHF-NYHA-II-IV stärker reduzierte als ACEI. **Ivabradin** blockiert selektiv den HCN4-Kanal, der bei der spontanen Depolarisation des Sinusknotens eine entscheidende Rolle spielt. In der SHIFT-Studie zeigte Ivabradin bei CHF-Standardtherapie Zusatznutzen. Ivabradin vermindert insbesondere eine hämodynamisch ungünstige Tachykardie.

16.3 Pharmakotherapie der Herzinsuffizienz

Aus den klinischen Studien zur Pharmakotherapie der CHF ergeben sich rationale Ansatzpunkte für die Praxis. Vor dem Beginn einer Pharmakotherapie sind zunächst allgemeine Maßnahmen zu implementieren. Eine der Belastungsfähigkeit angemessene Bewegungstherapie bei NYHA I–III ist erforderlich, um das kardiovaskuläre System zu trainieren und eine Atrophie im Herzen und der Skelettmuskulatur

sowie Osteoporose (► Kap. 20) zu vermeiden. Der NaCl-Konsum sollte auf < 3 g/Tag reduziert werden. Auch sollten Getränke nur maßvoll zugeführt werden, um Ödeme zu verhindern. Eine Gewichtsreduktion ist ebenso angezeigt wie das Vermeiden langer Flug- und Tropenreisen, die eine Ödembildung begünstigen können. Die Thromboseprophylaxe mit Stützstrümpfen sowie ASS (*low dose*) kann notwendig sein (► Kap. 18). Sowohl eine Hypothyreose als auch eine Hyperthyreose müssen pharmakologisch behandelt werden, da Veränderungen der Schilddrüsenfunktion die Herzfunktion negativ beeinflussen (► Kap. 21). Arrhythmien sollten beseitigt werden, wobei vor allem **Amiodaron** und β_1 AR-Antagonisten in Betracht kommen (► Kap. 17).

Bevor eine spezifische CHF-Pharmakotherapie begonnen wird, muss überprüft werden, ob der Patient Arzneistoffe einnimmt, die die CHF verschlechtern. Es ist zu überdenken, ob solche Arzneistoffe abgesetzt, ersetzt oder zumindest in ihrer Dosierung reduziert werden können. COX-Inhibitoren, PPAR- γ -Agonisten, **Lithium** und **GC** können bei Dauertherapie zu Wasser- und Natriumretention führen (► Kap. 10, 11, 12 und 28). Kardiotoxische Wirkungen haben auch das Zytostatikum **Doxorubicin** sowie VEGF- und TNF-Inhibitoren (► Kap. 11 und 32). Calciumkanalblocker aus der Klasse der Phenylalkylamine (Prototyp **Verapamil**) und Benzothiazepine (Prototyp **Diltiazem**) können über ihre negativ inotrope, dromotrope und chronotrope Wirkung CHF verschlechtern (► Kap. 17). NSMRI und typische Antipsychotika besitzen antagonistische Wirkungen an α_1 AR und M_x R (► Kap. 28 und 29). Der α_1 AR-Antagonismus bewirkt eine Vasodilatation, die zu einer reflektorischen Tachykardie führt. Eine Tachykardie wird durch M_x R-Antagonisten verstärkt, was zu Tachyarrhythmien führen kann. Auch im Internet erhältliche Wirkstoffe, z. B. Extrakte aus getrockneten Schilddrüsen (► Kap. 21) oder das Diterpen **Forskolin**, das die AC stimuliert, können eine CHF verschlechtern; ebenso indirekte Sympathomimetika wie **Ephedrin** und **Amphetamin** (► Kap. 1 und 5).

Nach Durchführung allgemeiner Maßnahmen und der Korrektur von Medikationen, die CHF verschlechtern können, wird gemäß dem jeweiligen NYHA-Stadium spezifisch therapiert. Bei CHF-NHYA-I werden zunächst Arzneistoffe der Klasse A (► Kap. 15) eingesetzt; primär ACEI und bei Unverträglichkeit (Reizhusten, Angioödem) AT_1 R-Antagonisten. Wichtigste UAW von Klasse-A-Arzneistoffen ist die Hyperkaliämie, die zu Bradykardie führen kann. Bei einer Hypertonie werden zusätzlich Klasse-D-Arzneistoffe (Thiaziddiuretika, ► Kap. 15) eingesetzt, die nicht nur den BD senken, sondern auch einer Hyperkaliämie entgegenwirken. Bei Patienten nach MI werden MCRA eingesetzt, die hämodynamisch einer ungünstigen Myokardfibrosierung entgegenwirken. Bei einer Hypertonie und Zustand nach MI werden β_1 AR-Antagonisten (Klasse-B-Arzneistoffe) gegeben.

Bei CHF-NHYA-II werden Klasse-B-Arzneistoffe obligatorisch eingesetzt. Entscheidend sind ein Beginn mit niedriger Dosis (ca. 1/10 der Zieldosis) und eine langsame Dosissteigerung im Abstand von 2–4 Wochen unter Symptombenbeobachtung. Mit dieser Vorgehensweise kann die Gefahr von einer CHF-Verschlechterung gebannt werden; dementsprechend muss auch das Absetzen von Klasse-B-Arzneistoffen ausschleichend erfolgen. Bei Ödemen werden Klasse-D-Arzneistoffe (Thiazid- oder Schleifendiuretika) hinzugefügt. Die therapeutische Wirkung der Diuretika liegt vor allem darin, dass sie Dyspnoe, periphere Ödeme und Aszites bessern; eine Senkung der Mortalität ist nicht nachgewiesen. Zu beachten ist die Gefahr von Exsikkose und Hypokaliämie. Das Hypokaliämierisiko wird durch gleichzeitige Gabe von Klasse-A-Arzneistoffen reduziert.

Bei CHF-NHYA-III-IV werden zusätzlich zu den Arzneistoffen der Klassen A und B MCRA integriert. Durch die Kombination von Arzneistoffen der Klassen A + MCRA wird das Risiko schwerer Hyperkaliämien erhöht, die zu lebensbedrohlichen Bradykardien führen können. Deshalb werden bei Kombination der Klassen A + MCRA obligatorisch Klasse-D-Arzneistoffe (Thiaziddiuretika und/oder

Schleifendiuretika) hinzugefügt. Gerade bei eingeschränkter Nierenfunktion ist die Kombination von Thiaziddiuretika und Schleifendiuretika sinnvoll. Furosemid und Torasemid sind prototypische Vertreter der Schleifendiuretika.

Ist die Kombination von Arzneistoffen der Gruppen A + B + D + MCRA nicht ausreichend, können weitere Arzneistoffgruppen hinzugefügt werden. Bei Patienten mit Sinusrhythmus und einer HF $\geq 70/\text{min}$ kann der HCN4-Kanalblocker **Ivabradin** integriert werden. Eine Alternative bei unzureichender Wirkung der Standardkombination ist **Sacubitril** (► Kap. 15). Dadurch wird die Aldosteronsekretion reduziert und die Natriurese stimuliert. Außerdem sinkt der BD und *remodelling*-Vorgänge werden günstig beeinflusst.

➤ **Bei akuter Herzinsuffizienz geht es darum, die Herzfunktion kurzfristig zu verbessern, ehe langfristig angelegte Maßnahmen greifen.**

Insgesamt ist die Pharmakotherapie der akuten Herzinsuffizienz unbefriedigend, weil meist eine schwere Myokardschädigung vorliegt. Die Leitsymptome akuter Herzinsuffizienz sind Lungenödem mit Hypoxie und daraus resultierender Ruhedyspnoe. Daher ist die O₂-Gabe wichtig. Morphin lindert bei akuter Herzinsuffizienz über seine atemdepressive Wirkung (► Kap. 10) die Luftnot. Zur Reduktion des Lungenödems sind Schleifendiuretika indiziert. Sie führen über eine Dilatation venöser Kapazitätsgefäße zur Vorlastreduktion und indirekt zur Lungenödemabnahme (► Kap. 15). Mit einer Verzögerung trägt auch die diuretische Wirkung zur Lungenödemabnahme bei (► Kap. 12). Eine Vorlastreduktion lässt sich auch durch GTN erreichen (► Kap. 9). Für Vorlast- und Nachlastreduktion in therapieresistenten Fällen eignet sich NNP (► Kap. 15). Eine kurzfristige positiv-inotrope Therapie kann mit dem PDE3-Inhibitor Enoximon oder dem synthetischen Katecholamin Dobutamin erfolgen. Dobutamin (nicht zu verwechseln mit Dopamin) ist ein Agonist am $\beta_1\text{AR}$, $\beta_2\text{AR}$ und $\alpha_1\text{AR}$. Da sich vasokonstriktorische Effekte über $\alpha_1\text{AR}$ und vasodilatatorische Effekte über $\beta_2\text{AR}$ neu-

tralisieren (► Kap. 5), dominiert die positiv-inotrope $\beta_1\text{AR}$ -Wirkung. Das Risiko einer positiv-inotropen Therapie liegt darin, dass sie proarrhythmogen wirkt (► Kap. 17). Deshalb muss möglichst rasch eine Dauertherapie eingeleitet werden. Zusätzlich können passagere Herzunterstützungssysteme eingesetzt werden. *Ultima ratio* ist die Herztransplantation.

16.4 Pathophysiologie der koronaren Herzerkrankung und pharmakotherapeutische Konzepte

Bei der KHK kommt es aufgrund von Arteriosklerose zu zunehmender Einengung der Koronararterien, die zu Mangelversorgung des Myokards mit O₂ und Nährstoffen bis hin zum MI führt. KHK ist eine der häufigsten Todesursachen weltweit. Das jährliche Mortalitätsrisiko von KHK-Patienten liegt bei 1–2 %. In Deutschland erleiden jährlich 0,3 % der Bevölkerung einen MI. ■ Abb. 16.2 gibt einen Überblick über die KHK-Pathophysiologie und pharmakologische Eingriffsmöglichkeiten. Risikofaktoren für Arteriosklerose sind Stress, Hypertonie, Diabetes, Hypercholesterinämie, Tabakrauchen und erhöhtes Lebensalter (► Kap. 15, 19 und 22). Eine Arteriosklerose führt zur Myokardischämie, die zunächst asymptomatisch ist und sich im weiteren Verlauf als Angina pectoris manifestiert. Die Angina pectoris wird in vier Schweregrade unterteilt (I: Beschwerden bei sehr schwerer körperlicher Belastung; II: leichte Einschränkung bei normalen physischen Tätigkeiten; III: deutliche Einschränkung bei normalen physischen Tätigkeiten; IV: Ruhebeschwerden). Eine Angina pectoris kann in ein ACS übergehen, dem eine Thrombosierung der Koronararterien zugrunde liegt. Das ACS ist durch stärkste retrosternale Schmerzen mit Ausstrahlung in den linken Arm, Angst, Dyspnoe, BD-Abfall oder BD-Anstieg sowie Bradykardie oder Tachykardie gekennzeichnet. Das ACS kann in einen MI münden. Die MI-Gesamtmortalität liegt bei 30–50 % im ersten Monat, wobei 50 % der Gesamtmortalität in den

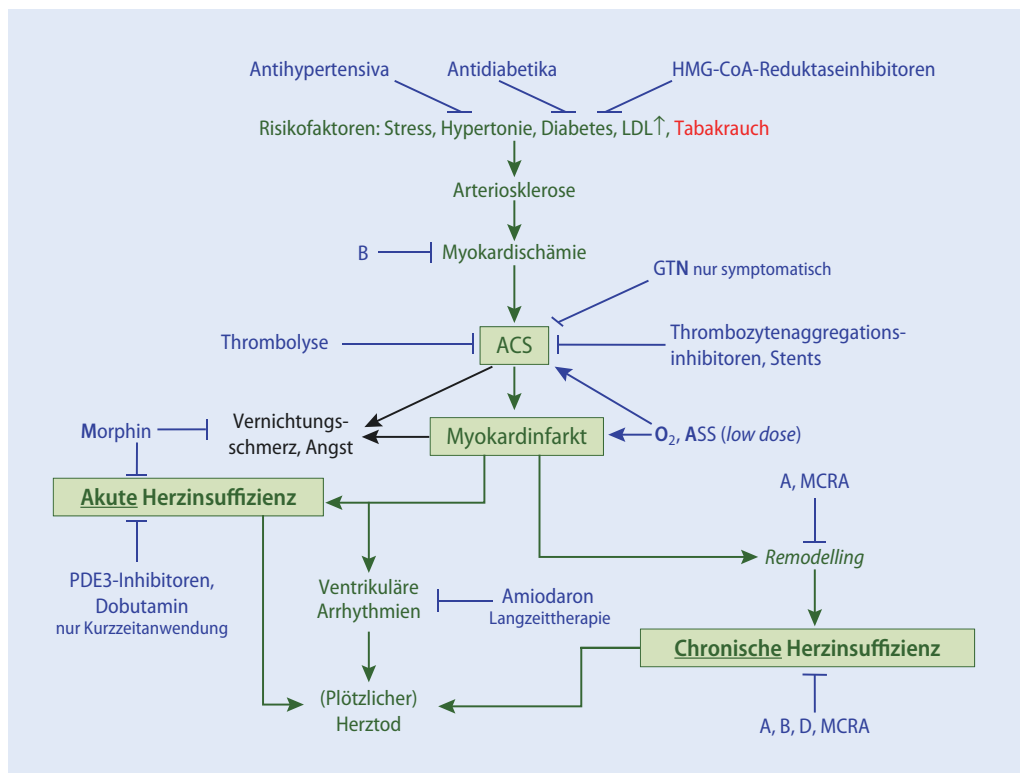


Abb. 16.2 Pathophysiologie der KHK und pharmakologische Eingriffsmöglichkeiten. Grundsätzlich kann die KHK in ein chronisches Stadium und in ein akutes Stadium (Angina pectoris, ACS, MI) unterteilt werden. Bei KHK kommt stadien- und symptomspezi-

fisch eine Vielzahl von Arzneistoffklassen zum Einsatz, die in verschiedenen Kapiteln dieses Buches ausführlicher besprochen werden. Verweise zu diesen Kapiteln werden im Haupttext gegeben

ersten zwei Stunden auftritt. MI mit ST-Streckenhebungen (STEMI) ist besonders gefährlich. MI kann zu VT und (plötzlichem) Herztod oder als Folge der Myokardnekrose zu akuter Herzinsuffizienz führen. In der chronischen Phase kommt es zu hämodynamisch ungünstigem *remodelling* des Herzens mit Fibrosierung, die durch RAAS-Aktivierung gefördert wird. Großflächige Herzfibrosierung führt zu Ventrikeldilatation und CHF.

Kurzfristige Therapieziele bei ACS sind die Linderung akuter Beschwerden (Schmerzen, Angst, Dyspnoe) und die Koronararterienrekanalisation. Durch rasche Reperfusion der Koronararterien mittels perkutaner transluminaler Koronarangioplastie (PTCA) und Ballondilatation mit oder ohne Stentimplantation

lässt sich die Mortalität im ersten Monat auf unter 10% senken. Langfristige Ziele der KHK-Therapie sind die Beseitigung von Ursachen, die zur KHK geführt haben, Reduktion des kardialen O₂-Verbrauches sowie Verhinderung von Rethrombosierung, *remodelling*, VT und CHF.

Als Bedarfsmedikation für Angina pectoris wird **GTN** eingesetzt. Es reduziert den O₂-Verbrauch des Herzens durch Vorlastsenkung und kann vom Patienten selbst angewendet werden (► Kap. 9). GTN wirkt nicht lebensverlängernd und eignet sich wegen Desensibilisierung nicht zur Dauertherapie. Die Akutbehandlung von ACS und MI erfolgt nach dem **MONA-Schema**. Der MOR-Agonist **Morphin** (3–5 mg i.v., ► Kap. 10) wirkt analgetisch, senkt Vor- und Nachlast

und reduziert durch seine atemdepressive Wirkung die Luftnot (► Kap. 10). **O₂**-Gabe (4–8 l/min) verbessert die Gewebeoxygenierung. **Nitroglyzerin** (GTN, 0,4–0,8 mg sublingual) reduziert den O₂-Verbrauch des Herzens durch Senkung der Vorlast (► Kap. 9). **ASS** (160–375 mg i.v.) hemmt die TXA₂-Bildung in den Thrombozyten und damit das Thrombuswachstum (► Kap. 18). Die VT-Prävention mit dem Klasse-I-Antiarrhythmikum **Lidocain** ist wirkungslos. Periinterventionell wird bei einer PTCA die Blutgerinnung durch zusätzliche Gabe von **Heparin** und Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten weiter gehemmt (► Kap. 18). Wird ein Stent zum Offenhalten einer Koronararterie eingesetzt, besteht die Gefahr der Stentthrombosierung. Um dieses Risiko zu reduzieren, ist eine Dauertherapie mit ASS (*low dose*) + P2Y₁₂R-Antagonisten wie **Clopidogrel** erforderlich (► Kap. 18). Um das Risiko von Stentintimahyperplasie zu verringern, die die Rethrombosierung fördert, sind bestimmte Stents mit Immunsuppressiva wie **Sirolimus** (► Kap. 11) oder Zytostatika wie **Paclitaxel** (► Kap. 32) beschichtet. Die Wirksamkeit der Beschichtung ist jedoch umstritten. Wenn eine PTCA nicht durchgeführt werden kann oder kontraindiziert ist, kommt als Alternative die Fibrinolyse mit Gewebeplasminogenaktivatoren in Betracht (► Kap. 18). Entscheidend in der Akutphase des ACS und MI ist ein rascher Therapiebeginn, um das Ausmaß der Myokardschädigung so klein wie möglich zu halten.

In der KHK-Dauertherapie ergänzen sich allgemeine und pharmakotherapeutische Maßnahmen. Wichtig ist es, mit dem stark gefäßschädigenden Tabakrauchen aufzuhören. Die pharmakologischen Möglichkeiten zur Unterstützung des Nikotinentzuges mit partiellen nAChR-Agonisten oder nAChR-Antagonisten (► Kap. 5) sind unbefriedigend und mit UAW behaftet. Am besten ist es, wenn der Patient trotz temporär unangenehmer Entzugserscheinungen rasch einen harten Entzug ohne pharmakologische Unterstützung schafft. Das Erlebnis des Vernichtungsschmerzes bei ACS kann einen raschen Nikotinentzug

fördern. Dadurch wird die Lebenserwartung und Lebensqualität erhöht. Ebenso wichtig ist eine cholesterin- und kalorienreduzierte Diät mit viel Obst und Gemüse sowie mehrfach ungesättigten Fettsäuren (mediterrane Kost inklusive moderatem Genuss von Rotwein) und ein der Belastungsfähigkeit angepasstes Trainingsprogramm zur Stärkung der kardiovaskulären Leistungsfähigkeit und der Skelettmuskulatur.

In der KHK-Dauertherapie wirken β_1 AR-Antagonisten über die Reduktion des myokardialen O₂-Verbrauches (► Kap. 5) und RAAS-Hemmung (► Kap. 15) lebensverlängernd, desgleichen HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren durch Senkung des LDL-Cholesterins (► Kap. 22). Ebenso ist für TAI (*low-dose*-ASS sowie P2Y₁₂R-Antagonisten, ► Kap. 18) eine Lebensverlängerung nach MI gezeigt worden. Im geringeren Ausmaß trifft das auch für ACEI und AT₁R-Antagonisten über eine Beeinflussung des kardialen *remodelling* zu. Diese MI-Sekundärprophylaxe ist bei Beachtung der Kontraindikationen sicher und kann daher auch in der hausärztlichen Praxis durchgeführt werden. Eine primärpräventive Wirkung von β_1 AR-Antagonisten, HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren und TAI bei KHK ist nicht nachgewiesen. Die pharmakotherapeutische Primärprophylaxe sollte, auch wegen der zusätzlichen Kosten und möglicher UAW sowie Interaktionen, unterlassen werden, obwohl sie immer wieder beworben und auch durchgeführt wird. In der Primärprävention der KHK stehen gesunde und angemessene aktive Lebensführung, konsequentes Nichtrauchen sowie Behandlung von Risikofaktoren im Vordergrund.

Diabetes ist ein wesentlicher Pathogenesefaktor für Arteriosklerose und KHK. Daher muss ein Diabetes (meist Typ-2) konsequent mit Diät und Metformin behandelt werden (► Kap. 19). Die VT-Behandlung bei MI-Patienten ist schwierig. Ein Wirkungsnachweis ist nur für **Amiodaron** erbracht worden, dessen Anwendung jedoch mit gravierenden UAW belastet ist (► Kap. 2 und 17).

Fallbeispiel

Eine 78-jährige Patientin wird in die Notaufnahme eingeliefert. Die Patientin klagt über Luftnot, Herzklopfen, Übelkeit und Gelb-Grün-Sehen. In der letzten Woche habe sie einen GI-Infekt mit Durchfall gehabt, der sie sehr geschwächt habe. Es sei ihr in der letzten Woche zunehmend schwergefallen, allein den Haushalt zu führen. Im Röntgenbild erkennen Sie eine mäßige Vergrößerung des Herzens und eine zentrale Verschattung. Im Labor stellen Sie eine Plasmakaliumkonzentration von 3,0 mmol/l und eine Plasmadigoxinkonzentration von 1,1 ng/ml fest. Im EKG findet sich eine Sinustachykardie (120/min). Die Patientin gibt an, dass sie schon seit vielen Jahren von ihrem Hausarzt mit Herztabletten behandelt wird. Außer diesen nehme sie keine weiteren Arzneistoffe.

Übungsfragen (zum Fallbeispiel)

1. Welche Diagnose stellen Sie?
2. Wie gehen Sie therapeutisch vor?

Lösungen ► Kap. 38



Antiarrhythmika

- 17.1 Pathophysiologische Grundlagen und pharmakologische Eingriffsmöglichkeiten – 220
- 17.2 Vorhofflimmern – 223
- 17.3 Ventrikuläre Tachykardien – 224
- 17.4 Torsade-de-pointes-Arrhythmien – 225

Die normale Erregung des Herzens geht vom Sinusknoten aus und wird über den Vorhof und AV-Knoten an die Ventrikel weitergeleitet. Ursachen für Arrhythmien sind u. a. Veränderungen im Elektrolythaushalt, Arzneistoffe, genetische Erkrankungen, KHK und CHF. Arrhythmien können zum plötzlichen Herztod oder zu thromboembolischen Komplikationen führen. Beim VHF kommt es über Blutstase in den Vorhöfen zu Thrombusbildung mit dem Risiko von Lungenembolie und Schlaganfall. VT sind häufig eine MI-Folge. Da die pharmakologische Therapie von Arrhythmien unbefriedigend ist, treten zunehmend nicht-pharmakologische Behandlungsmethoden wie Herzschrittmacher, Ablationen von erkranktem Erregungsleitungsgewebe sowie implantierte Defibrillatoren in den Vordergrund. Insgesamt ist Amiodaron bei VHF und VT das wirksamste Antiarrhythmikum, aber wegen gravierender UAW und ungünstiger Pharmakokinetik muss die Indikation sehr sorgfältig gestellt werden. Die Anwendung von Antiarrhythmika gehört in die Hände des Kardiologen. Arzneistoffe aus den unterschiedlichsten Indikationsgebieten wie Psychopharmaka und Antibiotika können über eine Blockade repolarisierender Kaliumkanäle TdP auslösen. Risikofaktoren für TdP-Auflösung sind rasche i.v.-Injektion, Elektrolyt- und Essstörungen, Komedikation mit CYP-Inhibitoren sowie Leber- und Nierenerkrankungen.

Merksätze

- Arzneistoffe der unterschiedlichsten Indikationsklassen können TdP induzieren.
- QT-Verlängerungen prädisponieren für TdP.
- TdP sind häufig Gründe für die Marktrücknahme von Arzneistoffen.
- Die lebensverlängernde Wirksamkeit von Antiarrhythmika ist unbefriedigend.
- Von allen Antiarrhythmika besitzt Amiodaron bei VHF und VT die beste Wirkung.
- Die Amiodarongabe wird durch gravierende UAW und ungünstige Pharmakokinetik belastet.
- Die klinische Wirksamkeit von Dronedaron als Alternative zu Amiodaron ist unbefriedigend.

17.1 Pathophysiologische Grundlagen und pharmakologische Eingriffsmöglichkeiten

Unter physiologischen Bedingungen ist der Sinusknoten der Impulsgeber des Herzens, der die HF (Chronotropie) bestimmt. Sie wird maßgeblich durch den HCN4-Kanal gesteuert, der die spontane diastolische Depolarisation im Sinusknoten moduliert. Die Herzerregung erfolgt vom Sinusknoten über den Vorhof zum AV-Knoten, der die Überleitung des Signals (Dromotropie) an die Ventrikel vermittelt. Die effiziente und koordinierte Kontraktion der Vorhöfe und Ventrikel ist von der normalen Depolarisation und Repolarisation des Erregungsleitungssystems abhängig. Die Erregungsweiterleitung erfolgt über die Aktivierung spannungsabhängiger Natriumkanäle und L-Typ-Calciumkanäle. Für die Repolarisation ist vor allem der Kaliumausstrom von Bedeutung, der zu einem erheblichen Teil über HERG-Kanäle vermittelt wird. Der Sympathikus vermittelt über den β_1 AR positiv-chronotrope und dromotrope Wirkungen (► Kap. 5), die sich aus erhöhter Aktivität von HCN4-Kanälen und L-Typ-Calciumkanälen ergeben. Dagegen vermittelt der Parasympathikus über den M_2 R negativ-chronotrope und dromotrope Wirkungen (► Kap. 5) als Folge gesteigerter Aktivität von Kaliumkanälen.

Es gibt zwei wesentliche Mechanismen, die zu Arrhythmien führen. Zum einen können Areale in den Vorhöfen oder in den Ventrikeln eine größere Automatie erlangen und die Taktgeberfunktion des Sinusknotens übernehmen. Zum anderen können kreisende Erregungen (*re-entry*) entstehen, sodass der normale Ablauf von Depolarisation und Repolarisation gestört wird. Die hämodynamische Folge von Arrhythmien ist eine unregelmäßige und ineffiziente Herzfunktion, die zu Müdigkeit, Leistungsabfall, Schlafstörungen, Herzrasen, thromboembolischen Komplikationen, VT und Herztod führen kann.

➤ **Die häufigsten Arrhythmieursachen sind unzureichend behandelte Hypertonie, KHK und CHF.**

Eine Hypertonie ist gut behandelbar (► Kap. 15), sodass sich über eine konsequente BD-senkende Therapie auch viele Arrhythmien vermeiden lassen. Die meisten Fälle von KHK ließen sich durch Nichtrauchen (► Kap. 16) sowie Behandlung von Hypertonie (► Kap. 15) und Hypercholesterinämie (► Kap. 22) ebenfalls vermeiden. Auch eine konsequente CHF-Therapie kann Arrhythmien reduzieren, da ACEI und AT₁R-Antagonisten (Arzneistoffe der Gruppe A) sowie Arzneistoffe der Gruppe MCRA ungünstige *remodelling*-Prozesse unterbinden (► Kap. 16). β_1 AR-Antagonisten (Arzneistoffe der Gruppe B) wirken gegen Tachyarrhythmien.

Kardiomyopathien, Myokarditiden und Herzklappenfehler sind weitere Arrhythmieursachen. Hypercalcämie und Hypokaliämie begünstigen Tachykardien; Hyperkaliämie begünstigt Bradykardien. Hyperthyreose bzw. Überdosierung von T4 (► Kap. 21), indirekte Sympathomimetika und β_2 AR-Agonisten in hoher Dosierung (► Kap. 5), NSMRI (► Kap. 28) und typische Antipsychotika (► Kap. 29) können verschiedene Tachyarrhythmieformen hervorrufen. Außerdem gibt es hereditäre Erkrankungen, bei denen durch Mutationen in Ionenkanälen das Risiko von Arrhythmien, insbesondere TdP, erhöht ist. TdP können lebensbedrohlich sein und durch viele Arzneistoffgruppen hervorgerufen werden. Die TdP-Vermeidung hat hohe Priorität für die Arzneimittelsicherheit und ist für jeden Arzt relevant (► Abschn. 17.4).

Aus den an der Regulation der Erregungsleitung beteiligten Komponenten ergeben sich rationale Ansatzpunkte für die Arrhythmie-therapie. ■ Tab. 17.1 fasst wesentliche Eigenschaften ausgewählter Antiarrhythmika zusammen. Traditionell werden Antiarrhythmika nach *Vaughan-Williams* klassifiziert, obwohl diese Klassifikation nicht alle relevanten Arzneistoffgruppen umfasst. Antiarrhythmika der Klasse I blockieren spannungsabhängige

Natriumkanäle, Antiarrhythmika der Klasse II sind β_1 AR-Antagonisten, Antiarrhythmika der Klasse III blockieren repolarisierende Kaliumkanäle und Antiarrhythmika der Klasse IV kardiale L-Typ-Calciumkanäle. **Amiodaron** und **Dronedaron** besitzen Eigenschaften der Klassen I-IV. Darüber hinaus werden für spezielle Arrhythmien M_x R-Antagonisten und HCN4-Kanalblocker eingesetzt. Ein Problem aller Antiarrhythmika stellt die Tatsache dar, dass sie nicht zwischen erkranktem und gesundem Herzgewebe unterscheiden und deshalb arrhythmogen wirken können. Bei Antiarrhythmika der Klassen II und IV sowie HCN4-Kanalblockern stehen Bradykardien als UAW im Vordergrund.

Der Nachweis einer klinischen antiarrhythmischen Wirkung ist schwierig. In der CAST-Studie erhöhten die Klasse-I-Antiarrhythmika Flecainid und Encainid die Mortalität bei MI-Patienten mit VT. Die CAST-Studie musste abgebrochen werden und führte zu einem starken Rückgang der Anwendung von Klasse-I-Antiarrhythmika.

Digoxin wird in niedriger Dosierung bei VHF eingesetzt. Der therapeutische Effekt soll auf einer indirekten Stimulation des Parasympathikus mit nachfolgender negativ-chronotroper und -dromotroper Wirkung beruhen. Allerdings zeigte eine Metastudie eine erhöhte Mortalität unter Digoxintherapie bei VHF. Ferner ist die therapeutische Breite von Digoxin sehr gering (► Kap. 4 und 16).

➤ **Wegen unzureichender therapeutischer Wirkung und UAW sollte Digoxin bei VHF nicht mehr angewendet werden.**

Wegen der unbefriedigenden Wirkung vieler Antiarrhythmika sind in den letzten Jahren zunehmend interventionelle Verfahren zur Behandlung von Arrhythmien in den Vordergrund getreten. Zum Einsatz kommen neben Herzschrittmachern implantierbare Defibrillatoren sowie Ablation dysfunktionalen Erregungsleitungsgewebes.

Tab. 17.1 Übersicht über ausgewählte Antiarrhythmika

Arzneistoff	Wirkmechanismus	Wichtige Wirkungen	Wichtige Indikationen	Wichtige UAW	Weitere Zusammenhänge in Kapitel
Ajmalin	Natriumkanalblockade mit Verlängerung des Aktionspotentials (Klasse Ia nach <i>Vaughan-Williams</i>)	Antiarrhythmisch, prinzipiell auch proarrhythmisch	VT, SVES, VES	Übelkeit, Kopfschmerzen, Cholestase, Arrhythmien	
Amiodaron	Gemischtes Klasse-I-IV-Antiarrhythmikum (früher Klasse III nach <i>Vaughan-Williams</i>)	Antiarrhythmisch, prinzipiell auch proarrhythmisch	VHF, VT, VES; insgesamt beste Wirkung in verschiedenen klinischen Studien	Hypo- und Hyperthyreose, Photosensibilität, Corneaablagerungen, Lungenfibrose, Tremor, Polyneuropathie, Hepatopathie, TdP-Arrhythmien	2, 21
Atropin	M ₂ -R-Antagonist	Aufhebung der negativ chronotropen und dromotropen Wirkung von ACh	Sinusbradykardie, AV-Block (intraoperativ und in Notfällen; keine Dauertherapie wegen UAW)	Generalisierter M ₂ -R-Antagonismus mit antimuskarinergem Syndrom	4, 5
Dronedaron	Gemischtes Klasse-I-IV-Antiarrhythmikum	Antiarrhythmisch, prinzipiell auch proarrhythmisch	VHF, aber insgesamt geringere Wirkung als Amiodaron	Diarrhoe, Übelkeit, Exantheme, Nierenfunktionsstörungen, Erbrechen, Arrhythmien (Bradykardie, TdP)	2
Ivabradin	Blockade sinuatrialer HCN4-Kanäle	Negativ chronotrope Wirkung	Sinustachykardie bei CHF und KHK	Phosphene, schwere Bradykardie	16
Metoprolol	β ₁ -AR-Antagonist (Klasse II nach <i>Vaughan-Williams</i>)	Negativ chronotrop und dromotrop	SVT, VHF, VES	CHF-Verschlechterung bei zu schneller Dosissteigerung, Bradykardie, AV-Block. Kalte Akren, Gefahr von Asthmaanfällen und Hypoglykämie. Letztere UAW vor allem in höherer Dosierung, wenn auch β ₂ -AR-antagonisiert wird.	1, 5, 14–16, 19
Verapamil	Blockade von L-Typ-Calciumkanälen (Klasse IV nach <i>Vaughan-Williams</i>)	Negativ chronotrop und dromotrop	VHF, SVES	Bradykardien, AV-Block, CHF wegen negativ inotroper Wirkung, BD-Abfall	15

ST, Sinustachykardie; SVT, supraventrikuläre Tachykardien; SVES, supraventrikuläre Extrasystolen; VES, ventrikuläre Extrasystolen

17.2 Vorhofflimmern

VHF ist eine vorübergehende oder dauerhafte Arrhythmie, bei der die Vorhofkontraktion mit sehr hoher Frequenz ($> 300/\text{min}$) und die Ventrikelkontraktion unregelmäßig, zu schnell oder zu langsam erfolgt. VHF ist die häufigste Arrhythmie (ca. 1–2 % der Bevölkerung). Das Risiko steigt mit zunehmendem Lebensalter; Männer sind häufiger betroffen als Frauen. VHF-Symptome und -Ursachen sind bereits unter ► Abschn. 17.1 dargestellt worden.

Die erste Säule der VHF-Therapie stellt die Thromboembolieprophylaxe dar. Hierzu werden ASS (*low dose*), VKA oder NOAK eingesetzt (► Kap. 18). Eine zweite Säule der VHF-Therapie ist die Arrhythmiebehandlung. Bei der Frequenzkontrolle wird VHF nicht unterbunden, sondern nur die HF mit negativ chronotrop und dromotrop wirkenden Arzneistoffen in einen Bereich von 60–80/min eingestellt. Zum Einsatz kommen β_1 AR-Antagonisten und L-Typ-Calciumkanalblocker mit kardialer Wirkung (■ Tab. 17.1).

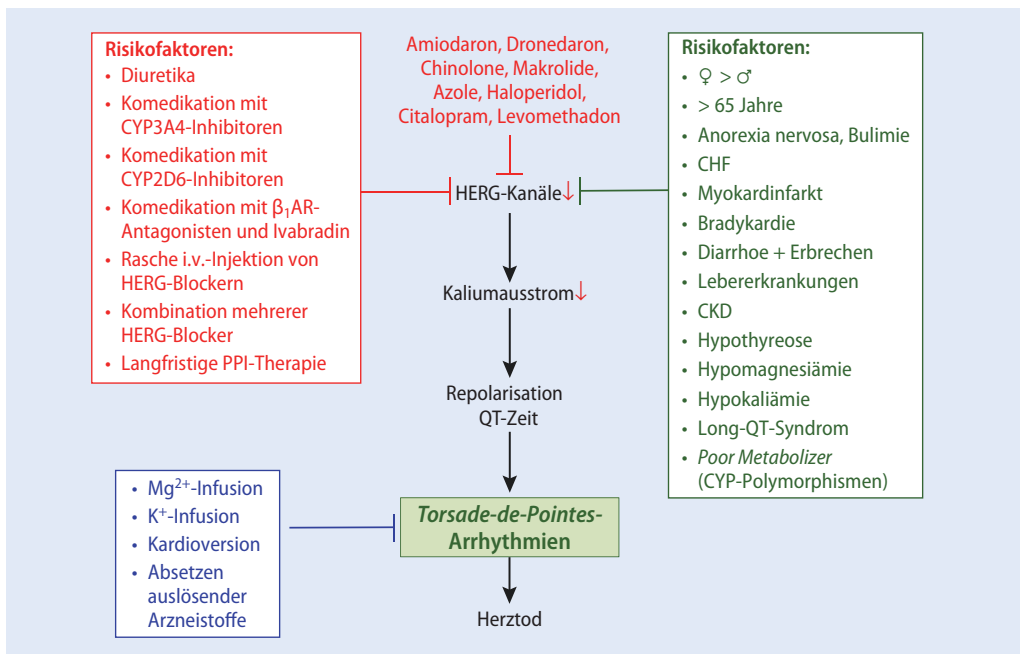
Die Wiederherstellung des Sinusrhythmus (Rhythmuskontrolle) kann über Katheterablation von Erregungsleitungsgewebe des Vorhofes oder pharmakotherapeutisch erfolgen. Ein wichtiges Antiarrhythmikum mit nachgewiesener Wirkung zur Rhythmuskontrolle ist **Amiodaron**. Es ist lipophil, zeigt aber eine stark schwankende Bioverfügbarkeit (25–80 %). Die Plasmaproteinbindung ist sehr hoch und damit das Risiko von Arzneistoffinteraktionen durch Verdrängung anderer Arzneistoffe ebenfalls. Die HWZ ist lang und schwankt zwischen 14–100 Tagen. Therapeutische Plasmakonzentrationen liegen in einem Bereich von 0,5–2,5 $\mu\text{g}/\text{ml}$. Diese pharmakokinetischen Parameter erschweren die Einstellung mit Amiodaron. Nach Aufsättigung mit 3 x 200 mg über 10 Tage, dann mit 2 x 200 mg über weitere 10 Tage erfolgt die Dauertherapie mit einer Erhaltungsdosis von 1 x 200 mg pro Tag. Mit dieser Vorgehensweise sollten sich Interaktionen mit anderen Arzneistoffen und UAW einigermaßen kontrollieren lassen.

Wegen struktureller Ähnlichkeit von Amiodaron mit T4 und des hohen Iodgehaltes des Arzneistoffs kommt es bei bis zu 40 % der Patienten unter Dauertherapie zu Hypo- oder Hyperthyreosen (► Kap. 21). Hypothyreose entsteht durch eine Hemmung der Deiodasen, die T4 in T3 umwandeln. Besonders gefährlich sind Amiodaron-induzierte Hyperthyreosen, weil dadurch Tachyarrhythmien ausgelöst werden können. Amiodaron kann über zwei Mechanismen Hyperthyreose auslösen. Bei der frühen Form, die das Absetzen von Amiodaron erfordert, kommt es zu verstärkter Synthese von T4 und T3. Bei der späten Form, die kein Absetzen erfordert, werden vermehrt T4 und T3 freigesetzt. Da hier eine entzündliche Komponente vorliegt, kann die Therapie dieser UAW mit GC erfolgen.

Bei bis zu 90 % der Patienten wird Amiodaron in der Cornea abgelagert; in 1–10 % der Fälle kann dies zu leichten Sehstörungen führen. Bei 1–2 % der Patienten entwickelt sich eine Optikusneuropathie mit Gesichtsfeldausfällen. Deshalb sind regelmäßige Kontrolluntersuchungen beim Augenarzt erforderlich. An der Haut bewirkt Amiodaron eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber UV-Bestrahlung. Gefürchtet ist die potentiell letale Lungenfibrose, die besonders bei Dosierungen über 400 mg/Tag auftritt. Wird die Fibrose im Frühstadium (Pneumonitis) erkannt, ist sie reversibel. Wegen dieser UAW müssen Patienten regelmäßig zu pulmonologischen Kontrolluntersuchungen. Amiodaron kann Leberenzyme erhöhen. Eine weitere UAW von Amiodaron ist eine Polyneuropathie mit Ataxie und Tremor. Bedingt durch den Wirkmechanismus kann Amiodaron Bradykardien und TdP hervorrufen (■ Abb. 17.1).

➤ Bei QT-Zeiten > 500 ms muss Amiodaron abgesetzt werden.

Schließlich kann Amiodaron gefährliche Arzneistoffinteraktionen auslösen. Durch Hemmung von CYP3A4 steigt das Risiko einer Statin-Myopathie (► Kap. 22), durch Hemmung von CYP2C9 das Risiko für Blutungen unter VKA-Therapie (► Kap. 2 und 18).



■ **Abb. 17.1** Arzneistoff-induzierte torsade-de-pointes-Arrhythmien durch die Hemmung von HERG-Kanälen. Da TdP lebensbedrohlich und nur schwer be-

handelbar sind, kommt der Prävention durch Kenntnis auslösender Arzneistoffe sowie Risikofaktoren eine entscheidende Bedeutung zu

Amiodaron zeigt ein Dilemma in der Arrhythmithherapie auf: Es ist ein wirksamer Arzneistoff, hat aber sehr ungünstige pharmakokinetische Eigenschaften und gravierende UAW (► Kap. 2). Diese Situation war Ausgangspunkt für die Entwicklung von **Dronedaron** (■ Tab. 17.1), das chemisch dem Amiodaron ähnlich ist, aber kein Iod enthält. Dementsprechend interferiert Dronedaron auch nicht mit der Schilddrüsenfunktion. Das ist ein wesentlicher Vorteil im Vergleich zu Amiodaron. Dronedaron wird zuverlässiger resorbiert (70–95 %) als Amiodaron und besitzt auch eine viel kürzere HWZ (12 Stunden). Ebenso wie Amiodaron hemmt Dronedaron CYP3A4. Nach Zulassung zeigte sich, dass es entgegen initialen Annahmen ebenso wie Amiodaron Lungenschäden und Polyneuropathie verursachen kann. Dronedaron besitzt auch UAW an der Haut, Leber und dem GI-Trakt. Klinische Studien ergaben, dass Dronedaron insgesamt zwar weniger UAW als Amiodaron hat, die

Wirkung bei VHF aber geringer ist. In der PALLAS- und ANDROMEDA-Studie führte Dronedaron im Vergleich zu Placebo zu erhöhter Mortalität bei Patienten mit fortgeschrittener CHF. Deshalb darf Dronedaron bei diesen Patienten nicht angewendet werden. Ebenso wie Amiodaron kann es Bradykardien auslösen.

🔴 **Es gibt kein ideales Antiarrhythmikum zur Behandlung von VHF, aber Amiodaron bleibt der Goldstandard.**

17.3 Ventrikuläre Tachykardien

VT gehen von den Herzkammern aus und können lebensbedrohlich sein. Sie manifestieren sich in Herzrasen, Luftnot, Angina pectoris, Lungenödem und kardiogenem Schock. Eine Intoxikation mit Na^+/K^+ -ATPase-Inhibitoren und/oder eine Hypokaliämie können VT be-

günstigen (► Kap. 4 und 12). VT können in Kammerflimmern übergehen und zum Kreislaufstillstand führen. VT können durch ektope Impulsgeber oder kreisende Erregungen ausgelöst werden. Therapie der Wahl von VT ist die elektrische Kardioversion. Als Arzneistoffe kommen das Klasse-I-Antiarrhythmikum **Ajmalin** (■ Tab. 17.1, 50 mg langsam i.v. unter EKG-Kontrolle) oder das Klasse-I-IV-Antiarrhythmikum **Amiodaron** (500 mg langsam i.v. unter EKG-Kontrolle) infrage.

Die VT-Dauertherapie ist schwierig. Die Metaanalyse einer Vielzahl klinischer Studien erbrachte, dass Amiodaron das Antiarrhythmikum der Wahl ist, um VT und plötzlichen Herztod nach MI zu verhindern. Als Alternative kommt ein implantierbares Defibrillatorsystem infrage. Entscheidend ist die Behandlung der Grunderkrankungen (Hypertonie, KHK und CHF) sowie konsequente Meidung arrhythmogener Arzneistoffe, insbesondere Na^+/K^+ -ATPase-Inhibitoren und Vermeidung von Hypokaliämie.

17.4 Torsade-de-pointes-Arrhythmien

TdP (Spitzenumkehrtachykardie) sind eine Sonderform der VT und durch ein spindelförmiges Bild der Kammerkomplexe im EKG charakterisiert. TdP sind lebensbedrohlich und können über Kammerflimmern zum Kreislaufstillstand und Tod führen. Im Zentrum der TdP-Pathophysiologie steht der für die Repolarisation der Myokardzellen wichtige HERG-Kanal (■ Abb. 17.1). Seine Blockade verzögert die Repolarisation. Dies führt zu Verlängerung der QT-Zeit im EKG. Verzögerte Repolarisation begünstigt pathologische Nachdepolarisationen und übermäßige Ausbreitung der Repolarisation, was TdP auslöst. QT-Zeiten > 500 ms erhöhen das TdP-Risiko.

Zahlreiche Arzneistoffe aus unterschiedlichen Indikationsgruppen können HERG-Kanäle blockieren (■ Tab. 17.2). Dazu gehören Klasse-I-IV-Antiarrhythmika, Antipsychotika, Antidepressiva, bestimmte MOR-Agonisten,

Makrolidantibiotika, Chinolonantibiotika und Azolantimykotika. Hydrophobe Ringsysteme in diesen Arzneistoffgruppen interagieren mit hydrophoben Aminosäuren in der Pore des HERG-Kanals und blockieren dadurch den Kaliumausstrom. Besonders hoch ist die TdP-Gefahr, wenn Risikoarzneistoffe in hoher Dosis rasch i.v. verabreicht werden. Ein klassisches Beispiel dafür ist die i.v.-Injektion des typischen Antipsychotikums **Haloperidol**, das häufig und fehlindiziert zur „Sedation“ erregter und verwirrter geriatrischer Patienten appliziert wird (► Kap. 29 und 30). Diese gefährliche Praxis hat zu etlichen Todesfällen geführt und ist zu unterlassen.

Entscheidend ist die TdP-Vermeidung. Dazu müssen Risikofaktoren wie eine Hypomagnesiämie und Hypokaliämie erkannt werden, die TdP begünstigen (■ Abb. 17.1). Eine Therapie mit Thiazid- oder Schleifendiuretika begünstigt eine Hypokaliämie, wenn sie nicht mit kaliumsparenden Diuretika, ACEI, AT_1R -Antagonisten oder MCRA kombiniert wird (► Kap. 12, 15 und 16). Essstörungen sowie GI-Erkrankungen, die mit Erbrechen und Diarrhoe einhergehen, können ebenso wie PPI-Dauertherapie eine Hypokaliämie fördern (► Kap. 13). Die Bradykardie, die z. B. bei einer Hypothyreose vorliegt (► Kap. 21), führt zur Verlängerung der QT-Zeit und fördert TdP. $\beta_1\text{AR}$ -Antagonisten oder **Ivabradin** können bei Bradykardie TdP auslösen. MI und CHF sind ebenso Risikofaktoren für TdP wie weibliches Geschlecht und hohes Lebensalter. Leberschäden und CKD können über eine verzögerte Elimination von auslösenden Arzneistoffen TdP hervorrufen. Viele TdP-auslösende Arzneistoffe werden über CYP3A4 und CYP2D6 metabolisiert. Daher kann eine Komedikation mit CYP3A4- oder CYP2D6-Inhibitoren das TdP-Risiko erhöhen (► Kap. 2). Schließlich erhöhen genetische Faktoren die TdP-Wahrscheinlichkeit. Zum einen gibt es CYP-Polymorphismen, die mit erniedrigter Aktivität und damit verringerter Arzneistoffelimination einhergehen (*poor metabolizer*). Zum anderen führen Mutationen in verschiedenen Ionenkanälen, u. a. in HERG-Kanälen, zu hereditärem Long-QT-Syndrom.

■ **Tab. 17.2** Übersicht über wichtige Arzneistoffe, die TdP-Arrhythmien auslösen können

Arzneistoffgruppe	Typischer Arzneistoff	Weitere Zusammenhänge in Kapitel
Antiarrhythmika	Amiodaron	2, 21
Antidementiva	Donepezil	30
Antiemetika	Ondansetron	6
Azolantimykotika	Fluconazol, Itraconazol	35
Chinolonantibiotika	Sparfloxacin und Grepafloxacin wurden vom Markt genommen, aber grundsätzlich haben alle Arzneistoffe aus der Gruppe der Chinolone ein TdP-Risiko	33
H ₁ R-Antagonisten	Astemizol, Terfenadin (Fexofenadin-Prodrug, noch immer nicht vom Markt genommen)	7
5-HT ₄ -Agonisten	Cisaprid (vom Markt genommen); Prucaloprid besitzt ein sehr viel geringeres TdP-Risiko	6
Makrolidantibiotika	Erythromycin, Clarithromycin	33
MOR-Agonisten	Levomethadon	10
SSRI	Citalopram	28
Typische Antipsychotika	Haloperidol	29

Das Risiko für eine TdP-Auslösung der hier aufgeführten Arzneistoffe ist gesichert. Nur ein kleinerer Teil dieser Arzneistoffe wurde deswegen auch vom Markt genommen. Umso wichtiger ist es, bei der Anwendung von Problemarnzeistoffen vorab eine genaue Risikoanalyse für die Auslösung von TdP durchzuführen.

TdP manifestieren sich klinisch wie VT und werden im EKG gesichert. Der TdP-auslösende Arzneistoff muss sofort abgesetzt werden. Durch Infusion von Magnesiumsulfat und Korrektur von Hypokaliämie können TdP eventuell unterbrochen werden. *Ultima ratio* ist die Kardioversion.

Die große klinische Bedeutung von TdP kann am Beispiel von **Terfenadin** aufgezeigt werden. Terfenadin wurde Anfang der 1980er Jahre als H₁R-Antagonist der 2. Generation zur Behandlung von Typ-I-Allergien (Konjunktivitis und Rhinitis) auf den Markt gebracht (► Kap. 7). Terfenadin ist ein Prodrug und wird in der Leber über CYP3A4 in den aktiven Arzneistoff **Fexofenadin** umgewandelt (► Kap. 2). Terfenadin führte bei etlichen ansonsten gesunden Patienten zu TdP und Tod. Ursache dafür war, dass es HERG-Kanäle blockiert. Ob-

gleich Terfenadin in der Therapie von Typ-I-Allergien weitgehend von Fexofenadin verdrängt wurde, ist es in Deutschland, obwohl obsolet, noch immer auf dem Arzneimittelmarkt erhältlich.

➤ **Jeder Arzt trägt große Verantwortung dafür, Arzneistoff-induzierte TdP zu verhindern.**

Dazu gehört die Überprüfung der in ■ Abb. 17.1 dargestellten TdP-Risikofaktoren.

Fallbeispiel

Einem 88-jährigen AD-Patienten wird wegen akuter Verwirrung vom Stationsarzt auf der gerontopsychiatrischen Abteilung 5 mg Haloperidol i.v. injiziert. Plötz-

lich wird der Patient blass, kaltschweißig und stark somnolent. Der BD ist nicht mehr genau messbar und der Puls ist sehr unregelmäßig und extrem schwach. Der eilig hinzugezogene Kardiologe fertigt ein EKG an und diagnostiziert TdP. Durch eine sofort durchgeführte Kardioversion wird ein Sinusrhythmus hergestellt. Der Patient gewinnt an Gesichtsfarbe und wird wieder ansprechbar. Der BD beträgt 110/60 mmHg, die HF 80/min.

Übungsfragen (zum Fallbeispiel)

1. Wie hätte diese lebensbedrohliche TdP vermieden werden können?
2. Welche anderen Patientengruppen außer älteren Patienten haben ein erhöhtes Risiko für TdP?

Lösungen ► Kap. 38



Arzneistoffe zur Behandlung von Blutgerinnungsstörungen

- 18.1 Blutgerinnung und Fibrinolyse sowie pharmakotherapeutische Angriffspunkte bei thromboembolischen Erkrankungen – 230
- 18.2 Heparine – 234
- 18.3 Vitamin-K-Antagonisten – 235
- 18.4 Neue orale Antikoagulanzen – 236
- 18.5 Fibrinolytika – 236
- 18.6 (Patho-)Physiologische Regulation der Thrombozytenaktivierung – 237
- 18.7 Thrombozytenaggregationsinhibitoren – 238

Thromboembolien entstehen, wenn der Blutfluss reduziert, das Endothel verletzt und/oder die Blutkoagulabilität gesteigert ist oder Blut in Kontakt mit Fremdmaterial kommt. COX-2-Inhibitoren, orale Kontrazeptiva, EPO und bestimmte Tumortheraeutika können Thromboembolien begünstigen. Ziel ist es, Thromboembolien zu verhindern bzw. Thromben aufzulösen. Arzneistoffe zur Behandlung von Blutgerinnungsstörungen können Blutungen und Anämie hervorrufen. UFH (unfraktionierte Heparine) hemmen den Faktor Xa und Thrombin über eine Komplexbildung mit Antithrombin III, NMH (niedermolekulare Heparine) hemmen nur den Faktor Xa. Heparine werden in vielen Akutsituationen eingesetzt, z. B. Thromboseprophylaxe bei Operationen. VKA (Vitamin-K-Antagonisten) hemmen die Carboxylierung verschiedener Gerinnungsfaktoren und werden zur Dauertherapie eingesetzt, z. B. zur Schlaganfallprophylaxe bei VHF. VKA haben zahlreiche UAW und Arzneistoffinteraktionen, sind aber sehr preiswert. Reversible Faktor-Xa- und Thrombininhibitoren gehören zu den NOAK und umfassen Indikationsgebiete der Heparine und VKA. NOAK haben weniger UAW und Interaktionen als VKA, sind aber viel teurer. Plasminogenaktivatoren werden in der Akuttherapie des MI und nicht-hämorrhagischem Schlaganfall eingesetzt. ASS in niedriger Dosierung (ca. 100 mg/Tag) hemmt die Thrombozytenaggregation über eine irreversible Hemmung der über COX-1 katalysierten TXA₂-Bildung, Clopidogrel über irreversible Bindung an P2Y₁₂R. Beide Arzneistoffe werden in der Sekundärprophylaxe des MI und Schlaganfalls eingesetzt.

Merksätze

- UFH und NMH haben ein ähnliches Indikationsspektrum, aber NMH sind einfacher anzuwenden und haben ein geringeres HIT-Risiko.
- Protamin ist ein Antidot für UFH.
- Bei regelmäßiger INR-Kontrolle und Vermeidung von Nahrungsmittel- und Arzneistoffinteraktionen sind VKA zur Thromboembolieprophylaxe geeignet.

- Vitamin K ist ein Antidot für VKA.
- Unter VKA-Therapie kann ASS schwere Blutungen verursachen.
- Bei Vorliegen von Kontraindikationen für VKA oder UAW werden NOAK eingesetzt.
- Zu den NOAK gehören Faktor-Xa- und Thrombininhibitoren.
- NOAK haben weniger UAW und Interaktionen als VKA.
- Beim Einsatz von NOAK sind die derzeit hohen Therapiekosten zu beachten.
- Bei akuten Blutungen unter VKA oder NOAK werden Gerinnungsfaktorkonzentrate eingesetzt.
- Für eine gute Wirkung der Plasminogenaktivatoren bei Schlaganfall und MI ist eine kurze Latenz zwischen Einsetzen der Symptome und Therapiebeginn entscheidend.
- ASS (*low dose*) ist sehr preiswert und zur MI-Sekundärprophylaxe geeignet.
- Clopidogrel kann zur MI-Sekundärprophylaxe eingesetzt werden, ist aber teurer als ASS.
- Bei Kombination von ASS mit Clopidogrel ist das Blutungsrisiko erhöht.

18.1 Blutgerinnung und Fibrinolyse sowie pharmakotherapeutische Angriffspunkte bei thromboembolischen Erkrankungen

Unter physiologischen Bedingungen stehen Blutgerinnung sowie Fibrinolyse im Gleichgewicht, sodass das Blut in den Gefäßen fließt und die O₂-Versorgung der Organe sichergestellt ist. ■ Abb. 18.1 zeigt eine Übersicht über die Blutgerinnung und Fibrinolyse sowie pharmakologische Eingriffsmöglichkeiten. In ■ Tab. 18.1 sind die wichtigsten Arzneistoffe zur Behandlung von Blutgerinnungsstörungen aufgeführt. Schlüsselenzym der Fibrinbildung ist der Faktor Xa. Er wird über das intrinsische und extrinsische System aktiviert. Der Faktor Xa wandelt Prothrombin in die aktive Protease Thrombin um. Die Biosynthese von Prothrombin (und anderer Gerinnungsfaktoren) erfolgt

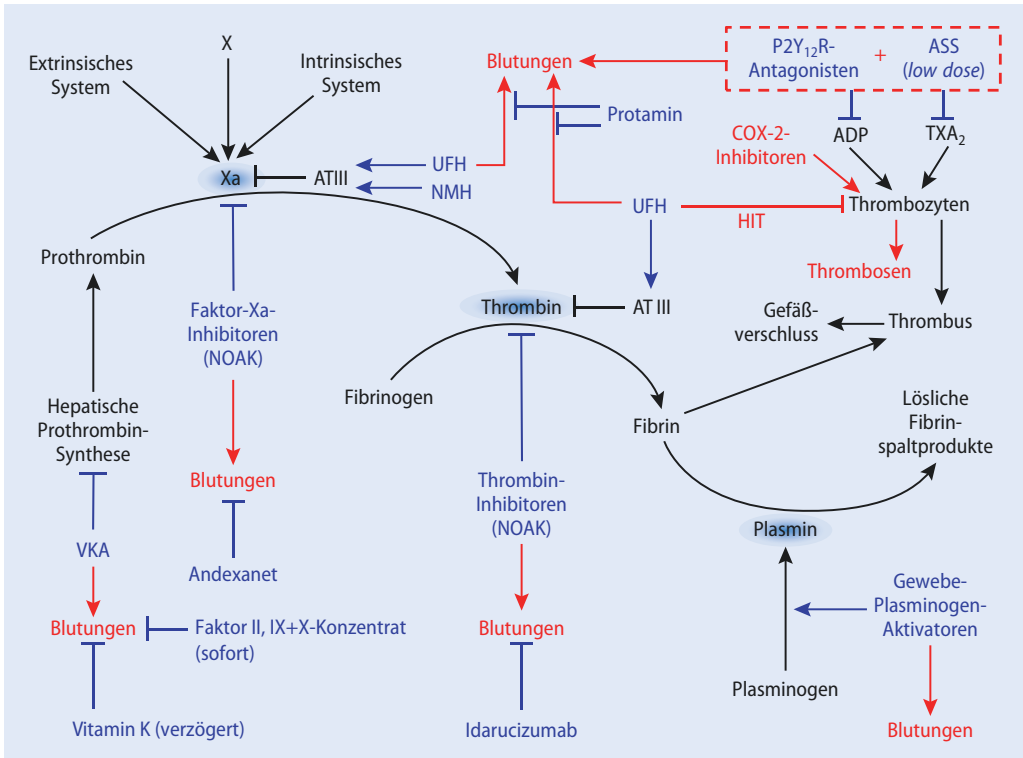


Abb. 18.1 Regulation der Blutgerinnung und Fibrinolyse sowie pharmakologische Eingriffsmöglichkeiten. X, inaktive Faktor-X-Vorstufe; Xa, aktivierter

Faktor-X; HIT, Heparin-induzierte Thrombopenie; AT-III, Antithrombin III

in der Leber und erfordert eine Vitamin-K-abhängige Carboxylierung. Thrombin katalysiert die Umwandlung von Fibrinogen zu Fibrin und bewirkt dadurch den Gefäßverschluss. Auch Thrombozyten spielen beim Gefäßverschluss eine wichtige Rolle (► Abschn. 18.6).

Bei Verstärkung der Blutgerinnung in Relation zur Fibrinolyse kommt es zu thromboembolischen Erkrankungen. Dazu gehören Schlaganfall, MI (► Kap. 16), PAVK (periphere arterielle Verschlusskrankung) sowie tiefe Beinvenenthrombose mit konsekutiver Lungenarterienembolie. Risikofaktoren für Thromboembolie sind reduzierter Blutfluss z. B. bei Immobilisierung nach Operationen bzw. VHF (► Kap. 17), außerdem CHF (► Kap. 16), Veneninsuffizienz, Tumorerkrankungen (► Kap. 32), Endothelschäden, z. B. nach Trauma, postoperativ oder infolge von Nikotinkonsum (► Kap.

3, 9 und 22), Ruptur arteriosklerotischer Plaques (► Kap. 22), gesteigerte Koagulabilität z. B. unter EPO-Therapie (► Kap. 12), Hyperthyreose (► Kap. 21) und Kontakt von Blut mit Fremdmaterialien (z. B. Dialysemembranen, extrakorporale Zirkulation, künstliche Herzklappen, Gefäßprothesen). Auch Arzneistoffe können thromboembolische Erkrankungen begünstigen. Dazu gehören Estrogene (► Kap. 24), SERM (► Kap. 20, 24 und 32), COX-2-Inhibitoren (► Kap. 10), Diuretika (► Kap. 11, 15 und 16), SGLT-2-Inhibitoren (► Kap. 19) sowie antiangiogenetisch wirkende Arzneistoffe (► Kap. 32).

Thromboembolische Erkrankungen sind sehr häufig. Da es sich um chronische Erkrankungen handelt, entstehen hohe Kosten für das Gesundheitssystem. So wurden im Jahr 2016 in Deutschland allein für einen der marktführenden Faktor-Xa-Inhibitoren 650 Millionen Euro

Tab. 18.1 Übersicht über ausgewählte Arzneistoffe zur Behandlung von Blutgerinnungsstörungen

Arzneistoff	Wirkmechanismus	Wichtige Wirkungen	Wichtige Indikationen	Wichtige UAW	Weitere Zusammenhänge in Kapitel
Alteplase	Aktivierung von Plasmin	Auflösung von Thromben/Emboli durch Fibrinolyse	Akuter MI wenn PTCA nicht möglich ist, akuter nicht-hämorrhagischer Schlaganfall	Intrakranielle Blutungen (2–8 %), extrakranielle Blutungen (0,4–1,5 %); sorgfältige Beachtung der Ein- und Ausschlusskriterien	
ASS (low dose, ca. 100 mg pro Tag)	Irreversible Hemmung der COX-1 in den Thrombozyten	Durch selektive Hemmung der TXA ₂ -Synthese wird die Thrombozytenaggregation gehemmt	Sekundärprophylaxe von MI und Schlaganfall, Thromboseprophylaxe nach Stent-Implantation	Verlängerte Blutungszeit nach kleinen Verletzungen (z. B. Rasur) und größeren Verletzungen, innere Blutungen, besonders GI-Trakt; Anämie; Wirkung hält bis zu 7 Tagen an; sehr preiswert (Jahrestherapiekosten pro Patient derzeit ca. € 4), auch Kombination mit Clopidogrel	10
Clopidogrel	Irreversible Hemmung des P2Y ₁₂ R in den Thrombozyten durch aktiven Metaboliten (über CYP2C19 und Hydrolyse)	Hemmung der Thrombozytenaggregation durch Aufhebung der Wirkung von ADP	Sekundärprophylaxe von MI und Schlaganfall, Thromboseprophylaxe nach Stent-Implantation, PAVK	Verlängerte Blutungszeit nach kleinen Verletzungen (z. B. Rasur) und größeren Verletzungen, innere Blutungen, Anämie; Wirkung hält bis zu 7 Tagen an; momentan sehr viel höhere Jahrestherapiekosten als mit ASS (ca. € 170 pro Patient)	2
Dabigatran	Gehört in die Gruppe der NOAK; direkte reversible Hemmung von Thrombin	Hemmung der Blutgerinnung; Antidot Idarucizumab ; in Notfällen Konzentrate der Faktoren II, IX, X	Kurzzeitprophylaxe/Langzeitprophylaxe und Therapie TVT, LAE, VHF	Blutungen; insgesamt weniger UAW und Interaktionen als mit Phenprocoumon, aber derzeit deutlich höhere Therapiekosten (ca. Faktor 8–10)	4

Enoxaparin (NMH)	Mittlere Kettenlänge 13–22 Zuckerreste, Komplexbildung mit Antithrombin-III und darüber reversible Inaktivierung von Faktor Xa (aber nicht Thrombin)	Hemmung der Blutgerinnung; Protamin kein Antidot	Wie UFH, aber bessere Steuerbarkeit (1–2 × tägliche Gabe) als UFH	Wie UFH, aber deutlich geringeres Risiko (< 0,1 %) für HIT	3, 4, 20
Phenprocoumon	Gehört in die Gruppe der VKA; Hemmung der Carboxylierung und damit Funktionalisierung der Faktoren II, VII, IX und X	Hemmung der Blutgerinnung; Antidot ist Vitamin K (verzögerter Wirkeintritt) bzw. Konzentrate der Faktoren II, IX, X (sofortige Wirkung)	Langzeitprophylaxe von TVT, LAE, VHF und KI	Blutungen (besonders gefährlich in Kombination mit ASS!), Anämie, Hämatoame, Cumarinnekrosen der Haut, Osteoporose, Teratogenität, Haarausfall, Allergie, Thrombosen. Phenprocoumon wird über CYP3A4 und CYP2C9 metabolisiert; daher Risiko für Interaktionen mit CYP-Induktoren (Thrombosen) oder CYP-Inhibitoren (Blutungen); sehr preiswert, Jahrestherapiekosten momentan ca. € 70 pro Patient	2, 4, 20
Rivaroxaban	Gehört in die Gruppe der NOAK; direkte reversible Hemmung von Faktor-Xa	Hemmung der Blutgerinnung; Antidot Andexanet ; in Notfall-Konzentrate der Faktoren II, IX, X	Ähnlich wie Dabigatran, zusätzlich ACS/MI und PTCA (mit TAI)	Blutungen; insgesamt weniger UAW und Interaktionen als mit Phenprocoumon, aber derzeit deutlich höhere Therapiekosten (ca. Faktor 10–20)	4
Unfraktioniertes Heparin (UFH)	Hochmolekulares Heparin (mittlere Kettenlänge 40–50 Zuckerreste), das über Komplexbildung mit Antithrombin-III Thrombin (Faktor IIa) als auch Faktor Xa reversibel inaktiviert	Hemmung der Blutgerinnung; Antidot ist Protamin	Kurzzeitprophylaxe/ Langzeitprophylaxe und Therapie TVT und LAE, ACS, MI, PTCA, EK; Hämodialyse. Applikation nicht optimal (2–3 × täglich)	Allergie, Hämatoame, Blutungsrisiko, Anämie, Hautnekrosen, bei Dauergabe reversibler Haarausfall und Osteoporose, in 2–3 % Heparin-induzierte Thrombopenie (HIT, kann zu Thromboembolie oder Spontanblutungen führen)	3, 4, 20
TVT, tiefe Beinvenenthrombose; LAE, Lungenarterienembolie; ACS, akutes Koronarsyndrom; EK, extrakorporaler Kreislauf; VHF und damit Schlaganfallprophylaxe, KI, Klappenimplantate; PAVK, periphere arterielle Verschlusskrankung					

ausgegeben. Pro Jahr sterben in Deutschland mehr als 50.000 Menschen an MI und mehr als 70.000 an Schlaganfall. In der EU sterben pro Jahr ca. 370.000 Menschen an Lungenarterienembolie. Daher hat die rationale Therapie von Blutgerinnungsstörungen große pharmakoökonomische Bedeutung. Zur Bestimmung des Schlaganfallrisikos bei VHF werden *risk scores* ermittelt, in die CHF (► Kap. 16), Hypertonie (► Kap. 15), Lebensalter, Geschlecht, durchgemachte Schlaganfälle oder transitorisch-ischämische Attacken, KHK (► Kap. 16) und Arteriosklerose (► Kap. 22) eingehen. Auf der Basis dieser *risk scores* erfolgt dann die Entscheidung für oder gegen eine antikoagulatorische Therapie. Das Risiko für Blutungen unter Therapie muss dabei deutlich geringer sein als das Risiko für einen Schlaganfall.

Es gibt etliche Eingriffsmöglichkeiten, um das Gleichgewicht zwischen Blutgerinnung und Fibrinolyse pharmakologisch zu beeinflussen. Grundsätzlich kann jeder Arzneistoff zur Behandlung thromboembolischer Erkrankungen Blutungen (von verlängerter Blutungszeit bei Rasurverletzungen bis hin zu unter Umständen lebensbedrohlichen Blutungen) sowie Anämie auslösen (■ Abb. 18.1). Deshalb ist es wichtig, die Arzneistoffe genau zu dosieren, die Therapie genau zu überwachen und Kontraindikationen und Interaktionen zu beachten. Unter Therapie mit SSRI und SSNRI (► Kap. 28) und bestimmten Antibiotika (z. B. Chinolone, Amoxicillin + Clavulansäure, ► Kap. 33) kann die Blutungsneigung erhöht sein. Ebenso ist sie bei Lebererkrankungen, CKD, Tumorerkrankungen, Sepsis und Hypothyreose verstärkt.

Heparine binden an das Antithrombin III und bilden mit dem Faktor Xa – im Falle der UFH auch mit Thrombin – einen Komplex, wodurch Gerinnungsfaktoren funktionell inaktiviert werden. VKA hemmen in der Leber die Vitamin-K-Epoxidreduktase, wodurch die Carboxylierung der Faktoren II (Thrombin), VII, IX und X gehemmt wird. Zu den NOAK gehören direkte Faktor-Xa-Inhibitoren (Xabane) und direkte Thrombininhibitoren. Die Auflösung von Fibringerinnseln kann durch Gewebeplasminogen-Aktivatoren bewirkt werden.

Schließlich kann man sehr effektiv auf der Ebene der Thrombozyten thromboembolische Prozesse beeinflussen. **ASS** in niedriger Dosierung hemmt selektiv und irreversibel die Synthese des aggregierend wirkenden TXA₂ und P2Y₁₂R-Antagonisten hemmen irreversibel die Funktion des ebenfalls aggregierend wirkenden ADP. Da beide Arzneistoffklassen irreversibel wirken, dauert die Wirkung so lange an, bis wieder neue Thrombozyten nachgebildet wurden (ca. 7 Tage).

18.2 Heparine

Heparine sind polyanionisch und bestehen aus einem Gemisch sulfatierter Glykosaminoglykane. UFH besitzen eine mittlere Kettenlänge von 40–50 Zuckerresten, NMH eine mittlere Kettenlänge von 13–22 Zuckerresten. **Enoxaparin** ist der NMH-Prototyp. Es gehört zu den 10 umsatzstärksten Arzneistoffen in Deutschland. Heparine bilden mit Antithrombin III einen Komplex, der an den Faktor Xa bindet und ihn inaktiviert. Im Falle der UFH wird zusätzlich auch Thrombin inaktiviert. UFH und NMH werden wegen ihres hohen Molekulargewichts und ihrer negativen Ladung nach p.o.-Gabe nicht resorbiert (► Kap. 2), sondern müssen i.v. oder s.c. gegeben werden. UFH müssen häufiger (mindestens 2- bis 3-mal täglich) als NMH (1- bis 2-mal täglich) appliziert werden. Bei UFH erfolgt die Therapiekontrolle mit der partiellen Thromboplastinzeit, bei NMH ist keine Kontrolle notwendig. Heparine werden zur Prophylaxe und Therapie zahlreicher thromboembolischer Erkrankungen, insbesondere tiefer Beinvenenthrombose, Lungenarterienembolie und ACS sowie bei extrakorporalem Kreislauf verwendet. Bei Überdosierung kann es zu Blutungen kommen. Die Wirkung von UFH (nicht jedoch NMH) wird durch Bindung an positiv geladenes **Protamin** innerhalb von Minuten antagonisiert (► Kap. 4).

UFH besitzt eine kürzere Plasma-HWZ (2 Stunden) als NMH (3–7 Stunden). Heparine werden überwiegend renal eliminiert. Bei UFH

muss bei einer CKD eine Dosisanpassung entsprechend der partiellen Thromboplastinzeit erfolgen; bei einer schweren CKD wird die Dosis bei NMH entsprechend der Faktor-Xa-Aktivität angepasst (► Kap. 12).

► **Da Heparine nicht die Plazentaschranke überwinden, stellen sie in der Schwangerschaft die Alternative zu den wegen ihrer Teratogenität kontraindizierten VKA dar.**

Heparine können allergische Reaktionen, Hämatoeme, Blutungen, Anämie, Leberschäden, Hautnekrosen, Osteoporose (► Kap. 20) und Haarausfall hervorrufen. Eine wichtige UAW ist die Heparin-induzierte Thrombopenie (HIT). Bei UFH ist HIT sehr viel häufiger als bei NMH (2–3 % versus < 0,1 %). HIT manifestiert sich nach ca. 5–14 Tagen. Es bilden sich Antikörper gegen einen Komplex aus Heparin und dem Plättchenfaktor 4. Sie binden an diesen Komplex und an Thrombozyten, die sie dadurch aktivieren. Die Thrombozytenkonzentration fällt dramatisch und steigt unter einer weitergehenden Therapie nicht wieder an. Die Hauptgefahr von HIT besteht darin, dass viele der davon betroffenen Patienten eine tiefe Beinvenenthrombose, Lungenarterienembolie oder Verbrauchskoagulopathie mit Spontanblutungen erleiden. Multiorganversagen ist möglich; die Letalität liegt bei 30 %. Da die Immundiagnostik zu lange dauert und HIT lebensbedrohlich ist, muss Heparin bei Verdacht auf HIT sofort abgesetzt und gegen das Heparinoid **Danaparoid** (Mischung aus Heparansulfat und Dermatansulfat) ausgetauscht werden. Hier besteht eine nur geringe Wahrscheinlichkeit von Kreuzallergien. Auch eine Umstellung auf NOAK ist möglich.

18.3 Vitamin-K-Antagonisten

VKA sind seit Jahrzehnten bewährte Antikoagulanzen. **Phenprocoumon** ist der VKA-Prototyp. In angelsächsischen Ländern wird vor allem **Warfarin** als VKA eingesetzt. Hauptindikationsgebiet der VKA ist die Langzeitprophy-

laxe von tiefen Venenthrombosen und Lungenarterienembolien sowie die Prophylaxe von Schlaganfall bei VHF und Herzklappenimplantaten. Da die VKA-Wirkung darauf beruht, dass eine kovalente Proteinmodifikation unterbunden wird, dauert es bis zum vollständigen Wirkungseintritt nach Therapiebeginn 5–7 Tage und entsprechend 5–7 Tage bis zum Wirkungsverlust nach Absetzen. In aller Regel wird eine VKA-Therapie unter Heparinschutz begonnen. Es erfolgt eine Aufsättigung über 3–4 Tage, ehe mit einer fixen Tagesdosis weiter behandelt wird, die von Patient zu Patient sehr unterschiedlich ist. Dies liegt u. a. daran, dass Phenprocoumon über CYP3A4 und CYP2C9 metabolisiert wird und Polymorphismen von CYP2C9 (*slow metabolizer* oder *rapid metabolizer*) die VKA-Inaktivierung beeinflussen (► Kap. 2). Die Überprüfung einer VKA-Therapie erfolgt durch eine INR-Bestimmung. Bei VHF, tiefer Beinvenenthrombose und Lungenarterienembolie ist der INR-Zielbereich 2–3, bei mechanischen Herzklappen zwischen 2,5–3,5. Bei diesen Indikationen haben VKA einen nachgewiesenen Nutzen. Für den Therapieerfolg entscheidend sind neben der INR-Kontrolle eine gute Compliance und die Vermeidung von Interferenzen mit anderen Arzneistoffen sowie Nahrungsmitteln (siehe unten).

VKA haben eine exzellente Bioverfügbarkeit mit einer Eliminations-HWZ von 5–7 Tagen. Wegen der Metabolisierung über CYP3A4 und CYP2C9 können bei Komedikation mit CYP hemmenden oder induzierenden Arzneistoffen Interaktionen auftreten. **Carbamazepin**, **Phenobarbital** und **Phenytoin** (► Kap. 25), **RMP** (► Kap. 33) und **Johanniskraut** (► Kap. 28) sind starke CYP-Induktoren und schwächen daher die VKA-Wirkung ab. Eine Komedikation mit diesen Arzneistoffen sollte möglichst vermieden werden bzw. nur unter sehr genauer INR-Kontrolle angewendet werden. Azolantimykotika (► Kap. 35), bestimmte Makrolidantibiotika (► Kap. 33) und antivirale Proteaseinhibitoren (► Kap. 34) sowie **Ciclosporin** und **Tacrolimus** (► Kap. 11) sind potente CYP3A4-Inhibitoren und verstärken das Blutungsrisiko unter VKA-Therapie. Gleich-

ches gilt für CYP2C9-Inhibitoren wie PPI (► Kap. 13), Sulfonylharnstoffe (► Kap. 19), **Allopurinol** (► Kap. 23) sowie PPAR- α -Agonisten (► Kap. 22).

Auch „gesunde“ Nahrungsmittel können die Wirkungen von VKA modulieren. So reduzieren Vitamin-K-reiche Gemüsesorten wie Grünkohl, Spinat, Schnittlauch, Kichererbsen, Fenchel und Rosenkohl VKA-Wirkungen und erhöhen das Thromboserisiko. Umgekehrt können Waldmeister und Gojibeeren durch CYP-Hemmung das Blutungsrisiko unter VKA-Therapie erhöhen.

➤ **VKA sind plazentagängig und wegen ihrer Teratogenität in der Schwangerschaft kontraindiziert.**

VKA können selten (ca. 0,1 %) Hautnekrosen hervorrufen, darüber hinaus Blutungen, Anämie, Leberschäden, Haarausfall, Allergien und Osteoporose (► Kap. 20).

18.4 Neue orale Antikoaganzien

Die VKA-Therapie ist nicht immer einfach und sicher durchzuführen, besonders bei einer Polymedikation oder problematischer Compliance. Darüber hinaus besitzen VKA gravierende UAW. Schließlich stellt die lange Wirkdauer der VKA in Notfallsituationen (vor allem Verletzungen mit schweren Blutungen) oder vor Operationen ein Problem dar. Das waren Gründe für die Entwicklung von Arzneistoffen, die diese Nachteile nicht besitzen. Resultat sind NOAK, die selektiv entweder Faktor Xa (Prototyp **Rivaroxaban**) oder Thrombin (Prototyp **Dabigatran**) reversibel hemmen. Grundsätzlich kann es bei NOAK-Überdosierung wie bei allen die Blutgerinnung beeinflussenden Arzneistoffgruppen zu Blutungen und Anämie kommen. Indikationsgebiete der NOAK sind die der VKA. Zusätzlich können NOAK zur Kurzzeitprophylaxe und Therapie der tiefen Beinvenenthrombose sowie der Lungenarterienembolie eingesetzt werden. Rivaroxaban wird auch zur ACS-Behandlung verwendet. Derzeit wird kontrovers diskutiert, inwiefern NOAK

bei VHF Vorteile gegenüber VKA in Bezug auf UAW und Wirksamkeit besitzen. Dabei ist ein wichtiger Aspekt, ob die zurzeit sehr hohen Kosten, die durch eine Dauertherapie mit NOAK im Vergleich zu VKA entstehen, in adäquater Relation zum therapeutischen Fortschritt stehen. Wenn ein Patient mit einem VKA gut eingestellt ist, besteht keine Notwendigkeit zur Umstellung auf ein NOAK.

NOAK haben eine kürzere Plasma-HWZ (ca. 10–14 Stunden) als VKA. Da sie im Gegensatz zu VKA Zielproteine reversibel hemmen, ist die Therapie besser zu steuern. Dabigatran ist kein CYP-Substrat und wird unverändert renal eliminiert. Bei leichter CKD muss die Dosis angepasst werden; bei schwerer CKD ist Dabigatran kontraindiziert (► Kap. 12). Rivaroxaban ist Substrat für CYP3A4. Inaktive Metabolite werden renal eliminiert. Insgesamt haben NOAK ein geringeres Interaktionspotential als VKA. Auch typische VKA-UAW wie Hautnekrosen, Haarausfall und Osteoporose besitzen die NOAK nicht. Ein Nachteil der NOAK ist, dass derzeit kein einfach anwendbarer Gerinnungstest zur Überprüfung der Therapieeinstellung existiert. Bei Überdosierung gibt es für Dabigatran ein Antidot (**Idarucizumab**, ein monoklonaler Antikörper, der Dabigatran bindet). Für Rivaroxaban ist ein Antidot (**Andexanet**) in der klinischen Prüfung. Schwere akute Blutungen unter einer NOAK-Therapie müssen mit Gerinnungsfaktorkonzentraten (Faktoren II, VII, IX und X) behandelt werden.

18.5 Fibrinolytika

Die unter ► Abschn. 18.2 bis ► Abschn. 18.4 besprochenen Arzneistoffgruppen haben zum Ziel, die Bildung bzw. das Wachstum von Thromben zu vermeiden. Fibrinolytika hingegen lösen Thromben auf, die durch Vernetzung von Fibrin entstanden sind. Die Fibrinolyse wird durch Plasmin katalysiert. Plasmin entsteht aus Plasminogen durch Einwirkung des Gewebeplasminogenaktivators, der aus Endothelzellen freigesetzt wird. **Alteplase** ist ein rekombinant hergestellter Gewebeplasminogen-

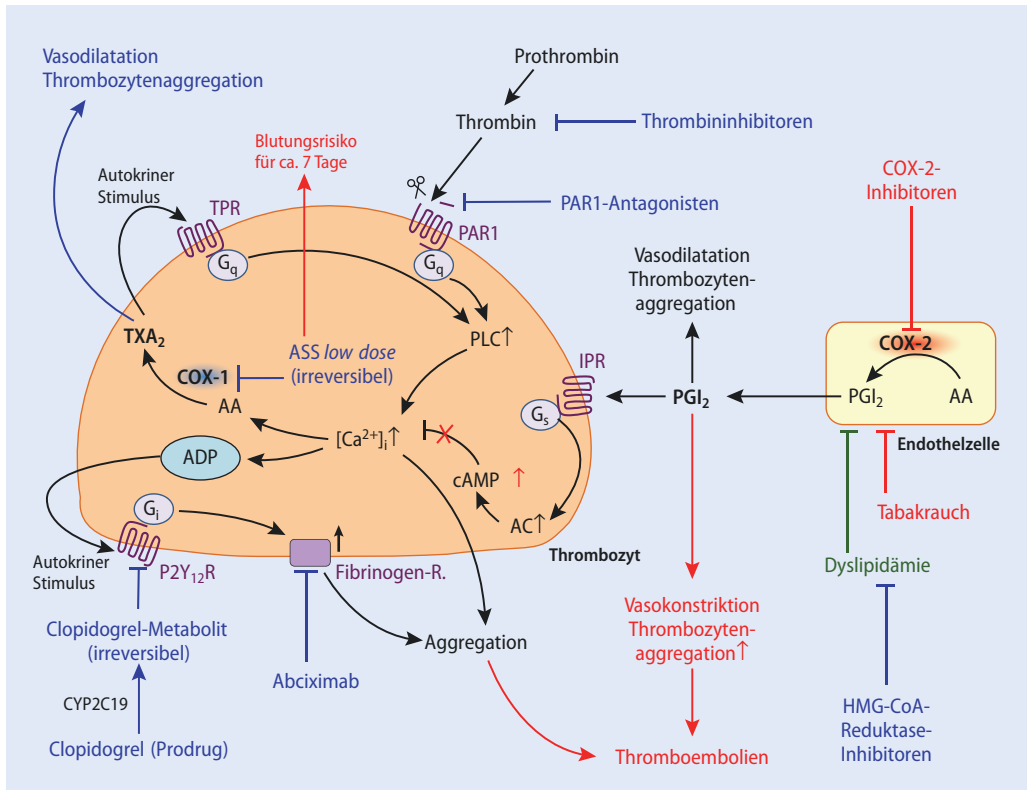
aktivator, der bei MI eingesetzt, wenn eine PTCA nicht möglich ist. Weitere Einsatzgebiete sind Lungenarterienembolie sowie nicht-hämorrhagischer Schlaganfall. Entscheidend für den Therapieerfolg ist der rechtzeitige Beginn nach Eintreten des thromboembolischen Ereignisses. Die Applikation von Alteplase erfolgt i.v. oder besser gezielt intraarteriell, um die Wirkung auf das betroffene Gewebe zu fokussieren.

Beim nicht-hämorrhagischen Schlaganfall sollte Alteplase spätestens 3 Stunden nach dem Ereignis appliziert werden. Vorher ist eine Reihe von diagnostischen Maßnahmen durchzuführen, da ein erhebliches Blutungsrisiko besteht (intrakranielle Blutungen 1,7–8,0 %; extrakranielle Blutungen 0,4–1,5 %). Insbesondere muss ausgeschlossen werden, dass eine intrakranielle Blutung vorliegt. Außerdem muss der BD unter 185/100 mmHg liegen (► Kap. 15). Ebenso stellen Heparintherapie in

den letzten 48 Stunden, VKA-Therapie mit einem INR-Wert $\geq 1,7$ sowie Thrombopenie (≤ 100.000 Thrombozyten/ μl) Kontraindikationen dar. Auch eine Hypoglykämie muss korrigiert werden.

18.6 (Patho-)Physiologische Regulation der Thrombozytenaktivierung

■ Abb. 18.2 gibt einen Überblick über die Thrombozytenaktivierung sowie pharmakologische Eingriffsmöglichkeiten. Thrombozyten spielen in der Blutgerinnung und Thrombusbildung eine Schlüsselrolle. Sie exprimieren drei wichtige GPCR (PAR1, TPR, P2Y₁₂R), die die Aggregation der Thrombozyten und damit Thrombusbildung auslösen. Funktioneller Gegenspieler für diese Rezeptoren ist der IPR.



■ **Abb. 18.2** Regulation der Thrombozytenaktivierung sowie pharmakologische Eingriffsmöglichkeiten

Thrombin spaltet den N-Terminus von PAR1 ab, der dadurch irreversibel aktiviert wird. Es kommt zur Stimulation des G_q -PLC-Weges mit einer Erhöhung der intrazellulären Calciumkonzentration. Calcium ist wichtig für die Aggregation und aktiviert die PLA_2 , die aus Phosphatidylcholin AA freisetzt (► Kap. 10). AA ist Substrat für COX-1, die die TXA_2 -Synthese katalysiert. TXA_2 wird aus Thrombozyten freigesetzt und stimuliert autokrin den TPR, worüber die durch Thrombin ausgelöste Signalkaskade verstärkt wird. Außerdem bewirkt TXA_2 eine Vasokonstriktion, was die Hämostase unterstützt. Ein Anstieg der intrazellulären Calciumkonzentration bewirkt eine Freisetzung von ADP aus Speichervesikeln, das über $P2Y_{12}R$ autokrin Thrombozyten stimuliert. Der $P2Y_{12}R$ initiiert die verstärkte Expression des Rezeptors für Fibrinogen (Glykoprotein-IIb/IIIa), wodurch die Thrombusbildung weiter unterstützt wird.

Im intakten Gefäß aggregieren Thrombozyten nicht. Ein wichtiger Faktor dafür ist das aus Endothelzellen freigesetzte PGI_2 . Es bindet in Thrombozyten an den IPR , der über den G_s -AC-Weg die Erhöhung der intrazellulären Calciumkonzentration funktionell antagonisiert. Somit stehen in den Thrombozyten drei proaggregatorische GPCR einem anti-aggregatorischen GPCR gegenüber. Im Rahmen von Dyslipidämien und bei Tabakkonsum kommt es zu Endothelschädigung (► Kap. 9 und 22) und damit zu einer Reduktion der PGI_2 -Synthese. PGI_2 führt auch zu Vasodilatation. Bei Wegfall von PGI_2 werden Thrombozytenaggregation und Vasokonstriktion verstärkt und dadurch Thromboembolien gefördert.

18.7 Thrombozytenaggregationsinhibitoren

Für die pharmakologische Beeinflussung der Thrombozyten ist entscheidend, dass sie nicht mehr zur Proteinbiosynthese befähigt sind (■ Abb. 18.2). Die wichtigste, hochwirksame und preisgünstige Eingriffsmöglichkeit in die Thrombozytenfunktion besteht darin, die für

die TXA_2 -Synthese essentielle COX-1 mit ASS in niedriger Dosierung (ca. 100 mg/Tag) irreversibel zu hemmen. ASS acetyliert das katalytische Zentrum der COX-1 an einem Serinrest. Es überwiegt somit der aggregationshemmende und vasodilatierende Effekt von PGI_2 , der für die Prophylaxe bestimmter thromboembolischer Erkrankungen wertvoll ist. Prinzipiell kann ASS auch die für die PGI_2 -Synthese essentielle COX-2 in Endothelzellen hemmen, aber bei sehr niedriger Dosierung kommt dies nicht zum Tragen, weil Endothelzellen zur Proteinbiosynthese befähigt sind und die COX-2-Inaktivierung durch Enzymneusynthese kompensieren können. In höherer Dosierung von ASS (> 300 mg/Tag) kommt es nicht mehr zu ausschließlicher Hemmung der TXA_2 -Synthese, sondern gleichermaßen zur Hemmung der PGI_2 -Synthese. Dadurch entfällt der Effekt von ASS auf die Prophylaxe thromboembolischer Erkrankungen. ASS hat in der MI- und Schlaganfall-Sekundärprophylaxe eine nachgewiesene Wirkung.

➤ **Nach Absetzen von ASS hält die Wirkung noch bis zu 7 Tagen an (► Kap. 2). Dies kann ein Problem darstellen, wenn Notfalloperationen durchgeführt werden müssen. In dieser Situation können Thrombozytenkonzentrate infundiert werden.**

Die wichtigsten UAW der *low dose*-ASS-Therapie sind eine verlängerte Blutungszeit nach Verletzungen sowie okkulte GI-Blutungen, die zu Anämie führen können. Daher sollte man bei Patienten unter *low dose*-ASS-Therapie und bei ungeklärter Anämie endoskopisch und mit Stuhlhämoglobin-Teststreifen nach GI-Blutungen suchen. Das GI-Blutungsrisiko kann durch PPI gesenkt werden, aber bei einer Dauertherapie ist diese Arzneistoffklasse problematisch (► Kap. 13 und 20). Die Kombination von ASS (*low dose*) mit den ebenfalls langwirkenden VKA (► Abschn. 18.3) ist wegen starker Blutungsgefahr kontraindiziert.

Andere COX-Inhibitoren außer ASS beeinflussen ebenfalls die Thrombozytenaggregation, aber ihre Wirkungen sind nicht thera-

peutisch wertvoll oder sogar schädlich (■ Abb. 18.2). Besonders deutlich wird dies am Beispiel der COX-2-Inhibitoren. Sie hemmen in therapeutischer Dosierung effektiv die PGI₂-Synthese in Endothelzellen, aber nicht die über die COX-1 vermittelte TXA₂-Synthese in den Thrombozyten. Daher wird unter Therapie mit COX-2-Inhibitoren das Gleichgewicht zwischen TXA₂ und PGI₂ in Richtung TXA₂ verschoben und somit Thrombozytenaggregation und Vasokonstriktion gefördert. Klinisch äußert sich dies in vermehrten kardiovaskulären Ereignissen, weshalb COX-2-Inhibitoren bei Patienten mit entsprechenden Erkrankungen kontraindiziert sind (► Kap. 10). Bei den in der Schmerz- und Entzündungstherapie sehr häufig angewendeten nichtselektiven COX-Inhibitoren (Beispiele **Ibuprofen** und **Diclofenac**) wird die PGI₂- und TXA₂-Synthese gehemmt. Daraus kann eine Hemmung der Thrombozytenaggregation mit erhöhter Blutungsneigung resultieren, aber wegen der ebenfalls gehemmten PGI₂-Synthese in Endothelzellen ergibt sich keine protektive Wirkung in Bezug auf kardiovaskuläre Ereignisse.

Eine weitere Eingriffsmöglichkeit in die Thrombozytenfunktion besteht darin, den proaggregatorisch wirkenden P2Y₁₂R zu antagonisieren. Prototyp der P2Y₁₂R-Antagonisten ist **Clopidogrel**. Es ist ein Prodrug, das in der Leber über CYP2C19 und anschließende Hydrolyse aktiviert wird (► Kap. 2). Der aktive Metabolit bindet kovalent an den P2Y₁₂R und inaktiviert ihn irreversibel. Durch die fehlende Proteinbiosynthese der Thrombozyten ergibt sich eine langanhaltende aggregationshemmende Wirkung. Da es in einem erheblichen Anteil der Bevölkerung CYP2C19-Polymorphismen gibt, die mit niedriger Aktivität einhergehen (*poor metabolizer*), muss man damit rechnen, dass bei einem Teil der Patienten keine Wirkung von Clopidogrel eintritt (*non-responder*). Man kann im Vorfeld ein pharmakogenetisches Screening durchführen, um solche Polymorphismen zu identifizieren.

Clopidogrel wird nach Stentimplantation bei MI häufig für gewisse Zeit mit ASS kombiniert, um Stentthrombosierungen zu verhin-

dern (► Kap. 16). Allerdings steigt durch die duale Aggregationshemmung das Blutungsrisiko, weshalb die MI-Langzeitsekundärprophylaxe in der Regel nur mit ASS durchgeführt wird. Auch in der Therapie der peripheren arteriellen Verschlusskrankung ist Clopidogrel wirksam. Nach Absetzen hält die Wirkung wegen irreversibler P2Y₁₂R-Inaktivierung noch bis zu 4-5 Tage an. Das kann zum Problem werden, wenn Notoperationen durchgeführt werden müssen. In diesem Fall müssen ggf. Thrombozytenkonzentrate zugeführt werden. Die Kombination von Clopidogrel mit VKA ist wegen des hohen Blutungsrisikos zu vermeiden. Wichtigste UAW von Clopidogrel sind Blutungen und Anämie. Das GI-Blutungsrisiko unter Clopidogrel-Therapie ist geringer als unter *low dose*-ASS-Therapie. Die Therapiekosten für Clopidogrel sind derzeit 40-fach höher als für ASS.

Abciximab ist das Fragment eines monoklonalen Antikörpers, das an Glykoprotein-IIb/IIIa auf den Thrombozyten bindet und damit eine Interaktion von Fibrinogen (und anderer Gerinnungsfaktoren) mit diesem Rezeptor verhindert. Abciximab wird nur bei ACS und Stentimplantation verwendet, nicht jedoch zur KHK-Dauertherapie (► Kap. 16).

In den USA wurde kürzlich der erste PARI-Inhibitor (**Vorapaxar**) zur Behandlung von Patienten mit MI und peripherer arterieller Verschlusskrankung zugelassen. Bei diesen Erkrankungen wird durch Vorapaxar zwar die kardiovaskuläre Mortalität reduziert, aber Probleme sind die lange HWZ sowie der Metabolismus über CYP3A4, weshalb es zu Arzneimittelinteraktionen kommen kann (► Kap. 2). Außerdem ist Vorapaxar bei Patienten mit hämorrhagischem oder nicht-hämorrhagischem Schlaganfall kontraindiziert, weil das Risiko intrakranieller Blutungen steigt. Der Stellenwert von Vorapaxar in der Therapie kardiovaskulärer Erkrankungen ist daher noch nicht klar.

Fallbeispiel

Eine 73-jährige Patientin wird seit 5 Jahren mit Phenprocoumon wegen VHF behandelt. Die Patientin kommt regelmäßig in Ihre internistische Praxis, um den INR-Wert kontrollieren zu lassen, der bisher stets im therapeutischen Bereich lag. Eines Abends bekommen Sie vom Ehemann der Patientin einen aufgeregten Anruf, dass seine Ehefrau spontan heftiges Nasenbluten bekommen habe. Sie machen sofort einen Hausbesuch bei der Patientin und erfahren, dass sie vor einer Woche eine halbe Tablette ASS-500 mg wegen Kopfschmerzen genommen hat, aber ansonsten keine zusätzlichen Arzneistoffe. Beiläufig erfahren Sie auch, dass die Patientin vor einiger Zeit nach Lektüre einer Frauenzeitschrift ihre Ernährung umgestellt hat und jetzt zur Förderung der Gesundheit täglich einen halben Liter Goji-Beerensaft trinkt.

Übungsfragen (zum Fallbeispiel)

1. Was ist die wahrscheinlichste Ursache für das Nasenbluten und wie gehen Sie therapeutisch und diagnostisch vor?
2. Wie gehen Sie hinsichtlich der Medikation bei der Patientin im Weiteren vor?

Lösungen ► Kap. 38



Antidiabetika

- 19.1 Pathophysiologische Grundlagen des Diabetes und pharmakotherapeutische Konzepte – 242
- 19.2 Insuline – 246
- 19.3 Metformin – 247
- 19.4 PPAR- γ -Agonisten – 248
- 19.5 Sulfonylharnstoffe – 248
- 19.6 GLP-1R-Agonisten und DPP4-Inhibitoren – 248
- 19.7 SGLT-2-Inhibitoren – 249
- 19.8 α -Glucosidase-Inhibitoren – 250
- 19.9 Therapie der Hypoglykämie – 250
- 19.10 Therapie des Coma diabeticum – 250

Diabetes ist charakterisiert durch eine chronische Hyperglykämie mit Folgeschäden an vielen Organen und beruht auf absolutem Insulinmangel (Typ-1) oder Insulinresistenz (Typ-2). Typ-1-Diabetes wird durch eine dem Energieverbrauch angemessene Insulinsubstitution behandelt. Dazu gehören kurzwirkende Insuline und Verzögerungsinsuline. In der Therapie des Typ-2-Diabetes stehen die Beseitigung der Insulinresistenz durch Kalorienreduktion und körperliche Bewegung im Vordergrund. Metformin ist der am besten untersuchte und wirksamste Arzneistoff zur Behandlung des Typ-2-Diabetes. Metformin erhöht die Insulinempfindlichkeit. Weitere Möglichkeiten zur Pharmakotherapie des Typ-2-Diabetes sind Stimulation der Insulinsekretion durch Sulfonylharnstoffe, GLP-1R-Agonisten und DPP4-Inhibitoren, Steigerung der renalen Glucoseelimination durch SGLT-2-Inhibitoren und Verzögerung der intestinalen Glucoseresorption durch Acarbose. Wichtig in der Diabetestherapie ist die Behandlung von Begleiterkrankungen wie Hypertonie, KHK, Hypercholesterinämie, Nephropathie und Polyneuropathie. Eine Hypoglykämie wird mit Glucose oder Glucagon behandelt, ein Coma diabeticum mit Flüssigkeits- und Elektrolytsubstitution sowie Insulin.

Merksätze

- Der Typ-1-Diabetes beruht auf einem absoluten Insulinmangel.
- Der Typ-2-Diabetes beruht auf einer Insulinresistenz.
- Die Therapie von Begleiterkrankungen bei Diabetes ist wichtig.
- Durch Austausch von Aminosäuren lassen sich Insuline mit unterschiedlichen pharmakokinetischen Eigenschaften herstellen.
- Metformin ist der wichtigste Arzneistoff zur Behandlung des Typ-2-Diabetes.
- Metformin erhöht die Insulinempfindlichkeit und hat kein Risiko für Hypoglykämie und Gewichtszunahme.
- PPAR-γ-Agonisten erhöhen die Insulinempfindlichkeit, sind aber durch zahlreiche UAW belastet.
- Sulfonylharnstoffe hemmen ATP-abhängige Kaliumkanäle und stimulieren Glucose-unabhängig die Insulinsekretion.
- Sulfonylharnstoffe besitzen ein hohes Hypoglykämierisiko.
- GLP-1R-Agonisten stimulieren die Insulinsekretion über eine direkte GLP-1R-Aktivierung.
- DPP4-Inhibitoren steigern die Insulinsekretion über eine GLP-1-Abbauhemmung.
- Gliflozine steigern die renale Glucoseelimination durch eine SGLT-2-Hemmung.
- α-Glucosidase-Inhibitoren hemmen die intestinale Glucoseresorption.
- Die Hypoglykämiebehandlung erfolgt durch Glucose oder Glucagon.
- Die Therapie des Coma diabeticum erfolgt durch eine Flüssigkeits- sowie Elektrolytsubstitution und Insulin.

19.1 Pathophysiologische Grundlagen des Diabetes und pharmakotherapeutische Konzepte

Insulin ist ein Peptidhormon aus einer 21 Aminosäuren langen A-Kette und einer 30 Aminosäuren langen B-Kette, die über zwei Disulfidbrücken miteinander verbunden sind. Der Insulinrezeptor gehört in die Klasse der TK-gekoppelten Rezeptoren (► Kap. 1). Insulin vermittelt seine Wirkungen über Phosphorylierungskaskaden. Unter seinem Einfluss kommt es zu einer vermehrten Glucoseaufnahme und Glykogensynthese sowie einer Hemmung der Lipolyse. Insulin wirkt anabol und erhöht das Körpergewicht.

Leitsymptome des Diabetes sind Hyperglykämie und Glucosurie, die auf einer unzureichenden Insulinwirkung beruhen. Ein Diabetes liegt vor, wenn die Nüchternblutglucosekonzentration $> 7 \text{ mmol/l}$ liegt. Leitsymptome sind Durst, Polydipsie, trockene Haut, süßlicher Acetongeruch, Infektanfälligkeit und Müdigkeit.

Die wichtigste Funktion von Insulin, die bei Diabetes wegfällt, ist die zelluläre Glucoseauf-

■ **Tab. 19.1** Übersicht über die Pathophysiologie und Pharmakotherapie des Diabetes

Parameter	Typ-1-Diabetes	Typ-2-Diabetes
Häufigkeit	Ca. 350.000 Patienten in Deutschland	Ca. 7 Millionen Patienten in Deutschland
Manifestationsalter	Kindesalter und Jugend	Meist mittleres bis hohes Erwachsenenalter, aber wegen Fehlernährung zunehmend auch schon im Jugendalter. Es handelt sich um eine Volkskrankung
Pathophysiologie	Autoimmunerkrankung, die zur Zerstörung der B-Zellen führt; daher absoluter Insulinmangel	Initial Insulinresistenz der Organe mit Hyperinsulinämie, in Spätstadien Erschöpfung der sekretorischen Kapazität der B-Zellen
Assoziation mit anderen Erkrankungen	Keine Assoziation mit metabolischem Syndrom	Metabolisches Syndrom: Diabetes, Hypertonie, Hypertriglyzeridämie, KHK und Adipositas
Akute Komplikationen	Ketoazidotisches Koma, Hypoglykämie (insbesondere bei intensivierter Insulintherapie und körperlich aktiven Patienten)	Hyperosmolares Koma, seltener Hypoglykämie (insbesondere, wenn Sulfonylharnstoffe eingesetzt werden)
Langzeitkomplikationen	Diabetische Mikro- und Makroangiopathie mit Organkomplikationen	Diabetische Mikro- und Makroangiopathie mit Organkomplikationen
Pharmakotherapeutische Prinzipien	Bedarfsorientierte Kalorienzufuhr und darauf abgestimmte (intensivierte) Insulintherapie; Insulinpumpe zur Optimierung der Insulinzufuhr, keine Notwendigkeit zur Kalorienreduktion. Bedeutsam ist auch die Therapie von Spätkomplikationen (► Kap. 12, 15, 16 und 22). Als Schutz vor Hypoglykämie muss der Patient stets Glucose und eine Glucagon-rescue-Spritze mit sich führen. Vorsicht mit Alkoholkonsum (Hypoglykämiegefahr). Anpassung der Insulindosis an Stoffwechselsituation (Infektionen, Operationen, GC-Therapie, Schwangerschaft, Hypo- und Hyperthyreose, ► Kap. 11 und 21).	Gewichtsreduktion mit <i>life-style</i> -Veränderung (gesunde Ernährung, Vermeidung von <i>junk food</i> und Softdrinks besonders wichtig, Ausdauersport wichtig) ist Schlüssel zur Durchbrechung der Insulinresistenz und des metabolischen Syndroms. Arzneistoff der Wahl bei den meisten Patienten ist Metformin (kein Hypoglykämierisiko); andere orale Antidiabetika wie GLP-1R-Agonisten und DPP4-Inhibitoren können die Therapie unterstützen. In Spätstadien kann bei Erschöpfung der B-Zellen die Zufuhr von Insulin notwendig werden. Die Therapie der Hypertonie (► Kap. 15), KHK (► Kap. 16), Hypertriglyzeridämie (► Kap. 22), Nephropathie (► Kap. 12) sowie Neuropathie (► Kap. 10) ist ebenso bedeutsam. Vermeidung oder Dosisreduktion von diabetogen wirkenden atypischen Antipsychotika (► Kap. 29) und antiviral wirkenden Proteaseinhibitoren (► Kap. 34).

nahme. Diabetes wird in zwei pathophysiologisch unterschiedliche Formen, Typ 1 und Typ 2, unterteilt (■ Tab. 19.1). Beim Typ-1-Diabetes liegt ein absoluter Insulinmangel vor, der durch eine lebenslange Insulinsubstitution behandelt wird. Eine wichtige Voraussetzung für den Typ-2-Diabetes ist die Insulinresistenz. Dies führt zu einer Hyperinsulinämie und letztlich zur B-Zell-Erschöpfung. Dementspre-

chend ist hier die Durchbrechung der Insulinresistenz ein wichtiges Therapieprinzip. ■ Tab. 19.2 fasst ausgewählte Insuline und Arzneistoffe zur Behandlung des Typ-2-Diabetes zusammen.

Beim Typ-2-Diabetes liegen häufig Adipositas sowie kardiovaskuläre Begleiterkrankungen (metabolisches Syndrom) vor, die behandelt werden müssen. Atypische Antipsychotika

Tab. 19.2 Übersicht über ausgewählte Arzneistoffe zur Behandlung des Diabetes

Arzneistoff	Wirkmechanismus	Wichtige Wirkungen	Wichtige Indikationen	Wichtige UAW	Weitere Zusammenhänge in Kapitel
Typ-1-Diabetes					
Insulin-glargin	Langwirkendes Humaninsulinanalogon	Wirkeintritt 4 h; Wirkdauer 24 h	Typ-1-Diabetes	Hypoglykämie, Gewichtszunahme, Lipodystrophie	
Insulin-lispro	Kurzwirkendes Humaninsulinanalogon	Wirkeintritt 5–15 Minuten; Wirkdauer 3 h	Typ-1-Diabetes	Hypoglykämie, Gewichtszunahme, Lipodystrophie	
Normalinsulin	Kurzwirkendes Humaninsulin	Wirkeintritt 30 Min; Wirkdauer 5 h	Typ-1-Diabetes	Hypoglykämie, Gewichtszunahme, Lipodystrophie	
NPH-Insulin	Verzögerungsinsulin	Wirkeintritt 2 h; Wirkdauer 12 h	Typ-1-Diabetes	Hypoglykämie, Gewichtszunahme, Lipodystrophie	
Typ-2-Diabetes					
Acarbose	Inhibitor der intestinalen α -Glucosidase	Hemmung der intestinalen Glucoseresorption	Typ-2-Diabetes; supportive Wirkung, gleiches Therapieziel lässt sich durch geringere Glucosezufuhr erreichen	Häufig (25 %) GI-Beschwerden wie Diarrhoe und Flatulenz („Bio-Feedback“)	13
Empagliflozin	Klasse der Gliflozine, SGLT-2-Inhibitor	Steigerung der renalen Glucoseausscheidung	Typ-2-Diabetes; neueres noch nicht vollständig evaluiertes Therapieprinzip	Hypoglykämie, Dehydratation, BD-Abfall, Thromboserisiko, Urogenitalinfektionen, erhöhtes Osteoporoserisiko	15, 18, 20, 33
Glibenclamid	Klasse der Sulfonylharnstoffe, Inhibitor von ATP-sensitiven Kaliumkanälen	Steigerung der Insulinsekretion aus der B-Zelle	Typ-2-Diabetes; umstrittene klinische Wirksamkeit in Bezug auf Morbidität und Mortalität	Gewichtszunahme, Hypoglykämie	
Liraglutid	GLP-1R-Agonist	Steigerung der Insulinfreisetzung aus der B-Zelle	Typ-2-Diabetes zur Gewichtsreduktion; neueres noch nicht vollständig evaluiertes Therapieprinzip	Hypoglykämie, GI-Beschwerden	13

Metformin	Insulinsensitizer aus der Klasse der Biguanide	Verbesserung der Gesamtstoffwechselsituation ohne Hypoglykämie und Gewichtszunahme, Hemmung der hepatischen Lipogenese und Lipogenese	Typ-2-Diabetes; am besten untersuchter und validierter Arzneistoff mit klinisch nachgewiesener lebensverlängernder Wirkung, sehr preiswert	Geschmacksstörungen, GI-Beschwerden, Laktatazidose bei Risikopatienten (Leberinsuffizienz, Alkoholismus, CHF, CKD, Pankreatitis, Infekte, Tumorerkrankungen)	1, 2, 12, 16, 32–35
Pioglitazon	Insulinsensitizer; PPAR-γ-Agonist aus der Klasse der Glitazone	Erhöhung der Insulinempfindlichkeit, Erhöhung der Glucoseaufnahme, Adipozytendifferenzierung	Typ-2-Diabetes; umstrittene klinische Wirksamkeit in Bezug auf Morbidität und Mortalität	Gewichtszunahme, Ödeme, CHF, erhöhtes Frakturrisiko bei Frauen, Blasenkarzinomrisiko erhöht	12, 16, 20, 32
Sitagliptin	Klasse der Gliptine, Inkretinverstärker, DPP4-Inhibitor	Hemmung des GLP-1-Abbaus und dadurch Steigerung der Insulinfreisetzung aus der B-Zelle	Typ-2-Diabetes; neueres noch nicht vollständig evaluiertes Therapieprinzip	GI-Beschwerden, Atemwegsinfektionen, vergleichsweise geringes Hypoglykämierisiko, da die Wirkung abhängig ist von Vorhandensein von GLP-1, das wiederum in Abhängigkeit von der Blutglucosekonzentration freigesetzt wird	13, 14, 33
Hypoglykämie					
Glucagon	Glucagonrezeptoragonist	Stimulation der hepatischen Glykogenolyse	Typ-1-Diabetes; Therapie der lebensbedrohlichen Hypoglykämie	Tachykardie	17

(► Kap. 29) sowie antiviral wirkende Proteaseinhibitoren (► Kap. 34) können einen Typ-2-Diabetes verschlechtern. Eine KHK wird mit β_1 AR-Antagonisten, *low dose* ASS und ACEI oder AT₁R-Antagonisten behandelt (► Kap. 16), eine Hypertonie bevorzugt mit Antihypertensiva der Klassen A und C (► Kap. 15), eine CKD mit ACEI oder AT₁R-Antagonisten, eine Hypercholesterinämie mit HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren (► Kap. 22) und eine Polyneuropathie mit Koanalgetika aus der Klasse der Antidepressiva und Antiepileptika (► Kap. 25 und 28). Das ketoazidotische Koma ist eine akut lebensbedrohende Komplikation insbesondere des Typ-1-Diabetes. Spätkomplikationen beider Diabetes-Formen als eine Folge pathologischer Proteinglykosylierung sind die Mikroangiopathie, die zu Retinopathie, Nephropathie, Neuropathie und diabetischem Fuß führt, und die Makroangiopathie, die zu KHK, MI, Schlaganfall und peripherer arterieller Verschlusskrankung führt. Die Konzentration des glykosylierten Hämoglobins (HbA_{1c}) ist ein Biomarker für die Langzeiteinstellung eines Diabetes.

► **Der HbA_{1c}-Wert sollte unter einer Diabetes-Therapie zwischen 6,5–7,5 % liegen.**

Im Zentrum pharmakologischer Eingriffsmöglichkeiten und der Pathogenese der lebensbedrohlichen UAW Hypoglykämie liegt die B-Zelle (■ Abb. 19.1). Steigt die Blutglucosekonzentration an, wird Glucose über den Glucosetransporter GLUT2 in die B-Zelle aufgenommen. In den Mitochondrien steigert Glucose die ATP-Produktion. Ein Anstieg der ATP-Konzentration führt zur Hemmung von Kaliumkanälen. Die Folge davon ist eine Depolarisation, woraus eine Öffnung von Calciumkanälen und ein Anstieg der intrazellulären Calciumkonzentration resultieren. Calcium vermittelt die Sekretion von Insulin, welches die Blutglucosekonzentration senkt. Wird zu viel Insulin freigesetzt oder appliziert, kann eine Hypoglykämie auftreten.

Glucose erhöht die Insulinsekretion auch über einen indirekten Weg. Kohlenhydrate im

Dünndarm stimulieren die Freisetzung von GLP-1 aus L-Zellen. Es bindet in B-Zellen an den GLP-1R und vermittelt über den G_s-AC-Weg eine Depolarisation. Der GLP-1-Abbau erfolgt über DPP4.

19.2 Insuline

Insuline werden beim Typ-1-Diabetes und in Spätstadien des Typ-2-Diabetes eingesetzt. Außerdem werden Insuline bei Typ-2-Diabetikern im Rahmen von großen operativen Eingriffen, bei Infekten und in der Schwangerschaft verwendet. Bei Schwangeren ist eine exakte Diabeseinstellung notwendig, weil es sonst zur diabetischen Fetopathie kommen kann.

Da Insulin ein Peptidhormon ist, kann es nicht p.o. angewendet werden. In der Dauertherapie wird Insulin s.c. injiziert, in Notfallsituationen (Coma diabeticum, ► Abschn. 19.10) werden kurzwirkende Insuline über den Perfusor i.v. infundiert. Die therapeutisch angewendeten Insuline unterscheiden sich hinsichtlich ihrer pharmakokinetischen Eigenschaften. Man unterscheidet schnell- und kurzwirksame Insuline von Verzögerungsinsulinen. Beide Typen ergänzen sich in der Therapie.

Die Wirkung von Normalinsulin tritt nach 30 Minuten ein. Das bedeutet, dass ein ca. 20- bis 30-minütiger Spritz-Ess-Abstand eingehalten werden muss. Es gibt auch Insuline mit raschem Wirkeintritt. Sie erlauben flexiblere Essenszeiten und ermöglichen eine höhere Lebensqualität. Prototypischer Vertreter dieser Klasse ist **Insulin-lispro**, bei dem im C-terminalen Teil der B-Kette zwei Aminosäuren in ihrer Reihenfolge ausgetauscht wurden, wodurch die Resorption vom Injektionsort schneller erfolgt. **Insulin-aspart** und **Insulin-glulisin** haben ähnliche pharmakokinetische Eigenschaften wie Insulin-lispro.

Verzögerungsinsuline werden langsamer vom Injektionsort resorbiert und zeigen dementsprechend eine verlängerte Wirkdauer. Prototypischer Vertreter dieser Klasse ist das **NPH-Insulin** (Neutrales-Protamin-Hagedorn-Insu-

lin), in dem Insulin im Komplex mit basischem **Protamin** vorliegt. Auch durch Aminosäuresubstitutionen kann man die Resorptionszeit von Insulin vom Injektionsort und damit die Wirkdauer verlängern. In **Insulin-glargin** ist im C-Terminus der A-Kette eine Aminosäure ausgetauscht und die B-Kette um zwei Argininreste erweitert. Dadurch präzipitiert es bei neutralem pH und wird langsam aus subkutanem Fettgewebe resorbiert. Insulin-Zink-Kristall-Suspensionen besitzen ähnliche pharmakokinetische Eigenschaften wie Insulin-glargin.

Beim Basis-Boluskonzept der Insulintherapie wird ein Verzögerungsinsulin zur Sicherstellung der basalen Insulinversorgung injiziert; zusätzlich erfolgt zu den Mahlzeiten die Applikation einer der Kohlenhydratzufuhr entsprechend angepassten Dosis eines kurzwirksamen Insulins. Bei intensivierter Insulintherapie ist die Insulindosis, die auch mit Insulinpumpen appliziert werden kann, von der aktuellen Blutglucosekonzentration abhängig. Der Vorteil dieser intensivierten Therapie besteht darin, dass Spätkomplikationen verzögert auftreten; Nachteil ist die erhöhte Hypoglykämiefrequenz (► Abschn. 19.9).

Heutzutage werden Insuline meist in Form von U100-Pens angewendet, d. h. dass der Pen 100 internationale Einheiten (100 IE) Insulin pro ml enthält. Ein Klick auf den Pen entspricht einer Dosis von 1 IE. Dies erleichtert die Insulindosierung im Alltag. Dabei ist es wichtig, einen willkürlichen Wechsel des Injektionsortes zu vermeiden, weil dadurch die Resorptionsgeschwindigkeit und damit das Risiko von Hypo- und Hyperglykämien beeinflusst werden kann. Innerhalb einer anatomischen Region sollte der Injektionsort täglich jeweils um ca. 1 cm verschoben werden, um das Lipodystrophierisiko zu verringern. Lipodystrophien sind kosmetisch störend, schmerzhaft und machen die Insulinresorption un reproduzierbar. Aus dem Bauchfett wird Insulin rasch resorbiert. Daher eignet sich diese Region vor allem für Injektion kurzwirkender Insuline. Aus dem Oberschenkel erfolgt die Resorption von Insulin verzögert. Daher ist diese Region für Verzö-

gerungsinsuline geeignet. Injektionsnadeln für Insulinpens müssen täglich gewechselt werden, da stumpfe Kanülen das Infektionsrisiko und die Gefahr von Gewebefibrosierung erhöhen. Der Vorrat an Insulinampullen für die Insulinpen muss gekühlt gelagert werden, darf aber nicht gefrieren und Temperaturen von 37°C nicht überschreiten.

► **Der Insulinbedarf eines gesunden Menschen liegt bei ca. 45 IE pro Tag, wobei 40 % auf basale Sekretion und 60 % auf postprandiale Sekretion entfallen. Bei Insulinresistenz kann der Tagesbedarf bis auf 200 IE steigen.**

Bei Neueinstellung eines Typ-1-Diabetes geht man von einem Tagesbedarf von ca. 0,5–1,0 IE/Kg/Tag aus. Morgens ist der relative Insulinbedarf am höchsten, mittags am niedrigsten, abends mittelhoch.

Der Insulinbedarf wird durch körperliche Aktivität erniedrigt und durch Inaktivität erhöht. Er ist ferner bei Schwangerschaft, Fieber, Infektionen, größere operativen Eingriffen, Hyperthyreose (► Kap. 21) und Cushing-Syndrom gesteigert. Auch die Zufuhr hoher GC-Dosen, z. B. im Rahmen der Therapie einer Autoimmunerkrankung, erhöht den Insulinbedarf (► Kap. 10). Bei Hypothyreose ist er erniedrigt (► Kap. 21).

19.3 Metformin

Das Biguanid **Metformin** wurde 1950 in die Therapie eingeführt. Dementsprechend besteht eine sehr große klinische Erfahrung. Da der Patentschutz für Metformin längst abgelaufen ist, gibt es zahlreiche sehr preiswerte Generika, sodass auch die Pharmakotherapie großer Patientenpopulationen über einen langen Zeitraum kostengünstig möglich ist. Dies ist deshalb so wichtig, weil die Behandlung eines Typ-2-Diabetes meist lebenslang erfolgen muss. Metformin ist hier Arzneistoff der ersten Wahl. In klinischen Studien wurde eine deutliche Reduktion der Morbidität und Mortalität festgestellt.

➤ **Metformin ist der wichtigste und am besten wirkende Arzneistoff bei Typ-2-Diabetes.**

Metformin wird über einen organischen Kationentransporter in die Zelle aufgenommen und hemmt die Mitochondrienfunktion. Durch den Anstieg der AMP-Konzentration wird die AMP-Kinase stimuliert und es kommt zur Hemmung der Gluconeogenese und Lipogenese. Außerdem erhöht Metformin indirekt die Insulinsensitivität und stimuliert den Inkretin-Regelkreis. Es ist p.o. anwendbar und wird renal unverstoffwechselt eliminiert.

Im Unterschied zu anderen Arzneistoffen zur Behandlung des Typ-2-Diabetes, insbesondere zu Sulfonylharnstoffen, verursacht Metformin keine Hypoglykämie. Es bewirkt keine Gewichtszunahme und fördert dadurch die erhöhte Insulinsensitivität weiter.

Metformin kann Appetitlosigkeit induzieren, was aber durchaus zur Gewichtsabnahme erwünscht ist. Übelkeit, Diarrhoe sowie metallischer Geschmack sind weitere UAW, die vor allem zu Beginn der Therapie auftreten. In sehr seltenen Fällen kann Metformin Laktatazidosen hervorrufen. Diese UAW wird vermieden, wenn die Kontraindikationen CHF, CKD, Leberinsuffizienz, Alkoholabusus, Pankreatitis, Karzinomerkkrankungen sowie fieberhafte Infekte konsequent beachtet werden und die Therapie einschleichend beginnt.

19.4 PPAR- γ -Agonisten

PPAR- γ ist ein nukleärer Rezeptor, der über veränderte Gentranskription die Insulinempfindlichkeit erhöht. Glitazone (Prototyp **Pioglitazon**) sind PPAR- γ -Agonisten. Sie senken HbA_{1C}, aber die Wirksamkeit bei Typ-2-Diabetes im Sinne einer Morbiditäts- und Mortalitätsreduktion ist nicht nachgewiesen. PPAR- γ -Agonisten sind p.o. anwendbar, haben jedoch gravierende UAW. Es kommt zu Gewichtszunahme, Ödemen und CHF (► Kap. 16), Erhöhung des MI-Risikos, Leberfunktionsstörungen, erhöhtem Frakturrisiko bei Frauen

(► Kap. 20) sowie gesteigerter Blasenkarzinominzidenz. PPAR- γ -Agonisten besitzen nur geringen therapeutischen Stellenwert.

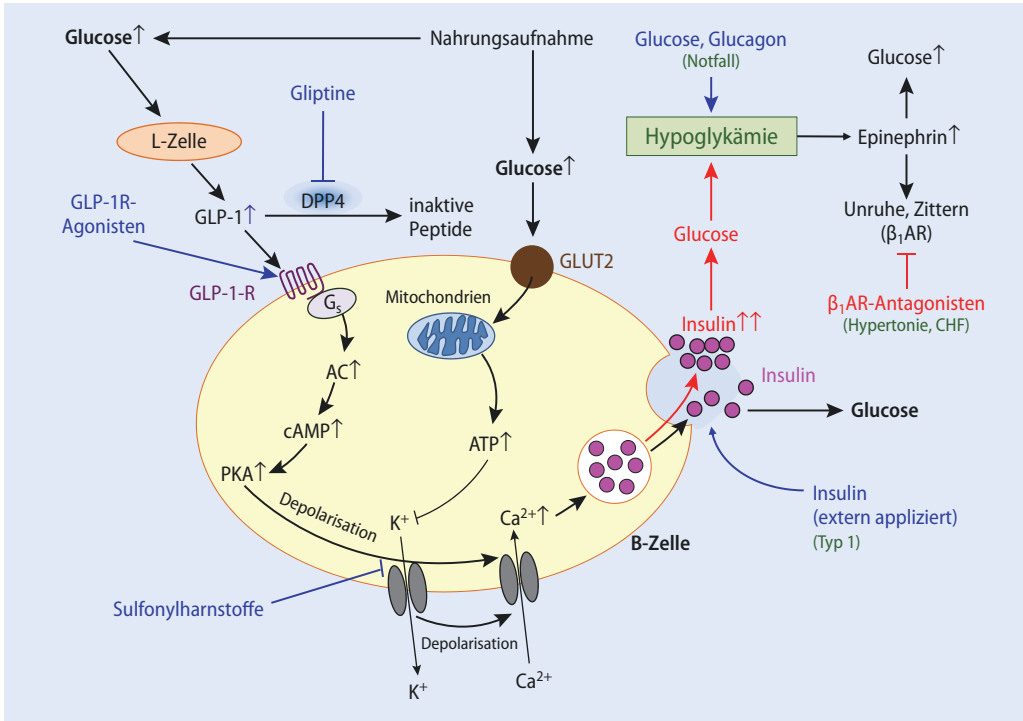
19.5 Sulfonylharnstoffe

Die Sulfonylharnstoffe hemmen ATP-abhängige Kaliumkanäle, depolarisieren B-Zellen glucoseunabhängig und steigern die Insulinsekretion (■ Abb. 19.1). Daher besitzen Sulfonylharnstoffe (Prototyp **Glibenclamid**), ein erhebliches Hypoglykämierisiko. Zwar können die Sulfonylharnstoffe Diabetes-Komplikationen senken, jedoch nicht die Mortalität. Unter Therapie mit Sulfonylharnstoffen kann das Körpergewicht als Folge der Hyperinsulinämie zunehmen. Sulfonylharnstoffe sind p.o. anwendbar.

19.6 GLP-1R-Agonisten und DPP4-Inhibitoren

Prototypischer Vertreter der GLP-1R-Agonisten ist **Exenatid**, ein Peptid aus dem Speichel der Gila-Krustenechse. Es muss s.c. appliziert werden. Es gibt inzwischen auch parenteral anwendbare Depotpräparate von Exenatid. **Liraglutid** ist ein GLP-1-Analogon mit langer Wirkdauer. Durch GLP-1R-Agonisten lässt sich eine Senkung des HbA_{1C} und des Körpergewichts erzielen. Die Wirkung auf die kardiovaskuläre Mortalität ist aber gering. UAW sind Übelkeit und Erbrechen sowie verzögerte Magenentleerung als Folge der GLP-1R-Aktivierung. Das Hypoglykämierisiko ist geringer als mit Insulin und Sulfonylharnstoffen. Die Therapiekosten mit GLP-1R-Agonisten sind im Vergleich zu den Kosten einer Metformintherapie derzeit hoch.

Inkretinverstärker (Gliptine) hemmen DPP4 und damit den GLP-1-Abbau. Dadurch wird die Wirkung von GLP-1 verstärkt. **Sitagliptin** ist der prototypische Vertreter. Da die GLP-1-Freisetzung glucoseabhängig erfolgt, ist das Hypoglykämierisiko unter DPP4-Inhibitoren geringer als unter Sulfonylharnstoffen und



■ Abb. 19.1 Regulation der Insulinfreisetzung aus der B-Zelle und pharmakologische Angriffspunkte sowie Pathogenese und Therapie der Hypoglykämie

Insulin. GLP-1 stimuliert die Insulinsekretion, hemmt die Glukagonsekretion, erhöht das Sättigungsgefühl und verzögert die Magenentleerung. DPP4-Inhibitoren stellen ein vielversprechendes Therapieprinzip für den Typ-2-Diabetes dar, weil sie einen physiologischen Mechanismus verstärken. Jedoch fehlen bislang Langzeitstudien, die eine Überlegenheit der Gliptine im Vergleich zu Metformin zeigen. Im Vergleich zu einer Therapie mit Metformin sind die Kosten einer Therapie mit Gliptinen momentan hoch. Das ist wegen der Häufigkeit des Typ-2-Diabetes volkswirtschaftlich relevant. Da DPP4 nicht nur GLP-1, sondern auch andere Peptide inaktiviert, können DPP4-Inhibitoren viele UAW verursachen. Dazu gehören GI-Beschwerden, Pankreatitis, Infektionen der oberen Atemwege, Arthrosen und Hautentzündungen. Gliptine können p.o. angewendet werden. Sitagliptin wird unverstoffwechselt renal eliminiert.

19.7 SGLT-2-Inhibitoren

Prototypischer Vertreter der SGLT-2-Inhibitoren (Gliflozine) ist **Empagliflozin**. Es hemmt SGLT-2 an der luminalen Seite des Tubulusepithels und verhindert die Glukosereabsorption aus dem Primärharn. Daraus resultieren Glukosurie und Gewichtsreduktion. SGLT-2-Inhibitoren senken die kardiovaskuläre Mortalität aber nur gering. Die UAW von SGLT-2-Inhibitoren lassen sich über den Wirkmechanismus erklären. Es kommt zu Polyurie und Dehydratation mit Gefahr von BD-Abfall und Thrombosen (► Kap. 18). Eine Glukosurie erhöht das Risiko von Harnwegs- und Genitalinfektionen, z. B. mit *Candida albicans* und *Escherichia coli* (► Kap. 33). Außerdem kann Hypoglykämie auftreten und durch verstärkte Calci-umausscheidung sind Frakturen möglich (► Kap. 20).

19.8 α -Glucosidase-Inhibitoren

Protoypischer Vertreter der α -Glucosidase-Inhibitoren ist **Acarbose**. Sie hemmt intestinale Disaccharidasen. Disaccharide gelangen deshalb in den Dickdarm. Da dort keine Resorption stattfindet, dienen Disaccharide als Substrate für Bakterien, die diese zu CO_2 , Methan und kurzkettigen Fettsäuren umwandeln. Klinisch äußert sich das in Blähungen (60–70 % der Patienten), Diarrhoe und Verschmutzung (*spotting*) der Unterwäsche. Diese UAW werden auch als „Bio-Feedback“ bezeichnet, weil durch die negative Rückkopplung der Konsum zuckerhaltiger Nahrungsmittel und Getränke verringert werden soll. Ziel sollte es eher sein, ohne dieses fragwürdige Feedback über Umstellung der Ernährungsgewohnheiten den Konsum glucosehaltiger Disaccharide zu reduzieren. Die Acarbose schwächt postprandiale Spitzen der Blutglucose ab und senkt den $\text{HbA}_{1\text{C}}$ -Wert, jedoch nicht die Mortalität und Morbidität.

19.9 Therapie der Hypoglykämie

Eine Hypoglykämie liegt bei Blutglucosekonzentration $< 2,8 \text{ mmol/l}$ vor. Die Leitsymptome der Hypoglykämie sind auf die kompensatorische Sympathikusaktivierung zurückzuführen (Tachykardie, Zittern, Nervosität und Heißhunger, ▶ Kap. 5) sowie auf neuroglykopenische Symptome (Verwirrung, delirante Zustände, Krampfanfälle, Bewusstlosigkeit), da das ZNS Glucose als Energieträger obligat benötigt.

Wichtige Hypoglykämieursachen sind die Überdosierung von Insulin, Sulfonylharnstoffen oder GLP-1R-Agonisten, eine unzureichende oder unregelmäßige Nahrungszufuhr, körperliche Überanstrengung und Alkoholkonsum (■ Abb. 19.1). Auslösende Faktoren potenzieren sich, wenn sie zusammentreffen. $\beta_1\text{AR}$ -Antagonisten (▶ Kap. 5 und 15) können Warnsymptome der Sympathikusaktivierung abschwächen und damit die Hypoglykämieerkennung erschweren. Das Hypoglykämierisiko ist unter $\beta_x\text{AR}$ -Antagonisten, die zur Therapie

infantiler Hämangiome eingesetzt werden, besonders groß (▶ Kap. 5). Die Verdachtsdiagnose Hypoglykämie erfolgt klinisch, wenn bekannt ist, dass der Patient Diabetiker ist, und wird durch die Bestimmung der Blutglucosekonzentration abgesichert.

➤ **Eine Hypoglykämie ist ein Notfall, der sofort behandelt werden muss!**

Bemerkt der Patient selber eine Hypoglykämie, so muss er sich p.o. 15–30 g Glucose mit Flüssigkeit zuführen, anschließend langsam resorbierbare Kohlenhydrate in Form von Obst oder Brot. Einem Patienten, der nicht mehr zur Selbsttherapie in der Lage ist, werden 30 g Glucose i.v. infundiert. Insbesondere körperlich aktive Typ-1-Diabetiker sollten auch eine Glucagon-*rescue*-Spritze bei sich tragen. Glucagon wird in die Oberschenkelmuskulatur injiziert. Es stimuliert in der Leber Glykogenolyse und erhöht dadurch die Blutglucosekonzentration (■ Abb. 19.1). EPI hat prinzipiell den gleichen Effekt wie Glucagon, wird jedoch bei Hypoglykämie nicht angewendet, weil es viel mehr Organe in seiner Funktion beeinflusst (▶ Kap. 5 und 15) als Glucagon und somit zu viele UAW besitzt.

19.10 Therapie des Coma diabeticum

Das Coma diabeticum entsteht beim Typ-1-Diabetes durch einen chronischen Insulinmangel und führt zu Dehydratation, Hyperglykämie (Blutglucosekonzentration $> 15\text{--}40 \text{ mmol/l}$) und Ketoazidose. Leitsymptome sind Acetongeruch, Polydipsie, Polyurie sowie ZNS-Funktionsstörungen (z. B. Somnolenz, Verwirrung, Bewusstlosigkeit). Die Rehydratation hat oberste Priorität und erfolgt durch die langsame (über 12 Stunden) i.v.-Infusion großer Volumina (4–6 l) 0,9 % NaCl-Lösung. Die langsame Infusion ist wichtig, um ein Hirnödem zu verhindern. Außerdem erfolgt die Infusion eines kurzwirksamen Insulins (ca. 4 IE/Stunde), bis die Blutglucosekonzentration einen Wert von 11 mmol/l erreicht hat. Da Insulin auch zu

Kaliumaufnahme in Zellen führt, ist eine Infusion von KCl in einer Dosis von 13–20 mmol/Stunde erforderlich, um lebensbedrohliche Hypokaliämie zu verhindern. Sie kann Tachyarrhythmien und Krampfanfälle auslösen (► Kap. 17). Bei schwerer Azidose ($\text{pH} < 7,1$) muss Bicarbonat infundiert werden.

Fallbeispiel

Bei einem 64-jährigen Patienten (Body-Mass-Index 34,9) mit Hypertonie (185/110 mmHg) und Hypercholesterinämie wird ein Typ-2-Diabetes diagnostiziert. Der HBA_{1c} -Wert beträgt 8,9 %. Der Patient berichtet, dass er sich träge fühle und daher nicht mehr viel gehe, sondern wenn immer möglich Bewegungshilfen wie Fahrstühle und sein Auto benutzt.

Übungsfragen (zum Fallbeispiel)

1. Welcher antidiabetisch wirkende Arzneistoff ist für diesen Patienten am besten geeignet?
2. Welche weiteren Maßnahmen ergreifen Sie bei dem Patienten?

Lösungen ► Kap. 38



Antiesteoporotika

- 20.1 Pathophysiologie der Osteoporose und pharmakologische Eingriffsmöglichkeiten – 254
- 20.2 Vitamin D₃ und Calcium – 255
- 20.3 Bisphosphonate – 258
- 20.4 Selektive Estrogenrezeptormodulatoren – 259
- 20.5 Denosumab – 259
- 20.6 Teriparatid – 259

Osteoporose entsteht durch eine Überaktivität von Osteoklasten in Relation zu den Osteoblasten. Therapieziel ist die Korrektur des Ungleichgewichtes. Dies erfolgt durch präventive Maßnahmen wie Exposition gegenüber Sonnenlicht, Reduktion von Nikotin und Alkohol, Zufuhr von Calcium und Vitamin D₃ sowie angemessene körperliche Aktivität. Zahlreiche Arzneistoffgruppen, darunter Zytostatika, Schilddrüsenhormone, PPI und GC fördern Osteoporose. Die Osteoporosetherapie erfolgt mit Bisphosphonaten, die Osteoklasten hemmen. Zur Therapie der postmenopausalen Osteoporose werden SERM (*selective estrogen receptor modulators*) und Inhibitoren der RANK/RANKL-Interaktion eingesetzt. Letztere werden auch bei Osteoporose nach Hormonablation beim Prostatakarzinom verwendet. Die Osteoblastenaktivität kann durch das N-terminale PTH-Fragment gesteigert werden.

Merksätze

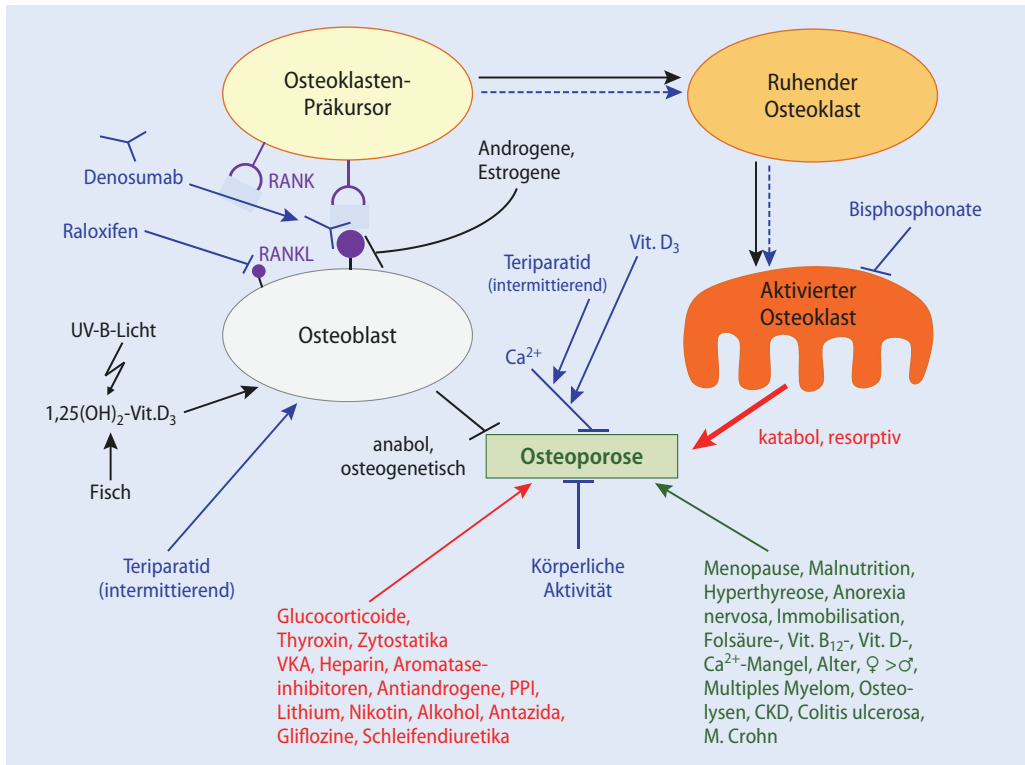
- GC, T4, Zytostatika, VKA, Heparin, Aromatase-Inhibitoren, Antiandrogene, PPI, Antazida, Lithium, Alkohol und Nikotin fördern Osteoporose.
- Bisphosphonate hemmen die Osteoklasten.
- Bisphosphonate müssen nüchtern, in aufrechter Position und mit viel Flüssigkeit eingenommen werden.
- SERM hemmen Osteoklasten und werden bei postmenopausaler Osteoporose eingesetzt.
- Denosumab hemmt Osteoklasten durch Blockade der RANK/RANKL-Interaktion.
- Denosumab wird bei postmenopausaler Osteoporose und Hormonablation beim Prostatakarzinom eingesetzt.
- Teriparatid stimuliert Osteoblasten und kann intermittierend für maximal 24 Monate eingesetzt werden.
- Calcium und Vitamin D₃ sind die Basis der Osteoporosetherapie.

20.1 Pathophysiologie der Osteoporose und pharmakologische Eingriffsmöglichkeiten

Die Knochen sind dynamische Stützstrukturen, die aus Periost, Pars compacta und Pars spongiosa bestehen. Knochen werden permanent umgebaut und passen sich der Belastung (aber auch fehlender Belastung) an. Osteoblasten wirken anabol; Osteoklasten katabol (resorptiv). Für den physiologischen Knochenumbau muss die Aktivität beider Zelltypen im Gleichgewicht stehen. Angemessene körperliche Aktivität ist für die Knochenfunktion essentiell.

Osteoporose ist eine sehr häufige Erkrankung, bei der die Osteoklastenaktivität in Relation zur Osteoblastenaktivität zu hoch ist. ■ Abb. 20.1 zeigt dieses Ungleichgewicht, Erkrankungen, Arzneistoffe und Gifte, die Osteoporose fördern, sowie pharmakologische Eingriffsmöglichkeiten (siehe auch ■ Tab. 20.1). Bei der Osteoporose kommt es zur erniedrigten Knochendichte und erhöhten Knochenbrüchigkeit, sodass selbst geringe Traumen pathologische Frakturen hervorrufen können. Frakturen resultieren in Immobilisierung und Folgeerkrankungen wie Thromboembolien (► Kap. 18) oder Pneumonien (► Kap. 33), die zum Tod führen können. Außerdem heilen Frakturen im osteoporösen Knochen schlecht und lassen sich auch chirurgisch nur schwer behandeln. Daher hat die Osteoporoseprophylaxe durch gesunde Lebensführung und Vermeidung von Arzneistoffen, die Osteoporose verstärken können, hohe Priorität. Prophylaxe und Therapie der Osteoporose erfolgen langfristig. Deshalb ist eine gute Wirksamkeit und Verträglichkeit der Arzneistoffe essentiell. Auch sollten die Kosten nicht zu hoch sein, da große Bevölkerungsteile von Osteoporose betroffen sind.

Die primäre Osteoporose ist die häufigste Krankheitsform, die 95 % aller Fälle ausmacht. Die postmenopausale Typ-I-Osteoporose wird durch Abfall der Estrogenkonzentration verursacht (► Kap. 24). Dabei kommt es vornehmlich



■ Abb. 20.1 Pathophysiologie der Osteoporose: Pharmakologische Eingriffsmöglichkeiten und Arzneistoffe sowie Erkrankungen, die Osteoporose fördern

zum Abbau der Pars spongiosa. Die Typ-II-Osteoporose wird als senile Osteoporose bezeichnet und ist vor allem durch Vitamin-D-Mangel bedingt. Sie betrifft Frauen und Männer gleichermaßen. Es kommt zum Abbau der Pars compacta und Pars spongiosa. Sekundäre Osteoporosen machen 5 % aller Fälle aus und werden durch Hyperthyreose (► Kap. 21), M. Cushing (► Kap. 11), CKD und Schleifendiuretika (► Kap. 12), Zytostatika (► Kap. 32), Heparin (► Kap. 18), GC (► Kap. 11), PPI (► Kap. 13), Antiandrogene und Aromataseinhibitoren (► Kap. 24) sowie SGLT-2-Inhibitoren (► Kap. 19) hervorgerufen. Körperliche Inaktivität, Bettlägerigkeit, Vitamin-D-Mangel, Calciummangel, fehlende Sonnenlichtexposition sowie Alkohol- und Nikotinkonsum fördern Osteoporose. Die Prophylaxe und Basistherapie der Osteoporose bestehen im Ausschalten von Risikofaktoren sowie ausreichender Zu-

fuhr von Vitamin D₃ und Calcium. Außerdem wird versucht, die Osteoklastenaktivität zu hemmen (antiresorptive Therapie). Die wichtigsten Antiresorptiva sind Bisphosphonate, SERM und Denosumab. Ein weiterer Ansatzpunkt ist die Förderung der Osteoblastenfunktion (osteoanabole Therapie). Hier sind Teriparatid und Vitamin D₃ die wichtigsten Arzneistoffe.

20.2 Vitamin D₃ und Calcium

Das wichtigste antiosteoporotisch wirkende körpereigene Hormon ist **1,25(OH)₂-Vitamin D₃ (Calcitriol)**. Es bindet an einen nukleären Rezeptor (► Kap. 1), erhöht die intestinale Calciumresorption und hemmt die renale Calciumausscheidung. Dadurch steht mehr Calcium für die Knochenmineralisation zur

Tab. 20.1 Übersicht über ausgewählte Arzneistoffe zur Behandlung der Osteoporose					
Arzneistoff	Wirkmechanismus	Wichtige Wirkungen	Wichtige Indikationen	Wichtige UAW	Weitere Zusammenhänge in Kapitel
Alendronat	Pyrophosphatanalogon, das in Osteoklasten aufgenommen und dort in AMP eingebaut wird; das AMP entstehende ATP-Analogon ist biochemisch dysfunktional	Apoptose von Osteoklasten und dadurch anti-resorptive Wirkung	Alle Formen der Osteoporose, Osteolysen bei Tumorerkrankungen, M. Paget	Schlechte Resorption, die durch Calcium, Antazida und Milch weiter verringert wird, Schleimhauterosionen im Ösophagus, Übelkeit und Erbrechen. Daher p.o.-Gabe auf nüchternen Magen mit viel Flüssigkeit. Selten aber gefährlich: Kieferosteonekrosen nach zahnärztlichen/kieferchirurgischen Eingriffen	2, 13, 32
Calciumcarbonat	Verstärkung der Wirkung von Vitamin D ₃	Verstärkte intestinale Resorption von Calcium und dadurch verstärkte Mineralisation der Knochen	Sehr preiswerte Basistherapie und Prävention der Osteoporose; Gabe in Kombination mit Vitamin D ₃ , ausreichende Calciumzufuhr in der Nahrung ist teuren Nahrungsergänzungsmitteln vorzuziehen	Hypercalcämie, Hypercalciurie, Urolithiasis, erhöhte Toxizität von Na ⁺ /K ⁺ -ATPase-Inhibitoren	12, 16, 23
Denosumab	Monoklonaler Antikörper, der die RANK/RANKL-Interaktion hemmt	Hemmung der Bildung, der Funktion und des Überlebens von Osteoklasten	Postmenopausale Osteoporose, Osteoporose bei metastasierendem Prostatakarzinom bei Hormonablation	Hypocalcämie, Katarakt, Divertikulitis, Kieferosteonekrosen, atypische Femurnekrosen	12, 24, 32

Raloxifen	SERM mit agonistischer ER-Wirkung am Knochen, Herz-Kreislauf-System und ZNS und antagonistischer Wirkung an Uterus und Brustdrüse	Hemmung der Osteoklastenfunktion (anti-resorptive Wirkung) durch Hemmung der RANKL-Expression	Postmenopausale Osteoporose	Hitzewallungen, Grippe-ähnliche Symptome, Thromboembolien (Schlaganfälle)	18, 24
Teriparatid	N-terminales Fragment von PTH, das den PTH-Rezeptor aktiviert	Stimulation der intestinalen Calciumresorption und tubulären Calciumreabsorption; bei intermittierender Gabe verstärkte Osteoblastenaktivität	Therapie von Osteoporose für maximal 24 Monate	Hypercalcämie, Schwindel, Kopf- und Gliederschmerzen, Übelkeit, erhöhte Toxizität von Na ⁺ /K ⁺ -ATPase-Inhibitoren	12, 16
Vitamin D₃	Umwandlung zu 1,25(OH) ₂ -Vitamin D ₃ (Calcitriol) und Aktivierung des nukleären Calcitriolrezeptors	Förderung der intestinalen Calciumresorption und Hemmung der renalen Calciumelimination, Stimulation der Osteoblastenaktivität	Sehr preiswerte Basistherapie und Prophylaxe der Osteoporose. Auf ausreichende Zufuhr von Calcium ist zu achten. Bei CKD muss Calcitriol gegeben werden	Hypercalcämie, Hypercalciurie, Urolithiasis, erhöhte Toxizität von Na ⁺ /K ⁺ -ATPase-Inhibitoren	12, 16, 23

Verfügung. Außerdem stimuliert Vitamin D₃ die Osteoblastenaktivität. Calcitriol entsteht aus Vitamin D₃ (Cholecalciferol), das mit der Nahrung (z. B. in Fisch) aufgenommen wird oder sich aus 7-Dehydrocholesterol durch UV-B-Strahlung in der Haut bildet. In der Leber wird Cholecalciferol in 25(OH)-Vitamin D₃ umgewandelt und dieses in der Niere zu Calcitriol. Bei einer CKD wird deshalb Calcitriol substituiert (► Kap. 12).

Die Basisprophylaxe und Basistherapie der Osteoporose bestehen in täglicher Zufuhr von 800–1000 IE Vitamin D₃. Da ein wesentlicher Teil der Calcitriolwirkung über verstärkte intestinale Calciumresorption erfolgt, ist eine ausreichende Calciumzufuhr wichtig. **Calcium** sollte bevorzugt mit der Nahrung, z. B. Milchprodukte (oder calciumhaltiges Mineralwasser für Veganer), zugeführt werden. Ansonsten kann Calcium in einer Menge von ca. 1000 mg/Tag als Nahrungsergänzungsmittel eingenommen werden. Bei Überdosierung von Calcium (> 2 g/Tag) und/oder Vitamin D₃ kann es zu Calciumüberladung kommen, die sich in Hypercalcämie, Hypercalcurie und Urolithiasis manifestiert. Eine Hypercalcämie führt zu Unruhe, Konzentrationsstörungen, gesteigerter Ermüdbarkeit und Tachykardie sowie erhöhter Toxizität von Na⁺/K⁺-ATPase-Inhibitoren (► Kap. 4 und 16).

20.3 Bisphosphonate

Bisphosphonate sind Pyrophosphatanaloga. Prototypischer Vertreter ist **Alendronat**. Bisphosphonate binden an Hydroxylapatit im Knochen, werden von Osteoklasten aufgenommen und in AMP eingebaut. Da die Pyrophosphatgruppe in ATP durch ein Bisphosphonat ersetzt wird, entstehen ATP-Analoga, die ihre Stoffwechselfunktion nicht mehr ausüben können. Daher induzieren Bisphosphonate Osteoklastenapoptose und wirken antiresorptiv. Bisphosphonate werden bei allen Osteoporoseformen eingesetzt (z. B. auch bei Knochenmetastasen und langfristiger GC-Therapie), ferner bei Osteogenesis imperfecta und M. Paget.

Durch mehrjährige Bisphosphonattherapie lassen sich die besonders problematischen Hüftfrakturen bei postmenopausalen Frauen um mehr als 50 % reduzieren. Auf ausreichende Vitamin-D₃- und Calciumzufuhr für die Osteogenese ist zu achten.

Entscheidend für die pharmakologische Wirkung der Bisphosphonate ist die Einhaltung eines exakten Einnahmeprotokolls. Sie werden wegen ihrer Hydrophilie sehr schlecht resorbiert (0,3–4 % des Arzneistoffs, ► Kap. 2). Da sie mit Calcium und anderen Salzen unlösliche Komplexe bilden, müssen Bisphosphonate auf nüchternen Magen mit ausreichend Wasser (ca. 200 ml; keine Milch und kein Saft) mindestens 30 Minuten vor der ersten Nahrungsaufnahme eingenommen werden.

➤ **Die Einnahme der Bisphosphonate muss in aufrechter Position (sitzend oder stehend) erfolgen. Danach darf sich der Patient nicht wieder hinlegen, denn durch Bisphosphonatreflux sind Ösophaguserosionen möglich, die in Ulzera und Strikturen übergehen können (► Kap. 13).**

Bisphosphonate verursachen auch Ulzera im Pharynx, Magen und Duodenum. Bei mit Bisphosphonaten behandelten Patienten können nach zahnärztlichen und kieferchirurgischen Eingriffen Kieferosteonekrosen auftreten.

Bisphosphonate haben eine HWZ von Monaten bis Jahren, da sie sich in einem tiefen Kompartiment, der Knochenmatrix, befinden (► Kap. 2). Parallel zur Elimination aus dem Knochen nimmt die antiresorptive Wirkung der Bisphosphonate ab. Da die Ausscheidung der Bisphosphonate über die Niere erfolgt, sind sie bei CKD kontraindiziert. Weitere Kontraindikationen sind GERD und PUD (► Kap. 13), Unfähigkeit zu sitzen, Hypocalcämie sowie Schwangerschaft und Stillzeit.

Wegen der Komplexbildung mit Salzen dürfen Calciumpräparate erst in einem Abstand von zwei Stunden nach Bisphosphonatgabe eingenommen werden. Bisphosphonate verstärken die ulzerogene Wirkung von COX-Inhibitoren im GI-Trakt (► Kap. 10 und 13).

20.4 Selektive Estrogenrezeptor-modulatoren

Die Interaktion von RANKL mit seinem Rezeptor RANK ist für die Differenzierung von Osteoblasten-Präkursoren zu aktivierten Osteoklasten von Bedeutung. Estrogene unterdrücken die RANKL-Expression auf Osteoblasten und damit die RANKL/RANK-Interaktion. Bei einer Frau mit ausreichender Estrogenproduktion wird daher die Osteoklastenaktivität supprimiert. In der Menopause fällt diese supprimierende Estrogenwirkung weg und es kommt zu einem Überwiegen der Osteoklastenaktivität und damit zur postmenopausalen Osteoporose (► Kap. 24).

SERM beeinflussen differentiell die ER-Subtypen ER α und ER β (► Kap. 24). Die bei postmenopausaler Osteoporose eingesetzten SERM (Prototyp **Raloxifen**) wirken antagonistisch an dem im Uterus und in der Brustdrüse exprimierten ER α und agonistisch an dem in Knochen, ZNS und Gefäßen exprimierten ER β . Raloxifen hemmt die RANKL-Expression und wirkt damit antiresorptiv. Durch die antagonistische Wirkung von Raloxifen an ER α wird das Mammakarzinomrisiko reduziert. Allerdings erhöht die agonistische Wirkung am ER β in den Gefäßen das Thromboembolie- und Schlaganfallrisiko (► Kap. 18 und 24). Dementsprechend ist Raloxifen bei Patientinnen mit diesen Vorerkrankungen kontraindiziert. Über die agonistische Wirkung von Raloxifen am ER β im ZNS können Hitzewallungen und grippeähnliche Symptome entstehen.

20.5 Denosumab

Denosumab ist ein humaner monoklonaler Antikörper, der an RANKL auf den Osteoblasten bindet und damit die Interaktion des Liganden mit seinem Rezeptor RANK auf den Osteoklasten verhindert. Da die RANK/RANKL-Interaktion für die Differenzierung von Osteoklasten-Präkursoren zu aktivierten Osteoklasten sowie die Funktion der Osteoklasten bedeutsam ist, lässt sich durch Desu-

nomab die Osteoklastenaktivität hemmen und somit ein antiresorptiver Effekt erzielen. Prinzipiell wirkt Denosumab funktionell auf den Knochen ähnlich wie ein SERM mit dem Unterschied, dass kein ER in die pharmakologische Wirkung einbezogen sind.

Denosumab kann als Alternative zu SERM bei postmenopausaler Osteoporose eingesetzt werden. Eine Androgenablation führt ebenso wie der Wegfall der Estrogenwirkung zu verstärkter Osteoklastenaktivität und erhöhtem Osteoporoserisiko. Daher kann Denosumab bei Männern mit Prostatakarzinom angewendet werden, bei denen eine Therapie mit Antiandrogenen durchgeführt wurde (► Kap. 24 und 32).

Denosumab wird alle 6 Monate s.c. appliziert. UAW sind Katarakte, Divertikulitis, Kieferosteonekrosen und atypische Femurfrakturen, allergische Reaktionen sowie selten Hypocalcämie.

20.6 Teriparatid

PTH wird in den Nebenschilddrüsen synthetisiert und bei Hypocalcämie freigesetzt. Es steigert die intestinale Resorption und die renale Reabsorption von Calcium. **Teriparatid** ist das N-terminale Fragment aus den Aminosäuren 1-34 von PTH. Bei intermittierender Gabe steigert es zusätzlich zu den Calcium erhöhenden Wirkungen die Osteoblastenaktivität und wirkt somit anabol. Teriparatid wird s.c. und maximal 24 Monate angewendet. Es wird vorwiegend bei postmenopausaler Osteoporose und hohem Frakturrisiko eingesetzt. UAW sind Hypercalcämie, Übelkeit sowie Schwindel, Kopf- und Gliederschmerzen. Durch Hypercalcämie wird die Toxizität von Na⁺/K⁺-ATPase-Inhibitoren erhöht (► Kap. 4 und 16). Teriparatid ist bei manifester Hypercalcämie, CKD sowie Knochenmetastasen und M. Paget kontraindiziert.

Fallbeispiel

Eine 72-jährige Frau wird seit drei Jahren wegen postmenopausaler Osteoporose mit Alendronat behandelt. Die Patientin wird vom Hausarzt in Ihre gastroenterologische Praxis überwiesen, weil sie über Sodbrennen klagt. Bei der Ösophago-gastroskopie stellen Sie starke Schleimhauterosionen im distalen Ösophagus fest. Die Inspektion des Magens ergibt einen Normalbefund. Des Weiteren nimmt die Patientin Ramipril zur Behandlung ihres Bluthochdrucks und gelegentlich ½ Diphenhydramin-Tablette zur Behandlung von Schlafstörungen. Früher sei sie viel mit Hund spazieren gegangen; seit dieser vor 6 Monaten gestorben sei, aber nicht mehr. Dafür habe sie wieder angefangen zu rauchen.

Übungsfragen (zum Fallbeispiel)

1. Wie gehen Sie zunächst therapeutisch vor?
2. Welche weitergehenden therapeutischen Möglichkeiten haben Sie?

Lösungen ► Kap. 38



Arzneistoffe zur Behandlung von Schild- drüsenenerkrankungen

- 21.1 Physiologische Grundlagen – 262
- 21.2 Pathophysiologie und Pharmakotherapie
 der Hyperthyreose – 265
- 21.3 Pathophysiologie und Pharmakotherapie
 der Hypothyreose – 267

Die Schilddrüsenhormone T4 und T3 regulieren jede Körperfunktion. Thyreozyten nehmen Iodid auf und bauen es über die TPO in Tyrosinreste des Thyreoglobulins ein, aus denen durch Kopplung gebundenes T3 und T4 entstehen. Nach proteolytischer Abspaltung von T3 und T4 werden die Hormone ins Blut sezerniert. In der Leber wird T4 in das biologisch aktive T3 deiodiert. Bei Hyperthyreose kommt es zu verstärkter Synthese von T4 und T3. Eine Hyperthyreoseursache ist die Stimulation des TSH-Rezeptors mit Autoantikörpern. Eine Hyperthyreose wird mit TPO-hemmenden Thionamiden behandelt. Zur Strumaprophylaxe (Hemmung der TSH-Sekretion) wird neben Iodid niedrig dosiertes T4 gegeben. Alternativ kann eine Hyperthyreose mit ^{131}I Iodid behandelt werden. ^{131}I Iodid zerstört selektiv Thyreozyten durch energiereiche β -Strahlung. Kardiovaskuläre Symptome der Hyperthyreose (Tachykardie und Hypertonie) können mit $\beta_1\text{AR}$ -Antagonisten, Erregungszustände mit Benzodiazepinen und Diarrhoe mit Loperamid behandelt werden. Bei einer Hypothyreose ist die Synthese von T4 und T3 vermindert. Häufige Ursachen der Hypothyreose sind Hashimoto-Autoimmunthyreoiditis und Iodmangelstruma. Die Hypothyreosetherapie erfolgt mit T4, da es eine gleichmäßigere Wirkung im Körper als T3 entfaltet. Bei Iodidmangel wird Kaliumiodid substituiert.

Merksätze

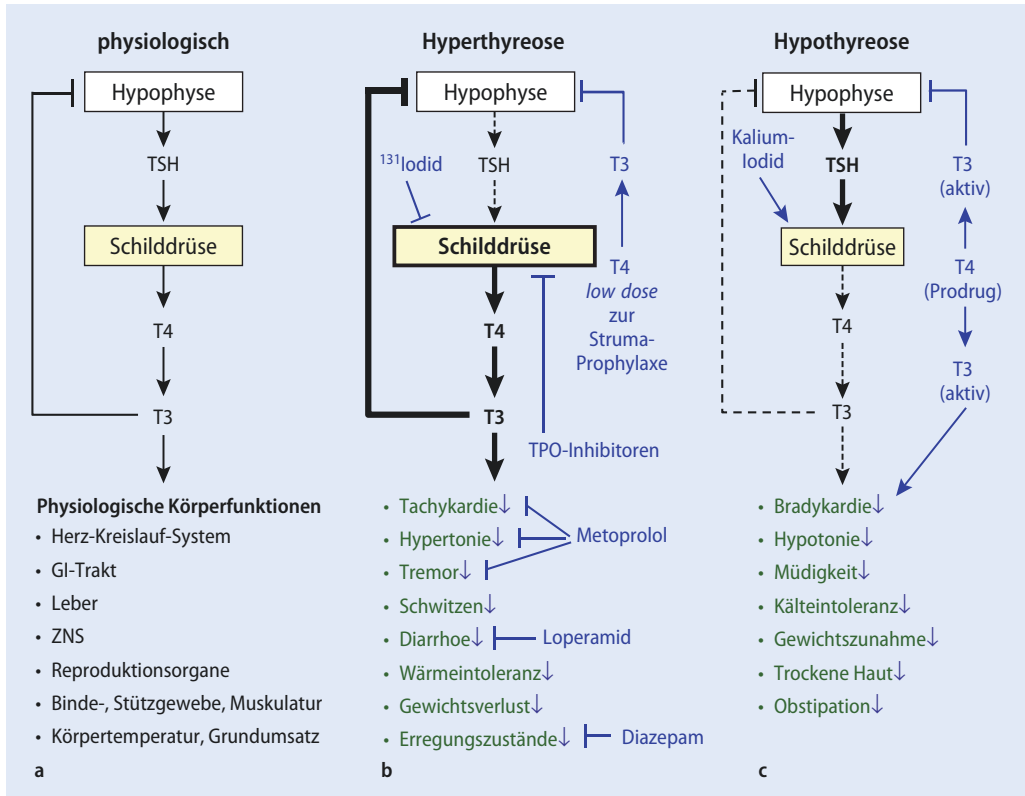
- Die Hyperthyreose wird zeitlich begrenzt mit Thionamiden oder ^{131}I Iodid behandelt.
- Thiamazol hemmt die TPO und damit die T3- und T4-Synthese.
- Die gravierendste UAW von Thiamazol ist eine Agranulozytose.
- T4 ist ein Prohormon von T3.
- ^{131}I Iodid zerstört durch β -Strahlung Thyreozyten.
- Bei einer Hyperthyreose muss eine Strumaprophylaxe mit T4 erfolgen.
- $\beta_1\text{AR}$ -Antagonisten eignen sich zur symptomatischen Therapie kardiovaskulärer Hyperthyreosesymptome.
- Benzodiazepine eignen sich zur Therapie von Erregungszuständen bei Hyperthyreose.
- Loperamid eignet sich zur Therapie der Diarrhoe bei Hyperthyreose.
- Die Hypothyreosetherapie erfolgt mit T4.
- T4 und Schilddrüsenextrakte werden zur Gewichtsreduktion missbraucht, was zu Arrhythmien und Hypertonie führen kann.
- Amiodaron kann eine Hyper- oder Hypothyreose auslösen, iodhaltige Kontrastmittel Hyperthyreose und Lithium Hypothyreose.

21.1 Physiologische Grundlagen

Die Synthese und Sekretion der Schilddrüsenhormone T4 und T3 erfolgen unter Einfluss von TSH, das aus der Hypophyse freigesetzt wird. T4 ist das biologisch inaktive Prohormon von T3. Die Umwandlung von T4 in T3 erfolgt durch Deiodasen in der Leber. T3 hemmt über negatives Feedback die TSH-Sekretion in der Hypophyse und stellt dadurch sicher, dass die Schilddrüse nicht überstimuliert wird. Langfristige TSH-Stimulation fördert die Thyreozytenproliferation bis hin zur Struma, die nicht nur ein kosmetisches, sondern auch ein funktionelles Problem ist. Auf dem Boden einer Hypo- oder Hyperthyreose können benigne Adenome oder maligne Tumoren mit Kompression von Halsorganen entstehen. ■ Abb. 21.1 gibt eine Übersicht über die Regulation der Sekretion von T4 und T3, Funktionen von T3, Hyper- und Hypothyreose und pharmakologische Eingriffsmöglichkeiten.

T3 entfaltet seine Wirkungen über einen nukleären Rezeptor, über den die Gentranskription und damit die Proteinbiosynthese reguliert wird (► Kap. 1). Demzufolge wirken Schilddrüsenhormone langsam und pharmakologische Eingriffe zeigen erst nach einer Latenz von Tagen Wirkungen. Dies ermöglicht zwar gut verträgliche und „sanfte“ Eingriffe in das System, macht aber die akute pharmakologische Beeinflussung der Folgen einer veränderten Schilddrüsenhormonsekretion zum Problem.

Schilddrüsenhormone regulieren jede Körperfunktion. T3 ist für eine ausgeglichene Psyche und mentale Leistungsfähigkeit erforder-



■ **Abb. 21.1a–c** Regulation der Sekretion von T4 und T3, Funktionen von T3, pathophysiologische Veränderungen und pharmakologische Eingriffs-

möglichkeiten. **a** Physiologische Situation. **b** Hyperthyreose. **c** Hypothyreose

lich. Im kardiovaskulären System führt T3 zu vermehrter β_1 AR-Expression. Dadurch kommt es zu Tachykardie und Hypertonie (► Kap. 15 und 17). T3 stellt eine normale Motilität des GI-Traktes sowie in der Leber einen ausgeglichenen Glucose- und Lipidstoffwechsel sicher, ist für normalen Grundumsatz bedeutsam und reguliert die Körpertemperatur. T3 beeinflusst Muskelstoffwechsel und -kontraktilität. Auch für Fortpflanzung und Wachstum sowie für die Funktion von Binde- und Stützgeweben und der Haut ist T3 wichtig. Hyper- und Hypothyreose manifestieren sich deshalb an multiplen Organen (■ Abb. 21.1b,c).

■ Abb. 21.2 gibt einen Überblick über die Synthese und den Metabolismus von T4 und T3, pathophysiologische Veränderungen, pharmakologische Eingriffsmöglichkeiten und toxi-

kologische Probleme. Iodid wird aktiv über einen Transporter in Thyreozyten aufgenommen und in Kolloidvesikel transportiert. Dort erfolgt über die TPO die Oxidation zu elementarem Iod, das über TPO in Tyrosinreste des Thyreoglobulins eingebaut wird. Zwei diiodierte Tyrosinreste (Diiodthyronin, DIT) werden in den Kolloidvesikeln über die TPO zu T4 kondensiert und ein monoiodierter Tyrosinrest (Monoiodthyronin, MIT) koppelt mit einem Diiodthyroninrest zu T3. Thyreoglobulin wird in Thyreozyten aufgenommen. Dort erfolgt die proteolytische Abspaltung von T3 und T4. Beide werden ins Blut sezerniert. Im Blut werden T3 und T4 an T3/T4-bindendes Globulin gebunden und transportiert. T3 ist biologisch aktiv und beeinflusst Zielzellen, während das biologisch inaktive T4 in der Leber erst zu T3

Tab. 21.1 Übersicht über ausgewählte Arzneistoffe zur Behandlung von Schilddrüsenerkrankungen					
Arzneistoff	Wirkmechanismus	Wichtige Wirkungen	Wichtige Indikationen	Wichtige UAW	Weitere Zusammenhänge in Kapitel
¹³¹ Iodid	Harter β -Strahler	Selektive Aufnahme in die Schilddrüse und irreversible Zerstörung der Thyreozyten	Hyperthyreose, die auf TPO-Inhibitoren nicht anspricht; Schilddrüsenkarzinom	Hypothyreose, geringe Toxizität außerhalb der Schilddrüse	32
Diazepam	Allosterischer GABA _A -R-Modulator	Sedativ-hypnotisch, anxiolytisch	Psychische Erregungszustände bei Hyperthyreose	Tages sedation, eingeschränkte Fahrtüchtigkeit, Ataxie; bei Dauertherapie Gefahr von physischer und psychischer Abhängigkeit und Toleranz	25
Kaliumiodid (100–200 μ g/Tag)	Bereitstellung von Iodid zur T3- und T4-Synthese	Vermehrte T3- und T4-Synthese	Iodmangelstruma	Hyperthyreose bei Überdosierung	
Loperamid	Peripher wirkender MOR-Agonist	Verlangsamung der Darmperistaltik. Dadurch verbesserte Resorption von Wasser und Elektrolyten	Diarrhoe bei Hyperthyreose	Obstipation bei zu langem Gebrauch. Auf ausreichende Flüssigkeits- und Elektrolytzufuhr sowie ballaststoffreiche Kost achten.	13
Metoprolol	β_1 -AR-Antagonist	Negativ inotrope, chronotrope und dromotrope Wirkung am Herzen	Tachykardie, Hypertonie und Tremor bei Hyperthyreose	Bradykardie, AV-Überleitungsstörungen, Hypotonie, Bronchokonstriktion bei Asthma-patienten und Hypoglykämie bei Diabetikern	1, 5, 15–17
T3	Biologisch aktives Schilddrüsenhormon	Aktivierung des nukleären Rezeptors für Schilddrüsenhormone, Beeinflussung vielfältiger Körperfunktionen (Plasma-HWZ ca. 24 Stunden)	Wegen schlechterer Steuerbarkeit als T4 nicht geeignet zur Dauertherapie von Hypothyreose und als Begleittherapie mit TPO-Inhibitoren. Einsatz nur bei dem sehr seltenen hypothyreoten Koma, wenn ein schneller Wirkungseintritt notwendig ist	Symptome der Hyperthyreose wie bei T4, nur rascherer Wirkungseintritt	5, 13, 15, 16, 25

T4	Prohormon, das in das biologisch aktive T3 umgewandelt wird	Umwandlung zu T3 mit einer Plasma-HWZ von ca. 7 Tagen	Dauertherapie von Hypothyreose unterschiedlicher Genese; Kombination mit TPO-Inhibitoren zur Hemmung der TSH-Sekretion (Strumaprophylaxe) Wichtig ist es, T4 morgens auf nüchternen Magen einzunehmen	Hyperthyreose bei Überdosierung (Gewichtsverlust, Wärmeintoleranz, psychische Erregung, Diarrhoe, Tremor und Tachykardie, Diarrhoe)	5, 13, 15, 16, 25
Thiamazol	TPO-Hemmung	Reduktion der T3- und T4-Synthese	Hyperthyreosen; in Kombination mit T4, um TSH-Sekretion zu hemmen (Strumaprophylaxe)	Hypothyreose bei Überdosierung (Gewichtszunahme, Kälteintoleranz, Müdigkeit, Bradykardie, Obstipation), Exantheme, Arthralgie, Fieber, Übelkeit, Erbrechen, Leberschäden, Vaskulitis, Agranulozytose (Blutbildkontrollen)	4, 13

umgewandelt werden muss. T3 besitzt eine kürzere Plasma-HWZ (ca. 24 Stunden) als T4 (ca. 7 Tage). ■ Tab. 21.1 fasst die wichtigsten Eigenschaften von Arzneistoffen für die Therapie von Schilddrüsenerkrankungen zusammen.

21.2 Pathophysiologie und Pharmakotherapie der Hyperthyreose

Bei einer Hyperthyreose ist die Sekretion von T3 und T4 erhöht (■ Abb. 21.1b). Ursachen sind autonome Schilddrüsenadenome als Folge einer Iodmangelstruma oder M. Basedow. Bei M. Basedow werden Antikörper gegen den TSH-Rezeptor gebildet, die diesen aktivieren und somit die Funktion und Proliferation der Thyreozyten stimulieren (■ Abb. 21.2). Eine weitere Ursache für eine Hyperthyreose können konstitutiv aktivierende Mutationen im TSH-Rezeptor sein. Dies bedeutet, dass der TSH-Rezeptor in Abwesenheit des Agonisten TSH konstitutiv aktiv ist und die Schilddrüse stimuliert. Auch TSH-sezernierende Hypophysenadenome und Arzneistoffe können eine Hyperthyreose verursachen. Zu letzteren gehören Iod-haltige Verbindungen wie Röntgenkontrastmittel (► Kap. 12) und **Amiodaron** (■ Abb. 21.2 und ► Kap. 17). Durch das erhöhte Iodidangebot werden vermehrt T4 und T3 synthetisiert.

Wichtige Symptome der Hyperthyreose sind Tachykardie, Hypertonie und Tremor als Folge einer vermehrten β_1 AR-Expression. Außerdem kommt es zu Erregungszuständen, Diarrhoe, Wärmeintoleranz, Gewichtsverlust, Hyperthermie und Schwitzen, Heißhunger, Hyperglykämie, Fettleber, Haarausfall, Osteoporose, Infertilität und Myopathie.

➤ Ein Problem stellt der Missbrauch von T4-Präparaten als Schlankheitsmittel bei Patienten mit Euthyreose dar. Da T4 keine Organselektivität besitzt, kommt es zwar zum erwünschten Gewichtsverlust, jedoch werden auch alle anderen Organe beeinflusst.

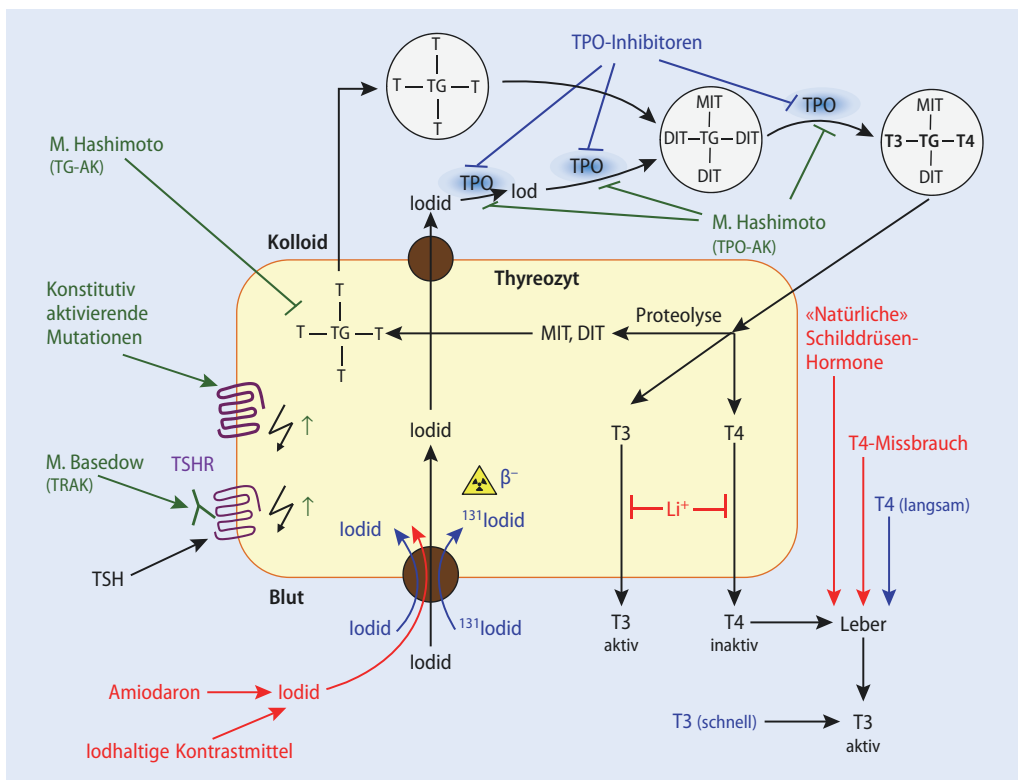


Abb. 21.2 Synthese und Metabolismus von T4 und T3, pathophysiologische Veränderungen, pharmakologische Eingriffsmöglichkeiten und toxikologische Probleme. TG, Thyreoglobulin; MIT, Monoiodthyronin;

DIT, Diiodthyronin; TBG, T3/T4-bindendes Globulin. TPO-AK, Antikörper gegen TPO; TG-AK, Antikörper gegen Thyreoglobulin; TRAK, Antikörper gegen TSH-Rezeptor

Es können Tachyarrhythmie, Hypertonie und CHF auftreten (► Kap. 15–17). Ebenso kritisch zu sehen ist die Einnahme „natürlicher“ Schilddrüsenhormonen aus getrockneten tierischen Schilddrüsen, die einen nicht definierten T3- und T4-Gehalt besitzen, im Internet ohne Rezept zu kaufen sind und daher ohne ärztliche Kontrolle schwere Hyperthyreosen auslösen können (*Hyperthyreosis factitia*).

Die Hyperthyreose wird mit TPO hemmenden Thionamiden (Prototyp **Thiamazol**) behandelt. Dadurch wird die Iodoxidation, der Einbau von Iod in Thyreoglobulin (Iodierungshemmung) und die Kopplung von MIT + DIT zu T3 und von DIT + DIT zu T4 gehemmt. Thiamazol (Plasma-HWZ 6–12 Stunden) wird einmal täglich gegeben, **Propylthiouracil** (Plasma-HWZ 2 Stunden) zweimal täglich.

Carbimazol ist ein Prodrug von Thiamazol (► Kap. 2). Da nach Beginn einer Thiamazoltherapie noch viel T3/T4-haltiges Thyreoglobulin vorhanden ist und T3 seine Wirkungen über einen nukleären Rezeptor vermittelt (► Kap. 1), besteht eine ein- bis zweiwöchige Latenz bis zum Wirkungseintritt. Weil Thiamazol langfristig die T3- und T4-Synthese hemmt, kommt es zu einem Wegfall des negativen Feedbacks auf die Hypophyse und einer verstärkten TSH-Sekretion (► Abb. 21.1b). Dies führt zu einer Thyreozytenproliferation. Die daraus folgende Strumabildung wird verhindert, indem man Thiamazol mit T4 in niedriger Dosierung kombiniert. T4 muss dabei so dosiert werden, dass der Patient zusammen mit dem endogenen T4 euthyreotisch ist. T3 eignet sich nicht zur Strumaphylaxe, da seine Wirkung wegen

der kürzeren Plasma-HWZ schlecht steuerbar ist.

Häufig kommt es unter Thiamazol zu leichteren UAW (Exantheme, Arthralgien, Fieber, Übelkeit und Erbrechen). Deutlich seltener sind schwere UAW wie Leberschäden, Vaskulitis und Leukopenie bis hin zur lebensbedrohlichen Agranulozytose (0,3–0,6% der behandelten Patienten). Unter Thiamazoltherapie muss daher das Blutbild regelmäßig kontrolliert werden. Im Falle einer Agranulozytose muss Thiamazol abgesetzt werden. Die Granulozytopoese kann durch G-CSF wieder stimuliert werden (► Kap. 4).

Falls sich die Hyperthyreose mit Thiamazol nicht behandeln lässt oder gravierende UAW auftreten, ist eine Radioiodtherapie mit dem harten β -Strahler ^{131}I odid möglich. Sie kommt auch bei nicht-operablen Schilddrüsenkarzinomen infrage. ^{131}I odid wird wie nicht-radioaktives Iodid in Thyreozyten und dann in das Kolloid aufgenommen (■ Abb. 21.2), hat eine physikalische HWZ von 8 Tagen und eine Reichweite im Schilddrüsengewebe von 5 mm. Durch Anreicherung von ^{131}I odid in Thyreozyten und Kolloid kommt es zu DNA-Strangbrüchen und irreversibler Zerstörung des Schilddrüsengewebes. Die Latenz zwischen Therapiebeginn und Wirkungseintritt beträgt 2–3 Monate. Bei vollständiger Schilddrüsenzerstörung kann eine Hypothyreose entstehen, die durch T4-Substitution behandelt werden muss. Kontraindikationen für eine Therapie mit ^{131}I odid sind Schwangerschaft, Laktation und eine schwere Hyperthyreose ohne Vorbehandlung. Insgesamt hat ^{131}I odid wegen der starken Anreicherung in der Schilddrüse und der kurzen Reichweite der β -Strahlung nur geringe Toxizität in anderen Organen.

➤ **Ein praktisches Problem bei der Hyperthyreosetherapie besteht in der Latenz zwischen Behandlungsbeginn und Wirkungseintritt. Man muss diese Latenzzeit überbrücken, indem man Hyperthyreose-symptome minimiert.**

Zur Behandlung von Tachykardie, Hypertonie und Tremor eignen sich β_1 AR-Antagonisten

(► Kap. 5, 15 und 17). Zur Therapie von Erregungszuständen können Benzodiazepine (► Kap. 25) eingesetzt werden. Bei Diarrhoe erfolgt Elektrolyt- und Flüssigkeitssubstitution (► Kap. 13). Der peripher wirkende MOR-Agonist **Loperamid** verlangsamt die Darmperistaltik und bessert damit Diarrhoe (► Kap. 13). Bei Vorliegen von Hyperthermie muss eine kontrollierte Körperkühlung erfolgen.

21.3 Pathophysiologie und Pharmakotherapie der Hypothyreose

Hypothyreosen sind häufige (Prävalenz 1–1,5%) und gut behandelbare Erkrankungen. Eine wichtige Ursache ist die Autoimmunthyreoiditis Hashimoto, bei der Autoantikörper gegen TPO (90% der Patienten) und Thyreoglobulin (50% der Patienten) gebildet werden. Eine weitere bedeutende Ursache für Hypothyreose ist die unzureichende Aufnahme von Iodid mit Trinkwasser und Nahrung, insbesondere in Endemiegebieten wie Bayern, Österreich und der Schweiz. Die Prophylaxe einer Iodmangelstruma ist durch Verwendung von jodiertem Speisesalz möglich. Hypothyreosen können außerdem postoperativ, nach Bestrahlung mit ^{131}I odid, unter Therapie mit **Thiamazol** oder durch bestimmte Arzneistoffe wie **Lithium** (■ Abb. 21.2 und ► Kap. 28), **Amiodaron** (■ Abb. 21.2 und ► Kap. 17) oder **Sunitinib** (► Kap. 32) induziert werden. Bei Hypothyreose fällt die hemmende Wirkung von T3 auf die TSH-Sekretion weg. Dadurch wird die Thyreozytenproliferation stimuliert und es entwickelt sich eine Struma (■ Abb. 21.1c).

Leitsymptome der Hypothyreose sind Müdigkeit, verringerte Leistungsfähigkeit, Gedächtnisstörungen, Obstipation, Gewichtszunahme, Kälteempfindlichkeit, Bradykardie, Hypotonie, CHF, ein teigiges Lidödem (Myxödem), Haarausfall, Heiserkeit sowie trockene, kalte und schuppige Haut.

Eine Hypothyreose lässt sich sehr gut mit **T4** behandeln. Es hat eine Plasma-HWZ von ca. 7 Tagen und wird im Körper bedarfsgerecht zu

T3 umgewandelt. Eine Therapie mit **T3** ist dem seltenen hypothyreoten Koma vorbehalten, weil für eine Dauertherapie mit T3 die Wirkung zu schwankend und für den Patienten unangenehm ist. Man beginnt die Hypothyreosedauertherapie mit einer T4-Dosis von ca. 25 µg/Tag und erhöht diese im Wochenabstand um 25–50 µg/Tag, bis eine Dosis von ca. 1,5 µg/kg/Tag erreicht ist (Frauen 75–125 µg/Tag; Männer 125–200 µg/Tag). Unter der T4-Therapie soll eine Euthyreose erreicht werden. Außerdem muss die TSH-Sekretion supprimiert werden, damit keine weitere Stimulation der Thyreozytenproliferation auftritt. Bei einem Iodidmangel muss die Substitution mit **Kaliumiodid** erfolgen, wenn die Zufuhr durch iodiertes Speisesalz und iodhaltige Nahrungsmittel wie Meeresfisch nicht ausreichend ist. Frühe Indikatoren einer erfolgreichen Hypothyreosetherapie sind Gewichtsabnahme bei gleichzeitiger Appetitsteigerung, erhöhte psychomotorische Aktivität und HF- und BD-Anstieg. Im späteren Verlauf bessern sich die Hautsymptome und die Heiserkeit; die TSH-Konzentration fällt ab. Praktisch bedeutsam ist, dass die T4-Resorption am zuverlässigsten auf nüchternem Magen erfolgt. Deshalb muss T4 ca. eine halbe Stunde vor dem Frühstück mit einem Glas Wasser eingenommen werden. In der Schwangerschaft, bei Mageninfektion mit *Helicobacter pylori* sowie unter einer PPI-Therapie besteht erhöhter T4-Bedarf (► Kap. 13). Bei KHK muss T4 niedriger dosiert werden, um das MI-Risiko zu reduzieren (► Kap. 16). **Colestyramin**, Antazida und Eisensalze verringern die T4-Resorption. T4 kann die Wirksamkeit von Insulin und oralen Antidiabetika abschwächen (► Kap. 19). Stark Plasmaprotein-gebundene Arzneistoffe wie VKA (► Kap. 18) und **Phenytoin** (► Kap. 25) konkurrieren mit T4 und T3 um die Bindung an Transportproteine im Plasma und können dadurch den Anteil des ungebundenen und damit biologisch wirksamen T3 erhöhen und damit eine Hyperthyreose auslösen (► Kap. 2).

Eine T4-Therapie ist sehr preiswert (Therapiekosten von derzeit ca. 15 € pro Patient). Einerseits ermöglicht dies die ökonomische Behandlung über einen langen Zeitraum, häufig

lebenslang, andererseits sind jedoch die Gewinnmargen der T4-Hersteller sehr gering. Daher hat in den vergangenen Jahren eine Zentralisierung von Produktionsstätten stattgefunden. Kommt es bei zentralisiert produzierten Arzneimitteln zu Problemen bei der Produktion (Menge und Qualität), führt dies wegen fehlender Ausweichmöglichkeiten leicht zu weltweiten Lieferengpässen bei wichtigen Arzneistoffen. Solche Probleme hat es nicht nur bei T4 gegeben, sondern auch bei Antibiotika wie **Amoxicillin** und **Piperacillin** (► Kap. 33), Zytostatika wie **Cyclophosphamid** (► Kap. 32) und **ASS** (*low dose*) zur i.v.-MI-Akuttherapie (► Kap. 16).

Fallbeispiel

Eine 25-jährige Patientin stellt sich in Ihrer Hausarztpraxis vor. Die Patientin wirkt apathisch, klagt über Müdigkeit und mangelnde Konzentration, Gewichtszunahme, Verstopfung und Kälteempfindlichkeit. Sie stellen eine Bradykardie (HF 45/min) fest. Sie finden eine deutliche Erhöhung der TSH-Konzentration im Plasma und eine deutliche Erniedrigung der Konzentrationen von T3 und T4 sowie Antikörper gegen TPO. Im Sonogramm sehen Sie eine unregelmäßige Struktur der Schilddrüse.

Übungsfragen (zum Fallbeispiel)

1. Welche Diagnose stellen Sie und wie gehen Sie therapeutisch vor?
2. Welche UAW kann T4 verursachen?

Lösungen ► Kap. 38



Arzneistoffe zur Behandlung von Lipidstoff- wechselstörungen

- 22.1 Pathogenese der Arteriosklerose und pharmakologische Eingriffsmöglichkeiten – 270
- 22.2 HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren – 273
- 22.3 Cholesterinresorptionsinhibitoren – 275
- 22.4 Anionenaustauscherharze – 275
- 22.5 PPAR- α -Agonisten – 275
- 22.6 PCSK9-Inhibitoren – 276

Eine Hypercholesterinämie ist ein wesentlicher Faktor in der Pathogenese der Arteriosklerose, die wiederum eine wichtige Ursache von MI, Schlaganfall und peripherer arterieller Verschlusskrankung ist. Die LDL-Cholesterinsenkung hat daher große Bedeutung in der Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen. Basis der Therapie und Prävention der Arteriosklerose sind ausgewogene Ernährung, normales Körpergewicht, viel Bewegung und Rauchverzicht. Therapeutisch am wichtigsten und sehr gut validiert ist die Senkung des LDL-Cholesterins durch HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren (Statine). Sie hemmen die Cholesterinsynthese in der Leber. Haupt-UAW der HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren ist eine Myopathie, die durch erhöhte Bioverfügbarkeit zustande kommt. Diese wird durch gleichzeitige Gabe von CYP3A4- und/oder OATPB1-Inhibitoren weiter gesteigert. Komplementäre Ansätze zur Senkung des LDL-Cholesterins sind Hemmung der Cholesterinresorption, Bindung von Gallensäuren im Darm, PPAR- α -Aktivierung und PCSK9-Hemmung.

Merksätze

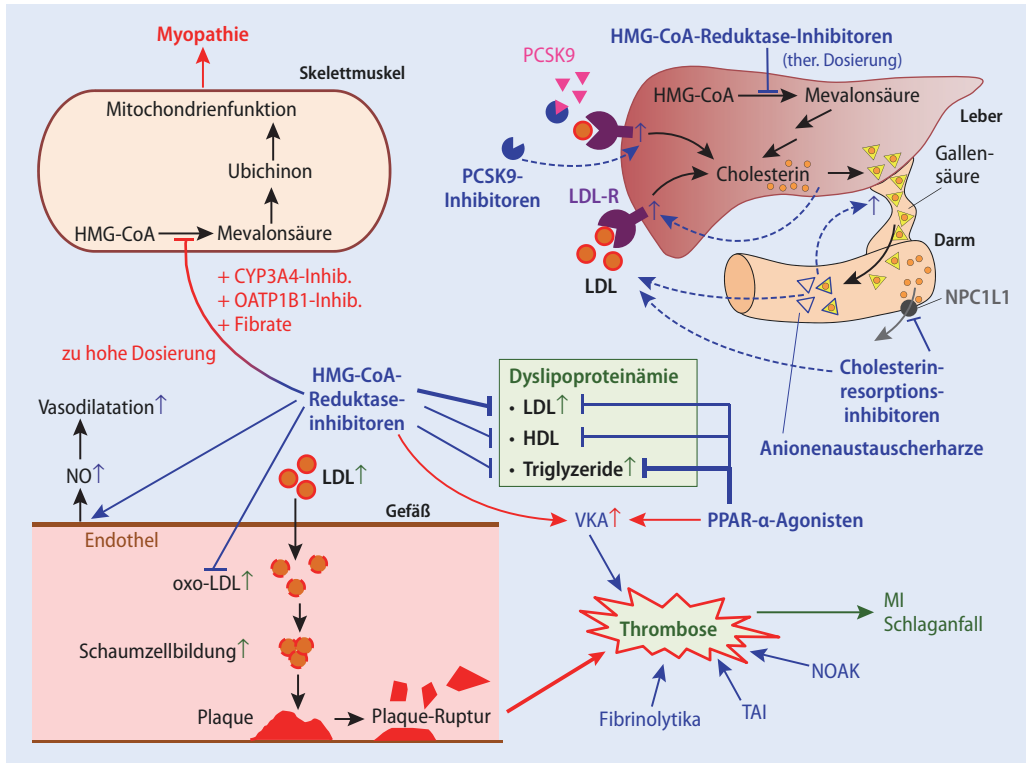
- HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren senken effektiv und preiswert das LDL-Cholesterin.
- HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren senken die kardiovaskuläre Mortalität.
- Der Einsatz von HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren erfolgt unter Berücksichtigung eines *risk score*, in den Geschlecht, Alter, Nikotinkonsum und BD eingehen.
- Der Einsatz von HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren muss in ein Gesamtkonzept integriert sein, das gesunde Lebensführung, Reduktion von Übergewicht und Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren beinhaltet.
- HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren können eine Myopathie auslösen.
- Das Myopathierisiko wird durch gleichzeitige Einnahme von CYP3A4- und OATPB1-Inhibitoren erhöht.
- Ezetimib hemmt die Cholesterinresorption im Darm und wird meist mit HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren kombiniert.

- Colestyramin bindet Gallensäuren und unterbricht den enterohepatischen Kreislauf.
- Fenofibrat ist ein PPAR- α -Agonist und wird bei gemischten Hyperlipidämien und Hypertriglyzeridämien eingesetzt.
- Evolocumab hemmt PCSK9 und wird nur bei therapierefraktärer Hypercholesterinämie eingesetzt, da es sehr teuer ist.

22.1 Pathogenese der Arteriosklerose und pharmakologische Eingriffsmöglichkeiten

Cholesterin ist ein Lipid mit Sterin-Grundstruktur, das für alle Biomembranfunktionen wichtig ist. Außerdem ist Cholesterin Ausgangsstoff für die Synthese von Gallensäuren und Vitamin D₃ (► Kap. 20), Mineralocorticoiden (► Kap. 15), GC (► Kap. 11) und Sexualhormonen, (► Kap. 24). Der Cholesterintransport im Blut erfolgt über Lipoproteine. Der überwiegende Anteil (ca. 700–900 mg) des täglichen Cholesterinbedarfs beim Menschen wird durch Synthese in der Leber gedeckt; der Rest (ca. 250 mg) wird durch die Nahrung aufgenommen. Die Cholesterinausscheidung erfolgt überwiegend über die Galle, wobei ein erheblicher Anteil (ca. 400 mg) in Gallensäuren umgewandelt wird, die z. B. für die Resorption fettlöslicher Vitamine, von Fettsäuren und Triglyzeriden essentiell sind. Der Cholesterintransport zur Leber wird vor allem über das *low-density-lipoprotein* (LDL) vermittelt. LDL-Cholesterin wird über den LDL-Rezeptor in die Leber aufgenommen.

Hypercholesterinämie (LDL-Cholesterin > 3,4 mmol/l) ist ein sehr wichtiger Risikofaktor für die Entstehung der Arteriosklerose mit wichtigen Folgeerkrankungen wie MI, Schlaganfall und PAVK (periphere arterielle Verschlusskrankung). In Deutschland hat ein großer Anteil der Bevölkerung (> 50 %) Hypercholesterinämie. ■ Abb. 22.1 zeigt schematisch die Pathogenese der Arteriosklerose sowie pharmakologische Eingriffsmöglichkeiten. Die häufigste Form der Hypercholesterinämie ist



■ Abb. 22.1 Pathogenese der Arteriosklerose sowie pharmakologische Eingriffsmöglichkeiten

der Typ IIa, der polygenetisch bedingt ist und durch Risikofaktoren wie unausgewogene Ernährung, Diabetes, Adipositas, Alkoholabusus sowie Bewegungsmangel gefördert wird. Verschiedene Arzneistoffgruppen können die Entstehung einer Hypercholesterinämie fördern. Dazu gehören GC (► Kap. 11) und orale Kontrazeptiva (► Kap. 24). LDL-Cholesterin wird im Endothel oxidiert. Oxo-LDL-Cholesterin wird in Makrophagen aufgenommen, die zu Schaumzellen umgewandelt werden und dann eine Entzündungsreaktion generieren, die zu subendothelialen Plaques führt. Eine Plaque-Ruptur verursacht eine Thrombose mit den Folgeerkrankungen MI und Schlaganfall (► Kap. 16 und 18). Weitere Risikofaktoren für die Pathogenese kardiovaskulärer Erkrankungen sind Hypertonie (► Kap. 15), erhöhtes Lebensalter (Männer > 50 Jahre, Frauen > 60 Jahre), Typ-2-Diabetes (► Kap. 19), Tabakrauchen (► Kap. 5) sowie Dyslipidämie. Atypische Anti-

psychotika (► Kap. 29) und antiviral wirkende Proteaseinhibitoren (► Kap. 34) können Dyslipidämien verschlechtern. Eine Verringerung des *high-density lipoprotein* (HDL)-Cholesterins (< 1,0 mmol/l bei Männern und < 1,2 mmol/l bei Frauen) wirkt ebenso ungünstig auf Arteriosklerose wie eine Erhöhung der Triglyzeride > 1,7 mmol/l.

Therapieziel ist es, Risikofaktoren positiv zu beeinflussen und somit die Wahrscheinlichkeit des Auftretens kardiovaskulärer Folgeerkrankungen zu reduzieren. Basis der Therapie ist eine gesunde ausgewogene Ernährung sowie viel Bewegung.

■ Tab. 22.1 gibt eine Übersicht über ausgewählte Arzneistoffe zur Behandlung der Hypercholesterinämie und anderer Dyslipidämien. Verschiedene Arzneistoffe reduzieren LDL-Cholesterin. Am wichtigsten sind die HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren (► Abschn. 22.2), während Inhibitoren der Cholesterinresorp-

Tab. 22.1 Übersicht über ausgewählte Arzneistoffe zur Behandlung von Lipidstoffwechselstörungen					
Arzneistoff	Wirkmechanismus	Wichtige Wirkungen	Wichtige Indikationen	Wichtige UAW	Weitere Zusammenhänge in Kapitel
Colestyramin	Basisches Polymer, das im Darm Gallensäuren bindet und damit den enterohepatischen Kreislauf unterbricht	Gesamtcholesterin: ↓ LDL: 12–34% ↓ HDL: → Triglyzeride: → ↓	Adjuvante Therapie bei primärer Hypercholesterinämie; Pruritus/Ikterus bei partiellem Gallengangverschluss	Obstipation, Fehlstühle, Hypovitaminosen der lipidlöslichen Vitamine A, D, E und K; wegen kompensatorischer Überexpression der HMG-CoA-Reduktase Kombination mit HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren	2, 12, 13
Evolocumab	Monoklonaler Antikörper, der PCSK9 hemmt; die Folge ist eine verstärkte Expression von LDL-Rezeptoren in der Leber	Gesamtcholesterin: ↓ LDL: 50–60% ↓ HDL: → Triglyzeride: →	Primäre Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie, wenn HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren kontraindiziert sind bzw. alleine nicht ausreichen	Allergische Reaktionen (z. B. an der Injektionsstelle), Atembeschwerden, Infektionen der oberen Atemwege	
Ezetimib	Hemmung der intestinalen Cholesterinresorption über NPC1L1	Gesamtcholesterin: 15% ↓ LDL: 8–20% ↓ HDL: → Triglyzeride: 10% ↓	Primäre Hypercholesterinämie und homozygote familiäre Hypercholesterinämie (auch in Kombination mit HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren)	Hepatotoxizität, GI-Beschwerden, Schwindel	
Fenofibrat	Agonist an PPAR-α und dadurch eine veränderte Expression von Genen des Lipidstoffwechsels	Gesamtcholesterin: 11% ↓ LDL: 8% ↓ HDL: 10% ↑ Triglyzeride: 36% ↓	Gemischte Hyperlipidämien, schwere Hypertriglyzeridämie	Hepatotoxizität, GI-Beschwerden, Myopathie (und Rhabdomyolyse erhöhtes Risiko bei Kombination mit HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren)	12
Simvastatin	Hemmung der HMG-CoA-Reduktase und damit der Cholesterinsynthese in der Leber; sekundär verstärkte Aufnahme von LDL-Cholesterin in die Leber; zusätzlich Stimulation der endothelialen NO-Synthese und Hemmung der LDL-Cholesterinoxidation	Gesamtcholesterin: 15–40% ↓ LDL: 20–60% ↓ HDL: 2–14% ↑ Triglyzeride: 10–30% ↓	Primäre Hypercholesterinämie (besonders Typ-IIa), gemischte Dyslipidämie, Sekundärprävention nach MI und Schlaganfall	Myopathie bei Statin-Monotherapie; 5% transientser Creatinkinase-Anstieg; 1% Creatinkinase-Anstieg <10-fach; 0,5% Creatinkinase-Anstieg >10-fach; 0,01% fulminante Rhabdomyolyse und Nierenversagen; PPAR-α-Agonisten sowie Inhibitoren von CYP3A4 und OATPB1 erhöhen Myopathierisiko; GI-Beschwerden, Kopfschmerzen, Hepatotoxizität	2, 12, 15, 16, 18

tion (► Abschn. 22.3), Anionenaustauscherharze (► Abschn. 22.4), PPAR- α -Agonisten (► Abschn. 22.5) und PCSK9-Inhibitoren (► Abschn. 22.6) geringere Bedeutung haben. HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren und PPAR- α -Agonisten erhöhen auch moderat das HDL-Cholesterin. HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren, Inhibitoren der Cholesterinresorption und PPAR- α -Agonisten erniedrigen zusätzlich im unterschiedlichen Ausmaß die Triglyzeridkonzentration im Plasma. Die Wirkungen der Lipidsenker treten mit Verzögerung von mehreren Tagen ein; Maximalwirkungen werden erst nach Wochen erzielt. Das ist jedoch unproblematisch, da es sich um eine präventive Therapie handelt. Bedeutsam sind auch Rauchverzicht (► Kap. 5), Hypertonithherapie (► Kap. 15), Behandlung einer Insulinresistenz (► Kap. 19) sowie Thromboseprävention (► Kap. 18). Die einzelnen pharmakotherapeutischen Maßnahmen werden in individuell angepassten Kombinationen durchgeführt.

Die Therapie der Hypercholesterinämie erfolgt differenziert unter Berücksichtigung weiterer kardiovaskulärer Risikofaktoren. Dazu gehören Lebensalter (bei Männern steigt das Risiko für MI und Schlaganfall deutlich früher als bei Frauen), BD und Rauchen. Bei Patienten mit einem erhöhten LDL-Cholesterin ohne weitere Risikofaktoren beginnt man zunächst mit einer Diät und Implementierung eines aktiven Lebensstils. Dazu gehören Gewichtsreduktion bei Adipositas, regelmäßiger Ausdauersport, Einschränkung des Alkoholkonsums sowie Ernährungsumstellung mit weniger Fett, Verzicht auf Softdrinks sowie ausreichend Ballaststoffe. Beim Vorliegen weiterer Risikofaktoren wird zusätzlich mit einer dem jeweiligen Lipidprofil angepassten Pharmakotherapie, in der Regel mit HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren, begonnen. Durch die Pharmakotherapie von Hypercholesterinämien lässt sich die kardiovaskuläre Mortalität senken. Dies ist insbesondere für die HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren gezeigt worden. Generell gilt, dass das LDL-Cholesterin umso stärker gesenkt werden sollte, je größer das kardiovaskuläre Risiko ist. Bei Patienten mit

hohem Risiko sollte das LDL-Cholesterin auf $< 1,8$ mmol/l (oder mindestens um 50 %) gesenkt werden.

22.2 HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren

Die wichtigste Arzneistoffgruppe zur Behandlung von Lipidstoffwechselstörungen sind die HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren. Ihre Wirksamkeit in der Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen ist erwiesen, und die sichere und preiswerte Behandlung großer Patientenkollektive ist möglich. ■ Abb. 22.1 zeigt den Wirkmechanismus, die Wirkungen sowie wichtige UAW und Interaktionen der HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren.

Schlüsselenzym für die Cholesterinsynthese in der Leber ist die HMG-CoA-Reduktase, die HMG-CoA in Mevalonsäure umwandelt. Aus Mevalonsäure entsteht über mehrere Zwischenstufen Cholesterin. HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren hemmen den wichtigsten Schritt der Cholesterinsynthese. Dadurch fällt die hepatische Cholesterinkonzentration ab. Um den entstehenden Cholesterinmangel zu kompensieren, werden verstärkt LDL-Rezeptoren auf der Plasmamembran exprimiert. Über diese Rezeptoren wird vermehrt LDL-Cholesterin in die Leber aufgenommen und der Cholesterinmangel behoben. Gleichzeitig wird LDL-Cholesterin im Plasma erniedrigt und damit die Entstehung einer Arteriosklerose verzögert. HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren können das LDL-Cholesterin um bis zu 50 % senken. Sie erniedrigen auch Triglyzeride moderat und erhöhen das HDL-Cholesterin gering. Somit haben HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren insgesamt einen günstigen Einfluss auf die meist vorliegende komplexe Dyslipidämie, die neben einer LDL-Erhöhung auch eine HDL-Erniedrigung und Triglyzeriderhöhung umfasst. Außerdem bewirken HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren eine erhöhte Expression der endothelialen NO-Synthase, wodurch eine Vasodilatation gefördert wird (► Kap. 9). Schließlich wirken sie antioxidativ und redu-

zieren dadurch Entzündung und Plaquebildung. HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren sind die am weitesten angewendete Arzneistoffgruppe zur Behandlung von Dyslipidämien. Sie senken die Gesamtmortalität um 30 % und die MI-Mortalität um 42 %. Da es sich bei Hypercholesterinämie um einen Risikofaktor handelt, der Langzeittherapie erfordert, ist eine gute Verträglichkeit der zur Therapie eingesetzten Arzneistoffe sehr wichtig.

Simvastatin ist der prototypische HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor. Es ist ein Lakton-Prodrug, das über OATP1B1 in die Leber aufgenommen und dort zum aktiven Metaboliten umgewandelt wird (Hydrolyse des Laktonringes). Simvastatin hat einen sehr großen *first-pass*-Effekt, d. h. es wird bereits bei der ersten Leberpassage über CYP3A4 zu > 95 % inaktiviert (► Kap. 2). Im Falle von Simvastatin ist dieser Effekt erwünscht, weil sich damit die Wirkung des Arzneistoffs im Wesentlichen auf die Leber beschränkt. Wird die Bioverfügbarkeit von Simvastatin durch parallel verabreichte Arzneistoffe erhöht, kann es zu verstärkten systemischen Wirkungen kommen. Ein unerwünschtes Zielorgan der HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren ist die Skelettmuskulatur. Sie hemmen dort die Ubichinonsynthese und beeinträchtigen dadurch den Energiestoffwechsel. Dies äußert sich in einer Myopathie, die mit Muskelschmerzen beginnt und im schlimmsten Fall zu Rhabdomyolyse, Myoglobulinämie, Nierenversagen und Tod führt (► Kap. 12). Laborchemisch lässt sich die Myopathie durch den Anstieg der Creatinkinase und des Myoglobins im Plasma diagnostizieren. PPAR- α -Agonisten, die auch Myopathie auslösen können, verstärken die durch HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren verursachte Myopathie (► Abschn. 22.5). HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren verstärken VKA-Wirkungen und damit die Blutungsneigung.

➤ **Das Myopathierisiko ist besonders groß bei hohen Dosierungen der HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren und Komedikation mit CYP3A4- sowie OATP1B1-Inhibitoren (► Kap. 2).**

Unter diesen Bedingungen wird Simvastatin weniger in die Leber aufgenommen und stattdessen systemisch bioverfügbar. Klinisch wichtige CYP3A4-Inhibitoren sind **Erythromycin**, **Ketoconazol** und der in Grapefruitsaft enthaltene Bitterstoff Naringin. **Ciclosporin**, **Erythromycin** und **Ketoconazol** sind klinisch wichtige OATP1B1-Inhibitoren. Die Bedeutung einer hohen Bioverfügbarkeit von HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren für die Myopathieentstehung wird sehr gut durch **Cerivastatin** aufgezeigt. Es besitzt eine Bioverfügbarkeit von 60 %. In Kombination mit dem PPAR- α -Agonisten **Gemfibrozil**, das den Abbau von Cerivastatin über CYP2C8 und die hepatische Aufnahme über OATP1B1 hemmt, kam es weltweit zu mehr als 50 Todesfällen als Folge schwerer Rhabdomyolysen. Diese gravierende Interaktion wurde als Lipobay®-Skandal berüchtigt und führte zur Marktrücknahme von Cerivastatin.

Es gibt neben Simvastatin weitere in der Therapie eingesetzte HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren. Dazu gehören **Atorvastatin** und **Pravastatin**. Hinsichtlich der maximalen Wirkstärke auf LDL-Cholesterin sind diese Arzneistoffe vergleichbar, sie unterscheiden sich aber in der Potenz (► Kap. 1). Die Dosierung der HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren orientiert sich an der LDL-Cholesterinsenkung. Auch Atorvastatin zeigt Interaktionen mit CYP3A4-Inhibitoren; diese sind mit Pravastatin geringer. HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren sollten abends gegeben werden, da die Cholesterinsynthese nachts maximal ist.

Eine weitere dosisabhängige UAW der HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren ist die Hepatotoxizität. Dosisunabhängige UAW sind GI-Beschwerden und Kopfschmerzen. HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren sind bei Lebererkrankungen sowie bestehenden Myopathien kontraindiziert. In der Schwangerschaft und während der Stillzeit sollten HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren wegen diskutierter teratogener Wirkungen nicht gegeben werden.

22.3 Cholesterinresorptionsinhibitoren

Im Darm wird Cholesterin über NPC1L1 resorbiert. Dieser Transporter wird durch Cholesterinresorptionsinhibitoren gehemmt. **Ezetimib** ist der Prototyp dieser Arzneistoffklasse. Als Folge des Cholesterindefizits wird verstärkt Cholesterin aus dem Plasma extrahiert. Daraus resultiert eine moderate Senkung des LDL-Cholesterins (ca. 20 %) und ein geringer Abfall der Triglyzeride. Die Hemmung der Cholesterinresorption im Darm bewirkt auch eine kompensatorische Erhöhung der hepatischen Cholesterinsynthese; neben der nur moderaten Wirkung auf LDL-Cholesterin ein weiterer Grund dafür, diese Arzneistoffklasse bei Hypercholesterinämie mit HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren zu kombinieren. Ezetimib hat keinen Einfluss auf die Resorption von Triglyzeriden, Fettsäuren und fettlöslichen Vitaminen. Insgesamt sind die Ezetimib-UAW mild. GI-Beschwerden, Kopfschmerzen sowie Transaminasenanstieg und Myopathie (vor allem in Kombination mit HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren) kommen vor. Ezetimib kann VKA-Wirkungen verstärken. In Schwangerschaft und Stillzeit ist Ezetimib kontraindiziert.

22.4 Anionenaustauscherharze

Anionenaustauschersalze sind basische und nicht resorbierbare Polymere, die im Darm Gallensäuren binden. Prototyp dieser Arzneistoffklasse ist **Colestyramin**. Durch Unterbrechung des enterohepatischen Kreislaufs (► Kap. 2) kommt es zum Verlust von Gallensäuren, der durch verstärkte Synthese in der Leber kompensiert wird. Da die Gallensäuresynthese von Cholesterin abhängig ist, kommt es zu verstärkter Cholesterinextraktion aus dem Blut in die Leber und Senkung von LDL-Cholesterin um ca. 25 %. Wegen des nur moderaten Effektes von Colestyramin auf das LDL-Cholesterin wird es meist mit HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren kombiniert, schon um der kompensatorischen Erhöhung der HMG-CoA-

Reduktase-Expression zu begegnen. Colestyramin kann auch bei chologener Diarrhoe sowie bei partiellem Gallengangsverschluss angewendet werden, um dem Körper Gallensäuren zu entziehen (► Kap. 13).

Die tägliche Colestyramidosis beträgt 4–24 g. Colestyramin wird in Flüssigkeit einge-rührt vor der Mahlzeit gegeben. Es wird nicht resorbiert und daher in den Faeces eliminiert. Colestyramin kann Obstipation (► Kap. 13), Hemmung der Resorption fettlöslicher Vitamine (A, D, E und K) und Fettstühle bewirken. Entsprechend muss eine Vitaminsubstitution erfolgen. Es hemmt auch die Resorption von **T4** (► Kap. 21) und **Doxycyclin** (► Kap. 33).

► **T4 und Doxycyclin sollten daher mindestens eine Stunde vor oder 4 Stunden nach Colestyramin eingenommen werden** (► Kap. 2).

Colestyramin ist bei Obstipation, Ileus und vollständigem Gallengangsverschluss kontraindiziert. In der Schwangerschaft sollte Colestyramin nur zurückhaltend eingesetzt werden.

22.5 PPAR- α -Agonisten

PPAR- α gehört zu den nukleären Rezeptoren (► Kap. 1) und wird durch PPAR- α -Agonisten (Fibrate) aktiviert. Er bildet mit dem Retinoid-X-Rezeptor (RXR) ein Heterodimer. Dieses bindet an spezifische Erkennungssequenzen in der DNA und verändert die Expression verschiedener den Lipidstoffwechsel regulierender Gene. So werden die Acetyl-CoA-Synthase, die die Fettsäureoxidation reguliert und einige Proteine des Lipidtransportes sowie die Lipoproteinlipase induziert. Resultat dieser Genexpressionsveränderungen sind eine moderate LDL-Cholesterinsenkung, eine moderate HDL-Cholesterinerhöhung und eine prominente (30–50%ige) Erniedrigung der Triglyzeride. Wegen dieses Wirkprofils werden PPAR- α -Agonisten vor allem bei gemischten Hyperlipidämien sowie schweren und diätetisch therapierefraktären Hypertriglyzeridämien eingesetzt. **Fenofibrat** ist der Prototyp dieser

Arzneistoffklasse. PPAR- α -Agonisten können GI-Beschwerden sowie fototoxische Reaktionen auslösen. Vor allem in Kombination mit HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren kann es zu Transaminasenanstieg und Myopathien kommen. PPAR- α -Agonisten verstärken die Wirkung von VKA und Sulfonylharnstoffen und sind bei Lebererkrankungen und Gallenblasenerkrankungen kontraindiziert.

22.6 PCSK9-Inhibitoren

PCSK9 wird in der Leber synthetisiert und zirkuliert im Blut. Es bindet an den hepatischen LDL-Rezeptor und wird als Komplex mit diesem internalisiert. In der Leber wird der LDL-Rezeptor durch PCSK9 abgebaut. **Evolocumab** ist ein monoklonaler Antikörper, der zirkulierendes PCSK9 neutralisiert. Dadurch werden der Abbau internalisierter LDL-Rezeptoren verhindert und die LDL-Rezeptorexpression erhöht. Daraus folgt eine Erniedrigung des LDL-Cholesterins um 50–60 %. Evolocumab ist indiziert bei Hypercholesterinämie, wenn HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren kontraindiziert bzw. allein nicht ausreichend wirksam sind. Auch bei der seltenen familiären homozygoten Hypercholesterinämie wirkt Evolocumab. Gegenstand intensiver Diskussionen sind die hohen Therapiekosten: In Deutschland kostet die einjährige Therapie eines Patienten mit Evolocumab derzeit ca. 10.000–12.000 €, mit Simvastatin (40 mg) dagegen weniger als 100 €. Diese pharmakoökonomischen Aspekte müssen bei der hohen Prävalenz der Hypercholesterinämie und meist lebenslangen Therapie berücksichtigt werden.

Evolocumab wird entweder alle zwei Wochen oder monatlich s.c. injiziert. Es kann zu allergischen Reaktionen an der Injektionsstelle, zu Atembeschwerden und zu Infektionen der oberen Atemwege sowie Rückenschmerzen kommen.

Fallbeispiel

Ein 68-jähriger Patient mit Zustand nach Hinterwandinfarkt wird seit drei Jahren wegen Hypercholesterinämie Typ-IIa mit 80 mg Simvastatin pro Tag behandelt. Der Patient hat diese Therapie bisher vertragen. Wegen einer akuten Bronchitis wird dem Patienten von seinem Hausarzt für sieben Tage Erythromycin verschrieben. Nach drei Tagen bekommt der Patient starke Schmerzen in den Oberschenkeln, derentwegen er sich in Ihrer orthopädischen Praxis vorstellt.

Übungsfragen (zum Fallbeispiel)

1. Was ist die wahrscheinlichste Ursache für diese Schmerzen und wie gehen Sie diagnostisch vor?
2. Wie gehen Sie hinsichtlich der Medikation bei dem Patienten vor?

Lösungen ► Kap. 38



Arzneistoffe zur Behandlung der Gicht

- 23.1 Pathophysiologie der Gicht – 278
- 23.2 Arzneistoffe zur Behandlung der akuten Gicht – 280
- 23.3 Arzneistoffe zur Behandlung der chronischen Gicht – 281

Bei der Gicht kommt es zur Ausfällung von Harnsäure, dem Endprodukt des Purinstoffwechsels, in Gelenken, Weichteilgeweben und harnableitenden Organen. Bei einer akuten Gicht liegt eine Monoarthritis mit massiven Schmerzen, Bewegungseinschränkung und Überwärmung vor. Die akute Arthritis kann effektiv mit COX-Inhibitoren, GC, Mikrotubuli- und IL-1-Inhibitoren behandelt werden. Bei einer chronischen Gicht kommt es zu fortschreitender Polyarthritis mit Ruheschmerz und Bewegungseinschränkung. Die Basis der Gichtdauertherapie ist eine kalorienreduzierte und purinarmer Ernährung. In der Pharmakotherapie werden Urikostatika (XO-Inhibitoren) und Urikosurika (Inhibitoren von URAT1), ggf. in Kombination, eingesetzt. Bei konsequenter Diät und Pharmakotherapie hat die Gicht eine gute Prognose.

Merksätze

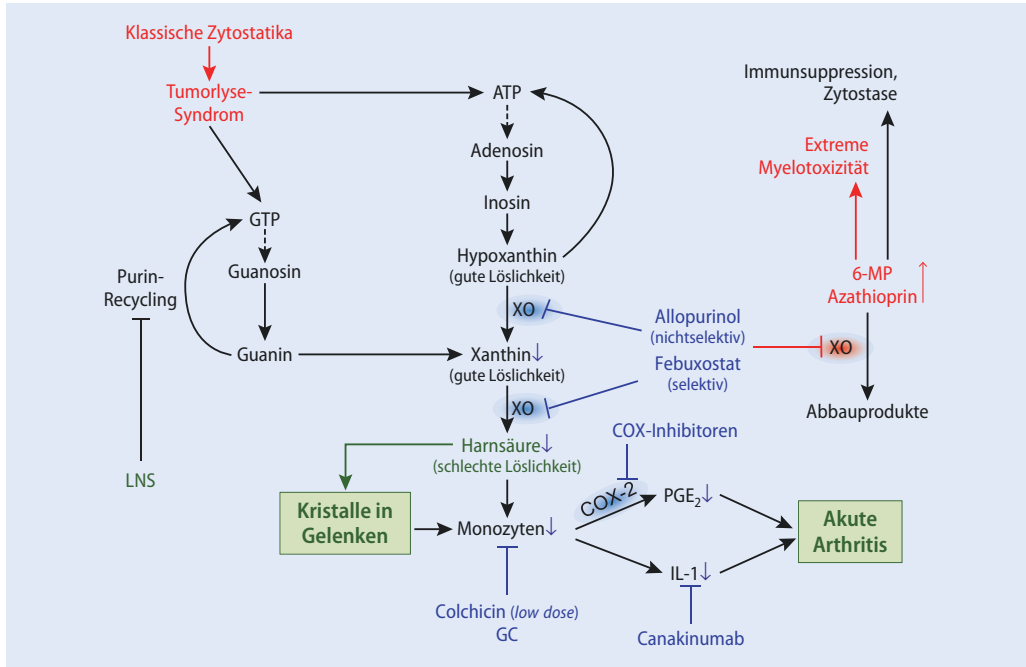
- Eine Hyperurikämie ohne Symptome bedarf keiner Pharmakotherapie.
- PZA, Thiaziddiuretika und Schleifen-diuretika können eine asymptotische Hyperurikämie verursachen.
- Beim Tumorlysesyndrom unter Zytostatika-therapie kann es zu gefährlicher Hyperurikämie kommen.
- Akute Gicht wird mit COX-Inhibitoren, GC, Mikrotubuli- oder IL-1-Inhibitoren behandelt.
- Die Basis der Gichttherapie ist eine kalorienreduzierte und purinarmer Diät.
- In der Therapie der chronischen Gicht werden Urikostatika und Urikosurika eingesetzt.
- Urikostatika hemmen XO.
- Zu den Urikostatika gehören Allopurinol sowie Febuxostat.
- Urikostatika verstärken die UAW von 6-MP und Azathioprin durch Abbauhemmung.
- Urikosurika hemmen URAT1.
- Zu den Urikosurika gehören Benzbromaron und Lesinurad.
- Die chronische Gicht wird zunächst mit Allopurinol behandelt.
- Bei unzureichender Wirkung von Allopurinol werden Benzbromaron oder Lesinurad hinzugefügt.
- Als Alternative zu Allopurinol kann das potentere Febuxostat eingesetzt werden.

23.1 Pathophysiologie der Gicht

In Deutschland leiden ca. 1–2 % der Bevölkerung an Gicht und ca. 20 % haben eine asymptomatische Hyperurikämie. Bei den über 65-Jährigen liegt die Gichtprävalenz bei 7%. Die Gicht ist wie der Typ-2-Diabetes eine Wohlstandserkrankung und Resultat eines ungesunden Lebensstils (► Kap. 19). Dementsprechend kann die Gicht durch Lebensstilveränderungen vermieden und behandelt werden. Die Pharmakotherapie sollte erst beim Nichtansprechen auf eine Diät zum Einsatz kommen, aber in der Praxis wird wegen der Probleme bei der Umsetzung einer Diät häufig schon früh mit einer Pharmakotherapie begonnen. ■ Tab. 23.1 fasst ausgewählte Arzneistoffe zur Gichttherapie zusammen.

Die Gicht ist eine Purinstoffwechselstörung, deren Symptome durch Harnsäure (Urat) hervorgerufen werden. Sie ist Endprodukt des Purinbasenabbaus (■ Abb. 23.1). Aus dem Abbau von ATP entstehen Inosin und Hypoxanthin, aus dem Abbau von GTP Guanin und Xanthin. XO wandelt Hypoxanthin in Xanthin und Xanthin in Harnsäure um. Diese wird glomerulär filtriert und im proximalen Tubulus über URAT1 an der apikalen Seite und über OAT1 an der basolateralen Seite im Austausch gegen verschiedene Anionen reabsorbiert (■ Abb. 23.2). Weiter distal im Tubulus wird Harnsäure aktiv sezerniert.

Harnsäure besitzt nur eine limitierte Löslichkeit in Körperflüssigkeiten. Übersteigt ihre Konzentration 400 µmol/l, fällt sie aus und bildet Kristalle. Bei höheren Temperaturen löst sie sich besser als bei niedrigen. Daher fallen Harnsäurekristalle vor allem an den kühleren Akren (z. B. Ohr, Finger- und Zehgelenke) aus. Da Harnsäure eine schwache Säure ist, ist die Kristallisationsgefahr bei niedrigem pH größer



■ **Abb. 23.1** Übersicht über die (Patho-)Physiologie des Purinabbaus, Pathogenese der Gichtarthritis sowie pharmakologische Angriffspunkte und toxikologische Probleme. LNS, Lesch-Nyhan-Syndrom

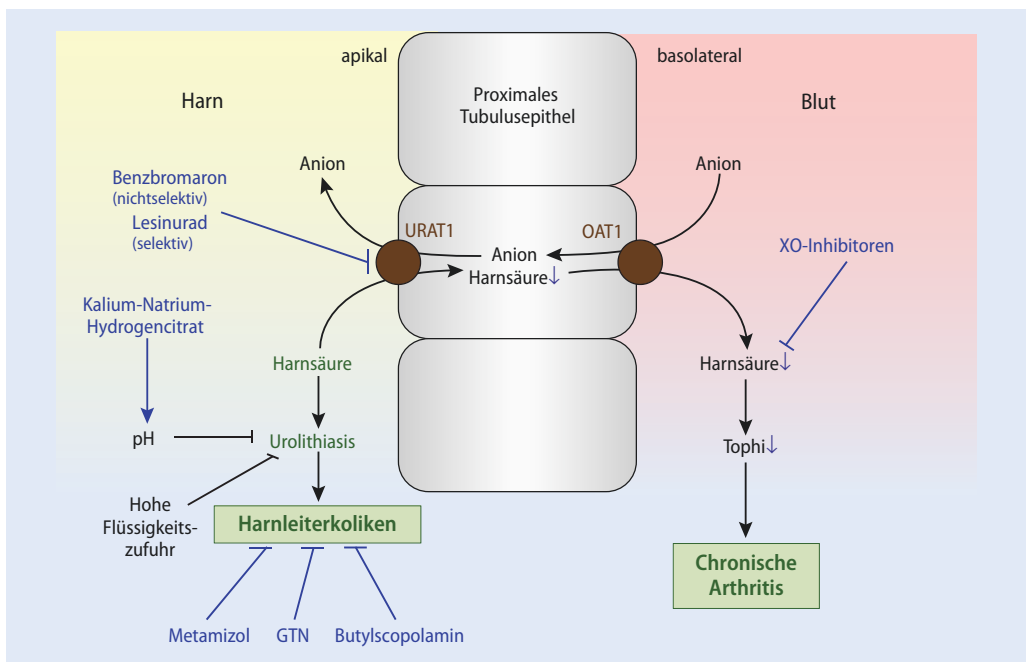


Abb. 23.2 Harnsäuresekretion in der Niere, Urolithiasis, Harnleiterkoliken und pharmakologische Angriffspunkte

als bei hohem. Harnsäurekristallablagerungen in den Weichteilen werden als Tophi bezeichnet. Außerdem können sich Kristalle in den ableitenden Harnwegen bilden (Urolithiasis) (■ Abb. 23.2). Dies kann zur CKD (► Kap. 12) und zu sehr schmerzhaften Koliken der ableitenden Harnwege führen. Nierenkoliken können mit **Butylscopolamin** (► Kap. 5), **GTN** (► Kap. 9) und **Metamizol** (► Kap. 10) behandelt werden.

In 90 % der Fälle ist eine verminderte renale Elimination von Harnsäure ursächlich für Gicht, in 10 % eine Überproduktion, für die eine wichtige Ursache vorliegt, wenn im Rahmen einer zytostatischen Therapie massiv Tumorzellen lysiert werden und Purinbasen anfallen (► Kap. 32). Eine seltene Ursache für Harnsäureüberproduktion ist das X-chromosomale Lesch-Nyhan-Syndrom mit gestörter Wiederverwertung (Recycling) von Purinbasen. In beiden Situationen müssen XO gehemmt und der Harn alkalisiert werden, um ein Ausfällen von Harnsäure zu verhindern (■ Abb. 23.1, ■ Abb. 23.2).

Bei einer Plasmaharnsäurekonzentration $< 400 \mu\text{mol/l}$ hat Gicht eine Inzidenz um 0,1 %. Im Bereich von 400–525 $\mu\text{mol/l}$ steigt sie auf 0,5 % und bei Konzentrationen $\geq 525 \mu\text{mol/l}$ auf 5 %. Die Antituberkulotika PZA und EMB (► Kap. 33), Thiaziddiuretika und Schleifen-diuretika (► Kap. 12) können eine meist asymptomatische Hyperurikämie auslösen.

➤ **Das Vorliegen einer asymptomatischen Hyperurikämie ist kein Behandlungsgrund. In der Praxis wird jedoch bei asymptomatischer Hyperurikämie noch viel zu häufig (reflexartig) mit einer Pharmakotherapie begonnen, deren Wirkung nicht erwiesen ist und die zudem UAW verursachen kann.**

Gicht wird in vier Stadien unterteilt. Im ersten Stadium kommt es zu asymptomatischen Harnsäureablagerungen in Gelenken, Weichteilgeweben und Niere. Zunächst muss keine Therapie erfolgen. Im zweiten Stadium kommt es zur akuten Gicht, die sich als Monoarthritis manifestiert. Das Gelenk ist stark geschwollen,

überwärmt, schmerzhaft und stark bewegungseingeschränkt. Die Harnsäurekristalle lösen eine akute Entzündungsreaktion im Gelenk aus (■ Abb. 23.1). Die Beschwerden entwickeln sich innerhalb von 24 Stunden und klingen meist innerhalb von 14 Tagen ab. Das dritte Stadium wird auch als interkritische Periode zwischen akuten Gichtanfällen bezeichnet. Es kommt zur weiteren Ablagerung von Harnsäure in Gelenken, Weichteilgeweben und Niere, aber der Patient ist beschwerdefrei. Im vierten Stadium, der chronischen Gicht, liegt eine Polyarthritis vor, die durch Schmerzen in Ruhe und Bewegungseinschränkungen gekennzeichnet ist. Hinzu kommen CKD und Harnleiterkoliken, die durch Harnsäurekonkremente verursacht werden.

Die Diagnose „Gicht“ erfolgt durch Feststellung klassischer Symptome an Gelenken, Verlaufsanalyse, Nachweis von Tophi und Harnsäurekristallen in Gelenken sowie Bestimmung der Plasmaharnsäurekonzentration, die jedoch auch im Normbereich das Vorliegen von Gicht nicht ausschließt. Die Gicht muss ab dem zweiten Stadium behandelt werden.

23.2 Arzneistoffe zur Behandlung der akuten Gicht

Bei akuter Gicht liegt meist eine sehr schmerzhaftes Monoarthritis an einem Fußgelenk vor. Ohne Therapie dauert die akute Gicht zwischen 3 und 14 Tagen.

➤ **Therapieziel ist, bei akuter Gicht die Entzündung so rasch wie möglich zu hemmen und die Bewegungsfähigkeit des betroffenen Gelenkes wiederherzustellen.**

Als Allgemeinmaßnahme empfiehlt sich Hochlagerung und Kühlung des erkrankten Gelenkes.

➤ **Je eher mit der Therapie der akuten Gicht begonnen wird, umso größer sind die Erfolgsaussichten.**

Die Therapie sollte spätestens 12–24 Stunden nach Auftreten der Symptome beginnen. Gut wirksam ist die Therapie der akuten Gicht mit

einem COX-Inhibitor wie **Ibuprofen** (■ Tab. 23.1). Wichtig ist eine ausreichend hohe Dosierung. Typische UAW der COX-Inhibitoren sind PUD, Ödeme, Einschränkung der Nierenfunktion und Hypertonie. Das PUD-Risiko lässt sich durch PPI kontrollieren (► Kap. 13) und eine Hypertonie ist durch Antihypertensiva gut einstellbar (► Kap. 15). Bei CKD, z. B. im Rahmen einer Urolithiasis, dürfen COX-Inhibitoren nicht angewendet werden (► Kap. 12). In aller Regel reicht eine 5- bis 10-tägige Therapie mit nichtselektiven COX-Inhibitoren aus, um die akute Gicht zu behandeln. Die Wirkung der COX-Inhibitoren kommt durch eine COX-2-Hemmung zu Stande, wodurch weniger PGE₂ synthetisiert wird. PGE₂ führt zu einer Hyperämie und steigert die Empfindlichkeit von Schmerzrezeptoren (► Kap. 10).

- **Wegen des erhöhten kardiovaskulären Risikos sollten jedoch COX-2-Inhibitoren (Prototyp Celecoxib) bei akuter Gicht (und generell) gemieden werden (► Kap. 10, 11 und 18).**

Als Alternative zu den COX-Inhibitoren kann **Prednisolon** in einer Dosierung von 30–35 mg (entspricht einer Cortisoläquivalenzdosis von 150–175 mg) für 5 Tage gegeben werden (► Kap. 11). Es kann zu PUD und zur Entgleisung eines Diabetes (► Kap. 19) kommen. Außerdem kann der BD ansteigen (► Kap. 15). Die Gefahr eines manifesten Cushing-Syndroms ist jedoch bei einer Kurzzeittherapie mit Prednisolon gering. Kontraindiziert ist Prednisolon bei Infektionen, schlecht eingestelltem Diabetes, schlecht eingestellter Hypertonie und ulzerierenden Wunden.

Gicht ist durch die Einwanderung von Monozyten und neutrophilen Granulozyten in das Entzündungsgebiet charakterisiert. Die Zellmigration hängt vom Vorhandensein intakter Mikrotubuli ab. Das in der Herbstzeitlosen vorkommende **Colchicin** verhindert die Polymerisierung von Mikrotubuli und damit die Migration von Entzündungszellen. Außerdem hemmt Colchicin die Phagozytose. Damit es bei akuter Gicht wirkt, muss die Therapie innerhalb von 24 Stunden beginnen, weil sonst die Infiltration

des Gelenks mit Leukozyten bereits zu stark vorangeschritten ist. Wegen gravierender UAW wird Colchicin besonders vorsichtig und niedrig dosiert.

- **Bei zu hoher Dosierung von Colchicin können schwere Intoxikationen auftreten!**

Colchicin wirkt zytostatisch und hemmend auf schnell proliferierende Zellen (► Kap. 32). Dies äußert sich vor allem in Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe. Bei längerer und höherdosierter Therapie kommt es auch zu Haarausfall und Funktionsstörungen an Leber, Niere und im ZNS. Bei Leberinsuffizienz und CKD muss die Colchicindosis erniedrigt werden. Im Herbst kommt es häufig zu Colchicinvergiftungen bei Kindern, die die giftige Herbstzeitlose essen (■ Abb. 23.1).

Harnsäurekristalle aktivieren Leukozyten und führen zur Freisetzung proinflammatorischer Zytokine, insbesondere IL-1. Daher ist die IL-1-Elimination aus dem Entzündungsgebiet ein Ansatz zur Therapie akuter Gicht. Canakinumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der IL-1 neutralisiert. Er muss parenteral appliziert werden und stellt eine wirksame therapeutische Alternative dar, wenn COX-Inhibitoren, GC und Colchicin nicht ausreichend wirken oder kontraindiziert sind.

23.3 Arzneistoffe zur Behandlung der chronischen Gicht

Sobald die akute Gicht überwunden ist, erfolgt eine Diagnostik zur Erfassung des Gichtausmaßes: Neben der Bestimmung der Plasmaharnsäurekonzentration muss nach Tophi und Harnsäureablagerungen in Gelenken sowie in der Niere und den Harnleitern gesucht werden. Die Nierenfunktion muss überprüft werden, da Gicht die Nieren schädigt und dementsprechend die Dosierung von Arzneistoffen anzupassen ist (► Kap. 12). Die Basis der Gicht-Langzeittherapie ist eine kalorienreduzierte Ernährung. Übergewicht muss abgebaut werden und der Konsum von Fleisch, Innereien,

Tab. 23.1 Übersicht über ausgewählte Arzneistoffe zur Behandlung der akuten und chronischen Gicht					
Arzneistoff	Wirkmechanismus	Wichtige Wirkungen	Wichtige Indikationen	Wichtige UAW	Weitere Zusammenhänge in Kapitel
Allopurinol	XO-Hemmung (nur mäßige Selektivität)	Urikostatisch durch Hemmung der Synthese von Xanthin und Hypoxanthin	Chronische Gicht, Dosisreduktion bei CKD	Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Leberfunktionsstörungen, allergische Reaktion (Typ IV)	3, 11, 12, 32
Benzbromaron	Hemmung verschiedener Transporter, u. a. URAT1	Urikostatisch durch verstärkte renale Elimination von Harnsäure	Chronische Gicht, Zusatztherapie bei unzureichender Wirkung von Allopurinol. Auf ausreichende Flüssigkeitszufuhr und Harnalkalisierung achten	Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit, Kopfschmerzen, allergische Reaktionen, Gefahr der Uratausfällung in Harnwegen bei unzureichender Flüssigkeitszufuhr	12
Canakinumab	Monoklonaler Antikörper, der IL-1 neutralisiert	Antiinflammatorisch durch Blockade der Wirkungen von IL-1	Akute Gicht, bei Unverträglichkeit oder Kontraindikationen für Ibuprofen, Prednisolon und Colchicin	Harnwegs- und Atemwegsinfekte, lokale Reaktionen an der Einstichstelle	11, 33
Colchicin (low dose)	Hemmung der Mikrotubulusbildung	Indirekt antiinflammatorisch durch Hemmung der Leukozytenmigration und Phagozytose	Akute Gicht	Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe mit Elektrolytverlust (akut). Seltener Haarausfall, Leber- und Nieren- und ZNS-Funktionsstörungen (chronisch); Gefahr schwerer Intoxikation bei zu hoher Dosierung	13, 32
Febuxostat	XO-Hemmung (hohe Selektivität)	Urikostatisch durch Hemmung der Synthese von Xanthin und Hypoxanthin	Chronische Gicht bei Unverträglichkeit oder unzureichender Wirkung von Allopurinol, potenter als Allopurinol	Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Kopfschmerzen, allergische Reaktionen, erhöhtes kardiovaskuläres Risiko?	11, 12, 32

Ibuprofen	COX-I-Inhibitor, Hemmung der PGE ₂ -Synthese	Analgetisch und antiinflammatorisch	Akute Gicht	PUD, CKD, Hypertonie	10, 12, 13, 15
Lesinurad	Selektive Hemmung von URAT1	Urikosurisch durch verstärkte renale Elimination von Harnsäure	Chronische Gicht, Zusatztherapie bei unzureichender Wirkung von Allopurinol. Auf ausreichende Flüssigkeitszufuhr und Harnalkalisierung achten	GERD, Kopfschmerzen, Fieber, Nierenfunktionsstörungen	12
Prednisolon	Potentes synthetisches GC, Hemmung der PG- und LT-Synthese, Hemmung der Zytokinfreisetzung	antiinflammatorisch	Akute Gicht	Bei kurzfristiger Therapie kein Risiko von Suppression der Nebennierenrinde und Cushing-Syndrom	11

Krustentieren, Alkohol (insbesondere Bier und Spirituosen) sowie fructosehaltigen Soft-drinks ist zu vermindern. Bei Patienten mit Urolithiasis muss auf eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr (Tee und Mineralwasser) geachtet werden (■ Abb. 23.2). Bei mehr als zwei Gichtanfällen pro Jahr, Urolithiasis und Tophi muss eine pharmakologische Dauertherapie beginnen. Die Plasmaharnsäurekonzentration sollte auf einen Wert < 400 µmol/l eingestellt werden.

Der Standardarzneistoff zur Therapie chronischer Gicht ist **Allopurinol**, das seit über 50 Jahren auf dem Markt ist. Daher sind zahlreiche Allopurinol-Generika verfügbar, die die preiswerte Dauertherapie ermöglichen. Allopurinol ist ein Urikostatikum, hemmt XO und verhindert somit die Umwandlung von Hypoxanthin zu Xanthin und von Xanthin zu Harnsäure (■ Abb. 23.1). Xanthin und Hypoxanthin besitzen eine bessere Löslichkeit als Harnsäure. Somit wird die Gefahr der Harnsäurekristallbildung vermindert. Allopurinol verursacht GI-Beschwerden und allergische Reaktionen, insbesondere vom Typ IV (► Kap. 3). Bei CKD muss die Allopurinoldosis angepasst werden. Die Therapie beginnt einschleichend, kann aber bis auf 800 mg/Tag gesteigert werden. Das Tumorlysesyndrom und das Lesch-Nyhan-Syndrom (► Abschn. 23.1 und ■ Abb. 23.1) werden ebenfalls mit Allopurinol behandelt.

Bei unzureichender Wirkung kann Allopurinol mit dem Urikosurikum **Benzbromaron** kombiniert werden (■ Abb. 23.2). Es hemmt verschiedene Transporter. Für die Wirkung bei Gicht ist die URAT1-Hemmung an der apikalen Tubulusepithelzellmembran entscheidend. Damit wird die Wiederaufnahme von Harnsäure gehemmt, was die Hemmung der Harnsäureproduktion durch Allopurinol synergistisch unterstützt. Da durch Urikosurika die Konzentration von Harnsäure im Tubulus erhöht wird, sind eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr und Harnalkalisierung wichtig, um die Bildung von Harnsäurekristallen in den ableitenden Harnwegen zu verhindern. Urikosurika verursachen vor allem UAW im GI-Trakt und Kopfschmerzen.

Falls die Kombination von Allopurinol + Benzbromaron nicht ausreichend wirksam ist oder eine Allopurinol-Unverträglichkeit vorliegt, kommt eine Therapie mit dem neuen XO-Inhibitor **Febuxostat** in Betracht (■ Abb. 23.1, ■ Tab. 23.1). Er besitzt eine größere XO-Selektivität als Allopurinol und ist potenter. **Lesinurad** ist ein kürzlich zugelassenes Urikosurikum, das URAT1 mit höherer Selektivität als Benzbromaron hemmt. Lesinurad wird bei Gicht-Patienten in Kombination mit Allopurinol angewendet, wenn Letzteres allein nicht ausreichend wirksam ist. Die kardiovaskuläre Sicherheit von Lesinurad ist derzeit noch unklar. Bei CKD und Tumorlysesyndrom ist Lesinurad wegen der Gefahr der Bildung von Uratkristallen in den ableitenden Harnwegen kontraindiziert. Nachteilig in der Anwendung von Febuxostat und Lesinurad sind die derzeit hohen Therapiekosten.

Es gibt eine gefährliche Arzneistoffinteraktion zwischen XO-Inhibitoren und 6-MP sowie seinem Prodrug Azathioprin (► Kap. 11 und 32). 6-MP wird über XO inaktiviert. Erhält ein wegen chronischer Gicht mit Allopurinol oder Febuxostat behandelter Patient zusätzlich wegen einer Tumor- oder Autoimmunerkrankung 6-MP oder Azathioprin, kommt es zu massiven UAW, insbesondere Anämie, Leukozytopenie und Thrombopenie (■ Abb. 23.1). Um diese Interaktion zu vermeiden, muss die Dosis von 6-MP und Azathioprin deutlich reduziert werden.

Fallbeispiel

Eine 66-jährige adipöse Frau kommt in Ihre orthopädische Sprechstunde und klagt über starke Schmerzen im linken Vorfuß, die am Vortag aufgetreten sind. Bei der körperlichen Untersuchung imponiert ein stark geschwollenes und gerötetes Metatarsophalangealgelenk des großen Zehs, das bei Berührung stark schmerzt und in seiner Beweglichkeit massiv eingeschränkt ist

Übungsfragen (zum Fallbeispiel)

1. Welche Verdachtsdiagnose stellen Sie und wie gehen Sie zunächst therapeutisch vor?
2. Wie gehen Sie diagnostisch und therapeutisch weiter vor?

Lösungen ► Kap. 38



Sexualhormone

- 24.1 Physiologie der Sexualhormone – 286
- 24.2 Pharmakologische Eingriffsmöglichkeiten – 288
- 24.3 Hormonelle Kontrazeptiva – 292
- 24.4 Hormonersatztherapie bei der Frau – 297

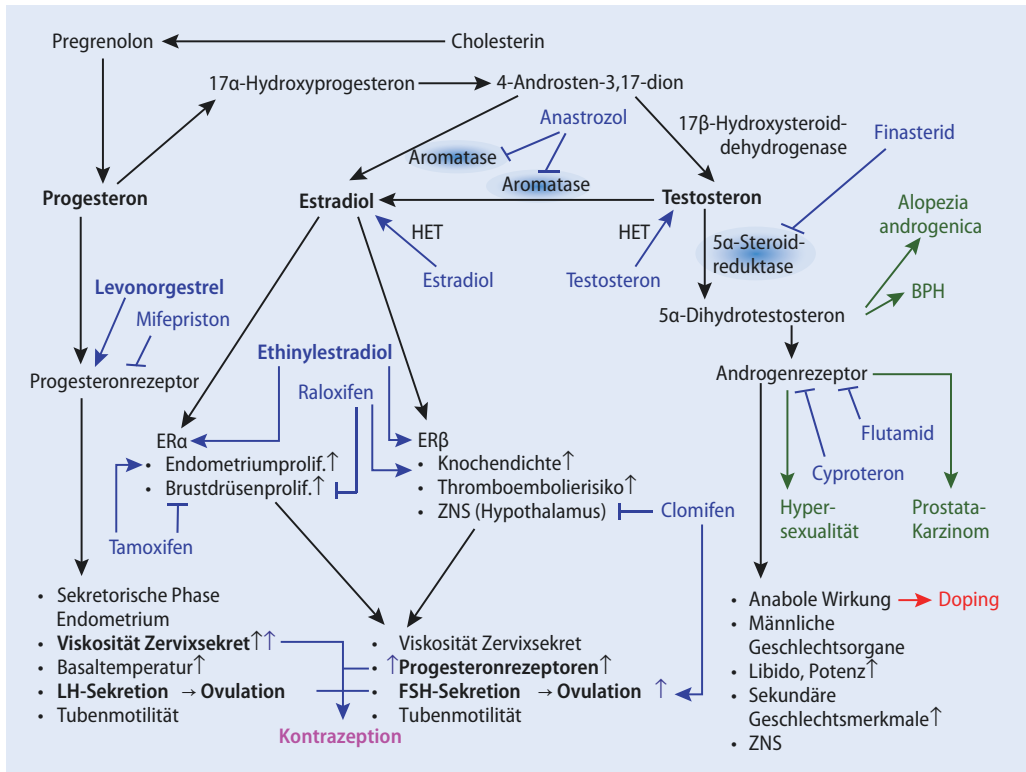
Die wichtigsten Sexualhormone sind das Gestagen Progesteron, das Estrogen Estradiol und das Androgen 5 α -Dihydrotestosteron. Estradiol wird durch die Aromatase aus Progesteronmetaboliten und Testosteron gebildet. Estradiol und Testosteron regulieren multiple Organfunktionen, während Progesteron vor allem die weiblichen Geschlechtsorgane beeinflusst. Sexualhormone werden bei Mangelzuständen substituiert. Synthetische Gestagene und Estrogene finden vor allem in der hormonellen Kontrazeption Anwendung. Die Mikropille enthält niedrig dosiertes Ethinylestradiol und z. B. Levonorgestrel bzw. Desogestrel, die Minipille z. B. Levonorgestrel oder Desogestrel und die Hormonspirale Levonorgestrel. Die Pille danach enthält hochdosiertes Levonorgestrel. Gestagene hemmen die Ovulation, erhöhen die Viskosität des Zervixsekretes und verändern die Beschaffenheit des Endometriums. Estrogene hemmen die Ovulation und erhöhen die Expression von Progesteronrezeptoren. Hormonelle Kontrazeptiva unterscheiden sich in ihrer Sicherheit und können zahlreiche UAW haben. Der Progesteronrezeptorantagonist Mifepriston wird als Abortivum eingesetzt. Inhibitoren der Steroid-5 α -Reduktase hemmen die Synthese von 5 α -Dihydrotestosteron und werden in der Therapie der Alopezia androgenica und der BPH (benignen Prostatahyperplasie) eingesetzt. Der ER-Antagonist Clomifen wird zur Ovulationsauslösung verwendet, der Androgenrezeptorantagonist Cyproteron bei Hypersexualität, schwerer Akne und Transsexualität; Flutamid bei inoperablem Prostatakarzinom.

Merksätze

- Die Mikropille mit niedrig dosiertem Ethinylestradiol und Levonorgestrel hat weniger UAW als die Pille mit hohen Estrogen- und Gestagendosen.
- Die Mikropille kann zu Gewichtszunahme, Stimmungsschwankungen, Libidoverlust, Brustschmerzen, Leberfunktionsstörungen und Thromboembolien führen.
- Die Minipille muss zeitlich sehr genau eingenommen werden, sonst nimmt die Sicherheit ab.
- Ein häufiges Problem bei der Minipille sind Zwischen- und Schmierblutungen,
- Die „neue“ Minipille“ enthält Desogestrel und ist sicherer als die „alte“ Minipille.
- Aus der Hormonspirale wird kontinuierlich Levonorgestrel freigesetzt.
- Bei der Hormonspirale sind neben Gestagen-UAW mechanische Komplikationen zu berücksichtigen.
- Die „Pille danach“ wird einmalig als Notfallkontrazeptivum gegeben und ist rezeptfrei.
- Estrogene modulieren viele Körperfunktionen; in der Menopause können durch Estrogenwegfall unterschiedliche Beschwerden auftreten.
- Die Therapie von Symptomen in der Peri- und Postmenopause erfolgt individualisiert und symptomorientiert mit Estrogenen und Gestagenen.
- Die Therapie peri- und postmenopausaler Symptome mit Estrogenen und Gestagenen wird durch eine gesunde Lebensführung unterstützt.
- Eine Estrogensubstitution in der Peri- und Postmenopause kann das Risiko für ein Mammakarzinom und tiefe Beinvenenthrombose erhöhen und sollte nur zeitlich befristet durchgeführt werden.

24.1 Physiologie der Sexualhormone

Die wichtigsten Sexualhormone sind das Estrogen Estradiol, das Gestagen Progesteron und das Androgen 5 α -Dihydrotestosteron. Sie vermitteln ihre biologischen Wirkungen über nukleäre Rezeptoren, die die Gentranskription regulieren (► Kap. 1). Dementsprechend besitzen auch therapeutisch zugeführte natürlich vorkommende Sexualhormone und synthetische Sexualhormonderivate einen langsamen Wirkungseintritt. ■ Abb. 24.1 zeigt eine Übersicht über die Synthese der Sexualhormone, wichtige physiologische Wirkungen sowie pharmakologische Eingriffsmöglichkeiten.



■ **Abb. 24.1** Synthese und physiologische Wirkungen der Sexualhormone: Pharmakologische Eingriffsmöglichkeiten

Sexualhormone entstehen aus Cholesterin. Dieses wird in Pregnenolon umgewandelt, das der Vorläufer von Progesteron ist. Dieses hat nicht nur selbst Hormonfunktion, sondern stellt eine Vorstufe der Estrogene und Androgene dar. Über 17α -Hydroxyprogesteron wird 4-Androsten-3,17-dion gebildet, das durch die Aromatase in Estradiol konvertiert wird. Aus 4-Androsten-3,17-dion entsteht über die 17β -Hydroxysteroiddehydrogenase auch Testosteron, das einerseits ein weiterer Vorläufer für Estradiol ist (Umwandlung durch die Aromatase) und andererseits durch die 5α -Steroid-Reduktase in das potente 5α -Dihydrotestosteron umgewandelt wird. Estradiol wird in ovariellen Follikeln, Progesteron im Gelbkörper und Testosteron in den Leydigzellen des Hodens produziert. Allen Sexualhormonen ist gemeinsam, dass sie auf hypophysärer Ebene die Freisetzung von FSH und LH hemmen. Eine Ausnah-

me ist der präovulatorische Estrogenanstieg, der die LH-Freisetzung stimuliert und die Ovulation auslöst.

Estradiol beeinflusst viele Organfunktionen und wirkt über die ER-Subtypen ER α und ER β . Diese Rezeptoren besitzen eine unterschiedliche Gewebeverteilung, die pharmakologisch genutzt wird. Eine wichtige Lokalisation des ER α sind Endometrium und Brustdrüse und des ER β Knochen und ZNS. Estradiol hemmt die Osteoklasten und wirkt anti-osteoporotisch (► Kap. 22). Es erhöht die Gerinnungsfähigkeit des Blutes (► Kap. 18), fördert Wasserretention und wirkt antiatherogen. Estradiol ist auch für eine ausgeglichene Stimmungslage wichtig. Es fördert die Proliferation des Endometriums und verflüssigt das Zervixsekret, erhöht Uterus- und Tubenmotilität und unterstützt den Eitransport. Estradiol wirkt generell anabol in den Geschlechtsorga-

nen der Frau, ist für Ausbildung ihrer sekundären Geschlechtsmerkmale (z. B. Brustdrüsenwachstum) verantwortlich und erhöht die Expression von Progesteronrezeptoren.

Progesteron ist für die sekretorische Umwandlung des Endometriums sowie die Aufrechterhaltung der Endometriumfunktion in der Schwangerschaft verantwortlich. Außerdem erhöht es die Viskosität des Zervixsekretes, wodurch die Durchlässigkeit für Spermien verringert wird. Ferner steigert es die Basaltemperatur und hemmt die Tubenmotilität. Der Anstieg der Basaltemperatur durch Progesteron und die Veränderungen der Zervixsekretviskosität während des Zyklus werden bei einer natürlichen Kontrazeptionsmethode genutzt.

Testosteron und das potentere **5 α -Dihydrotestosteron** (► Kap. 1) besitzen anabole Wirkung auf die Skelettmuskulatur und Knochen und führen zum Epiphysenschluss. Sie steigern die Hämatopoese und die Aktivität von Talgdrüsen. Dies kann bei einer Verstopfung der Talgdrüsenausführungsgänge zu Akne führen. Die beiden Hormone spielen beim männlichen Sexualverhalten eine Rolle und fördern das Wachstum der Prostata, Samenbläschen und des Hodens. Sie sind für die Spermienreifung und Ausbildung sekundärer männlicher Geschlechtsmerkmale (z. B. dichte Körperbehaarung) sowie für eine normale Libido und Potenz verantwortlich.

24.2 Pharmakologische Eingriffsmöglichkeiten

Grundsätzlich kann die Synthese und Funktion der Sexualhormone pharmakologisch auf zwei Wegen beeinflusst werden: über Enzyminhibitoren, die bestimmte Enzyme der Hormonsynthese hemmen und über Liganden der Sexualhormonrezeptoren, die entweder aktiviert, moduliert oder antagonisiert werden (■ Abb. 24.1). ■ Tab. 24.1 zeigt ausgewählte Arzneistoffe, die direkt oder indirekt ihre Wirkungen über Sexualhormonrezeptoren vermitteln.

Aromataseinhibitoren (Prototyp **Anastrozol**) hemmen die Estradiolsynthese. Diese Wir-

kung kann in der Therapie ER-positiver Mammakarzinome genutzt werden (► Kap. 32). Steroid-5 α -Reduktaseinhibitoren (Prototyp **Finasterid**) führen zu verminderter Synthese von 5 α -Dihydrotestosteron. Dadurch wird die Androgenrezeptor-vermittelte Hemmung der Haupthaarproliferation verringert und das Wachstum von Prostatazellen inhibiert. Deshalb kann man Steroid-5 α -Reduktaseinhibitoren zur Therapie der Alopezia androgenica und BPH nutzen. Azolantimykotika können bei längerfristiger Therapie und in hoher Dosierung über CYP-Hemmung die Sexualhormonsynthese mit entsprechenden Mangelerscheinungen beeinträchtigen (► Kap. 35).

Estradiol unterliegt einem hohen *first-pass*-Effekt in der Leber und muss deshalb in speziellen Darreichungsformen (z. B. vaginal, kutan oder p.o. in Form von Prodrugs) appliziert werden, um eine pharmakologische Wirkung zu entfalten. Estradiol und Estradiol-Prodrugs werden vor allem in der HET (Hormonersatztherapie) angewendet (► Abschn. 24.4). **Ethinylestradiol** unterliegt dagegen keinem *first-pass*-Metabolismus und kann daher zur oralen hormonellen Kontrazeption bei der Frau eingesetzt werden (► Abschn. 24.43). **Clomifen** ist ein ER-Antagonist, der das negative Feedback von Estradiol auf die Hypophyse verhindert und über eine erhöhte FSH-Freisetzung die Reifung von Follikeln und über gesteigerte LH-Sekretion die Ovulation fördert. Diese Wirkung kann bei Patientinnen mit Kinderwunsch genutzt werden, um die Wahrscheinlichkeit des Eintretens einer Schwangerschaft zu erhöhen. Allerdings besteht bei dieser Methode das Risiko von Mehrlingsschwangerschaften. Während Estradiol und Ethinylestradiol nicht zwischen ER α und ER β diskriminieren, ist dies bei SERM der Fall. **Raloxifen** aktiviert bevorzugt ER β in Knochen, und antagonisiert ER α im Brustgewebe. Dieses Wirkprofil kann zur Therapie postmenopausaler Osteoporose und Prävention von Mammakarzinomen genutzt werden (► Kap. 20). Demgegenüber wirkt Tamoxifen agonistisch an ER α im Endometrium und antagonistisch an ER α im Brustgewebe. Dieses

Tab. 24.1 Übersicht über ausgewählte Arzneistoffe, die über Sexualhormonrezeptoren wirken					
Arzneistoff	Wirkmechanismus	Wichtige Wirkungen	Wichtige Indikationen	Wichtige UAW	Weitere Zusammenhänge in Kapitel
Clomifen	Synthetischer ER-Antagonist	Aufhebung des negativen Feedbacks von Estrogen auf FSH- und LH-Freisetzung in der Hypophyse und damit verstärkte Follikelreifung und Auslösung von Ovulation(en)	Auslösung der Ovulation bei anovulatorischen Patientinnen mit Kinderwunsch und ansonsten intaktem hormonellen System	Hitzewallungen, Sehstörung, durch Auslösung multipler Ovulation Mehrlingsschwangerschaften, Ovarialzysten. Kontraindiziert bei Hypophysen- und Ovarialtumoren und Schwangerschaft	
Cyproteron	Synthetischer Androgenrezeptor-antagonist (und Progesteronrezeptoragonist)	Libido und Potenz ↓, Spermatogenese ↓, Körperbehhaarung ↓, Talgdrüsensekretion ↓, Muskulatur ↓, Prostatawachstum ↓, Brustwachstum ↑ (Verweiblichung, hormonelle Kastration)	Hypersexualität, schwere Formen von Akne, schwerer Hirsutismus, weibliche Alopezie, Unterstützung bei Transsexualität	Bei Männern: Libido und Potenz ↓, Spermatogenese ↓, Gynäkomastie, Müdigkeit Bei Frauen: Zwischenblutungen, Gewichtszunahme, Depression Bei Männern und Frauen: Thromboembolien (besonders in Kombination mit Ethinylestradiol) sowie Hepatotoxizität	18, 28, 32
Estradiol	Eines der wichtigsten natürlich vorkommenden Estrogene, ER-Agonist; kürzere Wirkdauer als Ethinylestradiol	Beeinflussung multipler Organfunktionen: ZNS: Stimulation und Merkfähigkeit ↑, Brust: Elastizität ↑, Metabolismus: Schutz vor Arteriosklerose und MI, Vagina: Epithelproliferation ↑, pH ↓, Stabilisierung des Beckenbodens, Haut: Fülliges Haupthaar, Elastizität ↑, Knochen- und Muskelaufbau, normale Herz-Kreislauffunktion	Lokale und systemische Anwendung zur Behandlung peri- und postmenopausaler Beschwerden; Monotherapie oder Kombination mit Gestagenen; unterschiedliche Dosierungsschemata und Darreichungsformen; wichtig ist individuelle und symptombezogene Therapie; Unterstützung bei Transsexualität	Erhöhung des Risikos für Mamma- und Endometriumkarzinom sowie thromboembolische Erkrankungen (Schlaganfall und MI) insbesondere bei langjähriger und hochdosierter systemischer Therapie; keine Risikoerhöhung bei vaginaler Therapie	2, 16, 18

Tab. 24.1 (Fortsetzung)					
Arzneistoff	Wirkmechanismus	Wichtige Wirkungen	Wichtige Indikationen	Wichtige UAW	Weitere Zusammenhänge in Kapitel
Ethinylestradiol	Synthetischer ER-Agonist mit geringem <i>first-pass</i> -Effekt	FSH-Sekretion ↓ → Ovulationshemmung, Stabilisierung des Endometriums, Expression von Progesteronrezeptoren ↑ → Gestagenwirkung ↑	Meist Kombination mit einem Gestagen zur Kontrazeption und Zyklusregulation, primäre und sekundäre Amenorrhoe	Brustschmerzen, gesteigerte Empfindlichkeit der Brust, Stimmungsschwankungen, Vulvovaginitis (Kandidose), Kontraindikationen: Hormonabhängige Tumoren von Mamma und Endometrium, Leberadenome, Pankreatitis, Dyslipidämie, Thromboembolien, schlecht eingestellte Hypertonie, vaginale Blutungen unklarer Genese, schwere Migräne	2, 6, 15, 16, 18, 22, 32, 35
Finasterid	Inhibitor der Steroid-5α-Reduktase	Verringerte Synthese des am Androgenrezeptor sehr potenten 5α-Dihydrotestosteron, Wegfall des hemmenden Effektes auf Haupthaarwachstum und des stimulierenden Effektes auf Prostatawachstum	Alopezia androgenica und BPH	Gynäkomastie, gesteigerte Empfindlichkeit der Brust, bei Dosierungen von 5 mg pro Tag (BPH) in 1–10 % verminderte Libido, ED sowie vermindertes Ejakulatvolumen, Depression; UAW sind nicht immer reversibel (Post-Finasterid-Syndrom)	9, 28
Levonorgestrel	Synthetischer Progesteronrezeptoragonist der 2. Generation	LH-Sekretion ↓ → Ovulationshemmung, Viskosität des Zervixsekretes ↑ → Spermienpenetration ↓, sekretorische Umwandlung des Endometriums, Tubenmotilität ↓	Häufig Kombination mit einem Estrogen zur Kontrazeption, auch alleinige Anwendung als Minipille, Zyklusregulation, Endometriose, postmenopausale HET in Kombination mit Estrogenen; hochdosiert als postkoitale Notfallkontrazeption bis 72 Stunden nach dem Geschlechtsverkehr	Müdigkeit, Brustspannung, Kopfschmerzen, Gewichtszunahme, Schmierblutungen; bei postkoitaler Notfallkontrazeption Übelkeit und Erbrechen	

Mifepriston	Synthetischer Progesteronrezeptor-antagonist	Degeneration des Endometriums innerhalb weniger Stunden, Öffnung der Zervix innerhalb von 36–48 Stunden, konsekutives Absterben des Embryos	Abortivum während der gesamten Schwangerschaft (bevorzugt bis 9. Schwangerschaftswoche); Kombination mit PGA (z. B. Misoprostol) zur Auslösung von Uteruskontraktionen und Austreibung des Uterusinhaltes 36–48 Stunden nach Mifepristongabe	Starke Blutungen, Hitzewallungen, Kopfschmerzen (Mifepriston); Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe und starke Uteruskrämpfe (Misoprostol)	10
Progesteron	Wichtigstes natürlich vorkommendes Gestagen; kürzere Wirkdauer als Levonorgestrel, daher <i>first-pass</i> -Effekt	Vor allem Synthese in der 2. Zyklusphase und in der Schwangerschaft. Stimulation der Sekretion des Endometriums, Aufrechterhaltung der Schwangerschaft, Hemmung der FSH- und LH-Sekretion und damit der Reifung weiterer Follikel (Ovulationshemmung)	Postmenopausale HET, Endometriumschutz und Regulation von Uterusblutungen	Müdigkeit, Brustspannung, Gewichtszunahme, Schmierblutungen	
Testosteron	Natürlich vorkommender Androgenrezeptoragonist, Vorstufe des potenteren 5 α -Dihydrotestosteron	Beeinflussung multipler Organfunktionen: Wachstum und Funktion von Prostata $\uparrow$, Samenreifung, Libido und Potenz $\uparrow$, sekundäre Geschlechtsmerkmale $\uparrow$, männliches Sexualverhalten, anabole Wirkung, Knochenreifung, Epiphysenschluss, Hämatopoese, Talgdrüsensekretion $\uparrow$	Substitution bei Hypogonadismus und Pubertas tarda; hoher <i>first-pass</i> -Effekt; daher Pflaster, Gele, i.m.-Gabe oder Prodrugs; Unterstützung bei Transsexualität	Thromboembolien (Schlaganfall, MI), Dyslipidämie, Gynäkomastie (Umwandlung zu Estrogenen durch Aromatase), Depression, Aggression, Haupthaarausfall, verstärkte Körperbehaarung, Steroidakne, Hodengröße und Spermato-genese $\downarrow$, Lebererkrankungen, Stimulation androgenabhängiger Tumore (Prostatakarzinom)	2, 15, 16, 18, 28, 32

In der Tabelle sind nicht die SERM Raloxifen und Tamoxifen, der Aromataseinhibitor Anastrozol sowie das Antiandrogen Flutamid aufgeführt. Raloxifen wird in ► Kap. 20 besprochen, Tamoxifen, Anastrozol sowie Flutamid in ► Kap. 32

Wirkungsprofil von Tamoxifen wird in der Therapie des hormonsensitiven Mammakarzinoms genutzt (► Kap. 32).

Progesteron hat einem hohen *first-pass*-Effekt, was bei der Anwendung (z. B. bei der peri- und postmenopausalen HET) berücksichtigt werden muss. Demgegenüber besitzt das synthetische Gestagen **Levonorgestrel** eine sehr gute Bioverfügbarkeit und kann deshalb für die verschiedensten Anwendungen in der hormonellen Kontrazeption (► Abschn. 24.3) genutzt werden. **Mifepriston** ist ein Progesteronrezeptorantagonist. Es hemmt die sekretionsstimulierende Wirkung von Progesteron am Endometrium und führt zum Absterben der Schleimhaut. Diese Wirkung wird zur Auslösung von Aborten in Kombination mit dem PG **Misoprostol** (Uteruskontraktion) genutzt.

Testosteron ist nach p.o.-Gabe nicht gut bioverfügbar, weshalb es in speziellen Applikationsformen (z. B. Pflaster, p.o.-Prodrugs oder i.m.-Injektionen) gegeben werden muss. Es wird vor allem bei Hypogonadismus appliziert.

Bei medizinisch nicht indizierter Anwendung von Androgenen, insbesondere beim Missbrauch von Anabolika, können schwere UAW auftreten. Anabolika, Prototyp ist das auch natürlich im Körper vorkommende **Nandrolon** (19-Nortestosteron), sind Androgene, bei denen die anabole Wirkung in Relation zur virilisierenden Wirkung deutlich verstärkt ist, weshalb diese Wirkstoffe vor allem in Kraft- und Sprintsportarten als Dopingmittel verwendet werden. Anabolika haben gravierende UAW wie Akne, Depression, Hypertonie mit Folgeerkrankungen wie MI und Schlaganfall, schwere Leberschäden bis hin zu Leberzellkarzinomen, Hodenatrophie und Infertilität durch Hemmung der FSH- und LH-Sekretion sowie bei Frauen Hirsutismus, Virilisierung der Stimme, Klitorishypertrophie und Hypersexualität. Im Gegensatz dazu gibt es für Androgenrezeptorantagonisten wichtige Anwendungen. **Flutamid** wird beim Androgenrezeptor-positiven Prostatakarzinom zur Hemmung des Tumorwachstums eingesetzt (► Kap. 32), **Cyproteron** bei Hypersexualität, schwerer Akne und schwerem Hirsutismus sowie zur

Unterstützung der Ausprägung weiblicher sekundärer Geschlechtsmerkmale bei transsexuellen Patienten.

24.3 Hormonelle Kontrazeptiva

Die Entwicklung wirksamer, sicherer und einfach anwendbarer hormoneller Kontrazeptiva hat in den Industrieländern maßgeblich zur Reduktion der Geburtenrate ab den späten 1960er Jahren beigetragen. ■ Tab. 24.2 gibt einen Überblick über ausgewählte hormonelle Kontrazeptionsmethoden einschließlich Sicherheit, UAW und Kontraindikationen. Trotz erheblicher Bemühungen ist es bislang nicht gelungen, sichere und wirksame pharmakologische Methoden zur Kontrazeption beim Mann zu entwickeln.

Die hormonelle Kontrazeption beruht darauf, die physiologischen Wirkungen von **Estradiol** und **Progesteron** so zu nutzen, dass eine Schwangerschaft trotz Geschlechtsverkehr nicht eintreten kann. Die mögliche Ansteckung mit sexuell übertragbaren Erkrankungen wie Gonorrhoe (► Kap. 33) oder HIV (► Kap. 34) wird dadurch nicht verhindert. Hierzu ist der Gebrauch von Kondomen erforderlich, wodurch die hormonellen Kontrazeptiva noch sicherer werden. Die Sicherheit kontrazeptiver Methoden wird mit dem Pearl-Index quantifiziert. Er wird berechnet als der Quotient Anzahl der Schwangerschaften/100 Frauenjahre. Ohne Kontrazeption liegt der Pearl-Index gebärfähiger Frauen zwischen 30–80; d. h. 30–80 von 100 Frauen werden innerhalb eines Jahres schwanger. Ein Pearl-Index von 1 bedeutet, dass nur eine von 100 Frauen innerhalb eines Jahres schwanger wird.

Die Estradiolkonzentration steigt in der ersten Zyklusphase stark an und löst über den LH-Peak die Ovulation aus. Danach fällt die Estradiolkonzentration steil ab, um in der zweiten Zyklusphase auf einem niedrigeren Niveau zu verharren. In der ersten Zyklusphase ist die Progesteronkonzentration sehr niedrig und steigt dann nach der Ovulation deutlich an. Mit dem Zusammenbrechen der Gelbkörperfunk-

Tab. 24.2 Vergleich verschiedener hormoneller kontrazeptiver Methoden: Eine Beratungsgrundlage				
Parameter	Mikropille	Minipille und „neue“ Minipille	Hormonspirale	„Pille danach“ (Notfallkontrazeption)
Enthaltene Arzneistoffe	Niedrig dosiertes Estrogen (meist Ethinylestradiol, < 50 µg/Pille) + niedrig dosiertes Gestagen (z. B. Levonorgestrel (2. Generation) oder Desogestrel (3. Generation). Zweistufenpräparate (etwas phasenadaptiert) oder Dreistufenpräparate (gut phasenadaptiert)	Levonorgestrel (Minipille) bzw. Desogestrel (neue Minipille). Bei Minipille ist sehr genaue Einnahme (nicht mehr als 3 Stunden Unterschied pro Tag) erforderlich; bei neuer Minipille mehr Flexibilität	Intrauterinpessar mit Levonorgestreldepot, das den Arzneistoff kontinuierlich über einen Zeitraum bis zu 5 Jahren abgibt	Einmalig 1,5 mg Levonorgestrel innerhalb von 12 bis maximal 72 Stunden postkoital; nicht zu verwechseln mit Abtreibungspille (Mifepriston + Misoprostol). Alternativ kann Ulipristal eingesetzt werden
Wirkmechanismus	Verhinderung der Ovulation, erschwerte Passage von Spermien durch die Zervix	Erschwerte Passage von Spermien durch die Zervix und Veränderung des Endometriums (Nidationshemmung). Bei Desogestrel zusätzlich Ovulationshemmung	T-förmiger Kunststoffkörper, der die Nidation hemmt; regelmäßige Abgabe von Levonorgestrel. Dadurch erschwerte Passage von Spermien durch die Zervix und Veränderungen des Endometriums (Nidationshemmung), teilweise auch Hemmung der Ovulation	Verhinderung der Ovulation, eventuell auch Hemmung des Transportes von Spermien und Eizelle in den Tuben, Nidationshemmung
Pearl-Index	0,1–0,9 bei korrekter Anwendung; in der Praxis häufig nur 1–12 wegen unzuverlässiger Einnahme	Ca. 4 bei Minipille; 0,4 bei neuer Minipille (korrekte Anwendung vorausgesetzt)	0,2	2; Bei Einnahme innerhalb von 24 Stunden 0,6 % Schwangerschaften; am 2. Tag 1,2 % Schwangerschaften und am 3. Tag 2,7 % Schwangerschaften
Indikationen	Standardmethode zur Kontrazeption bei gesunden Frauen ohne Risikofaktoren	Patientinnen, bei denen zur Kontrazeption Estrogenhaltige Präparate nicht angewendet werden können (Hypertonie, Thromboembolie, Nikotin, Estrogenabhängige Tumore)	Alternativmethode zu Minipille und Neuer Minipille; Menstruationsbeschwerden, Endometriose, nicht Methode der Wahl bei Frauen mit Kinderwunsch	Postkoitale Notfallkontrazeption nach ungeschütztem Geschlechtsverkehr

Tab. 24.2 (Fortsetzung)

Parameter	Mikropille	Minipille und „neue“ Minipille	Hormonspirale	„Pille danach“ (Notfallkontrazeption)
UAW	Im Vergleich zur klassischen Pille deutlich reduzierte Estrogen- und Progesterondosen, daher auch weniger UAW. Übelkeit, Erbrechen, Gewichtszunahme, Appetitsteigerung, Ödeme, Migräne, Brustschmerzen, Stimmungsschwankungen, Libidoverlust, Hypertonie, Thrombosen, Leberfunktionsstörungen; Mikropillen mit Desogestrel besitzen höheres kardiovaskuläres Risiko als Pillen mit Levonorgestrel; gutartige Leberadenome (reversibel), reversible Erhöhung des Risikos für Mammakarzinom; Risiko für Endometriumkarzinom, Ovarialkarzinom und Kolonkarzinom erniedrigt	Zwischen- und Schmierblutungen, Amenorrhoe, Stimmungsschwankungen, Depression, Übelkeit, Akne, Gewichtszunahme, Hautveränderungen, Haarausfall, Hirsutismus (androgene Wirkkomponente)	Expulsion der Spirale (ca. 7% in den beiden ersten Anwendungsmonaten), Verletzung des Uterus beim Einsetzen der Spirale, Uterusperforation, Migration in Bauchhöhle, Kopfschmerzen, Unterleibschmerzen, Hypermenorrhoe, Oligomenorrhoe, Amenorrhoe, Schmier- und Zwischenblutungen, Vulvovaginitis, dazu typische Gestagenwirkungen wie bei Minipille	Übelkeit, Erbrechen, Störung des normalen Menstruationszyklus, kurzfristig typische Gestagenwirkungen (siehe Minipille), keine langfristigen UAW, da nur einmalige Einnahme
Interaktionen	Wirkungsbeeinträchtigung durch CYP-Induktoren (z. B. Phenytoin, Carbamazepin, RMP, Johanniskraut), MCP, Diarrhoe (Antibiotika), Aktivkohle	Wirkungsbeeinträchtigung durch CYP-Induktoren, Diarrhoe (Antibiotika), Aktivkohle	Da direkte lokale Abgabe des Arzneistoffs in das Endometrium geringeres Risiko für Interaktionen	Unzuverlässige Resorption des Arzneistoffs bei GI-Erkrankungen, die mit Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe einhergehen
Kontra-indikationen	Vorangegangene tiefe Beinvenenthrombose, Lungenembolie, Schlaganfall, MI, nicht ausreichend kontrollierte kardiovaskuläre Erkrankungen (insbesondere Hypertonie), Diabetes, hormonabhängige Tumoren, Schwangerschaft und Stillzeit, Lebererkrankungen, unklare vaginale Blutungen. Relative Kontraindikation bei Raucherinnen und Alter > 35 Jahre	Tiefe Beinvenenthrombosen, Lungenembolie, hormonsensitive Tumoren, Lebererkrankungen, unklare vaginale Blutungen, Schwangerschaft, Zervizitis		Keine, wenn im Beratungsgespräch die Indikation postkoitale Notfallkontrazeption gestellt wurde
Rezeptpflicht	Ja	Ja	Ja	Nein (nur Apothekenpflicht)

tion kommt es zu einem starken Absinken der Estradiol- und Progesteronkonzentration und zur Abstoßung der Uterusschleimhaut in der Menstruation. Gemeinsam hemmen Estradiol und Progesteron in der zweiten Zyklusphase die FSH- und LH-Sekretion und verhindern die Reifung eines neuen Follikels und eine weitere Ovulation, was mit der potentiellen Nidation der Blastozyste interferieren würde. Als zusätzlicher Schutzmechanismus vor einer weiteren Befruchtung wird das Zervixsekret unter dem Einfluss von Progesteron viskös und verhindert somit das Eindringen von Spermien in den Uterus.

Bei den klassischen Einphasenpräparaten wird über einen Zeitraum von 21 Tagen eine fixe Kombination eines synthetischen Estrogens und eines synthetischen Progesterons gegeben, die sehr effektiv die Ovulation hemmt und die Viskosität des Zervixsekretes erhöht. In den folgenden sieben Tagen wird entweder keine Pille eingenommen oder aber Placebo. Durch den Abfall der Konzentration des synthetischen Estrogens und Progesterons entsteht eine Abbruchblutung. Diese ist häufig schwächer als eine normale Menstruation, weshalb hormonelle Kontrazeptiva auch häufig zur Zyklusregulation eingesetzt werden. Mit Einphasenpräparaten wird zwar eine hohe kontrazeptive Sicherheit erzielt, aber die Verträglichkeit dieser Präparate ist wegen fehlender Anpassung an den physiologischen Zyklus nicht gut. Die ersten Präparate dieser Art enthielten sehr hohe Arzneistoffdosen und es traten viele UAW auf, vor allem thromboembolische Ereignisse (► Kap. 18). Auch kam es nach Absetzen häufig zunächst zu Zyklusunregelmäßigkeiten, weil die Hypophysenfunktion stark unterdrückt wurde. Entsprechend lange dauerte es, ehe eine erwünschte Schwangerschaft eintreten konnte. Um die Verträglichkeit der oralen Kontrazeptiva zu verbessern, ohne die kontrazeptive Wirkung zu beeinträchtigen, wurden Zweistufenpräparate entwickelt, bei denen die Estrogendosis über den Zyklus konstant gehalten wird und die Progesterondosis in der ersten Zyklusphase niedrig und in der zweiten Zyklusphase hoch ist. Diese Präparate sind besser ver-

träglich als die klassischen Einphasenpräparate, aber immer noch nicht optimal.

In den Dreiphasenpräparaten sind die Estrogen- und Gestagendosen weiter erniedrigt. Die Estrogendosis ist im ersten und dritten Zyklusdrittel niedrig und im zweiten Drittel höher, während die Progesterondosis vom ersten zum zweiten und vom zweiten zum dritten Drittel stufenweise erhöht wird. Bei korrekter Anwendung ist der Pearl-Index <1 , aber durch das Vergessen der Tabletteneinnahme liegt er zwischen 1 und 12. Patientinnen sind über die Bedeutung der regelmäßigen Pilleneinnahme für die kontrazeptive Sicherheit aufzuklären. Außerdem sind sie darüber zu informieren, dass es unter bestimmten Bedingungen zum Wirkungsverlust kommen kann. Dazu gehören die gleichzeitige Einnahme von Arzneistoffen, die CYP induzieren, wie einige Antiepileptika (► Kap. 25) und Antibiotika (► Kap. 33) oder Johanniskraut (► Kap. 2), Diarrhoe oder die Einnahme von Arzneistoffen wie MCP, die die GI-Motilität erhöhen (► Kap. 13).

In aller Regel wird einer gesunden Frau, die ihre Familienplanung noch nicht abgeschlossen hat, zur Kontrazeption eine Mikropille verschrieben. Durch die niedrigen Estrogen- und Gestagendosen sind die UAW meist gering. Das Risiko für einige Tumorarten (Leberadenom, Mammakarzinom) wird erhöht, während für andere Tumorarten (Endometriumkarzinom, Ovarialkarzinom und Kolonkarzinom) das Risiko sogar abnimmt. Insofern neutralisieren sich die Tumorrisiken in etwa.

➤ **Es ist wichtig, im Vorfeld diejenigen Patientinnen zu identifizieren, die nicht für die Mikropille zur Kontrazeption infrage kommen.**

Das sind insbesondere Frauen mit thromboembolischen Erkrankungen in der Anamnese (► Kap. 18), nicht ausreichend behandelten kardiovaskulären Erkrankungen, insbesondere Hypertonie (► Kap. 15), Diabetes (► Kap. 19), Schwangerschaft, Stillzeit, hormonabhängigen Tumoren und Raucherinnen. Ein Vorteil der geringen Arzneistoffdosen in der Mikropille ist, dass nach dem Absetzen der natürliche Zyklus

meist problemlos wieder einsetzt und damit die Möglichkeit besteht, rasch schwanger zu werden. **Levonorgestrel**, ein prototypisches Gestagen der 2. Generation besitzt ein niedrigeres kardiovaskuläres Risiko als **Desogestrel**, ein prototypisches Gestagen der 3. Generation. Dies ist bei der Auswahl eines passenden Präparates zu berücksichtigen. Bei suboptimaler Verträglichkeit einer bestimmten Mikropille kann ein anderes Präparat mit anderer Zusammensetzung versucht werden. Für die Wirksamkeit der Zwei- und Dreiphasenpräparate ist es entscheidend, die vom pharmazeutischen Hersteller vorgegebene Reihenfolge der Pillen in der Blisterpackung einzuhalten.

Falls eine Patientin trotz Austesten verschiedener Estrogen/Gestagen-Kombinationspräparate zu viele UAW oder Kontraindikationen hat, kommt ein Wechsel auf die Minipille infrage. Sie enthält nur Levonorgestrel, wodurch es zur Erhöhung der Zervixsekretviskosität kommt. Endometriumveränderungen und Ovulationshemmung können zur kontrazeptiven Wirkung beitragen. Nachteilig sind der höhere Pearl-Index und die Notwendigkeit einer sehr regelmäßigen Pilleneinnahme (Toleranz nur etwa 3 Stunden). Außerdem kann es zu Schmier- und Zwischenblutungen kommen. Ansonsten entfallen UAW, die auf die Estrogenkomponente zurückzuführen sind (vor allem thromboembolische Ereignisse). Zu beachten ist, dass Levonorgestrel eine androgene Wirkkomponente besitzt und es daher zu Hirsutismus und Haupthaarausdünnung kommen kann. Die kontrazeptive Sicherheit der „neuen Minipille“, die Desogestrel enthält, ist mit einem Pearl-Index von 0,4 deutlich höher als bei der klassischen Minipille. Dies ist auf sicherere Ovulationsunterdrückung zurückzuführen. Allerdings ist das kardiovaskuläre Risiko mit Desogestrel höher.

Patientinnen, bei denen die Compliance problematisch ist oder die die Minipille oder „neue Minipille“ nicht vertragen, können eine Hormonspirale anwenden. Sie ist ein T-förmiges Intrauterinpessar, das ein Levonorgestreldepot enthält, welches über einen Zeitraum von bis zu 5 Jahren den Arzneistoff freisetzt. Die

Hormonspirale besitzt mit einem Pearl-Index von 0,2 eine ausgezeichnete kontrazeptive Sicherheit. Diese wird auch dadurch bedingt, dass das Intrauterinpessar mechanisch die Nidation erschwert. Die UAW entsprechen prinzipiell denen der Minipille. Die Menstruation ist mit Hormonspirale meist schwächer als ohne Spirale. Wegen der lokalen Arzneistoffabgabe am Wirkort ist das Potential für Arzneistoffinteraktionen gering. Nachteilig bei der Hormonspirale ist, dass sie innerhalb der ersten beiden Anwendungsmonate bei bis zu 7 % der Anwenderinnen aus dem Uterus ausgetrieben wird. Außerdem kann es zu Uterusverletzungen bis hin zur Perforation kommen, die möglicherweise die Notwendigkeit einer Hysterektomie nach sich zieht.

➤ **Die Hormonspirale nicht die Kontrazeptionsmethode der Wahl für Patientinnen, die ihre Familienplanung noch nicht abgeschlossen haben.**

Das Einsetzen der Hormonspirale sowie deren Entfernung muss vom Arzt durchgeführt werden.

Nach langer Diskussion gibt es nun seit einigen Jahren in Deutschland auch eine nicht rezeptpflichtige postkoitale hormonelle Notfallkontrazeption. Das Notfallkontrazeptivum enthält eine einmalige sehr hohe Dosis des Gestagens Levonorgestrel, das effektiv Ovulation und Tubenmotilität hemmt sowie das Endometrium nachteilig so verändert, sodass eine Nidation nicht mehr stattfinden kann. Die fehlende Verschreibungspflicht erniedrigt die Hemmschwelle der Patientinnen zum Handeln und das Zeitintervall bis zur Arzneistoffeinnahme deutlich.

➤ **Je eher das Notfallkontrazeptivum eingenommen wird, desto wirksamer ist es. Es ist wichtig, dass alle Frauen, Ärzte und Apotheker darüber Bescheid wissen.**

Bei Einnahme innerhalb der ersten 24 Stunden nach dem Geschlechtsverkehr beträgt die Wahrscheinlichkeit einer Schwangerschaft lediglich 0,6 %, steigt nach 72 Stunden jedoch auf 2,7 %. Da die „Pille danach“ nur einmal ein-

genommen wird, sind außer einer kurzfristigen Zyklusstörung sowie Übelkeit und Erbrechen keine langfristigen UAW zu erwarten. Durch die leichtere Zugänglichkeit der „Pille danach“ ist die Anzahl unerwünschter Schwangerschaften und der für die Patientinnen unangenehmeren und risikoreicheren Schwangerschaftsabbrüche (z. B. mit Mifepriston + Misoprostol) reduziert worden.

24.4 Hormonersatztherapie bei der Frau

Die Perimenopause stellt eine physiologische Umstellungsphase dar, in der es etwa ab dem 45. Lebensjahr zu einer verminderten Follikelreifung kommt. Dadurch nimmt nicht nur die Wahrscheinlichkeit einer Schwangerschaft ab, sondern es kommt auch zu einem graduellen Abfall der Estradiol- und Progesteronkonzentration im Plasma. Durch Wegfall der inhibitorischen Wirkungen der Estrogene und Gestagene auf die Hypophyse nimmt gleichzeitig die FSH-Konzentration zu, aber dieser Anstieg kann die physiologische Erschöpfung der Ovarkapazität nicht mehr kompensieren. Die Menopause ist der Zeitpunkt der letzten ovariell gesteuerten Menstruation. In Deutschland tritt die Menopause derzeit im Mittel mit 51 Jahren ein. Vor der Menopause werden der Zyklus häufig unregelmäßiger und die Menstruation schwächer. Der Eintritt der Menopause kann erst retrospektiv festgestellt werden, wenn für einen Zeitraum von 12 Monaten keine weitere Menstruation eingetreten ist. Als Folge der abfallenden Konzentration der Sexualhormone kommt es zu körperlichen und psychischen Veränderungen. ■ Tab. 24.3 fasst wichtige Symptome der Peri- und Postmenopause sowie die Therapiemöglichkeiten mit ihren Vor- und Nachteilen sowie Kontraindikationen zusammen.

Da die Menopause physiologisch ist, ist sie zunächst nicht behandlungspflichtig.

➤ **Etwa ein Drittel der Patientinnen durchläuft die Peri- und Postmenopause ohne Beschwerden und bedarf daher außer Beachtung allgemeiner Regeln zur gesunden Lebensführung keiner spezifischen Pharmakotherapie.**

Die übrigen zwei Drittel haben jedoch Symptome, die individuell sehr unterschiedlich ausgeprägt sein können. Wenn vulvovaginale Beschwerden dominieren, so kommt primär eine vaginale Therapie mit **Estrogenen** (ohne Progesteron) infrage. Hier gibt es eine Vielzahl von gut verträglichen und wirksamen Anwendungsformen, die nur minimale UAW haben und daher großzügig angewendet werden dürfen. Eine systemische Therapie mit Estrogenen sowie Estrogen/Gestagen-Kombinationen kommt vor allem für Patientinnen infrage, die über Hitzewallungen, Schweißausbrüche, Schlafstörungen, Kopfschmerzen, Depression, Libidoverlust und Einschränkung der Leistungsfähigkeit klagen. Positiver Nebeneffekt einer Estrogensubstitution ist die Osteoporoseprotektion (► Kap. 20). Jede systemische Hormontherapie sollte durch gesunde Lebensführung unterstützt werden, die ausreichende Calcium- und Vitaminzufuhr, viel Bewegung und Rauchverzicht beinhaltet.

Die systemische peri- und postmenopausale HET ist sehr effektiv, hat aber durch die Ergebnisse der *Women Health Initiative Study* (WHI-Studie) negative Schlagzeilen gemacht und an Akzeptanz verloren. Das wurde auch durch eine teilweise unsachliche Diskussion in den Medien befördert. Die WHI-Studie zeigte, dass bei einer 10-jährigen systemischen HET sechs von 1000 Frauen zusätzlich an Mammakarzinom erkranken. Diese Risikoerhöhung relativiert sich jedoch, wenn man berücksichtigt, dass durch Adipositas, Alkoholkonsum, wenig Bewegung und Rauchen insgesamt zusätzlich 123 Frauen Brustkrebs bekommen. Diese Aspekte wurden in der Diskussion über HET nicht ausreichend balanciert dargestellt. Die Ergebnisse der WHI-Studie zeigen die große Bedeutung einer gesunden Lebensführung zur Mammakarzinomprophylaxe auf. Daher

Tab. 24.3 Wichtige Fakten zur Hormonersatztherapie in der Peri- und Postmenopause: Eine Beratungsgrundlage

Parameter	Wichtige Fakten
Symptome der Peri- und Postmenopause	Haut und Haare: Faltenbildung und Trockenheit der Haut, Ausfall und Dünnerwerden des Haupthaars; Damenbart, Hirsutismus durch relativen Androgenüberschuss ZNS: Nervosität, Schlafstörungen, Reizbarkeit, verringerte Leistungs- und Merkfähigkeit, Depression, Libidoverlust Brust: Nachlassen der Elastizität Herz-Kreislaufsystem: Herzklopfen, Schweißausbrüche, Hitzewallungen, Schwindel Stoffwechsel: Dyslipidämie, Erhöhung des MI- und Schlaganfallrisikos Vagina: Trockenheit, Dyspareunie Beckenboden: Schwächung der Muskulatur und Senkung der Gebärmutter Knochen: Demineralisierung, Osteoporose Skelettmuskulatur: Abnahme der Muskelmasse
Zur Verfügung stehende Präparate	Estrogen-Einzelsubstanzen: Tabletten, Pflaster, Gele, Nasenspray, Injektionen, Vaginaltabletten, Vaginalinserts, Vaginalcreme, Vaginalovula Estrogen-Gestagen-Kombinationen: Tabletten, Pflaster Gestagen-Einzelsubstanzen: Tabletten
Indikationen	Indikation, Art und Dosis des Präparates sowie Therapiedauer müssen individuell je nach den spezifischen Beschwerden unter Berücksichtigung von Begleiterkrankungen, UAW und Kontraindikationen vereinbart werden. Grundsatz: So niedrig dosiert und kurzfristig wie nötig; generelle (häufig weltanschaulich geprägte) Ablehnung von Hormonpräparaten nicht zielführend
Vorteile	Positive Beeinflussung von peri- und postmenopausalen Beschwerden nachgewiesen, verringerte Atrophien und Entzündungen im Urogenitalbereich, verbesserte sexuelle Aktivität und Libido, verbesserte Stimmungslage (weniger Depressionen), reduziertes Kolonkarzinomrisiko (Estrogene + Gestagene)
Nachteile (UAW)	Erhöhtes Risiko für Mammakarzinom, tiefe Beinvenenthrombose und Lungenembolie sowie Cholezystitis
Absolute Kontraindikationen	ER-positives Mammakarzinom, akute thromboembolische Erkrankungen, ungeklärte vaginale Blutungen
Relative Kontraindikationen	Lebererkrankungen, Dyslipidämien, Hypertonie und Estrogeneinnahme, Zustand nach Thrombose, Uterusmyome
Alternativen zur Hormontherapie	Kein gesicherter Wirkungsnachweis für pflanzliche („natürliche“) Präparate aus Yams, Hopfen sowie Traubensilberkerze; bei Osteoporose Bisphosphonate oder Raloxifen (► Kap. 20); symptombezogener Einsatz von Antidepressiva und Stimmungsstabilisatoren (► Kap. 28)
Allgemeine Ratschläge zur Lebensweise	Vermeiden von Übergewicht, gesunde und ausgewogene Ernährung, nur moderater Alkoholgenuß (Rotwein, keine hochprozentigen alkoholischen Getränke), viel Bewegung, Rauchverzicht, Calcium- und Vitamin-D-reiche Kost zur Vermeidung von Osteoporose

sollte Frauen mit peri- und postmenopausalen Beschwerden, die die Lebensqualität deutlich erniedrigen, eine systemische HET angeboten werden. Als Folge der Negativbewertung der HET kam es zu einem Aufschwung von pharmakotherapeutischen Ansätzen mit Einbeziehung verschiedener Pflanzenextrakte und Phytoöstrogene. Für diese Ansätze fehlt jedoch bislang ein Wirkungsnachweis, sodass sie aus pharmakologischer Sicht derzeit nicht empfohlen werden können.

Vor dem Beginn einer HET müssen Kontraindikationen abgeklärt werden.

➤ **Als Grundregel gilt, für jede Patientin, die eine HET wünscht, eine möglichst wirksame, minimal dosierte und möglichst kurze Therapie zu implementieren.**

Zunächst sollte eine Therapiedauer von zwei Jahren anvisiert werden. Mit diesem Ansatz überwiegt der Therapienutzen mögliche UAW. Die Therapie sollte nach einem Jahr überprüft werden und individualisiert je nach vorliegenden Symptomen, Begleiterkrankungen, UAW und anderen eingenommenen Arzneistoffen erfolgen.

Die HET gehört in die Hände des Gynäkologen. Grundsätzlich wird unterschieden zwischen einer systemischen und einer vaginalen Therapie, ferner zwischen kontinuierlicher, zyklischer und sequentieller HET. Die kontinuierliche Therapie mit Östrogenen kommt nur bei hysterektomierten Patientinnen infrage, weil sonst das Risiko für Endometriumkarzinom ansteigt. Bei Patientinnen mit atrophiertem Endometrium kann eine kontinuierliche Therapie mit Östrogen + Gestagen durchgeführt werden, ohne dass Blutungen auftreten. Bei zyklisch sequentieller Therapie wird ein Östrogen zyklisch mit sieben Tagen Pause gegeben und während der letzten 10–14 Tage des Zyklus zusätzlich ein Gestagen. Alternativ dazu kann kontinuierliche Estrogengabe erfolgen. Nach dem Absetzen des Gestagens kommt es zu einer Entzugsblutung. In neueren Therapieschemata wird Östrogen kontinuierlich gegeben und Gestagen für jeweils drei Tage mit dreitägiger Pause. Mit diesem Schema

bleibt die Blutung bei den meisten Patientinnen aus.

Für die Durchführung der Therapieschemata gibt es eine Vielzahl von Präparaten, die individualisierte HET ermöglichen. Estradiol besitzt einen großen *first-pass*-Effekt (► Kap. 2). Dieser kann umgangen werden, wenn andere Darreichungsformen, insbesondere Pflaster oder Gele angewendet werden. Alternativ dazu können Estradiolester oder konjugierte Östrogene p.o. gegeben werden; sie haben eine höhere Bioverfügbarkeit. Es gibt ergänzend dazu verschiedene p.o.-Gestagenpräparate, die sich mit Östrogenen flexibel kombinieren lassen. Außerdem steht eine Reihe von Fixkombinationen von Östrogenen und Gestagenen zur p.o.- oder transdermalen Anwendung zur Verfügung.

Fallbeispiel

Eine 53-jährige Frau kommt in Ihre gynäkologische Praxis. Die Patientin gibt an, dass sie ihre letzte Regelblutung vor 14 Monaten gehabt hätte. Die Patientin berichtet, sich allgemein wohl zu fühlen mit einer Ausnahme: Im letzten Jahr sei ihre Scheide trocken geworden und beim Geschlechtsverkehr hätte sie Schmerzen, weshalb sie in den letzten Monaten keinen Sex mehr mit ihrem Ehemann gehabt hätte. Sie leide darunter ebenso wie ihr Partner. Die Patientin ist sehr biologisch-ökologisch orientiert und hat in den letzten Monaten Traubensilberkerzenextrakte zur Linderung der Symptome eingenommen, aber die hätten nicht geholfen. Eine Hormontherapie wolle sie auf gar keinen Fall, weil eine Freundin in ihrem Alter an Brustkrebs erkrankt sei. Bei der gynäkologischen Untersuchung finden Sie bis auf eine geringe vulvovaginale Atrophie und vaginale Trockenheit keine pathologischen Veränderungen.

Übungsfragen (zum Fallbeispiel)

1. Welche Diagnose stellen Sie und wie gehen Sie zunächst therapeutisch vor?
2. Bei welchen Beschwerden müssten Sie mit der Patientin eine p.o.-Estrogen- bzw. Estrogen/Gestagen-Therapie erwägen und welche Risiken hätte eine solche Therapie?

Lösungen ► Kap. 38



Antiepileptika und Benzodiazepine

- 25.1 Pathophysiologie der Epilepsie und pharmakologische Eingriffsmöglichkeiten – 302
- 25.2 Wichtige Antiepileptika – 304
- 25.3 Benzodiazepine und Z-Substanzen: Vergleich mit Barbituraten – 308

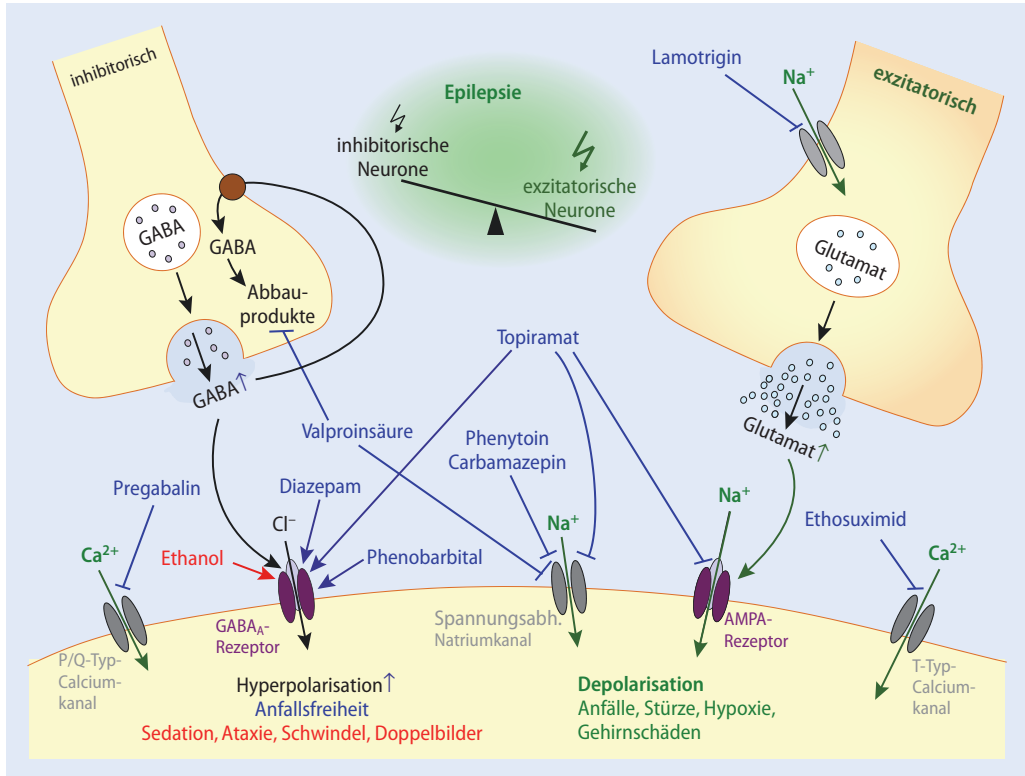
Bei Epilepsien liegt eine pathologische neuronale Aktivität vor, die zu generalisierten oder fokalen Anfällen führt. Ziel der Pharmakotherapie von Epilepsien ist es, Anfallsfreiheit durch Hemmung erregender und Aktivierung hemmender Neurone zu erreichen. Zum Einsatz kommen Natriumkanalblocker, Calciumkanalblocker, allosterische GABA_AR-Modulatoren und Inhibitoren glutamaterger Neurotransmission. Die Anwendung von Antiepileptika muss in ein Gesamtkonzept eingebettet sein, das TDM, geregelte Lebensführung sowie Vermeidung epileptogener Arzneistoffe und Stimuli beinhaltet. Antiepileptika bewirken Sedation und besitzen Arzneistoff-spezifische Indikationen und UAW. Die Verschreibung von Antiepileptika gehört in die Hand des Neurologen. Benzodiazepine wirken nicht nur antiepileptisch, sondern auch sedativ-hypnotisch, anxiolytisch und muskelrelaxierend. Diese Arzneistoffe unterscheiden sich in der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik, woraus sich unterschiedliche Indikationsgebiete ergeben. Benzodiazepine und Z-Substanzen können physische und psychische Abhängigkeit sowie Entzugserscheinungen hervorrufen, weshalb die Indikationen kritisch zu stellen sind. Langzeitanwendung dieser beiden Arzneistoffgruppen sollte vermieden werden.

Merksätze

- Das Therapieziel bei Epilepsien ist die Anfallsfreiheit.
- Antiepileptika fördern die Aktivität inhibitorischer GABAerger Neurone oder hemmen pathologische neuronale Aktivität, insbesondere glutamaterger Neurone.
- Benzodiazepine, Barbiturate und Z-Substanzen modulieren GABA_AR allosterisch mit unterschiedlichen Wirkprofilen.
- Der Antiepileptikaeinsatz erfolgt nach Anfallsform.
- Epileptogene Arzneistoffe sind bei Epileptikern zu vermeiden.
- Bestimmte Antiepileptika, insbesondere Valproinsäure, wirken teratogen; trotzdem muss eine Epilepsie während der Schwangerschaft behandelt werden.
- Die Natriumkanalblocker Phenytoin und Carbamazepin sind bei allen Epilepsieformen außer Absencen wirksam.
- Valproinsäure hemmt Natriumkanäle und den GABA-Abbau und wird bei generalisierten Anfällen eingesetzt.
- Lamotrigin hemmt die Glutamatfreisetzung und wird bei fokalen Anfällen eingesetzt.
- Topiramat antagonisiert AMPAR und ist bei fokalen und generalisierten Anfällen eine Zusatztherapie.
- Ethosuximid blockiert die T-Typ-Calciumkanäle und wird bei Absencen eingesetzt.
- Pregabalin blockiert die P/Q-Typ-Calciumkanäle und hat vielfältige Anwendungsgebiete.
- Triazolam und die Z-Substanz Zolpidem sind kurzwirksam und werden bei Schlafstörungen eingesetzt.
- Beim Einsatz von Benzodiazepinen und Z-Substanzen für die Behandlung von Schlafstörungen ist die 6K-Regel zu beachten.
- Midazolam wird in der Prämedikation und Narkoseeinleitung eingesetzt.
- Das mittellangwirkende Oxazepam wird bei Durchschlafstörungen eingesetzt.
- Das langwirkende Diazepam wird zur Anxiolyse, Tagessedation, Muskelrelaxation und zur Therapie des lebensbedrohlichen Status epilepticus eingesetzt.

25.1 Pathophysiologie der Epilepsie und pharmakologische Eingriffsmöglichkeiten

Epilepsien werden durch eine Störung des Gleichgewichts zwischen inhibitorischen und exzitatorischen Neuronen und zugunsten letzter verursacht (■ Abb. 25.1). Der wichtigste inhibitorische Neurotransmitter ist GABA. Der GABA_AR ist ein ligandgesteuerter Chloridkanal. Bedeutendster exzitatorischer Neurotransmitter ist Glutamat. Für die Therapie von Epilepsien besonders relevant ist der AMPAR



■ Abb. 25.1 Pathophysiologie der Epilepsie und pharmakologische Eingriffsmöglichkeiten

(α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor), der ein ligandgesteuerter Natriumkanal ist und zur Depolarisation führt. Therapieziel bei der Epilepsie ist, das Gleichgewicht zwischen inhibitorischen und exzitatorischen Neuronen wiederherzustellen. Dies erfolgt durch Stärkung GABAerger Neurone, durch Hemmung glutamaterger Neurone oder durch Blockade depolarisierend wirkender Ionenkanäle (■ Abb. 25.1).

Sechs von 1000 Menschen leiden an einer behandlungsbedürftigen Epilepsie. Davon können immerhin mehr als zwei Drittel anfallsfrei oder zumindest deutlich gebessert werden. Fokale Anfälle beschränken sich auf eine Gehirnhälfte. Generalisierte Anfälle breiten sich auf beide Gehirnhälften aus und können sich als Absencen oder tonisch-klonische Anfälle manifestieren. Ursachen für Anfälle sind u. a. prä-, peri- und postnatale Gehirnläsionen, Menin-

gitis, Enzephalitis, Tumore, Blutungen, Hypocalcämie, Hypoxie, Hypoglykämie (► Kap. 19), hypertensive Krise (► Kap. 15), Alkoholintoxikation oder Alkoholentzug, Vitamin-B₆-Mangel bei INH-Therapie (► Kap. 33), rhythmische optische oder akustische Reize, Schlafentzug oder plötzliches Absetzen von Antiepileptika oder Benzodiazepinen. Auch indirekte Sympathomimetika (► Kap. 5), PDE-Inhibitoren (► Kap. 14), indirekte Dopamimetika (► Kap. 8), M_xR-Antagonisten inklusive Antidepressiva und Antipsychotika mit dieser Wirkkomponente (► Kap. 5, 28 und 29), Penicilline und Cephalosporine in hoher Dosierung sowie Chinolone (► Kap. 33) können Anfälle auslösen. Wenn immer möglich, sollte die Ursache für die Epilepsie beseitigt werden.

Die Epilepsitherapie richtet sich nach der Anfallsform. Alle Antiepileptika wirken sedativ und können Ataxie, Schwindel und Doppelbil-

der hervorrufen. Für jeden Patienten muss eine Balance zwischen therapeutischen Wirkungen (wenn möglich Anfallsfreiheit) und UAW gefunden werden. Da viele Antiepileptika Arzneistoffinteraktionen verursachen, ist ein TDM wichtig. Die Therapie sollte einschleichend erfolgen. Nach drei Jahren Anfallsfreiheit kann ein Ausschleichversuch über zwei Jahre erfolgen. Wegen Arzneistoffinteraktionen muss die Einnahme jedes zusätzlichen Arzneistoffs abgesprochen werden. Antiepileptika haben eine geringe therapeutische Breite und gehören daher in die Hand des Neurologen. Für die optimale Einstellung der Patienten ist das Führen eines Anfallskalenders wichtig. Alkohol, Rauschmittel und Sedativa sowie epileptogene Arzneistoffe und Reize (z. B. Stroboskoplicht in der Diskothek) müssen vermieden werden. Außerdem müssen die Patienten einen geregelten Schlaf-Wach-Rhythmus einhalten. Das Absetzen von Antiepileptika in Pubertät und Schwangerschaft kann die Anfallsfrequenz erhöhen. Eine regelmäßige Überwachung der Leber- und Nierenfunktion sowie des hämatopoetischen Systems ist erforderlich. Die Einhaltung dieser Rahmenbedingungen ist für den Erfolg der pharmakologischen Behandlung von Epilepsien essentiell. ■ Tab. 25.1 fasst wesentliche Eigenschaften ausgewählter Antiepileptika zusammen.

➤ **Bei allen Antiepileptika ist aufgrund der Sedation die Fahrtüchtigkeit eingeschränkt. Die sedierende Wirkung wird durch Ethanol potenziert. Daher muss der Konsum alkoholischer Getränke vermieden werden.**

25.2 Wichtige Antiepileptika

Phenytoin ist ein seit vielen Jahrzehnten in die Therapie eingeführtes Antiepileptikum. Es blockiert spannungsabhängige Natriumkanäle, die den Zyklus Ruhezustand → aktiver Zustand → inaktiver Zustand durchlaufen. Indem Phenytoin an den inaktiven Zustand des Natriumkanals bindet, kommt es zu bevorzugter Hem-

mung pathologisch aktiver Neurone und damit zur antiepileptischen Wirkung. Außer bei Absencen wirkt Phenytoin bei allen Epilepsieformen. Durch eine Enzyminduktion (CYP3A4, ► Kap. 2) kann es zu Wirkungsabschwächung von anderen über dieses Enzym metabolisierten Arzneistoffen kommen. Außerdem muss dann die Phenytoindosis wegen des beschleunigten Abbaus erhöht werden. Phenytoin hat zahlreiche UAW. Bei Frauen besonders belastend ist der Hirsutismus. Eine weitere spezielle UAW von Phenytoin ist die Gingivahyperplasie. Sie ist nicht nur kosmetisch störend, sondern kann auch zu Parodontopathien und Zahnausfall führen. Eine exzellente Zahnhygiene ist erforderlich. Ggf. müssen Hyperplasien chirurgisch entfernt oder Phenytoin muss ausschleichend-einschleichend gegen ein anderes Antiepileptikum ausgetauscht werden.

Einen ähnlichen Wirkmechanismus und ähnliche Indikationen wie Phenytoin hat **Carbamazepin**. Es schwächt seine eigene Wirkung durch CYP3A4-Induktion ab, was eine Dosiserhöhung bei Dauertherapie erfordert (► Kap. 2). Als UAW stehen Sedation, Doppelbilder, Ataxie, Schwindel und Leukopenie im Vordergrund.

Valproinsäure ist ebenfalls ein Natriumkanalblocker und hemmt pathologische Neuronenentladungen sowie darüber hinaus auch den Abbau von GABA mit der Folge gesteigerter inhibitorischer GABAerger Neuronenaktivität. Valproinsäure wirkt bei generalisierten Anfällen. Außerdem wird es als Stimmungsstabilisator bei bipolarer Störung (► Kap. 28) eingesetzt.

➤ **Von allen Antiepileptika besitzt Valproinsäure das größte Risiko für teratogene Wirkungen, wenn es in der Schwangerschaft eingenommen wird.**

Valproinsäure kann zahlreiche Fehlbildungen beim Embryo auslösen, wobei Neuralrohrdefekte (Spina bifida) am häufigsten und besonders gravierend sind.

Tab. 25.1 Übersicht über ausgewählte Antiepileptika					
Arzneistoff	Wirkmechanismus	Wichtige Wirkungen	Wichtige Indikationen	Wichtige UAW	Weitere Zusammenhänge in Kapitel
Carbamazepin	Natriumkanalblockade	Antiepileptisch, vornehmlich Hemmung pathologischer Neuronenaktivität	Alle Formen außer Absencen	Sedation, Ataxie, Doppelbilder, Leukopenie, Wirkungsverlust durch Enzyminduktion	2
Diazepam	Allosterische Modulation des GABA _A R (andere Bindungsstelle als Phenytoin)	Antiepileptisch, Verstärkung der Funktion GABAerger Neurone (Sedation, Muskelrelaxation, antiepileptisch, anxiolytisch)	Status epilepticus, Dauertherapie von Epilepsien problematisch, da Wirkungsabnahme innerhalb von 6 Monaten; Angstzustände, Muskelrelaxation bei Verspannungen	Sedation, Ataxie, Doppelbilder, physische und psychische Abhängigkeit, Gewöhnung mit Wirkungsverlust und Entzugerscheinungen, paradoxe Erregung bei Kindern und alten Menschen	10, 28
Ethosuximid	Blockade von T-Typ-Calciumkanälen	Antiepileptisch, vornehmlich Hemmung pathologischer Neuronenaktivität	Absencen	Sedation, Ataxie, Doppelbilder, Übelkeit, Leukopenie, Allergien	
Lamotrigin	Hemmung der Glutamatfreisetzung über Blockade von Natriumkanälen	Antiepileptisch, vornehmlich Hemmung pathologischer Aktivität glutamaterger Neurone, stimmungsstabilisierend	Fokale Anfälle, Zusatztherapie bei refraktärer Epilepsie, Alternative zu Valproinsäure bei Kinderwunsch, Stimmungsstabilisation bei bipolarer Störung	Sedation, Ataxie, Doppelbilder, Schwindel, Exantheme	28
Phenobarbital	Allosterische Modulation des GABA _A R (andere Bindungsstelle als Diazepam)	Antiepileptisch, Verstärkung der Funktion GABAerger Neurone (nur Sedation und antiepileptisch; keine Anxiolyse und keine Muskelrelaxation)	Alle Formen außer Absencen. Wegen geringer therapeutischer Breite und Wirkungsverlust bei Dauertherapie nur noch Status eines Reservearzneistoffs	Sedation, Ataxie, Doppelbilder, bei Überdosierung Gefahr der Atemdepression; bei Dauertherapie Wirkungsverlust wegen Enzyminduktion	2

Tab. 25.1 (Fortsetzung)					
Arzneistoff	Wirkmechanismus	Wichtige Wirkungen	Wichtige Indikationen	Wichtige UAW	Weitere Zusammenhänge in Kapitel
Phenytoin	Natriumkanalblockade	Antiepileptisch, vornehmlich Hemmung pathologischer Neuronenaktivität	Alle Formen außer Absencen	Sedation, Ataxie, Doppelbilder, Gingivahyperplasie, Hypertrichose, Exantheme, Anämie, Leukopenie, Wirkungsverlust durch Enzyminduktion	2
Pregabalin	Blockade von P/Q-Typ-Calciumkanälen	Antiepileptisch, Hemmung pathologischer Aktivität verschiedener Neuronensysteme (NE, Substanz P, Glutamat)	Neuropathische Schmerzen, generalisierte Angststörungen, Zusatztherapie bei Epilepsien	Sedation, Ataxie, Doppelbilder, Schwindel, Erektionsstörungen, Abhängigkeitspotential	10, 28
Topiramamat	Allosterische Blockade von AMPAR, dazu Blockade von Natriumkanälen und allosterische Modulation von GABA _A R	Antiepileptisch, vornehmlich Hemmung pathologischer Aktivität glutamaterger Neurone	Zusatztherapie bei fokalen und generalisierten Anfällen; Migränaprophylaxe	Sedation, Ataxie, Doppelbilder, Schwindel, Teratogenität	7
Valproinsäure	Natriumkanalblockade, Hemmung des Abbaus von GABA	Antiepileptisch, vornehmlich Hemmung pathologischer Neuronenaktivität; Förderung der Aktivität GABAerger Neurone, stimmungsstabilisierend	Generalisierte Anfälle, Stimmungsstabilisation bei bipolarer Störung	Sedation, Ataxie, Doppelbilder, Haarausfall, Leberschädigung, Thrombozytopenie, Teratogenität (Spina bifida). Schwangerschaft/Kinderwunsch ist aber dennoch keine Kontraindikation	28

- **Trotz des erhöhten teratogenen Risikos darf bei Schwangeren die Therapie mit Antiepileptika keinesfalls unterbrochen werden, da das Risiko von Krampfanfällen in der Schwangerschaft erhöht ist. Daher ist die Aufklärung von Epileptikerinnen mit Kinderwunsch über das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer antiepileptischen Therapie sehr wichtig. Entsprechend engmaschig muss die neurologische und gynäkologische Überwachung während der Schwangerschaft sein.**

Durch die erhöhte Krampfbereitschaft erhöht sich auch das Risiko von Hypoxie-induzierten Gehirnschädigungen beim Embryo und Fetus. Es ist deshalb besonders wichtig, Patientinnen mit Epilepsie und Kinderwunsch über Risiken und Nutzen einer antiepileptischen Therapie während der Schwangerschaft aufzuklären. Als Prophylaxe zur Prävention von Neuralrohrdefekten wird die Einnahme von Folsäure empfohlen.

Lamotrigin wirkt vor allem über eine Blockade von Natriumkanälen in glutamatergen Neuronen und hemmt darüber die Glutamatfreisetzung. Damit wird vor allem die Aktivität exzitatorischer Neurone gehemmt. Lamotrigin wird besonders bei fokalen Anfällen und bipolarer Störung (► Kap. 28) eingesetzt. **Topiram** blockiert die glutamaterge Neurotransmission dagegen über einen allosterischen AMPAR-Antagonismus. Außerdem hemmt es Natriumkanäle und aktiviert allosterisch GABA_AR. Topiram wird zusätzlich zu anderen Antiepileptika bei deren unzureichender Wirkung eingesetzt.

Ethosuximid ist ein T-Typ-Calciumkanalblocker. Es wird nur bei Absencen verwendet. **Pregabalin** blockiert P/Q-Typ-Calciumkanäle und spielt außer bei Epilepsien bei Angststörungen und neuropathischen Schmerzen (► Kap. 10) eine Rolle. Gabapentin hemmt zusätzlich zu P/Q-Typ-Calciumkanälen die glutamaterge Signalübertragung.

Diazepam gehört zur Gruppe der Benzodiazepine (► Abschn. 25.3) und aktiviert allo-

sterisch den GABA_AR, wodurch die Chloridleitfähigkeit zunimmt und es zur Hyperpolarisation kommt. Die Hauptbedeutung von Diazepam in der Epilepsitherapie liegt in seiner Anwendung beim Status epilepticus, bei dem rezidivierende tonisch-klonische Anfälle im Abstand von 5–15 Minuten auftreten. Zwischen den Anfällen bleibt der Patient bewusstlos. Durch Störung der Atemfunktion, Sekretverlegung der Atemwege und die daraus resultierende Hypoxie kann es zu gravierenden Schäden an Organen, insbesondere im ZNS kommen.

- **Eine häufige Ursache eines Status epilepticus ist abruptes Absetzen von Antiepileptika. Daher muss eine Therapie mit Antiepileptika immer ausschleichend erfolgen.**

Eine Hypoglykämie, die mit i.v.-Glucosegabe effektiv behandelt werden kann (► Kap. 19), ist als Ursache des Status epilepticus stets auszuschließen. Bei Erwachsenen wird Diazepam in einer Dosierung von 10–20 mg i.v. gegeben. Bei Atemdepression erfolgt zusätzlich O₂-Gabe (10 l/min) bzw. Beatmung. Alternativ kann Diazepam (10 mg) rektal angewendet werden, wobei der Wirkungseintritt bei dieser Applikationsform deutlich langsamer als bei i.v.-Zufuhr ist (► Kap. 2). Für die Dauertherapie von Epilepsien eignet sich Diazepam nicht, weil es innerhalb weniger Monate zum Wirkungsverlust kommt.

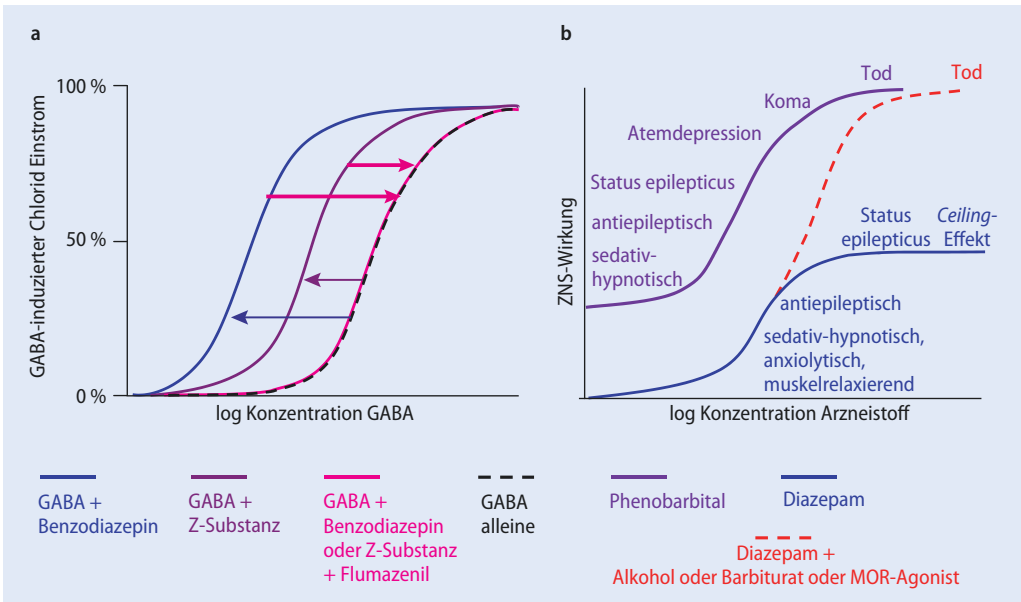
Phenobarbital ist ebenfalls ein allosterischer GABA_AR-Aktivator. Es interagiert mit einer anderen Bindungsstelle als Diazepam (► Abschn. 25.3). Phenobarbital wirkt bei allen Formen der Epilepsie außer bei Absencen, hat also ein ähnliches Wirkprofil wie Phenytoin und Carbamazepin. Das Hauptproblem der Anwendung von Phenobarbital ist seine geringe therapeutische Breite (► Abschn. 25.3). Außerdem ist Phenobarbital ein starker Induktor von CYP3A4 und CYP2C19 und beschleunigt seine eigene Inaktivierung. Das erfordert bei Dauertherapie eine Dosiserhöhung (► Kap. 2). Diese ungünstigen Eigenschaften sowie die durch die CYP-Induktion bedingten Arznei-

stoffinteraktionen haben dazu geführt, dass Phenobarbital als Antiepileptikum zunehmend an Bedeutung verliert.

25.3 Benzodiazepine und Z-Substanzen: Vergleich mit Barbituraten

Der GABA_AR besteht aus fünf Untereinheiten (zwei α , zwei β und eine γ). GABA bindet an die α -Untereinheit. Die GABA-Bindungsstelle wird durch Benzodiazepine und Z-Substanzen, die an die γ -Untereinheit binden, sowie durch Barbiturate, das Injektionsnarkotikum Propofol (► Kap. 27) sowie Ethanol, die die β -Untereinheit besetzen, positiv allosterisch moduliert. Benzodiazepine verschieben die Konzentrations-Wirkungs-Kurve für GABA nach links, d. h. sie machen den Rezeptor für GABA empfindlicher, ohne die Maximalaktivierung zu verändern (■ Abb. 25.2a). Die pharmakologischen Wirkungen von Benzodiazepinen sind

also von der GABA-Anwesenheit abhängig. Benzodiazepine haben anxiolytische, sedativ-hypnotische, muskelrelaxierende und antiepileptische Wirkungen. Bei Dosiserhöhung kommt es zu keiner Atemdepression (*ceiling-Effekt*) (■ Abb. 25.2b). Daher ist ein Suizid mit Benzodiazepinen allein selbst in hoher Dosierung nur sehr schwer möglich. Die Gruppe der Z-Substanzen (Non-Benzodiazepine) haben eine ähnliche Bindungsstelle wie Benzodiazepine, aber nur einen partialagonistischen Effekt (► Kap. 1). Z-Substanzen in maximal wirksamer Dosis verschieben die Konzentrations-Wirkungs-Kurve für GABA weniger stark nach links als Benzodiazepine (■ Abb. 25.2a). Daher sind sowohl die therapeutischen Wirkungen als auch die UAW der Z-Substanzen geringer als die der Benzodiazepine. Typischer Vertreter der Z-Substanzen ist **Zolpidem**. Es besitzt nur kurze Wirkdauer. Deshalb findet Zolpidem vor allem bei leichteren Einschlafstörungen Anwendung. Zolpidem wirkt nicht anxiolytisch.



■ Abb. 25.2a,b Pharmakologische Wirkprofile von Benzodiazepinen, Z-Substanzen, Flumazenil und Barbituraten. **a** Allosterische Interaktionen von Benzodiazepinen, Z-Substanzen und Flumazenil mit GABA am GABA_AR. **b** Vergleich der Wirkprofile von Diazepam und

Phenobarbital. Barbiturate besitzen ein sehr viel größeres Intoxikationsrisiko als Benzodiazepine. Flumazenil ist Antidot für Benzodiazepine, aber nicht für Barbiturate. Siehe auch Abb. 1.4

Im Unterschied zu Benzodiazepinen und Z-Substanzen haben Barbiturate bereits in Abwesenheit von GABA eine Eigenwirkung (■ Abb. 25.2b). Zunächst kommt es dosisabhängig zu einem sedativ-hypnotischen Effekt, dann zu antiepileptischer Wirkung, anschließend zum Bewusstseinsverlust und schließlich zu Koma und Tod. Der *ceiling*-Effekt der Benzodiazepine fehlt bei den Barbituraten. Daher können sie sehr viel leichter als Benzodiazepine bei Überdosierung zum Tod führen. Außerdem wirken Barbiturate nicht anxiolytisch und nicht muskelrelaxierend. Schließlich beeinträchtigen sie die Schlafphysiologie negativ, indem sie besonders die *rapid-eye-movement* (REM)-Phasen unterdrücken. Aus diesen Gründen werden Barbiturate nur noch bei der Einleitung von Narkosen und in der Therapie anderweitig nicht behandelbarer Epilepsien angewendet. Für die Behandlung einer Barbituratintoxikation gibt es kein Antidot. Bis zur Überwindung der Atemdepression muss der Patient beatmet werden. Im Gegensatz dazu kann die Wirkung von Benzodiazepinen und Z-Substanzen durch den Antagonisten **Flumazenil** rasch aufgehoben werden (■ Abb. 25.2b, ► Kap. 4). Die Behandlung von Intoxikationen mit Benzodiazepinen und Z-Substanzen ist also einfacher als die Therapie von Barbituratintoxikationen. Allerdings ist mit Benzodiazepinen ein Suizid möglich, wenn sie mit MOR-Agonisten (► Kap. 11) oder an der β -Untereinheit angreifenden allosterischen Modulatoren wie **Ethanol**, Barbituraten oder **Propofol** kombiniert werden.

Alle Benzodiazepine besitzen qualitativ ähnliche Wirkungen und UAW. Durch unterschiedliche pharmakokinetische Eigenschaften und Anwendungsmodalitäten sowie verschiedene maximale Wirkstärken ergeben sich jedoch Unterschiede in den Indikationen und der UAW-Gewichtung (■ Tab. 25.2). Grundsätzlich kann man Benzodiazepine in kurzwirksame, mittellangwirksame und langwirksame Arzneistoffe unterteilen. Kurzwirksame Benzodiazepine werden vor allem als Einschlafmittel verwendet, mittellangwirksame als Durchschlafmittel und langwirksame als Tagessedativa und Anxiolytika, z. B. zur Unterstützung der Initial-

phase der Therapie von Depressionen (► Kap. 28). Das kurzwirksame Midazolam findet in der Prämedikation vor Operationen und bei Narkoseeinleitung Anwendung (► Kap. 27). Das langwirksame Diazepam wird zur Muskelrelaxation bei muskulären Verspannungen (z. B. Lumbalgie) verwendet, ebenso bei zentraler Spastik wie Tetanus. Die antiepileptische Wirkung von Diazepam wird vor allem beim Status epilepticus genutzt (► Abschn. 25.2).

Am häufigsten werden Benzodiazepine und Z-Substanzen zur Behandlung von Schlafstörungen verwendet. Der Einsatz dieser Arzneistoffe hat unter Beachtung der „6K“-Regel zu erfolgen. Es muss eine klare Indikation bestehen, d. h. zunächst müssen alle nicht-pharmakotherapeutische Maßnahmen zur Verbesserung des Schlafes wie ruhiger und kühler Raum sowie Vermeidung von langen Tagesschlafphasen erfolglos geblieben sein. Die Arzneistoffe müssen in kleinstmöglicher Dosierung und für die kürzest mögliche Zeit eingesetzt werden. Keinesfalls dürfen sie wegen der Gefahr von Entzugserscheinungen und *rebound*-Asomnie abrupt abgesetzt werden. Schließlich sind Kontraindikationen zu beachten. Grundsätzlich sollten bei Schlafstörungen bevorzugt kurzwirksame Benzodiazepine und Z-Substanzen eingesetzt werden, um eine Tagessedation zu vermeiden.

Die UAW von Benzodiazepinen und Z-Substanzen lassen sich aus den pharmakologischen Wirkungen ableiten. Es kommt insbesondere bei länger wirksamen Arzneistoffen zu Tagessedation, Verwirrung und Libidoreduktion. Ethanol verstärkt Benzodiazepinwirkungen, da eine zusätzliche Bindungsstelle am GABA_AR besetzt wird (■ Abb. 25.1a). Dadurch werden die Fahrtüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt. Beim Konsum großer Ethanolmengen in Kombination mit Benzodiazepinen kann es zu Atemdepression, Koma und Tod kommen. Bei älteren Menschen sind Gangunsicherheit und Stürze problematisch. Bei Atemwegsobstruktion und vorbestehender Gehirnschädigung sowie Therapie mit MOR-Agonisten (► Kap. 10) ist das Atemdepressionsrisiko erhöht. Bei Kin-

Tab. 25.2 Übersicht über ausgewählte Benzodiazepine und Z-Substanzen					
Arzneistoff	Wirkmechanismus	Wichtige Wirkungen	Wichtige Indikationen	Wichtige UAW	Weitere Zusammenhänge in Kapitel
Diazepam	Benzodiazepin, allosterische Modulation des GABA _A R (höhere intrinsische Aktivität als Z-Substanzen)	Sedativ-hypnotisch, anxiolytisch, muskelrelaxierend, antiepileptisch (sehr lange Wirkdauer: 48–96 Stunden)	Vielseitigste Anwendung von allen Benzodiazepinen. Tages sedation und Anxiolyse bei Angstzuständen im Rahmen psychischer Erkrankungen, Muskelrelaxation bei Verspannungen (Bandscheibenvorfall, Lumboschialgie), Status epilepticus	Sedation, physische und psychische Abhängigkeit, Gewöhnung mit Wirkungsverlust und Entzugerscheinungen. Paradoxe Erregung bei Kindern und alten Menschen; daher nur sehr vorsichtige Dosierung oder am besten Verzicht bei diesen beiden Altersgruppen (gilt für alle Benzodiazepine)	4, 10, 28
Flumazenil	Konkurriert mit Benzodiazepinen und Z-Substanzen um die allosterische Bindung an den GABA _A R	Aufhebung der Wirkung von Benzodiazepinen und Z-Substanzen	Lebensbedrohliche Intoxikation mit Benzodiazepinen und Z-Substanzen, insbesondere bei Atemstillstand	Wegen kurzer Wirkdauer (2 Stunden) kann es bei Vergiftung mit langwirkenden Benzodiazepinen zu einem Wiederauftreten der Intoxikationssymptome kommen; wiederholte Gabe von Flumazenil erforderlich	3
Midazolam	Benzodiazepin, allosterische Modulation des GABA _A R (höhere intrinsische Aktivität als Z-Substanzen)	Sedativ-hypnotisch (kurze Wirkdauer: 2–3 Stunden), antiepileptisch	Einschlafstörungen, Prämedikation vor chirurgischen Eingriffen (p.o.-Gabe), Narkoseeinleitung (i.v.-Gabe), Sedation bei MI (Nasenspray); Status epilepticus (Nasenspray)	Schlaflosigkeit beim Absetzen, Tagesmüdigkeit, Abhängigkeit, paradoxe Schlaflosigkeit bei Kindern und alten Menschen, anterograde Amnesie (besonders bei i.v.-Injektion und schneller Anflutung im ZNS), Atemdepression	1, 27

Oxazepam	Benzodiazepin, allosterische Modulation des GABA _A R (höhere intrinsische Aktivität als Z-Substanzen)	Sedativ-hypnotisch (mittellange Wirkdauer: 8–12 Stunden)	Durchschlafstörungen	Schlaflosigkeit beim Absetzen, Tagesmüdigkeit, Abhängigkeit, paradoxe Schlaflosigkeit bei Kindern und alten Menschen	1
Triazolam	Benzodiazepin, allosterische Modulation des GABA _A R (höhere intrinsische Aktivität als Z-Substanzen)	Sedativ-hypnotisch (kurze Wirkdauer: 2–5 Stunden)	Einschlafstörungen	Schlaflosigkeit beim Absetzen, Tagesmüdigkeit, Abhängigkeit, paradoxe Schlaflosigkeit bei Kindern und alten Menschen	1
Zolpidem	Z-Substanz, allosterische Modulation des GABA _A R (geringere intrinsische Aktivität als Benzodiazepine)	Sedativ-hypnotisch (sehr kurze Wirkdauer: 1,5–2,5 Stunden), nicht anxiolytisch	Leichtere Einschlafstörungen, geringere Wirkung als Benzodiazepine wegen Partialagonismus	Insgesamt geringe UAW als Benzodiazepine wegen Partialagonismus	1

Benzodiazepine und Z-Substanzen besitzen ähnliche Wirkungen und UAW. Durch Unterschiede in Wirkdauer, Applikationsform, Darreichungsform und intrinsischer Aktivität ergeben sich Unterschiede in den Anwendungen, die wiederum Unterschiede in Ausmaß und Art der UAW nach sich ziehen.

dern und älteren Menschen müssen Benzodiazepine vorsichtig angewendet werden, weil paradoxe Erregungszustände vorkommen können. Bei Neugeborenen kann das *floppy-infant*-Syndrom auftreten, das sich in Atem- und Saugproblemen äußert.

➤ **Eine längere Einnahme von Benzodiazepinen löst psychische und physische Abhängigkeit aus; beim Entzug können Erregungszustände und Krampfanfälle auftreten.**

Heroinabhängige verwenden langwirkende Benzodiazepine oft als Ersatzstoffe. Diese missbräuchliche Anwendung ist eine häufige Ursache für Apothekeneinbrüche. Kontraindikationen für die Gabe von Benzodiazepinen sind Myasthenia gravis, Ataxie, Schlafapnoe und Atemwegsobstruktionen.

Fallbeispiel

Eine 29-jährige Patientin wird wegen generalisierter tonisch-klonischer Anfälle mit Valproinsäure behandelt. Unter dieser Therapie treten keine Anfälle auf und die Patientin verträgt die Therapie sehr gut. Die Patientin hat vor einem Jahr geheiratet und möchte schwanger werden. Aus gynäkologischer Sicht gibt es keinerlei Bedenken. Die Patientin möchte sich in Ihrer neurologischen Praxis hinsichtlich des Kinderwunsches beraten lassen.

Übungsfragen (zum Fallbeispiel)

1. Welche Beratung geben Sie der Patientin?
2. Welche therapeutischen Alternativen können Sie der Patientin anbieten?

Lösungen ► Kap. 38



Lokalanästhetika

- 26.1 Wirkmechanismus der Lokalanästhetika – 314
- 26.2 Wichtige Lokalanästhetika, Anwendungsgebiete und UAW – 315
- 26.3 Vasokonstriktorzusätze zu Lokalanästhetika – 318

Lokalanästhetika sind schwache Basen mit einem kationischen und einem hydrophoben Anteil. Sie diffundieren in der ungeladenen Form über die Plasmamembran und blockieren spannungsabhängige Natriumkanäle und damit die Schmerzweiterleitung in der geladenen Form. Bei erniedrigtem pH, der bei Entzündungen und im traumatisierten Gewebe vorliegt, ist die Lokalanästhetikawirkung abgeschwächt. Lokalanästhetika unterscheiden sich in der Wirkdauer. EPI verlängert die Wirkung von Lokalanästhetika und reduziert die Toxizität am Herzen und im ZNS. Ester-Lokalanästhetika induzieren Paragruppenallergien und sollten daher nicht mehr eingesetzt werden, sondern nur noch die weit weniger allergenen Amid-Lokalanästhetika. Anwendungsformen von Lokalanästhetika sind die Oberflächen-, Infiltrations-, Leitungs-, Spinal- und Epiduralanästhesie.

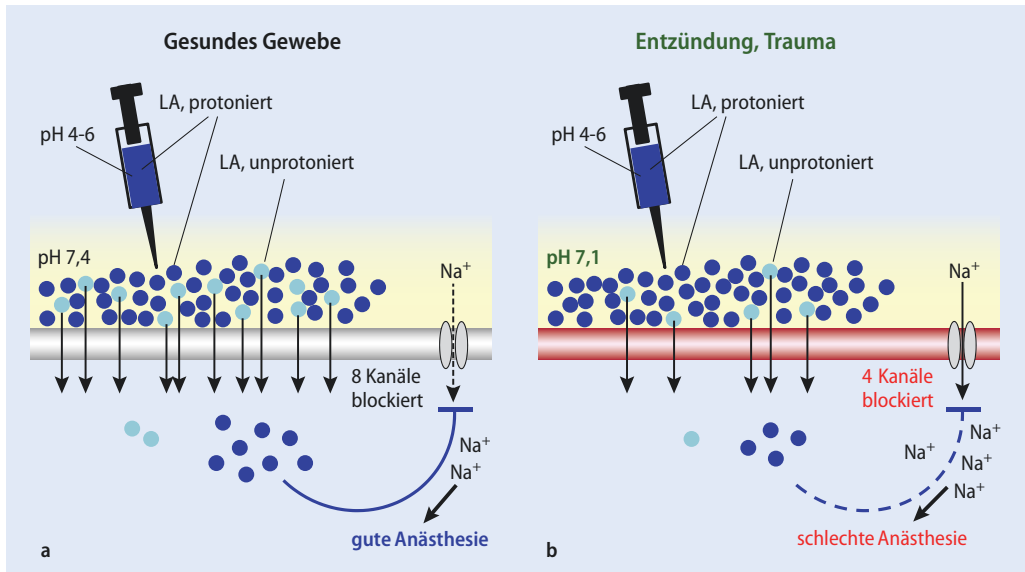
Merksätze

- Lokalanästhetika blockieren Natriumkanäle.
- Lokalanästhetikawirkungen sind im entzündeten und traumatisierten Gewebe herabgesetzt.
- Es sollten ausschließlich Amid-Lokalanästhetika zur Anwendung kommen.
- Lidocain ist ein kurzwirkendes Lokalanästhetikum.
- Bupivacain ist ein langwirkendes Lokalanästhetikum.
- Lokalanästhetika können kardo- und neurotoxisch wirken.
- Vasokonstriktoren verlängern Lokalanästhetikawirkungen und reduzieren die Toxizität.
- EPI ist der wichtigste Vasokonstriktor.
- Es gibt unterschiedliche Formen der Lokalanästhesie.

26.1 Wirkmechanismus der Lokalanästhetika

Die Hauptanwendung von Lokalanästhetika ist die Unterbrechung der Schmerzweiterleitung im Rahmen chirurgischer Eingriffe. Diese erfolgt über dünn myelinisierte afferente Neu-

rone und wird durch einen depolarisierenden Natriumeinwärtsstrom getragen. Lokalanästhetika hemmen die Weiterleitung des Aktionspotentials in allen peripheren und zentralen Neuronen durch die Blockade spannungsabhängiger Natriumkanäle. Die Empfindlichkeit von Neuronen gegenüber einer Hemmung durch Lokalanästhetika unterscheidet sich. Je dünner die Nervenfaser, also je geringer die Myelinisierung, desto eher wird die Impulsweiterleitung unterdrückt. C-Fasern sind ca. 1 µm dick, B-Fasern 3 µm und A-Fasern 5–15 µm. Die Schmerzwahrnehmung erfolgt vor allem über C-Fasern, das Temperaturempfinden über B-Fasern und die Wahrnehmung von Berührung und Druck über A-Fasern. Dementsprechend fallen sensorische Qualitäten in der Reihenfolge Schmerz → Kälte/Wärme → Berührung → tiefer Druck aus. Zuletzt werden die besonders dick myelinisierten motorischen Neurone blockiert, was sich in Muskellähmungen manifestiert. Postganglionäre Fasern des Sympathikus gehören in die Klasse C, weshalb es bei Lokalanästhetikainjektion in die Nähe eines sympathischen Ganglions zu BD-Abfall kommen kann (► Kap. 5 und 15). ■ Abb. 26.1a zeigt den Wirkmechanismus von Lokalanästhetika. Es handelt sich um schwache Basen mit pK_a -Werten von ca. 8. Sie besitzen einen tertiären oder quaternären Stickstoff und einen lipophilen Anteil. Lokalanästhetika sind nur als saure Salze löslich. In Injektionsampullen liegen sie in protonisierter (geladener) Form bei einem pH von 4–6 vor. Im gesunden Gewebe beträgt der pH ca. 7,4. Dadurch nimmt der Protonierungsgrad des Lokalanästhetikums ab und ein höherer Anteil des Arzneistoffs ist deprotoniert (ungeladen). In ungeladener Form ist das Lokalanästhetikum lipophil und kann durch die Plasmamembran diffundieren (Transportform). Innerhalb der Zelle stellt sich wieder ein Gleichgewicht zwischen geladener und ungeladener Form ein. Die geladene Form (Wirkform) des Lokalanästhetikums hemmt den Natriumkanal, indem die positiv geladene Aminogruppe die Ionenpore blockiert und der lipophile Teil an ebenfalls lipophile Transmembrandomänen des Kanals bindet.



■ Abb. 26.1a,b Wirkmechanismus der Lokalanästhetika. a Gute Wirkung im gesunden Gewebe.

b schlechte Wirkung im traumatisierten und entzündeten Gewebe. LA, Lokalanästhetikum

Die Wirkung des Lokalanästhetikums ist abhängig vom Gewebe-pH (■ Abb. 26.1b). Bei elektiven chirurgischen Eingriffen ohne Verletzung oder Entzündung läuft der Prozess der Gleichgewichtseinstellung zwischen Transport- und Wirkform so effizient ab, dass eine gute Anästhesie erreicht werden kann. Muss jedoch ein Eingriff im entzündeten oder verletzten Gewebe stattfinden, ist damit zu rechnen, dass der Gewebe-pH erniedrigt ist. Dementsprechend ist die Erzeugung der Transportform nach Injektion des Lokalanästhetikums erschwert. In der Folge entsteht auch weniger an Wirkform und die Anästhesie ist abgeschwächt. Man kann versuchen, dieses Problem dadurch zu lösen, dass eine größere Menge des Lokalanästhetikums injiziert wird. Dadurch steigt aber die Gefahr systemischer UAW. Deshalb sollte, wenn immer möglich, eine Lokalanästhesie proximal des verletzten oder entzündeten Gewebes erfolgen, nicht im Gewebe mit erniedrigtem pH selbst.

26.2 Wichtige Lokalanästhetika, Anwendungsgebiete und UAW

Lokalanästhetika werden in Ester und Amide unterteilt. Ester werden im Gewebe durch Esterasen abgebaut. Ein Abbauprodukt der Ester ist p-Aminobenzoesäure, die stark allergen wirkt und Kreuzallergien mit Sulfonamiden und Konservierungstoffen hervorrufen kann (► Kap. 3). Deswegen sollten Ester-Lokalanästhetika nicht mehr angewendet werden. **Tetracain** ist ein Ester-Lokalanästhetikum mit hoher Toxizität. Amid-Lokalanästhetika werden in der Leber zu inaktiven Metaboliten abgebaut.

Ein für die Anwendung geeignetes Lokalanästhetikum muss eine Reihe von Eigenschaften erfüllen. Es muss sterilisierbar, wasserlöslich, gewebefreundlich und nichttoxisch sein. Ferner muss es eine rasche und ausreichend lange Wirkung haben, die zudem reversibel ist. Die Amid-Lokalanästhetika **Lidocain** und **Bupivacain** erfüllen im Wesentlichen diese Anforderungen. Lidocain ist Prototyp eines kurzwirkenden, Bupivacain Prototyp eines

langwirkenden Lokalanästhetikums. ■ Tab. 26.1 fasst die wesentlichen pharmakologischen Eigenschaften von Lidocain und Bupivacain zusammen. In der Zahnmedizin wird häufig das Amid-Lokalanästhetikum **Articain** angewendet, weil es eine sehr gute Knochengängigkeit besitzt.

Lidocain ist ein universell einsetzbares Lokalanästhetikum. So wird es im Rahmen der Oberflächenanästhesie z. B. am Auge angewendet, wo es die Schmerzweiterleitung in Nervenfasern der Konjunktiva und Cornea unterbindet. Lidocain eignet sich auch für eine Infiltrationsanästhesie im Rahmen von Zahnbehandlungen oder kleinen chirurgischen Eingriffen an der Körperoberfläche. Hier wird vor allem die Schmerzweiterleitung in Nervenfasern der Subcutis gehemmt. Bei der Leitungsanästhesie hemmt Lidocain die Schmerzweiterleitung in sensorischen oder gemischten peripheren Nerven. Diese Form der Anästhesie ist in der Zahnmedizin und der Extremitätenchirurgie weit verbreitet. Bei gynäkologischen und urologischen Eingriffen sowie Operationen am Kniegelenk wird häufig die Spinalanästhesie eingesetzt, wobei Lidocain in den Subarachnoidalraum injiziert wird und die Schmerzweiterleitung in den Spinalwurzeln hemmt. Ähnliche Anwendungen hat die Epiduralanästhesie mit in den Epiduralraum eingebrachtem Lidocain. Infiltrations-, Leitungs-, Spinal- und Epiduralanästhesien mit Lidocain können mit oder ohne EPI-Zusatz durchgeführt werden. **Bupivacain** wird vor allem in der Spinal- und Epiduralanästhesie angewendet.

➤ **Bei versehentlicher intravasaler Injektion oder zu hoher Dosierung eines Lokalanästhetikums können systemische UAW auftreten. Um UAW zu vermeiden, muss das Lokalanästhetikum langsam und unter regelmäßiger Aspiration injiziert werden, um sicherzustellen, dass nicht akzidentell ein Blutgefäß punktiert wurde.**

Das UAW-Risiko von Lokalanästhetika lässt sich außerdem durch die Anwendung von Vasokonstriktorzusätzen reduzieren (► Abschn. 26.3).

Am Herzen wirken Lokalanästhetika wie Klasse-I-Antiarrhythmika negativ chronotrop, negativ dromotrop und negativ inotrop (► Kap. 17). Die Beeinträchtigung der Herzfunktion kann bis zum Herzstillstand führen und es sind Tachyarrhythmien möglich.

Lokalanästhetika können prinzipiell die Aktionspotentialweiterleitung in jedem Neuron unterbrechen. Sie können die BHS penetrieren (► Kap. 2) und ZNS-Funktionen beeinträchtigen. Im Vordergrund steht zunächst die Hemmung inhibitorischer Neurone, weshalb Frühsymptome einer ZNS-Intoxikation mit Lokalanästhetika Übelkeit, Erbrechen, Rededrang, Angst, Unruhe, Erregung und Orientierungsverlust sind. Später kommt es zu Krampfanfällen. In schweren Intoxikationsfällen werden auch exzitatorische Neurone im ZNS gehemmt und es resultieren daraus Koma und zentrale Atemlähmung.

➤ **Amid-Lokalanästhetika haben ein sehr viel geringeres Allergierisiko als Ester-Lokalanästhetika, weshalb die letztere Arzneistoffgruppe nicht mehr eingesetzt werden sollte.**

Am ehesten sind Konservierungsstoffe in Lokalanästhetikallösungen allergen wirksam (► Kap. 3). Daher sollten Ampullen für den Einmalgebrauch ohne Konservierungsstoffe verwendet werden.

Die Behandlung systemischer UAW durch Lokalanästhetika erfolgt symptomatisch, da es kein spezifisches Antidot gibt. Entscheidend ist, dass bei UAW am Herzen und ZNS die Zufuhr des Lokalanästhetikums sofort unterbrochen wird und Vitalfunktionen des Patienten gesichert werden. Stabile Seitenlagerung und Offenhalten der Atemwege steht im Vordergrund, ggf. O₂-Zufuhr. Krampfanfälle werden mit Diazepam (i.v. oder rektal, ► Kap. 25) behandelt und der Patient vor Verletzungen geschützt. Die Behandlung von Arrhythmien ist schwierig. In den meisten Fällen reicht es aus, die Herz-Kreislauf-Funktion zu überwachen und auf spontane Beendigung der Arrhythmie durch Elimination des Lokalanästhetikums zu warten, um kein potenziell pro-

Tab. 26.1 Übersicht über ausgewählte Lokalanästhetika					
Arzneistoff	Wirkmechanismus	Wichtige Wirkungen	Wichtige Indikationen	Wichtige UAW	Weitere Zusammenhänge in Kapitel
Bupivacain	Langwirkende Blockade spannungsabhängiger Natriumkanäle von der Innenseite der Plasmamembran	Ausfall peripherer Nervenfunktionen in der Reihenfolge Schmerz → Kälte/Wärme → Berührung → tiefer Druck → Motorik. Wirkeintritt nach 5–10 Minuten, Wirkdauer bis 400 Minuten	Vor allem Spinal- und Epiduralanästhesie	Siehe Lidocain	2, 3, 5, 17, 25
Lidocain	Kurzwirkende Blockade spannungsabhängiger Natriumkanäle von der Innenseite der Plasmamembran	Ausfall peripherer Nervenfunktionen in der Reihenfolge Schmerz → Kälte/Wärme → Berührung → tiefer Druck → Motorik. Wirkeintritt nach 4–8 Minuten, Wirkdauer 60–120 Minuten. Wirkdauer kann durch Zusatz von Vaso-konstriktoren (EPI) auf bis zu 4 Stunden verlängert werden	Standardlokanästhetikum. Alle Formen der Lokalanästhesie (Oberflächen-, Infiltrations-, Leitungs-, Spinal- und Epiduralanästhesie	Tachykarde und bradykarde Herzrhythmusstörungen, negative Inotropie, Herz-Kreislaufversagen; ZNS-Symptome bis hin zu Bewusstlosigkeit, Krampfanfällen, Koma und Atemstillstand. Frühsymptome von ZNS-Wirkungen: Übelkeit, Erbrechen, Euphorie, Angst, Schwindel. Seiten allergische Reaktionen, die meist durch Konservierungsmittel verursacht sind	2, 3, 5, 17, 25

arrhythmogen wirkendes Antiarrhythmikum geben zu müssen (► Kap. 17). Bei Herzstillstand muss eine kardiopulmonale Reanimation erfolgen.

26.3 Vasokonstriktorzusätze zu Lokalanästhetika

Die Wirkung von **Lidocain** und **Bupivacain** wird durch eine Abdiffusion vom Wirkort beendet. Zusätzlich wirken diese Arzneistoffe vasodilatierend und verkürzen dadurch ihre lokalanästhetische Wirkung, die entsprechend durch den Zusatz von Vasokonstriktoren wie EPI verlängert werden kann (► Kap. 5). EPI kontrahiert Gefäße über den α_1 AR. Ein EPI-Zusatz verzögert die Abdiffusion des Lokalanästhetikums und senkt damit das Risiko von UAW am Herzen und im ZNS. Außerdem werden durch EPI Blutungen im Operationsgebiet verringert, was die Übersicht verbessert und damit schonenderes Operieren ermöglicht. Schließlich wird die Anästhesie länger und tiefer. Somit trägt EPI zu einer Stressreduktion bei Patient und Arzt bei. In der Zahnmedizin wird EPI in einer Konzentration von 5–10 µg/ml, in der Allgemeinchirurgie von 2–10 µg/ml eingesetzt. Mit einem EPI-Zusatz kann die für eine Anästhesie erforderliche Lidocaindosis und damit das UAW-Risiko reduziert werden.

Basierend auf theoretischen Überlegungen galt bislang die strikte Regel, dass **EPI** als Vasokonstriktorzusatz in Endstromgebieten (Nase, Ohr, Finger, Zehen, Penis) kontraindiziert ist, weil es zu Gewebnekrosen kommen könnte (► Kap. 5). Akzidentelle EPI-Injektionen in die Finger aus EPI-Pens (► Kap. 3) zeigten jedoch keinerlei Gewebeschädigung. Deshalb ist eine Diskussion darüber entstanden, ob die Kontraindikation für die Gabe von EPI zur Verstärkung einer Lokalanästhesie in Endstromgebieten aufrechterhalten werden soll.

EPI-haltige Lokalanästhetika müssen bei Patienten, die mit NSMRI oder SSNRI behandelt werden, vorsichtig angewendet werden. Etwaiges in die systemische Zirkulation gelangendes EPI wird nicht neuronal wiederaufge-

nommen, wodurch Tachykardien und BD-Anstieg auftreten könnten (► Kap. 5 und 28). Unter MAOI-Therapie wird EPI nicht abgebaut und kann ebenfalls UAW auslösen. In diesen Situationen kann das vasokonstriktorisch wirkende Vasopressin-Analogon Octapressin angewendet werden, aber es hat eine geringere Maximalwirkung als EPI. NE ist wegen der sehr starken Vasokonstriktion (fehlende Vasodilatation über β_2 AR, ► Kap. 5) und der damit einhergehenden Nekrosegefahr auch in gut durchblutenden Geweben als Vasokonstriktorzusatz bei Lokalanästhesie kontraindiziert.

➤ **Der Schlüssel zu einer sicheren und effektiven Lokalanästhesie mit Vasokonstriktorzusatz ist das Vermeiden einer akzidentellen intravasalen Injektion.**

Fallbeispiel

Ein 28-jähriger ansonsten gesunder Mann hat sich bei der Gartenarbeit eine fünf cm lange und stark blutende Schnittwunde am Unterarm zugezogen. In der chirurgischen Notaufnahme wird die Wunde von einer PJ-Studentin chirurgisch versorgt. Vor dem Vernähen der Wunde hat sie das Operationsgebiet großzügig mit Lidocain (ohne EPI-Zusatz) anästhesiert (Infiltrationsanästhesie). Ca. eine halbe Stunde nach dem Eingriff bekommt der Patient einen generalisierten Krampfanfall.

Übungsfragen (zum Fallbeispiel)

1. Wie erklären sie den Krampfanfall des Patienten?
2. Welche weiteren Maßnahmen ergreifen Sie bei dem Patienten?

Lösungen ► Kap. 38



Inhalations- und Injektionsnarkotika

- 27.1 Prinzipien der Inhalationsnarkose – 320
- 27.2 Wichtige Inhalationsnarkotika – 321
- 27.3 Wichtige Injektionsnarkotika – 325

Inhalations- und Injektionsnarkotika werden zur Durchführung von Narkosen, in der Notfallmedizin und in der Intensivmedizin eingesetzt. Die Eigenschaften der verfügbaren Narkotika sind unterschiedlich. Narkotika können untereinander und mit verschiedenen anderen Arzneistoffklassen wie Muskelrelaxanzien und MOR-Agonisten kombiniert werden, um für jeden Patienten eine optimale Narkose zu erzielen. Inhalationsnarkotika beeinflussen generell Membraneigenschaften. Moderne Inhalationsnarkotika sind gut steuerbar. N₂O zeichnet sich durch niedrige Potenz und gute Analgesie aus. Sevofluran besitzt eine hohe Potenz, gute hypnotische Wirkung und reizt keine Schleimhäute. Desfluran ist ein Standard-Inhalationsnarkotikum, das sich aber nicht zur Narkoseeinführung eignet. Dazu wird bei unkomplizierten Fällen häufig Thiopental verwendet. Midazolam wird in der Anästhesie vor allem wegen seiner sedativ-hypnotischen und anxiolytischen Wirkung eingesetzt. Ketamin wird wegen seiner dissoziativ-anästhetischen Wirkung verwendet. Propofol wird breit angewendet, wirkt gut sedativ-hypnotisch, aber nicht analgetisch.

Merksätze

- Inhalationsnarkotika verändern die Membraneigenschaften.
- Je höher die Potenz des Inhalationsnarkotikums, desto niedriger ist die erforderliche minimale alveoläre Konzentration.
- Je niedriger der Blut/Gas-Verteilungskoeffizient, desto besser ist die Narkosesteuerbarkeit.
- Narkotika + Muskelrelaxanzien + MOR-Agonisten machen die Anästhesie sicher.
- Die maligne Hyperthermie ist eine seltene, aber lebensgefährliche Komplikation von Haloethern.
- Die Therapie der malignen Hyperthermie erfolgt mit Dantrolen.
- Moderne Inhalationsnarkotika sind gut steuerbar.
- N₂O hat eine niedrige Potenz und wirkt vor allem analgetisch.
- Sevofluran und Desfluran haben eine hohe Potenz und wirken gut hypnotisch.

- Thiopental wirkt sedativ-hypnotisch, aber nicht anxiolytisch.
- Midazolam wirkt sedativ-hypnotisch und anxiolytisch.
- Ketamin bewirkt eine dissoziative Anästhesie.
- Propofol wirkt sedativ-hypnotisch.

27.1 Prinzipien der Inhalationsnarkose

Inhalationsnarkotika werden in der Anästhesie vor allem zur Durchführung chirurgischer Eingriffe eingesetzt. Dabei werden Gase oder flüchtige Substanzen angewendet, die nach Verdampfung entweder über eine Atemmaske oder einen Endotrachealtubus inhaliert werden. Ziel der Narkose sind die Ausschaltung des Bewusstseins, Analgesie und Relaxation der Skelettmuskulatur.

Ein ideales Inhalationsnarkotikum sollte nicht explosiv und brennbar sein, große therapeutische Breite besitzen, schnell wirken, gut steuerbar sein, nicht unangenehm riechen, kein Erregungsstadium hervorrufen, gut analgetisch und muskelrelaxierend wirken, keine UAW am Herz-Kreislauf-System, an Leber und Niere haben, die Atemwege nicht reizen, Reflexe im Mund- und Rachenbereich ausschalten und das Operationspersonal nicht gefährden. Moderne Inhalationsnarkotika erfüllen viele der oben genannten Eigenschaften. Durch Kombination von Inhalationsnarkotika mit Injektionsnarkotika (► Abschn. 27.3), Muskelrelaxanzien (► Kap. 5) und MOR-Agonisten (► Kap. 10) kann man eine gute Anästhesie bei akzeptablen UAW erreichen. Ziel der Anästhesie ist es, unter Berücksichtigung der spezifischen Indikation und der Begleiterkrankungen eine optimale Narkose für jeden Patienten zu erreichen.

Im Unterschied zu den meisten anderen Arzneistoffklassen (► Kap. 1) gibt es für Inhalationsnarkotika keine spezifische pharmakologische Zielstruktur. Vielmehr verändern sie generell Zellmembranen und hemmen die Aktionspotentialweiterleitung und Neuro-

transmitterfreisetzung in Neuronen. Je lipophiler ein Narkotikum ist, desto potenter ist es und desto niedriger ist die minimale für eine Wirkung erforderliche alveoläre Konzentration (► Kap. 1). Da das ZNS sehr lipidreich und sehr gut durchblutet ist, kommt es dort während der Narkose zu Anreicherung der Inhalationsnarkotika. Diese können bei wiederholten oder lang andauernden Narkosen im Fettgewebe akkumulieren und ein Depot bilden (► Kap. 2).

Für eine sichere Narkosedurchführung ist die Steuerbarkeit entscheidend.

➤ **Je niedriger der Blut-Gas-Verteilungskoeffizient eines Inhalationsnarkotikums ist, desto rascher tritt die Narkose ein, desto rascher hört sie auch auf und desto schneller lässt sie sich an die jeweiligen Erfordernisse anpassen.**

Alle modernen Inhalationsnarkotika besitzen eine sehr gute Steuerbarkeit.

27.2 Wichtige Inhalationsnarkotika

N₂O (Stickoxydul, Lachgas) riecht süßlich, ist nicht brennbar und reizt nicht die Schleimhäute, hat keine UAW auf Herz-Kreislauf-System, Leber und Niere und verursacht keine maligne Hyperthermie (siehe unten). Allerdings oxidiert N₂O Vitamin B₁₂, und bei Anwendung über einen Zeitraum > 6 h werden die Methioninsynthese und damit Methylierungsreaktionen gehemmt. Bei einer einmaligen Anwendung von N₂O ist dieses Problem jedoch nicht relevant.

N₂O hat eine nur niedrige Potenz, sodass eine effiziente Narkose mit diesem Gas allein nicht möglich ist. Ab einer Konzentration von 20 % im Atemgasgemisch wirkt N₂O analgetisch und schwach narkotisch. Es wird meist in Kombination mit O₂ 1:1 angewendet, um eine Analgesie für kurze chirurgische Eingriffe zu erzielen. N₂O wird ferner zur Analgesieunterstützung zusammen mit anderen Inhalationsnarkotika wie **Sevofluran** und **Desfluran** eingesetzt. Durch Kombination lässt sich die

Konzentration der einzelnen Arzneistoffe im Atemgasgemisch und damit das UAW-Risiko reduzieren.

Da N₂O einen niedrigen Blut/Gas-Verteilungskoeffizienten (0,47) besitzt, flutet es im Atemgasgemisch rasch an und wieder ab. Daher sind N₂O-Narkosen gut steuerbar und das Risiko einer Atemdepression ist gering. N₂O diffundiert rasch in luftgefüllte Körperhölräume. Dadurch können Druckerhöhungen im Mittelohr, in den Nasennebenhöhlen und im Darm entstehen. Wenn N₂O in hohen Konzentrationen angewendet wird, kann es beim Beenden der Narkose zur Akkumulation des Gases in den Lungenalveolen und damit zu Diffusionshypoxie kommen. Das lässt sich durch Erhöhung des O₂-Anteils im Atemgasgemisch verhindern.

N₂O ist ein Treibhausgas, das die Erdatmosphäre belastet. Die Belastung mit umweltschädlichen Narkosegasen ließe sich durch die Verwendung geschlossener Narkosesysteme verhindern. Allerdings sind diese sehr aufwändig und bislang in nur wenigen Krankenhäusern installiert.

Sevofluran und **Desfluran** sind in der Anästhesie breit angewendete Inhalationsnarkotika. Es handelt sich um Haloether. Das sind flüssige Arzneistoffe mit hohem Dampfdruck und niedrigem Siedepunkt. Haloether sind farblos, nicht brennbar, reaktionsträge und gegen Lichteinfluss recht stabil. Sie werden in speziellen Containern gelagert, sind mit einem Farbcode gekennzeichnet und werden über Verdampfer dem Atemgasgemisch beigelegt. Haloether besitzen gute hypnotische, aber nur geringe analgetische und muskelrelaxierende Wirkungen. Deshalb werden sie in der Regel mit N₂O (siehe oben), MOR-Agonisten (► Kap. 10) und Muskelrelaxanzien (► Kap. 5) kombiniert, um eine optimal balancierte Anästhesie zu erzielen. In Abhängigkeit von der Konzentration führen Haloether zu Bewusstseinsverlust, Atemdepression und Hemmung von Reflexen. Haloether-UAW sind postoperative Übelkeit und Erbrechen sowie Steigerung des intrakraniellen Drucks.

Tab. 27.1 Übersicht über ausgewählte Inhalations- und Injektionsnarkotika

Arzneistoff	Wirkmechanismus	Wichtige Wirkungen	Wichtige Indikationen	Wichtige UAW	Weitere Zusammenhänge in Kapitel
Desfluran	Inhalationsnarkotikum, Veränderung der Membraneigenschaften	Geringere Potenz als Sevofluran, sehr rascher Wirkungseintritt, sehr gute Steuerbarkeit, schwache analgetische und muskelrelaxierende Wirkung, wenig Wirkungen auf das Herz-Kreislauf-System	Standardinhalationsnarkotikum für operative Eingriffe, wegen Schleimhautreizung nicht geeignet zur Narkoseeinleitung	Insgesamt gute Verträglichkeit, postoperative Übelkeit und Erbrechen, maligne Hyperthermie	4
Ketamin	Allosterischer NMDAR-Antagonist, pleiotrope Wirkmechanismen	Vor allem sedativ-hypnotische und analgetische Wirkung (dissoziative Anästhesie)	Narkoseeinleitung, Bestandteil vieler Kombinationsnarkosen, Analgesie in der Kinderchirurgie und Notfallmedizin, Analgesie bei intubierten Intensivpatienten, Intubation bei Status asthmaticus (bronchodilatierende Wirkung), chronische Schmerzen	Schutzreflexe bleiben erhalten, daher geringe Gefahr von Atemstillstand, durch Hemmung der Katecholaminwiederaufnahme BD- und HF-Anstieg, Halluzinationen, IOP-Erhöhung, Missbrauchspotential	5, 10, 15, 28
Midazolam	Benzodiazepin, allosterischer $GABA_A$ -Rezeptor-Modulator	Sedativ-hypnotische, anxiolytische, muskelrelaxierende und antiepileptische Wirkung, keine analgetische Wirkung	Prämedikation, Narkoseeinleitung; Nutzung insbesondere der sedativ-hypnotischen und anxiolytischen Wirkung; wichtiger Bestandteil von Kombinationsnarkosen, Einsatz bei diagnostischen Prozeduren (z. B. Endoskopien), Status epilepticus	Anterograde Amnesie (kann zu Anschuldigungen und unkontrollierten Handlungen seitens des Patienten führen), Atemdepression, bei Missbrauch physische und psychische Abhängigkeit mit Entzugssymptomen	4, 25

N₂O	Inhalationsnarkotikum, Veränderung der Membraneigenschaften	Geringe Potenz, rascher Wirkungseintritt, gute Steuerbarkeit, gute analgetische Wirkung, schwache narkotische Wirkung	Kurze, schmerzhafteste chirurgische Eingriffe, Bestandteil von Kombinationsnarkosen	Diffusionshypoxie, Vitamin-B ₁₂ -Mangel bei häufiger Anwendung	
Propofol	Allosterischer GABA _A -Rezeptor-Modulator und nAChR-Antagonist	Sedativ-hypnotische Wirkung, keine Analgesie	Bestandteil vieler Kombinationsnarkosen, Endoskopen, Kombination mit MOR-Agonisten (zusätzliche Analgesie), Sedation in der Intensivmedizin, Kinderanästhesie, Bestandteil der TIVA, Therapie von maligner Hyperthermie	Einschlafen und Aufwachen angenehm, kein Risiko von maligner Hyperthermie, Risiko von Atemdepression und BD-Abfall, anaphylaktischer Schock, euphorisierende Wirkung, Missbrauchspotential	3, 4, 7, 10
Sevofluran	Inhalationsnarkotikum, Veränderung der Membraneigenschaften	Hohe Potenz, rascher Wirkungseintritt, gute Steuerbarkeit, gute hypnotische Wirkung, schwache analgetische und muskelrelaxierende Wirkung	Standardinhalationsnarkotikum für operative Eingriffe, gut geeignet zur Narkoseeinleitung wegen fehlender Schleimhautreizung, viel verwendet in Kinderanästhesie	Insgesamt gute Verträglichkeit, insbesondere keine Schleimhautreizung, postoperative Übelkeit und Erbrechen, maligne Hyperthermie	4
Thiopental	Barbiturat, allosterischer GABA _A -Rezeptor-Modulator	Sedativ-hypnotische Wirkung	Narkoseeinleitung bei unkomplizierten Patienten, <i>ultima ratio</i> bei erhöhtem Hirndruck und Status epilepticus	Atemdepression, Atemstillstand, anaphylaktischer Schock, Hyperalgesie, Gewebnekrosen bei paravertebraler Injektion, Kumulation bei wiederholten Anwendungen	2, 3, 7, 25

- Bei Patienten mit bekannter Neigung zu Übelkeit und Erbrechen sowie erhöhtem Hirndruck sollte aufgrund der UAW auf die Anwendung von Haloethern zugunsten von i.v. verabreichten Anästhetika verzichtet werden (TIVA).

Sevofluran hat einen niedrigen Blut/Gas-Verteilungskoeffizienten (0,65). Deshalb ist die Steuerbarkeit sehr gut. Sevofluran ist mit einer minimalen wirksamen alveolären Konzentration von 1,7 % viel potenter als N₂O. Es ist nicht schleimhautreizend und eignet sich deshalb für die Narkoseeinleitung. Wegen seines angenehmen Geruchs wird Sevofluran gern in der Kinderanästhesie angewendet. Zum geringen Anteil wird Sevofluran in der Leber metabolisiert, aber es ist keine Organtoxizität von Metaboliten bekannt. Sevofluran ist ein Treibhausgas mit einer Verweildauer in der Atmosphäre von ca. 1 Jahr.

Desfluran ist ein Standardinhalationsnarkotikum. Es hat einen Blut/Gas-Verteilungskoeffizienten von 0,42. Daher sind Narkosen mit Desfluran sehr gut steuerbar. Es ist weniger potent (lipophil) als Sevofluran und besitzt eine minimale wirksame alveoläre Konzentration von 6 %. Im Unterschied zu Sevofluran ist Desfluran schleimhautreizend und eignet sich deswegen nicht für die Narkoseeinleitung. Es kann Laryngo- und Bronchospasmus auslösen. Desfluran wird kaum metabolisiert, weshalb es auch bei Patienten mit Leberschädigung angewendet werden kann, und beeinflusst das Herz-Kreislauf-System nur minimal. Wegen seiner chemischen Stabilität ist die Verweildauer von Desfluran als Treibgas in der Atmosphäre sehr lang (14 Jahre). Zur Reduktion der Umweltbelastung durch Haloether wären geschlossene Narkosesysteme sinnvoll.

- Eine seltene (Häufigkeit ca. 1:20.000), aber lebensbedrohliche Komplikation der Haloetheranwendung ist die maligne Hyperthermie.

In den meisten Fällen liegen Mutationen im Ryanodinrezeptor des sarkoplasmatischen Retikulums vor. Durch Haloether kann eine

massive Calciumfreisetzung aus dem sarkoplasmatischen Retikulum verursacht werden, die zu Muskelrigidität, Rhabdomyolyse, Hyperthermie, Azidose, Hyperkaliämie, Nierenversagen, Sympathikusaktivierung sowie eventuell bis zu Schock und Tod führt. Beim Auftreten der ersten Symptome einer malignen Hyperthermie muss die Zufuhr des auslösenden Arzneistoffs sofort unterbrochen werden. Zur Aufrechterhaltung der Narkose können N₂O, Propofol, Midazolam, MOR-Agonisten und nicht-depolarisierende Muskelrelaxanzien eingesetzt werden. Dantrolen hemmt die Freisetzung von Calcium aus dem sarkoplasmatischen Retikulum und muss unmittelbar als Antidot appliziert werden (► Kap. 4). Außerdem erfolgt eine symptomatische Therapie mit Kühlung sowie Kontrolle von Azidose und Hyperkaliämie sowie der Herz-Kreislauf-Funktion. Dantrolen muss bei jeder Inhalationsnarkose mit potentiellen Auslösern bereitgehalten werden. Vor einer Narkose sind im Aufklärungsgespräch frühere Narkosezwischenfälle beim Patienten und in der Familie zu erfragen. Insgesamt ist die Häufigkeit der malignen Hyperthermie rückläufig, da besonders problematische Arzneistoffe wie das Inhalationsnarkotikum Halothan und das depolarisierende Muskelrelaxans Suxamethonium (► Kap. 5) nicht mehr bzw. nur noch selten eingesetzt werden und intravenöse Anästhesieverfahren (TIVA) zur Verfügung stehen.

Das Edelgas **Xenon** ist sehr reaktionsträge und hat ebenfalls anästhetische Eigenschaften. Die Steuerbarkeit von Xenon ist sehr gut, aber seine Potenz gering. Daher müssen relativ hohe Xenonkonzentrationen angewendet werden, was zur Diffusionshypoxie führen kann. Abgesehen davon hat Xenon keine toxischen Wirkungen und beeinflusst das Herz-Kreislauf-System nicht. Hauptnachteil sind die derzeit hohen Kosten einer Xenonnarkose wegen der Seltenheit des Edelgases, die sich aber durch die Entwicklung geschlossener Narkosesysteme reduzieren lassen. Ein wichtiger Vorteil von Xenon im Vergleich zu N₂O und den Haloethern (s. u.) ist die fehlende Treibhausgasbelastung.

27.3 Wichtige Injektionsnarkotika

Ein Problem bei der Inhalationsnarkose ist die Latenzzeit zwischen dem Beginn der Inhalation des narkotischen Atemgasgemisches und dem Wirkungseintritt. Außerdem eignen sich bestimmte Gase wie **Desfluran** nicht zur Narkoseeinleitung. Ferner muss vermieden werden, dass beim Einleiten einer Inhalationsnarkose ein potentiell gefährliches Erregungsstadium auftritt. Daher werden Narkosen häufig mit einem Injektionsnarkotikum eingeleitet, ehe das Narkosegas inhaliert wird.

Thiopental gehört zu den Barbituraten (► Kap. 25). Es moduliert allosterisch den GABA_AR . Dadurch kommt es zu Hyperpolarisation und Hemmung neuronaler Aktivität. Thiopental wirkt sedativ-hypnotisch und wird häufig bei ansonsten gesunden Patienten zur Narkoseeinleitung verwendet. Es wirkt nicht anxiolytisch, nicht analgetisch (eher hyperalgetisch) und nicht muskelrelaxierend. Thiopental wird als *ultima ratio* beim Status epilepticus eingesetzt. Außerdem senkt Thiopental den Hirndruck, was bei Hirnödemen ausgenutzt wird. Es ist sehr lipophil und penetriert deshalb rasch ins ZNS, sodass innerhalb weniger Sekunden nach i.v.-Injektion des Arzneistoffs Bewusstlosigkeit eintritt. Die Wirkung hält ca. 15 Minuten an.

- **Thiopental kann eine Atemdepression bis zum Atemstillstand auslösen und wegen seiner CAD-Eigenschaften Mastzellen aktivieren sowie einen anaphylaktischen Schock auslösen (► Kap. 3 und 7).**

Da Thiopental-Injektionslösungen stark basisch sind ($\text{pH} > 10$), kann es bei versehentlicher paravasaler oder intraarterieller Injektion zu schmerzhaften Gewebenekrosen kommen.

Thiopental wird nach der Injektion rasch vom Blut ins ZNS und dann vom ZNS in die Skelettmuskulatur und von dort in das Fettgewebe umverteilt. Im Fettgewebe kommt es bei wiederholter Gabe oder Dauertherapie zur Akkumulation (► Kap. 2). Thiopental wird in der Leber zum aktiven Metaboliten Pentobarbital verstoffwechselt. Dadurch wird die sedativ-

hypnotische Wirkung verlängert. Bei Dauertherapie mit Thiopental kommt es zu einer CYP-Induktion, wodurch der Abbau der Barbiturate beschleunigt und damit die Wirkung abgeschwächt wird (► Kap. 2).

Midazolam gehört zu den Benzodiazepinen (► Kap. 25) und moduliert wie Thiopental allosterisch den GABA_AR . Da die Bindungsstellen für Thiopental und Midazolam am Rezeptor unterschiedlich sind (► Kap. 25), gibt es auch unterschiedliche Wirkprofile. Midazolam wirkt nicht nur sedativ-hypnotisch und antiepileptisch, sondern auch anxiolytisch und muskelrelaxierend. Es hat keine analgetische Wirkung. Midazolam wird häufig in der Prämedikation und Narkoseeinleitung verwendet. In der Notfallmedizin, Anästhesie und Intensivmedizin ist insbesondere die anxiolytische Wirkung wertvoll. Es kann auch anterograde Amnesie hervorrufen. Diese kann einerseits erwünscht sein (fehlende Erinnerung an einen Eingriff), aber andererseits auch missbraucht werden, z. B. für sexuelle Handlungen.

- **Aufgrund der anterograden Amnesie ist es unabdingbar, dass der Arzt Midazolam immer in Anwesenheit einer weiteren Person anwendet, um sich ggf. vor falschen Anschuldigungen schützen zu können.**

Midazolam kann mit anderen Arzneistoffen wie MOR-Agonisten kombiniert werden. Die antiepileptische Wirkung von Midazolam wird zur Durchbrechung von Krampfanfällen genutzt. Es kann p.o. und i.v. appliziert werden. Midazolam kann in höherer Dosierung zur Atemdepression führen, die sich mit dem Antidot **Flumazenil** durchbrechen lässt (► Kap. 4). Midazolam kann psychische und physische Abhängigkeit auslösen sowie beim Absetzen Entzugssymptome hervorrufen.

Ketamin ist ein negativer allosterischer Modulator an NMDAR, an denen Glutamat der endogene Agonist ist. Ketamin bewirkt eine dissoziative Anästhesie, d. h. es wirkt unter Erhaltung von Schutzreflexen vor allem sedativ-hypnotisch und analgetisch. Es kann zur Einleitung von Inhalationsnarkosen und als Ergän-

zung bei Spinal- und Epiduralanästhesien verwendet werden. In der Notfallmedizin wird Ketamin vor allem wegen seiner analgetischen Wirkung eingesetzt, die sich mit den Wirkungen von Midazolam gut ergänzt. Ebenso hat Ketamin einen wichtigen Stellenwert in der Therapie chronischer Schmerzen (► Kap. 10). In der Pädiatrie wird es meist ohne Midazolam angewendet. Da Ketamin auch bronchodilatierende Eigenschaften besitzt, kann es in Kombination mit einem Muskelrelaxans auch zur Intubation bei therapieresistentem Status asthmaticus eingesetzt werden (► Kap. 14).

Ketamin kann p.o., sublingual, nasal, i.m. und i.v. gegeben werden. Nach i.v.-Gabe tritt sehr rasch Analgesie und Bewusstlosigkeit auf, die ca. 10 Minuten anhält. Danach überwiegt die analgetische Wirkung und es entsteht ein kataleptisches Stadium mit retrograder Amnesie.

Da Ketamin die Katecholaminwiederaufnahme in die Synapse hemmt, kann es zu BD- und HF-Anstieg kommen. Die kreislaufstabilisierende Wirkung kann bei kreislaufgesunden Patienten genutzt werden, allerdings besteht bei KHK-Patienten durch erhöhten O_2 -Verbrauch ein MI-Risiko. Ketamin steigert den IOD (► Kap. 31) und Hirndruck. Deshalb darf es bei Verletzungen am Auge und im Gehirn nicht als einziger Arzneistoff eingesetzt werden. Häufige UAW nach Ketamingabe sind Übelkeit, Erbrechen, Hypersalivation, Sehstörungen, Schwindel, motorische Unruhe sowie Halluzinationen (*bad trips*). Durch Kombination mit Benzodiazepinen können Albträume zumindest partiell unterdrückt werden. Wegen der halluzinogenen Wirkung besitzt Ketamin Missbrauchspotential.

Propofol ist ein allosterischer $GABA_A$ -R-Modulator und in höheren Konzentrationen ein nAChR-Antagonist. Es wirkt sedativ-hypnotisch, aber nicht analgetisch. Deshalb wird es häufig auch in Kombination mit MOR-Agonisten angewendet. Propofol ist schlecht wasserlöslich und wird deshalb in Form einer Emulsion appliziert. Wegen seiner Lipophilie penetriert es rasch in das ZNS. Unter Propofol ist das Einschlafen und Aufwachen angenehmer als

mit anderen Injektionsnarkotika. Es wird z. B. zur Einleitung oder Aufrechterhaltung von TIVA und zur Begleitmedikation bei Endoskopien eingesetzt. Propofol ist sehr gut steuerbar und eignet sich zur Durchführung von Narkosen bei Patienten mit Risiko für eine maligne Hyperthermie und für deren Therapie im manifesten Zustand.

Unter Propofol sind Übelkeit und Erbrechen seltene UAW. Jedoch kann es zu Atemdepression und BD-Abfall kommen. Propofol kann einen anaphylaktischen Schock auslösen (► Kap. 3 und 7). Die Propofolinjektion kann schmerzhaft sein. Träume, oft auch mit sexuellem Inhalt, werden berichtet. Propofol wirkt euphorisierend und hat deshalb Missbrauchspotential. Es löst vor allem psychische Abhängigkeit aus.

Fallbeispiel

Bei einer 49-jährigen Frau wird eine ambulante Menisekektomie am rechten Knie durchgeführt. Wunschgemäß wird die Operation in Spinalanästhesie durchgeführt. Nach der Operation, die technisch reibungslos verläuft, beklagt die Patientin, dass sie für den Zeitraum kurz nach dem Einfahren in den OP-Vorbereitungsraum und kurz nach der Operation keine Erinnerung habe. Die Patientin argwöhnt, dass sie während der Operation sexuell missbraucht worden sei.

Übungsfragen (zum Fallbeispiel)

1. Was ist bei der Patientin vorgefallen?
2. Wie können Probleme für den Arzt durch anterograde Amnesien vermieden werden?

Lösungen ► Kap. 38



Antidepressiva und Stimmungsstabilisatoren

- 28.1 Pathophysiologische Grundlagen der Depression und pharmakotherapeutische Konzepte – 328
- 28.2 Nicht-selektive Monoaminwiederaufnahme-Inhibitoren (NSMRI) und *Non*-NSMRI – 333
- 28.3 Selektive 5-HT-Wiederaufnahme-Inhibitoren (SSRI) – 334
- 28.4 Selektive 5-HT/NE-Wiederaufnahme-Inhibitoren (SSNRI) – 335
- 28.5 α_2 -Adrenozeptorantagonisten – 336
- 28.6 Monoaminoxidase-Inhibitoren (MAOI) – 336
- 28.7 Stimmungsstabilisatoren (*mood stabilizer*) – 336

Die Depression ist eine sehr häufige psychiatrische Erkrankung, die durch „Stress“, frühkindliche Traumata, (epi-)genetische Faktoren und Persönlichkeitseigenschaften ausgelöst werden kann. Es besteht ein funktionelles Defizit der Neurotransmitter NE und 5-HT sowie eine gestörte hippocampale Neurogenese. Die Therapie der Depression umfasst psychotherapeutische und pharmakologische Ansätze. Ziel der Pharmakotherapie ist es, das Neurotransmitterdefizit mit NSMRI, SSRI, SSNRI, α_2 AR-Antagonisten und MAOI zu korrigieren. Zwischen Therapiebeginn und Wirkungseintritt besteht eine mehrwöchige Latenz, in der die Suizidgefahr groß ist. Antidepressiva haben gruppenspezifische UAW, die bei Überdosierung zu schweren Vergiftungen führen können. Die bipolare Störung ist durch den Wechsel zwischen depressiven und manischen Phasen charakterisiert. Lithium, Valproinsäure und Lamotrigin wirken stimmungsstabilisierend. Für eine erfolgreiche Therapie von Depression und bipolarer Störung sind eine frühzeitige Diagnose, früher Therapiebeginn, ausreichende Arzneistoffdosierung und Dauer sowie die Aufklärung über die Latenzzeit zwischen Therapiebeginn und Wirkung entscheidend. Die Qualität klinischer Studien zur Wirksamkeit von Antidepressiva ist Gegenstand kritischer Diskussionen.

Merksätze

- „Stress“, frühkindliche Traumata, genetische Faktoren und Persönlichkeitseigenschaften können Depressionen auslösen.
- Bei der Depression liegt ein funktionelles NE- und 5-HT-Defizit vor.
- Als Folge des Neurotransmitterdefizits ist die hippocampale Neurogenese gestört.
- Hochdosierte Glucocorticoide können Depressionen auslösen.
- NSMRI, SSRI, SSNRI, MAOI und α_2 AR-Antagonisten korrigieren Neurotransmitterdefizite.
- Es besteht eine Latenz zwischen Therapiebeginn und Wirkungseintritt mit Suizidgefahr.
- Der verzögerte Wirkungseintritt beruht auf einer verzögerten Neurogenese.
- Antidepressiva können bei Überdosierung lebensbedrohliche Vergiftungen auslösen.
- Die Kombination von MAOI mit NSMRI, SSRI, SSNRI und α_2 AR-Antagonisten ist gefährlich.
- Das mit NSMRI strukturell verwandte Trimipramin wirkt stark dämpfend und angstlösend.
- Bei Depression werden in der 1. Stufe SSRI eingesetzt, in der 2. Stufe SSNRI bzw. α_2 AR-Antagonisten und in der 3. Stufe NSMRI.
- MAOI sind Reservearzneistoffe für therapieresistente Patienten.
- Lithium, Valproinsäure und Lamotrigin stabilisieren die Stimmung bei einer bipolaren Störung.

28.1 Pathophysiologische Grundlagen der Depression und pharmakotherapeutische Konzepte

Die Depression ist eine häufige Erkrankung mit einer Lebensprävalenz von ca. 10 % und betrifft Frauen zweimal häufiger als Männer. Depressionen verursachen ökonomische Probleme und haben negativen Einfluss auf Beziehungen in Partnerschaft, Familie, Freundeskreis und Arbeitsumfeld. Die **Hauptsymptome** der Depression sind 1) depressive Verstimmung, 2) Interessen- und Freudlosigkeit sowie 3) Antriebsminderung mit höherer Ermüdbarkeit. Die **Zusatzsymptome** sind 1) verminderte Konzentration, Aufmerksamkeit und Handlungsfähigkeit, 2) vermindertes Selbstvertrauen, 3) Schuldgefühle, 4) Schlafstörungen, 5) Appetitstörungen, 6) psychomotorische Hemmung oder Agitation sowie 7) Suizidgedanken und -versuche. Bei leichter Depression sind zwei Haupt- sowie ein bis zwei Zusatzsymptome vorhanden, bei mittelschwerer Depression zwei Haupt- sowie zwei bis vier Nebensymptome und bei schwerer Depression drei Haupt- sowie fünf oder mehr Zusatzsymptome. Die Therapie richtet sich nach dem Schweregrad der Depression. ■ Tab. 28.1 gibt einen

Überblick über ausgewählte Antidepressiva. Sie kommen vor allem bei mittelschweren und schweren Depressionen zum Einsatz. Die Auswahl des Antidepressivums erfolgt entsprechend der klinischen Symptomatik. Bei Nichtansprechen nach spätestens 6–8 Wochen sollte ein Wechsel auf ein anderes Antidepressivum erfolgen. Bei Suizidgefahr müssen die Patienten stationär aufgenommen werden. In dieser Situation dürfen Patienten niemals Großpackungen von Antidepressiva in die Hände gelangen.

Die klinische Wirksamkeit von Antidepressiva ist seit Jahren Gegenstand kontroverser Diskussionen. Berechtigte Kritikpunkte sind u. a. der *publication bias* (es werden bevorzugt positive Daten publiziert und negative Daten bleiben unpubliziert), das Firmensponsoring vieler klinischer Studien sowie ein Mangel an unabhängigen Studien. Auch ist der Placeboeffekt (► Kap. 1) in Antidepressivastudien nicht zu unterschätzen. Eine aktuelle Metaanalyse besagt, dass 20–40 % von mit Placebo behandelten Patienten nach 6–8 Wochen eine Verbesserung der Depression feststellen; bei mit Antidepressiva behandelten Patienten liegt der Anteil bei 40–60 %. Dies zeigt, dass Antidepressiva insgesamt eine moderate klinische Wirkung zeigen. Allerdings sind weitergehende, unabhängige und hochqualitative Studien erforderlich, um zu einer abschließenden Beurteilung zur Wirksamkeit von Antidepressiva zu gelangen. Ein Problem in der genauen Feststellung der klinischen Wirksamkeit von Antidepressiva ist auch die Möglichkeit, dass sich hinter der klinischen Diagnose „Depression“ verschiedene molekulare Krankheitsentitäten verbergen, die einer Pharmakotherapie unterschiedlich gut zugänglich sind. Wünschenswert wäre demnach eine Molekulardiagnostik der Depression. Dies würde die Entwicklung von *targeted therapeutics* für die Depression, analog zur Therapie maligner Tumorerkrankungen mit *targeted therapeutics* (► Kap. 32), ermöglichen.

Durch eine bei jedem Patienten unterschiedliche Kombination (epi-)genetischer Faktoren, psychosozialer Belastungen (Störungen der frühkindlichen Entwicklung, *life events*,

Alltagsstress) sowie Persönlichkeitsfaktoren kommt es letztlich über im Einzelnen noch unbekannte Mechanismen zu einem funktionellen Defizit der Neurotransmitter NE und 5-HT (■ Abb. 28.1). Durch das NE-Defizit vermindern sich Antrieb, Motivation, Interesse und Konzentration (► Kap. 5), während das 5-HT-Defizit vor allem die Stimmung trübt (► Kap. 6). Das Defizit beider Neurotransmitter führt zu Schlaf- und Stressbewältigungsstörungen sowie Angst. Bei einer gestörten Stressbewältigung steigt die Cortisolkonzentration aufgrund einer Aktivierung des neuroendokrinen Systems.

➤ **Eine dauerhaft erhöhte Cortisolkonzentration ist schädlich und führt u. a. zu Neuronenapoptose im Hippocampus.**

Zugleich wird die Neuro- und Synaptogenese gestört. Deshalb haben viele Patienten, die wegen eines Tumors, einer Autoimmunerkrankung oder Organtransplantation mit GC in hoher Dosierung behandelt werden müssen, eine depressive Stimmungslage (► Kap. 11 und 32). Auch mit **Peginterferon-α-2a** behandelte HCV-Patienten können unter Depressionen leiden (► Kap. 34). Patienten mit endogen erhöhter Cortisolproduktion (Cushing-Syndrom) und Hypothyreose (► Kap. 21) sind ebenfalls oft depressiv.

Ein intakter Hippocampus ist für eine ausgeglichene Stimmung und einen normalen Antrieb essentiell.

➤ **Eine lange unbehandelte oder unzureichend behandelte Depression führt zu Hippocampuschäden, die nur schwer wieder korrigiert werden können. Daher sind eine frühzeitige Diagnosestellung und ein rascher Behandlungsbeginn die Schlüssel zum Therapieerfolg bei Depression, wobei sich psycho- und pharmakotherapeutische Maßnahmen ergänzen (■ Abb. 28.1).**

In der Depressionsbehandlung werden auch Lichttherapie, Sport, autogenes Training sowie in schweren Fällen Tiefenhirnstimulation und Elektrokrampftherapie eingesetzt.

Tab. 28.1 Übersicht über ausgewählte Antidepressiva und Stimmungsstabilisatoren					
Arzneistoff	Wirkmechanismus	Wichtige Wirkungen	Wichtige Indikationen	Wichtige UAW	Weitere Zusammenhänge in Kapitel
Antidepressiva					
Amitriptylin	NSMRI (chemische Gruppe TZAD)	Stimmungsaufhellend, sedierend	Mittelschwere bis schwere Depression (Stufe 3), Angststörungen, Migräneprophylaxe, neuropathische Schmerzen	Folge der erhöhten NE- und 5-HT-Konzentration im synaptischen Spalt; antimuskarinerges Syndrom, orthostatische Hypotonie	4, 5, 13, 31
Imipramin	NSMRI (chemische Gruppe TZAD)	Stimmungsaufhellend, Antriebssteigerung und Sedation halten sich in Balance	Mittelschwere – schwere Depression (Stufe 3), Koanalgetikum bei schweren Schmerzen (z. B. bei Tumorerkrankungen)	Siehe Amitriptylin	4, 5, 10, 13, 31
Mirtazapin	α_2 AR-Antagonist	Stimmungsaufhellend und antriebssteigernd	Mittelschwere bis schwere Depression (Stufe 2)	Folge der erhöhten NE-Konzentration im synaptischen Spalt	5, 6
Moclobemid	Reversibler MAO-A-Inhibitor	Stark stimmungsaufhellend und antriebssteigernd	Therapieresistente Depression (Stufe 4)	Folge der erhöhten NE- und 5-HT-Konzentration im synaptischen Spalt; Serotoninsyndrom in Kombination mit NSMRI, SSRI und SSNRI	5, 6
Sertralin	SSRI	Vor allem stimmungsaufhellend	Mittelschwere Depression (Stufe 1)	Folge der erhöhten 5-HT-Konzentration im synaptischen Spalt; Serotoninsyndrom bei Überdosierung oder in Kombination mit MAOI	6
Tranylcypromin	Irreversibler MAO-A/B-Inhibitor	Stark stimmungsaufhellend und antriebssteigernd	Therapieresistente Depression (Stufe 4)	Folge der erhöhten NE- und 5-HT-Konzentration im synaptischen Spalt; Serotoninsyndrom in Kombination mit NSMRI, SSRI und SSNRI; lebensbedrohliche Hypertonie in Kombination mit Tyramin-haltigen Lebens- und Genussmitteln	5, 6

Trimipramin	Non-NSMRI (chemische Gruppe TZAD), Antagonismus an α_1 AR, H_1 R, M_1 R, D_1 R und 5-HT $_2$ R	Stark sedierend (dämpfend) und anxiolytisch	Vor allem ängstlich-agitierte Depression	Antimuskarinerges Syndrom, orthostatische Hypotonie; antiadrenerge Wirkungen, antiserotonerge und antidopaminerge Wirkungen	5–8
Venlafaxin	SSNRI	Stimmungsaufhellend und antriebssteigernd	Mittelschwere bis schwere Depression (Stufe 2)	Folge der erhöhten NE- und 5-HT-Konzentration im synaptischen Spalt	5
Stimmungsstabilisatoren					
Lamotrigin	Hemmung der Glutamat-freisetzung über Blockade von Natriumkanälen	Stimmungsstabilisierend	Prophylaxe rezidivierender Depressionen, neuropathische Schmerzen, verschiedene Epilepsieformen	Sedation, Schwindel, Doppelbilder, Ataxie	25
Lithium	Letztlich unbekannt (pleiotrope Beeinflussung von Signaltransduktionskaskaden)	Stimmungsstabilisierend	Therapie und Prophylaxe der bipolaren Störung (Wirkung auf Depression und Manie), Verringerung des Suizidrisikos, Augmentation bei Depression	Zahlreiche Organsysteme (Herz-Kreislauf, ZNS, Niere, Schilddrüse) betroffen; geringe therapeutische Breite. Daher TDM erforderlich. Teratogenität, aber trotzdem Weiterführung der Therapie bei entsprechender Indikation während der Schwangerschaft	4, 12, 21
Valproinsäure	Natriumkanalblockade, Hemmung des Abbaus von GABA, Hemmung der Histondeacetylase	Stimmungsstabilisierend	Prophylaxe rezidivierender manischer Phasen, Migräneprophylaxe, verschiedene Epilepsieformen	Sedation, Schwindel, Doppelbilder, Ataxie, Tremor, teratogene Wirkungen (strenge Indikation in der Schwangerschaft)	25
UAW als Folge erhöhter NE-Konzentration im synaptischen Spalt: Tachykardie, BD-Anstieg, Unruhe, Tremor, Appetitlosigkeit. UAW als Folge erhöhter 5-HT-Konzentration im synaptischen Spalt: Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen, Gewichtsabnahme, sexuelle Dysfunktion. Diese UAW sind häufig vor allem zu Beginn der Pharmakotherapie präsent. Antipsychotika zur Behandlung der akuten Manie werden in ► Kap. 29 besprochen.					

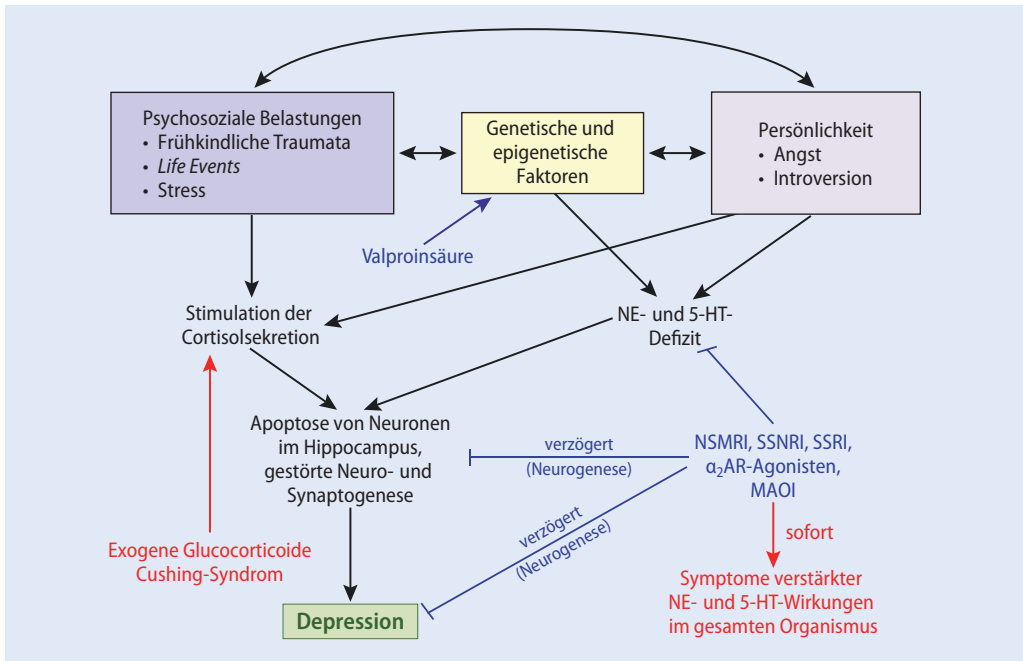


Abb. 28.1 Pathophysiologie der Depression und pharmakologische Eingriffsmöglichkeiten

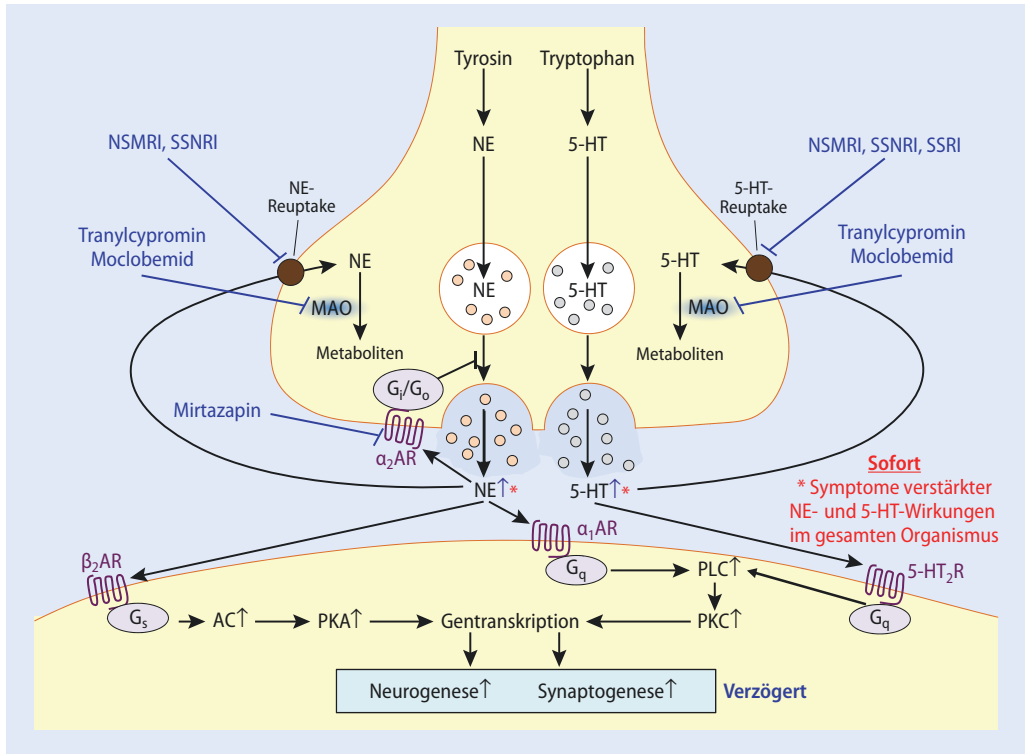
Die Latenz zwischen Therapiebeginn und Einsetzen der antidepressiven Wirkung stellt ein gravierendes Problem bei der Therapie mit Antidepressiva und Stimmungsstabilisatoren dar (► Abschn. 28.2 bis ► Abschn. 28.7).

➤ **In der mehrwöchigen Latenzphase zwischen Therapiebeginn und Wirkungseintritt leiden die Patienten bereits häufig unter UAW und es besteht eine erhöhte Suizidgefahr, weil der Antrieb häufig vor der Stimmung normalisiert wird. Initial kann die langfristige Behandlung mit Antidepressiva durch eine kurze Begleittherapie mit Benzodiazepinen unterstützt werden, um das Suizidrisiko zu vermindern.**

Gerade zu Beginn einer antidepressiven Therapie müssen Patienten deshalb intensiv ärztlich und psychotherapeutisch begleitet werden. Grundsätzlich sollten Antidepressiva ein- und ausschleichend und über einen längeren Zeitraum (mindestens 3 Monate) gegeben werden. Bei abrupter Beendigung einer Phar-

makotherapie kann die Depression wieder auf-flackern.

Wegen der Problematik der verzögerten Wirkung wird intensiv nach Arzneistoffen gesucht, die eine sofortige antidepressive Wirkung zeigen. Ein Ansatzpunkt ist die allosterische NMDAR-Blockade mit dem Injektionsnarkotikum **Ketamin** (► Kap. 27) in niedriger Dosierung. Traumatisierende Erlebnisse in der Kindheit können zu epigenetischen Veränderungen wie verminderter Histonacetylierung führen. Dadurch werden die Neuro- und Synaptogenese gehemmt. Man könnte sie entsprechend mit Histondeacetylaseinhibitoren stimulieren. Der Stimmungsstabilisator **Valproinsäure** zeigt eine solche Wirkung (► Abschn. 28.7). Weiterhin wird versucht, die Apoptose von Neuronen zu hemmen, indem man GCR mit Antagonisten blockiert. Das Hormon **Oxytocin** verbessert das Sozialverhalten und reduziert Angst. Diese Therapiemöglichkeiten sind jedoch noch weitgehend experimenteller Natur. Die Entwicklung neuer antidepressiver Therapieansätze ist schwierig,



■ **Abb. 28.2** Angriffspunkte von Antidepressiva an der noradrenergen und serotonergen Synapse. Siehe auch ► Abb. 5.4 und 6.1

weil Tiermodelle nur bedingt aussagefähig sind.

Die Ursache für die Latenz zwischen dem Beginn der antidepressiven Therapie und dem Wirkungseintritt ist, dass dafür über die Aktivierung postsynaptischer α_x AR, β_x AR sowie 5-HT_xR erst eine Neuro- und Synaptogenese erfolgen muss (■ Abb. 28.1, ■ Abb. 28.2); ein Prozess, der mehrere Wochen dauert. Der Patient muss angemessen über die wesentlichen pathophysiologischen Grundlagen der Depression aufgeklärt werden, damit er versteht, warum eine Wirkung erst verzögert eintritt. Die Patientenaufklärung ist essentiell für eine gute Compliance. Dazu gehört auch, UAW anzusprechen und darzustellen, dass diese im Therapieverlauf häufig nachlassen. Antidepressiva machen, im Gegensatz zu Benzodiazepinen, (► Kap. 25) nicht abhängig und bei Dauertherapie ist meist keine Dosiserhöhung erforderlich.

Beim Absetzen auftretende Symptome sind häufig Ausdruck einer wiederaufflackernden Depression. Deshalb sollte eine Therapie mit Antidepressiva ausschleichend erfolgen.

28.2 Nicht-selektive Monoaminwiederaufnahme-Inhibitoren (NSMRI) und Non-NSMRI

NSMRI und Non-NSMRI sind Arzneistoffe, die drei Ringsysteme besitzen. Deshalb werden sie auch als *trizyklische* Antidepressiva (TZAD) bezeichnet. NSMRI haben ihren Angriffspunkt an der noradrenergen und serotonergen Synapse (■ Abb. 28.2). NSMRI hemmen die neuronale Wiederaufnahme von NE und 5-HT aus dem synaptischen Spalt in das präsynaptische Neuron. Dadurch wird die Konzentration der beiden Neurotransmitter sofort erhöht. Daraus

ergeben sich auch die unmittelbar auftretenden UAW: NE vermittelt BD- und HF-Anstieg, Appetitlosigkeit, Unruhe und Tremor; 5-HT Übelkeit, Erbrechen, Schlafstörungen, Kopfschmerzen, Gewichtsabnahme und sexuelle Dysfunktion. Diese UAW sind für die Patienten sehr unangenehm, vor allem vor dem Hintergrund der Tatsache, dass die antidepressive Wirkung erst nach einigen Wochen eintritt.

■ Abb. 28.3 zeigt die pharmakologischen Wirkprofile ausgewählter Antidepressiva. Dargestellt sind Hemmkurven für verschiedene Zielstrukturen: Je potenter eine Zielstruktur gehemmt wird, mit desto niedrigerer Dosis erzielt man über sie einen klinischen Effekt. Das NSMRI **Amitriptylin** ist ein sehr potenter H₁R-Antagonist (► Kap. 1). Daher wirkt es bereits in sehr geringer Dosierung sedierend (► Kap. 7). Diese Wirkung lässt sich bei agitierten Patienten mit Depression nutzen. In höherer Dosierung wird die neuronale Wiederaufnahme von NE und 5-HT gehemmt, worüber die langfristige stimmungsaufhellende Wirkung zustande kommt. Der H₁R-Antagonismus von Amitriptylin kompensiert zum größten Teil die antriebssteigernde Wirkung über die Hemmung der NE-Wiederaufnahme.

Amitriptylin antagonisiert in therapeutisch relevanten Dosierungen M_xR und α_1 AR, woraus jedoch ausschließlich UAW entstehen. Aus dieser Promiskuität leitet sich die Bezeichnung *nicht-selektive* Monoaminwiederaufnahme-Inhibitoren ab. Der M_xR-Antagonismus führt zu einem antimuskarinen Syndrom (► Kap. 5). Über den α_1 AR-Antagonismus kommt es zu BD-Abfall und orthostatischer Hypotonie und als Folge zu reflektorischer Tachykardie, die durch den M_xR-Antagonismus verstärkt wird. Im Laufe einer Dauertherapie werden diese UAW jedoch häufig geringer und der therapeutische Effekt überwiegt. Allerdings können aus einer NSMRI-Überdosierung schwere Vergiftungen resultieren, die häufig tödlich verlaufen (► Kap. 4). Wegen ihrer Lipophilie, hohen Plasmaeiweißbindung, großen Verteilungsvolumina und langen Plasma-HWZ können NSMRI (dies gilt auch für die anderen Antidepressiva-klassen) nicht durch Dialyse oder forcierte

Diurese aus dem Körper entfernt werden. Langfristiger H₁R-Antagonismus im ZNS bewirkt eine Gewichtszunahme (► Kap. 7 und 29).

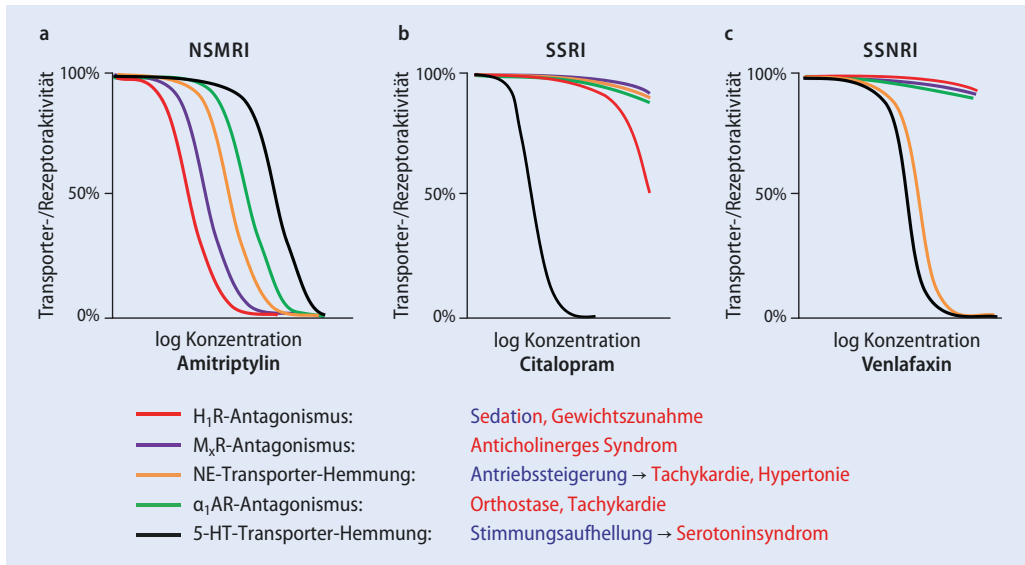
Alle NSMRI besitzen einen ähnlichen Wirkmechanismus. Sie wirken bei Dauertherapie stimmungsaufhellend. Bei Agitation empfiehlt sich die Anwendung von Amitriptylin, da es sedierend wirkt. **Imipramin** wirkt stimmungsaufhellend, nicht sedierend und stärker antriebssteigernd als Amitriptylin.

NSMRI haben eine stärkere klinische Wirkung als SSRI, werden aber wegen ihrer UAW in der Regel erst nach SSRI (1. Stufe) und SSNRI oder α_2 AR-Agonisten (2. Stufe) in der 3. Stufe eingesetzt. NSMRI sollten nur vom Facharzt für Psychiatrie verschrieben werden.

Trimipramin ist Prototyp eines *Non*-NSMRI. Trotz chemischer Ähnlichkeit mit NSMRI ist die Hemmwirkung auf die Neurotransmitterwiederaufnahme nur gering. Trimipramin antagonisiert D_xR, 5-HT_xR und H₁R (► Kap. 5–8). Über den H₁R-Antagonismus wirkt Trimipramin stark sedierend. Es ist außerdem angstlösend und wird wegen dieses Wirkprofils vor allem bei ängstlich-agitierten Depressionen eingesetzt. Trimipramin besitzt antagonistische Wirkungen an α_x AR und M_xR, woraus sich UAW ergeben (► Kap. 5). **Opipramol** weist ein ähnliches Wirkprofil wie Trimipramin auf.

28.3 Selektive 5-HT-Wiederaufnahme-Inhibitoren (SSRI)

Der unerwünschte M_xR- und α_1 AR-Antagonismus von NSMRI führte zur Entwicklung von Antidepressiva, die diese Wirkungen nicht besitzen. SSRI blockieren die neuronale 5-HT-Wiederaufnahme mit hoher Potenz, aber nicht die NE-Wiederaufnahme und nicht M_xR, α_1 AR und H₁R (■ Abb. 28.3). Davon leitet sich der Begriff *selektive* 5-HT-Wiederaufnahme-Inhibitoren ab. **Sertralin** und **Citalopram** sind prototypische SSRI. Wegen des fehlenden Einflusses auf die NE-Wiederaufnahme wirken SSRI vor allem stimmungsaufhellend und nicht antriebssteigernd. Entsprechend dem Wirkmechanismus treten bei SSRI als UAW vor allem



■ **Abb. 28.3** Pharmakologische Wirkungsprofile ausgewählter Antidepressiva. A, Amitriptylin. B, Citalopram; C, Venlafaxin. Siehe auch Tabelle 29.1

Übelkeit, Erbrechen, Schlafstörungen, Kopfschmerzen, Gewichtsabnahme und sexuelle Dysfunktion auf. Seit vielen Jahren sind SSRI die am häufigsten verschriebenen Antidepressiva. Sie können eher als andere Antidepressiva auch vom Hausarzt oder Internisten zur Initialtherapie verordnet werden, um die häufig hohe Hürde der Patienten zum Beginn einer medikamentösen Therapie zu überwinden. Allerdings sind die SSRI den NSMRI hinsichtlich ihrer maximalen Wirkstärke unterlegen. Auch ihr Intoxikationsrisiko ist nicht zu unterschätzen. Bei akzidenteller oder suizidaler Einnahme großer SSRI-Mengen kann ein lebensbedrohliches Serotoninsyndrom auftreten, das nur symptomatisch behandelt werden kann (► Kap. 4 und 6). Vorsicht ist bei der Anwendung von SSRI bei Jugendlichen geboten. Die Suizidgefahr in dieser Patientengruppe ist groß und erfordert enge ärztliche und psychotherapeutische Begleitung.

28.4 Selektive 5-HT/NE-Wiederaufnahme-Inhibitoren (SSNRI)

Analog zu den SSRI gibt es selektive NE-Wiederaufnahme-Inhibitoren (SNRI). Prototyp ist **Reboxetin**. Allerdings ist die klinische Wirksamkeit unzureichend. Basierend auf dem Prinzip der SSRI und SNRI wurden duale selektive 5-HT/NE-Wiederaufnahme-Inhibitoren (SSNRI) entwickelt. Prototypen dieser Arzneistoffgruppe sind **Venlafaxin** und **Duloxetin**. Im Unterschied zu den NSMRI haben SSNRI keine antagonistischen Wirkungen an M_2 R und α_1 AR (■ Abb. 28.3). Demzufolge sind UAW Folgen der erhöhten NE- und 5-HT-Konzentrationen im synaptischen Spalt.

Pflanzliche Arzneimittel gelten in weiten Teilen der Bevölkerung als „natürlich“ und sicher. Das ist jedoch nicht unbedingt der Fall. Ein gutes Beispiel sind **Johanniskrautextrakte** (*Hypericum perforatum*), die zur Behandlung von Depressionen eingesetzt werden. Der pharmakologisch aktive Wirkstoff des Johanniskrauts ist Hyperforin, das die NE- und 5-HT-Wiederaufnahme hemmt. Das Problem besteht

darin, dass Hyperforin über den Pregnan-X-Rezeptor eine *CYP3A4*-Expression induziert. Dadurch wird die Elimination von Ciclosporin, VKA und oraler Kontrazeptiva (► Kap. 11, 18 und 24) beschleunigt und deren Wirkungen werden reduziert.

28.5 α_2 -Adrenozeptor-antagonisten

Die NE-Freisetzung in der Synapse unterliegt einer Feedback-Regulation (► Kap. 5). Über präsynaptische α_2 AR hemmt NE seine neuronale Freisetzung (■ Abb. 28.2). Dieser Effekt wird über G_i/G_o -Proteine mit nachfolgender Hemmung von Calciumkanälen sowie Aktivierung von Kaliumkanälen vermittelt. Durch α_2 AR-Antagonisten wird dieses Feedback außer Kraft gesetzt und somit indirekt die Freisetzung von NE gefördert, was zur langfristigen Stimulation hippocampaler Neuro- und Synaptogenese führt. **Mirtazapin** ist Prototyp eines α_2 AR-Antagonisten. Es wirkt stimmungsaufhellend und antriebssteigernd. UAW ergeben sich durch die verstärkte NE-Freisetzung selbst (z. B. Unruhe, Tachykardie, BD-Anstieg) und sind häufig nur transient. α_2 AR-Antagonisten werden in der 2. Stufe der medikamentösen Depressionstherapie eingesetzt.

28.6 Monoaminoxidase-Inhibitoren (MAOI)

Es gibt schwere Fälle von Depressionen, bei denen SSRI, SSNRI, α_2 AR-Antagonisten und NSMRI keine ausreichende klinische Wirkung zeigen. In diesen therapierefraktären Fällen können MAOI gegeben werden. Sie hemmen den Abbau von NE und 5-HT und erhöhen dadurch die Konzentration der beiden Neurotransmitter im synaptischen Spalt. MAOI wirken stark stimmungsaufhellend und antriebssteigernd.

MAO existiert in zwei Isoformen, MAO-A und MAO-B. MAO-A ist vor allem für den Abbau von NE und 5-HT verantwortlich, MAO-B

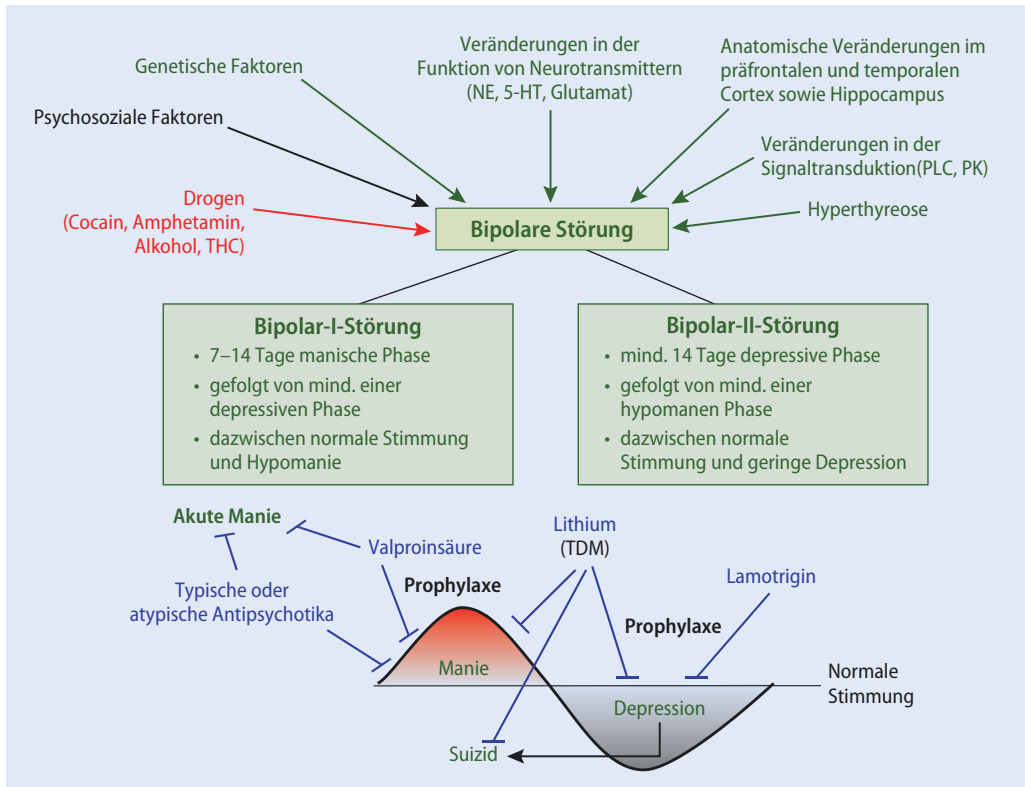
für den Abbau von DA (► Kap. 8). Bei Depression kommt **Tranlylcypromin** zum Einsatz, das irreversibel MAO-A und MAO-B hemmt. Als Alternative kann der reversible MAO-A-Inhibitor **Moclobemid** eingesetzt werden.

- **MAOI dürfen keinesfalls mit anderen Antidepressiva, insbesondere nicht mit NSMRI, SSRI und SSNRI, kombiniert werden, weil es sonst zu einem lebensbedrohlichen Serotoninsyndrom kommen kann (► Kap. 6).**
- **Eine weitere Besonderheit bei der Therapie mit MAOI, vor allem mit Tranlylcypromin, sind gefährliche Interaktionen mit indirekten Sympathomimetika (► Kap. 5). Isst ein mit MAOI behandelter Patient Tyramin-haltige Nahrungsmittel wie Käse, Nüsse und Schokolade oder trinkt er Rotwein, so wird das durch Tyramin freigesetzte NE nicht abgebaut und es können lebensbedrohliche Hypertonien auftreten.**

Deshalb müssen mit MAOI behandelte Patienten darüber aufgeklärt werden, dass sie keinesfalls Tyramin-haltige Nahrungs- und Genussmittel konsumieren dürfen. Die MAOI-Verschreibung gehört in die Hände des Psychiaters.

28.7 Stimmungsstabilisatoren (mood stabilizer)

Bei einer bipolaren Störung kommt es zu extremen, weit über das Normalmaß hinausgehenden Schwankungen der Stimmung, des Antriebs und der Aktivität, die sich in einem Wechsel von manischen und depressiven Phasen äußern (■ Abb. 28.4). Die bipolare Störung ist häufig; ca. 3–4 % der Bevölkerung sind mindestens einmal im Leben davon betroffen. Die Erkrankung verursacht massive ökonomische und soziale Schäden und gehört zu den zehn häufigsten Krankheiten, die zu dauerhafter Behinderung führen. Ein großes Problem ist die vor allem in depressiven Phasen auftretende



■ Abb. 28.4 Pathophysiologie der bipolaren Störung und pharmakologische Eingriffsmöglichkeiten

Suizidalität. Manische Phasen sind durch fehlende Selbstkritik, Realitätsverlust, Größenwahn, reduziertes Schlafbedürfnis, Rededrang, Ideenflucht, Zerstreuung und risikoreiches Verhalten gekennzeichnet, wodurch sich die Patienten in große finanzielle, soziale und familiäre Schwierigkeiten bringen. Entsprechend der Manifestation unterscheidet man eine Bipolar-I- und eine Bipolar-II-Störung. Zwischen den manischen und depressiven Phasen liegen Phasen normaler Stimmung. Bei Hypomanie imponiert häufig Kreativität. Die Diagnose bipolare Störung erfolgt oft mit jahrelanger Verzögerung. Häufig fehlt den Patienten die Krankheitseinsicht.

Die Pathogenese der bipolaren Störung ist nicht genau bekannt, sodass nur eine symptomatische Therapie möglich ist. Genetische, soziale, anatomische und biochemische Faktoren sowie Drogenmissbrauch können eine Rolle

spielen. Es kommt zu Veränderungen in der Funktion verschiedener Neurotransmitter und nachgeschalteter Signaltransduktionskaskaden. Es wird vermutet, dass es zu Überaktivität G_q -Protein/PLC-gekoppelter Rezeptoren sowie verminderter neuronaler Plastizität mit gesteigerter Neuronenapoptose im präfrontalen Cortex kommt. Eine Hyperthyreose kann eine bipolare Störung verschlechtern (► Kap. 21).

Bei akuter Manie wirken typische und atypische Antipsychotika (► Kap. 29) sowie **Valproinsäure** (► Kap. 25). Antipsychotika wirken gut gegen Erregungszustände und Wahnvorstellungen. Die Abgrenzung akuter Manie von Schizophrenie ist manchmal nicht einfach, die therapeutische Vorgehensweise jedoch ähnlich.

Sobald eine akute Manie überwunden ist, muss eine Phasenprophylaxe mit Stimmungsstabilisatoren (*mood stabilizer*) beginnen. Eine bipolare Störung mit raschem oder sehr ra-

schem Phasenwechsel (*ultra-rapid cycling* sowie *ultra-ultra-rapid cycling*) kann besonders gut durch Stimmungsstabilisatoren beeinflusst werden. Antiepileptika können pathologische Neuronenaktivität mit einer gewissen Selektivität hemmen (► Kap. 25). Diese Wirkung kommt auch bei bipolarer Störung zur Geltung. Valproinsäure wirkt vor allem prophylaktisch auf das Auftreten manischer Phasen, während **Lamotrigin** vorwiegend depressive Phasen verhindert. Lithium verhindert das Auftreten manischer und depressiver Phasen. Es reduziert außerdem das Suizidrisiko.

➤ **Weitere wichtige Maßnahmen zur Senkung des Suizidrisikos bestehen darin, dem Patienten niemals Großpackungen von Psychopharmaka (Antidepressiva, Antipsychotika, Antiepileptika und Lithium) in die Hände zu geben und bei Indizien für ein Suizidrisiko eine stationäre Einweisung zu veranlassen.**

Bei schwerer Depression kann **Lithium** mit Antidepressiva kombiniert werden (Lithiumaugmentation).

Der Wirkmechanismus von Lithium ist unbekannt. Seine Wirkung tritt mit einer Verzögerung von ca. zwei Wochen ein. Eine Hypothese besagt, dass Lithium das Recycling von Inositol durch Hemmung einer Phosphatase hemmt, somit weniger Substrat für PLC zur Verfügung steht und dadurch die Aktivität G_q -gekoppelter Rezeptoren gehemmt wird. Nach einer anderen Hypothese inhibiert Lithium die Aktivität einer in die neuronale Apoptose involvierten Proteinkinase. Auch eine Hemmung von AC wird diskutiert. Es ist kaum vorstellbar, dass ein Kation nur eine einzige Zielstruktur im Gehirn besitzt. Ein pleiotroper Wirkmechanismus von Lithium ist deshalb sehr wahrscheinlich.

Lithium hat eine geringe therapeutische Breite, weshalb TDM erforderlich ist. Therapeutische Lithium-Plasmakonzentrationen liegen in einem Bereich von 0,5–1,0 mmol/l. Lithium verteilt sich im Körper ähnlich wie Natrium. Allerdings hat es eine geringere Affinität zu Ionenpumpen als Natrium, weshalb es

intrazellulär akkumuliert und langsamer renal eliminiert wird (Plasma-HWZ 24 Stunden). Wegen der Verteilung im gesamten Organismus hat Lithium vielfältige UAW wie Tremor, verwaschene Sprache, Verwirrung, Krampfanfälle, Arrhythmien, BD-Abfall, Polydipsie und Durstgefühl, Polyurie, Gewichtszunahme, Ödeme und Hypothyreose (► Kap. 21). Lithium kann gut durch Dialyse aus dem Körper entfernt werden (► Kap. 4). Es ist bei CHF und MI (► Kap. 16) sowie CKD (► Kap. 12) kontraindiziert. Die renale Lithiumelimination wird durch RAAS-Inhibitoren (► Kap. 15 und 16), COX-Inhibitoren (► Kap. 10 und 11) und Diuretika (► Kap. 12) verzögert. Bei natriumarmer Kost ist die renale Ausscheidung vermindert, bei natriumreicher Ernährung erhöht. Ein gutes soziales Umfeld und ein rechtzeitiger Therapiebeginn erhöhen die Compliance und den Erfolg einer Lithiumtherapie.

Fallbeispiel

Sie werden als Notarzt zu einer 38-jährigen depressiven Patientin gerufen, die einen Suizidversuch unternommen hat. Die Patientin weist folgende Symptome auf: Somnolenz, Tachykardie, BD 100/60 mmHg, weite Pupillen, heiße trockene Haut, fehlende Darmgeräusche, palpatorisch große gefüllte Harnblase. In der Umgebung der Patientin finden Sie keine Tabletten oder leere Tablettenverpackungen, die Ihnen Hinweise auf die Ursache der Symptomatik geben könnten.

Übungsfragen (zum Fallbeispiel)

1. Was ist die wahrscheinlichste Ursache der Symptomatik, wie sichern Sie Ihre Verdachtsdiagnose und wie gehen Sie akut therapeutisch vor?
2. Wie können in Zukunft Suizidversuche bei der Patientin vermieden werden?

Lösungen ► Kap. 38



Antipsychotika

- 29.1 Pathophysiologische Grundlagen der Schizophrenie und pharmakotherapeutische Konzepte – 340
- 29.2 Typische Antipsychotika – 345
- 29.3 Atypische Antipsychotika – 347

Die Schizophrenie ist eine psychiatrische Erkrankung mit einer weltweiten Prävalenz von 1 %, die häufig im jungen Erwachsenenalter auftritt. Durch ihre massiven Positiv- und vor allem Negativsymptome wird es den Patienten sehr erschwert, den Lebensanforderungen gerecht zu werden und den Realitätsbezug zu behalten. Bei einer Schizophrenie liegt eine Überaktivität des dopaminergen und serotonergen Systems vor. Typische Antipsychotika antagonisieren vor allem den D_2R , atypische Antipsychotika insbesondere den D_4R und $5-HT_{2A}R$. Typische Antipsychotika beeinflussen in erster Linie Positivsymptome; atypische Antipsychotika auch Negativsymptome. Dank der Antipsychotika können heutzutage viel mehr Schizophreniepatienten ambulant behandelt werden als früher. Typische Antipsychotika verursachen vor allem EPMS, atypische Antipsychotika vorwiegend ein metabolisches Syndrom. Die Auswahl des Antipsychotikums erfolgt für jeden Patienten individuell und hat eine optimale Balance zwischen antipsychotischer Wirkung und möglichst geringen UAW bei hoher Compliance und Lebensqualität zum Ziel.

Merksätze

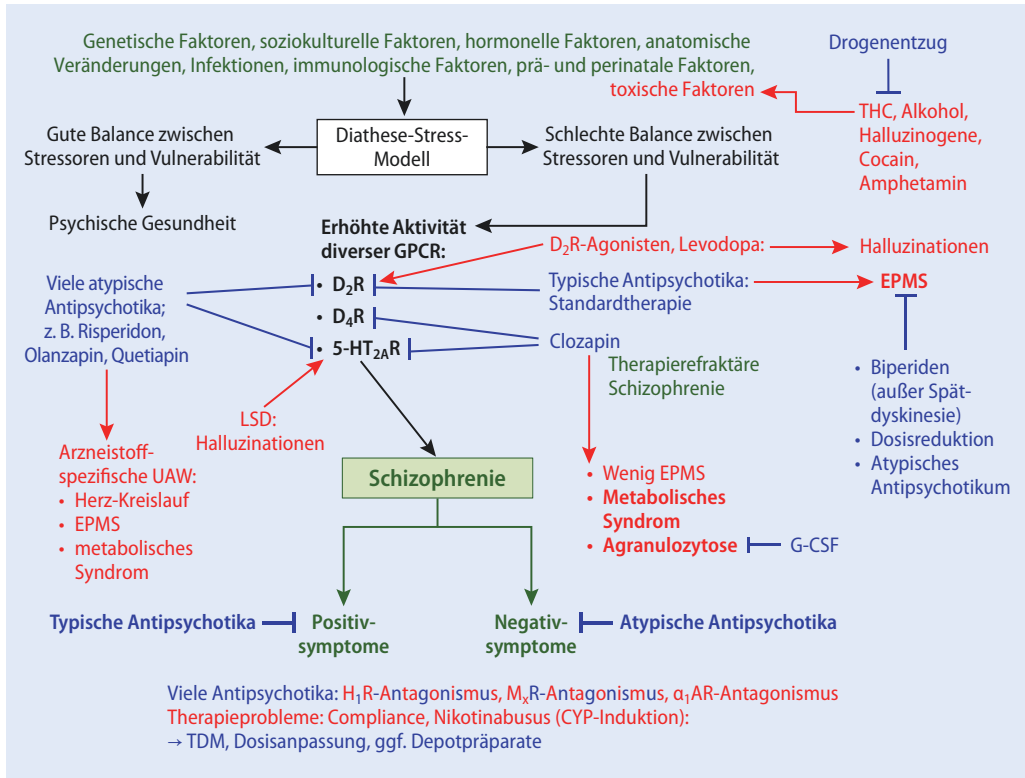
- Bei einer Schizophrenie liegt eine Überaktivität des dopaminergen und serotonergen Systems vor.
- D_xR - und $5-HT_xR$ -Antagonisten wirken antipsychotisch.
- Typische Antipsychotika unterscheiden sich lediglich in der D_2R -Potenz voneinander, nicht jedoch in der Maximalwirkung.
- Die therapeutischen Wirkungen und EPMS der typischen Antipsychotika werden über D_2R -Antagonismus vermittelt.
- Atypische Antipsychotika wirken über D_4R - und $5-HT_{2A}R$ -Antagonismus.
- Atypische Antipsychotika induzieren weniger EPMS als typische Antipsychotika, dafür aber häufiger ein metabolisches Syndrom.
- Antipsychotika sind mit unterschiedlicher Potenz M_xR -, α_1AR - und H_1R -Antagonisten, woraus sich erwünschte und unerwünschte Wirkungen ergeben.

- Die Auswahl des Antipsychotikums erfolgt individuell unter Berücksichtigung einer optimalen Balance zwischen Wirkung und UAW.

29.1 Pathophysiologische Grundlagen der Schizophrenie und pharmakotherapeutische Konzepte

Die Schizophrenie ist mit einer weltweiten Prävalenz von 1 % eine sehr häufige Psychose, die Männer und Frauen gleich häufig betrifft. Sie ist deshalb so gravierend, weil 65 % der Neuerkrankungen Menschen vor Vollendung des 30. Lebensjahres betreffen. Die Lebenserwartung ist um 15 Jahre verkürzt. Dazu tragen Unfälle, Suizide sowie Erkrankungen als Folge des sozialen Abstiegs bei. Die Schizophrenie beeinträchtigt alle Bereiche des Denkens und der Psyche so grundlegend, dass dadurch die Fähigkeit verlorenggeht, den Lebensanforderungen in Partnerschaft, Familie und Beruf gerecht zu werden sowie den Realitätsbezug zu behalten. Es gibt auch Mischformen aus bipolarer Störung (► Kap. 28) und Schizophrenie.

■ Abb. 29.1 zeigt die Pathophysiologie der Schizophrenie sowie daraus ableitbare pharmakologische Eingriffsmöglichkeiten. Die Ursachen der Erkrankung sind multifaktoriell. Entsprechend dem Diathese-Stress-Modell unterscheiden sich Menschen in ihrer Fähigkeit, Stressfaktoren und toxische Einflüsse zu kompensieren. Bei guter Balance zwischen Stressoren und Vulnerabilität ist der Mensch psychisch gesund, bei Überwiegen der Stressoren in Relation zur Vulnerabilität kann eine Schizophrenie entstehen. Als Folge dieser Dysbalance entsteht ein Ungleichgewicht in der Aktivität von GPCR, insbesondere Überaktivität von D_2R , D_4R (► Kap. 8) sowie $5-HT_{2A}R$ (► Kap. 6). Der Konsum von Drogen wie THC (► Kap. 10), Alkohol und Halluzinogenen (z. B. LSD, ► Kap. 6) sowie die Einnahme indirekter Sympathomimetika (► Kap. 5) kann die Entstehung einer Schizophrenie begünstigen.



■ **Abb. 29.1 Pathophysiologie der Schizophrenie: Pharmakologische Eingriffsmöglichkeiten.** H₁R-Antagonismus vieler Antipsychotika kann erwünscht (Dämpfung bei Erregungszuständen) oder unerwünscht sein

(Tagessedation, Schläfrigkeit, Gewichtszunahme). Ebenso kann M_xR-Antagonismus erwünscht (weniger EPMS) oder unerwünscht sein (antimuskarinerges Syndrom)

Für die Pharmakotherapie der Schizophrenie ist eine Unterscheidung in Positiv- (oder Plus)symptome und Negativ- (oder Minus)symptome wichtig. Zu den häufig eindrucksvollen Positivsymptomen gehören vor allem akustische Halluzinationen, Wahnvorstellungen, Haltungsstereotypen, Mutismus, Stupor, Gedankenentzug, -einkerbung und -abreißen sowie desorganisierte Sprechweise. Zu den weniger eindrucksvollen, aber prognostisch bedeutsameren und therapeutisch weniger gut zugänglichen Negativsymptomen gehören Affektverflachung, Apathie, Interessenverlust, sozialer Rückzug, Willensverlust und Anhedonie.

Bei einer Schizophrenie liegt eine Überaktivität dopaminerger Neurone im mesolimbischen System vor (► Kap. 8). Diese Überaktivität betrifft insbesondere den D₂R. Dement-

sprechend sind D₂R-Antagonisten wirksame Antipsychotika. Die Dopaminhypothese der Schizophrenie wird durch pharmakologische Befunde untermauert: Es besteht eine lineare Korrelation zwischen der Tagesdosis typischer Antipsychotika und ihrer D₂R-Potenz. Je höher die D₂R-Potenz, desto niedriger ist die notwendige Tagesdosis des Antipsychotikums (■ Abb. 29.2a). Antipsychotika verdrängen DA vom D₂R und verhindern als Antagonisten die Rezeptoraktivierung (■ Abb. 29.2b). Für einen antipsychotischen Effekt müssen ca. 80 % aller D₂R mit einem Antagonisten besetzt sein. Die maximal mögliche antipsychotische Wirkung ist bei allen Antipsychotika vergleichbar. Die Dopaminhypothese wird auch dadurch gestützt, dass Levodopa und D₂R-Agonisten Halluzinationen auslösen können (► Kap. 8).

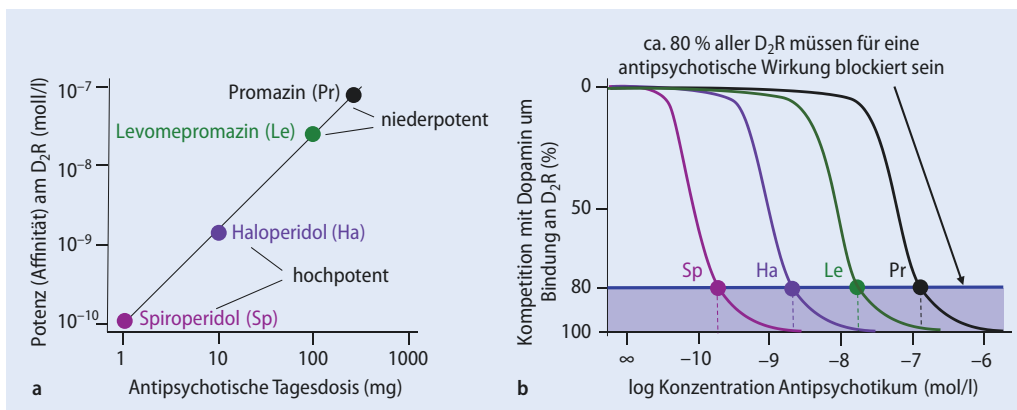


Abb. 29.2a, b DA-Hypothese der Schizophrenie.
a Korrelation der antipsychotischen Tagesdosis mit der

D₂R-Potenz. **b** Inhibitionskurven für verschiedene Antipsychotika am D₂R. Siehe auch ► Abb. 1.4

Tab. 29.1 gibt eine Zusammenfassung über ausgewählte Antipsychotika. Grundsätzlich sind alle derzeit in der Therapie eingeführten Antipsychotika pleiotrop wirkende Antagonisten an verschiedenen GPCR. Die fehlende Selektivität für einen einzigen GPCR ist nicht unbedingt nachteilig, sondern es ergeben sich Arzneistoff-spezifische Wirkprofile, die klinisch unterschiedlich genutzt werden können. Die Verschreibung von Antipsychotika gehört wegen der komplexen Wirkungen und UAW in die Hände des Psychiaters, wobei wegen UAW auf das Herz-Kreislauf-System und den Stoffwechsel eine enge Zusammenarbeit mit dem Internisten erforderlich ist.

Alle Antipsychotika werden wegen ihrer Lipophilie nach p.o.-Gabe gut resorbiert. Sie haben eine hohe Plasmaproteinbindung und ein großes Verteilungsvolumen. Bei Intoxikationen sind sie kaum dialysierbar (► Kap. 4). Antipsychotika haben in der Regel eine lange Plasma-HWZ und werden extensiv hepatisch metabolisiert. Die Metaboliten werden renal eliminiert.

Antipsychotika werden in Teilen der Gesellschaft noch immer als chemische Zwangsjacke diskreditiert. Das Gegenteil ist jedoch der Fall: Nehmen Patienten mit Schizophrenie Antipsychotika unter enger psychiatrischer Kontrolle und TDM ein, werden die Psychosesymptome zumindest teilweise kontrolliert. Dies ermöglicht vielen Patienten ein halbwegs normales

Leben außerhalb geschlossener psychiatrischer Kliniken. Typische Antipsychotika kontrollieren häufig gut Positivsymptome der Schizophrenie, während Negativsymptomkontrolle eher durch atypische Antipsychotika gelingt.

Antipsychotika machen nicht abhängig und induzieren keine Gewöhnung. Dies ist ein wichtiger, aber nicht hinreichend bekannter Punkt, der gegenüber Patienten und Angehörigen kommuniziert werden muss.

Unter dem Oberbegriff „Psychopharmaka“ werden in weiten Teilen der Gesellschaft die Abhängigkeit induzierenden Benzodiazepine (► Kap. 25) mit den nicht Abhängigkeit induzierenden Antidepressiva (► Kap. 28) und Antipsychotika subsummiert und es wird fälschlicherweise angenommen, dass die drei Arzneistoffgruppen ähnliche Wirkprofile hätten.

Wegen der fehlenden Gewöhnung ist daher bei Dauertherapie in aller Regel keine starke Dosiserhöhung der Antipsychotika erforderlich. Die Wirkung der Antipsychotika tritt meist rasch ein. Die Dosisanpassung erfolgt nach dem klinischen Bild; das Absetzen einer Therapie erfolgt ausschleichend. Bei problematischer Compliance der Patienten können von einigen Antipsychotika i.m.-Depotpräparate angewendet werden (► Kap. 2).

Tab. 29.1 Übersicht über ausgewählte Antipsychotika					
Arzneistoff	Wirkmechanismus	Wichtige Wirkungen	Wichtige Indikationen	Wichtige UAW	Weitere Zusammenhänge in Kapitel
Typische Antipsychotika					
Chlorprothixen	Niederpotentes typisches Antipsychotikum (chemische Gruppe Thioxanthene)	Antipsychotisch, Sedation	Vor allem Erregungszustände bei akuten Psychosen, chronische Schmerzen	Orthostatische Dysregulation, starkes antimuskarinerges Syndrom, dafür aber geringes Risiko für Frühdyskinesien und Parkinsonoid wegen hoher $M_{\text{X}}R$ -Potenz	4, 5, 7, 8, 10, 13
Haloperidol	Hochpotentes typisches Antipsychotikum (chemische Gruppe Butyrophenone)	Starke antipsychotische Wirkung, vor allem auf Positiv-Symptome; motorische Dämpfung; aber keine eigentliche Sedation, koanalgetische Wirkung	Akute und chronische Psychosen, insbesondere Schizophrenie und akute Manie; chronische Schmerzen; kontraindiziert zur „Sedation“ bei Erregungszuständen bei Demenz, da keine relevante sedierende Wirkkomponente (H_1R -Antagonismus) vorhanden	Starke orthostatische Dysregulation, nur schwaches antimuskarinerges Syndrom, hohes Risiko für Früh- und Spätdyskinesien, Hyperprolaktinämie mit Galaktorrhoe, QT-Verlängerungen und TdP	4, 5, 8, 10, 13, 17, 27, 30
Levomepromazin	Niederpotentes typisches Antipsychotikum (chemische Gruppe Phenothiazine)	Antipsychotisch, Sedation	Vor allem Erregungszustände bei akuten Psychosen	Orthostatische Dysregulation, antimuskarinerges Syndrom,	4, 5, 7, 8, 13, 31

Tab. 29.1 (Fortsetzung)					
Arzneistoff	Wirkmechanismus	Wichtige Wirkungen	Wichtige Indikationen	Wichtige UAW	Weitere Zusammenhänge in Kapitel
Atypische Antipsychotika					
Clozapin	Atypisches Antipsychotikum (hohe D ₄ -Potenz, pleiotropes Rezeptorprofil)	Antipsychotische Wirkung auf Positiv- und Negativsymptome, in klinischen Studien nachgewiesene Verringerung des Suizidrisikos	Therapieresistente Psychosen oder schwere UAW bei typischen Antipsychotika	Antimuskarinerges Syndrom, Sedation, orthostatische Dysregulation, nur geringe extrapyramidale UAW, metabolisches Syndrom, Agranulozytose, Krampfanfälle, Gewichtszunahme	4, 5, 7, 13, 19, 22, 25
Olanzapin	Atypisches Antipsychotikum (pleiotropes GPCR-Profil; chemisch mit Clozapin verwandt); 5-HT ₃ -Antagonist	Antipsychotische Wirkung, antiemetische Wirkung	Schizophrenie, bipolare Erkrankung, Zwangserkrankungen, Chemotherapie-induziertes Erbrechen, therapieresistente Depression	Sedation, metabolisches Syndrom, orthostatische Dysregulation, extrapyramidale Bewegungsstörungen, geringes Agranulozytoserisiko, Gewichtszunahme	6–8, 19, 22, 28, 32
Quetiapin	Atypisches Antipsychotikum, vornehmlich Antagonismus an 5-HT _{2A} R, D ₂ R und H ₁ R, Hemmung der NE-Wiederaufnahme	Antipsychotische Wirkung, Sedation durch H ₁ -R-Antagonismus	Schizophrenie, bipolare Erkrankung, Zwangserkrankungen, Depression	Sedation, Ödeme, Hypotonie, Obstipation, restlessness-Syndrom, QT-Zeit-Verlängerung, SJS, antimuskarinerges Syndrom	3, 5, 17, 28
Risperidon	Atypisches Antipsychotikum (hohe 5-HT _{2A} -Potenz, mittelhohe D ₂ -Potenz)	Antipsychotische Wirkung; koanalgetische Wirkung	Chronische Schizophrenie und schizoaffektive Psychosen, Zwangserkrankungen, chronische Schmerzen	Sedation, orthostatische Dysregulation, geringes Risiko für extrapyramidale UAW	5, 10

29.2 Typische Antipsychotika

Typische Antipsychotika sind der Goldstandard für die Schizophreniebehandlung. Sie beeinflussen vor allem die Positivsymptome, weniger die Negativsymptome. Von besonderem Vorteil ist, dass ihre Wirkungen und Risiken durch jahrzehntelange Anwendung sehr gut bekannt sind. Außerdem sind für diese Arzneistoffgruppe preiswerte Generika verfügbar.

Je nach D₂R-Potenz und Tagesdosis unterscheidet man zwischen niederpotenten (Beispiele **Levomepromazin**, **Chlorprothixen**, **Promethazin** und **Pipamperon**), mittelpotenten (Beispiel **Melperon**) und hochpotenten typischen Antipsychotika (Beispiele **Haloperidol**, **Spiroperidol**, **Benperidol**, **Flupentixol** und **Fluphenazin**). Diese Einteilung ist für die Praxis sehr nützlich, weil sie Rückschlüsse auf die erforderliche Tagesdosis ermöglicht (■ Abb. 29.2b). Man kann typische Antipsychotika auch nach chemischer Struktur klassifizieren und zwar in Phenothiazine (Beispiele Levomepromazin, Fluphenazin und Promethazin), Thioxanthene (Beispiele Chlorprothixen und Flupentixol) sowie Butyrophenone (Beispiele Haloperidol, Melperon und Pipamperon). Für die klinische Anwendung ist jedoch die Einteilung der Antipsychotika entsprechend der chemischen Klasse weit weniger relevant als die Einteilung entsprechend der Potenz.

Gemeinsames Merkmal typischer Antipsychotika ist, dass sie ihre therapeutischen Wirkungen im Wesentlichen über D₂R-Antagonismus vermitteln (■ Tab. 29.2), der auch für die EPMS verantwortlich ist. Diese werden in frühe (Frühdyskinesie und Parkinsonoid) sowie späte Störungen (Akathisie und Spätdyskinesie) eingeteilt (■ Tab. 29.2). EPMS sind sehr häufig. Bis zu 30 % aller Patienten sind betroffen und insbesondere die Spätdyskinesien sind therapeutisch undankbar. Mit dem M_xR-Antagonisten Biperiden können alle EPMS außer Spätdyskinesie gelindert werden (► Kap. 8).

Das niederpotente Antipsychotikum Levomepromazin besitzt neben der antipsychotischen auch eine sedierende Wirkung, die auf H₁R-Antagonismus zurückzuführen ist (► Kap. 7). Diese Wirkung lässt sich besonders bei Erregungszuständen im Rahmen von Psychosen gut nutzen. Levomepromazin antagonisiert außerdem mit mittelhoher Potenz M_xR. Zum einen ergibt sich daraus das Risiko eines antimuskarinen Syndroms (► Kap. 5), zum anderen reduziert sich jedoch das Risiko von Frühdyskinesien und Parkinsonoid (■ Tab. 29.2).

Chlorprothixen ist hinsichtlich seines Wirkprofils prinzipiell ähnlich zu beurteilen wie **Levomepromazin**. Seine noch höhere M_xR-Potenz steigert zwar das Risiko für ein antimuskarines Syndrom, führt aber auch zu geringem EPMS-Risiko.

■ Tab. 29.2 Vergleich verschiedener Antipsychotika als Antagonisten an ausgewählten GPCR für biogene Amine

Arzneistoff	D ₂ R und D ₄ R: antipsychotische Wirkung. D ₂ R: EPMS	α ₁ AR: Orthostase, Tachykardie	H ₁ R (Sedation)	M _x R: antimuskarines Syndrom und EPMS-Schutz
Chlorprothixen	D ₂ R (niedrige Potenz)	Hohe Potenz	Mittelhohe Potenz	Hohe Potenz
Clozapin	D ₄ R (hohe Potenz)	Mittelhohe Potenz	Hohe Potenz	Mittelhohe Potenz
Haloperidol	D ₂ R (hohe Potenz)	Mittelhohe Potenz	Sehr niedrige Potenz	Niedrige Potenz
Levomepromazin	D ₂ R (niedrige Potenz)	Mittelhohe Potenz	Mittelhohe Potenz	Mittelhohe Potenz

Siehe auch ► Abb. 28.3

■ Tab. 29.3 EPMS durch typische (und im geringen Maß auch atypische) Antipsychotika

Parameter	Frühdyskinesie	Parkinsonoid	Akathisie	Spätdyskinesie
Zeitpunkt des Auftretens nach Therapiebeginn	1.–5. Tag	5.–30. Tag	Monate bis Jahre	Monate bis Jahre, auch nach dem Absetzen
Häufigkeit	10–30 %	15–20 %	20 %	20 %
Symptome	Hyperkinesie der mimischen Muskulatur, Torticollis, Blickkrämpfe	Rigor, Akinese, Angst, Reizbarkeit	Sitz- und Steh-unruhe	Hyperkinetische Dauersymptome (Choreoathetosen), Kau-, Schmatz- und Saugbewegungen
Therapie	M _x R-Antagonist Biperiden	M _x R-Antagonist Biperiden, Dosisreduktion, Umstellung auf atypische Antipsychotika	M _x R-Antagonist Biperiden, Dosisreduktion, Umstellung auf atypische Antipsychotika	Umstellung auf höherpotentes Antipsychotikum oder Clozapin, insgesamt sehr schwer zu behandeln; Prävention wichtiger als Therapie

Im Unterschied zu Levomepromazin bewirkt **Haloperidol** wegen sehr niedriger H₁R-Potenz keine klinisch relevante Sedation. Seine ebenfalls geringe M_xR-Potenz korreliert mit geringem Risiko für ein antimuskarinelles Syndrom, dafür ist aber auch das EPMS-Risiko höher als bei Levomepromazin (■ Tab. 29.2). Eine weitere Folge des potenten D₂R-Antagonismus von Haloperidol ist eine Hyperprolaktinämie, die auch beim Mann zu Galaktorrhoe führen und die Compliance erheblich beeinträchtigen kann (► Kap. 9).

➤ **Haloperidol führt zu motorischer Dämpfung und Abkopplung des Patienten von seinen Halluzinationen. Diese Wirkungen dürfen keinesfalls mit einer Sedation verwechselt werden, was in der Praxis leider noch allzu häufig geschieht.**

Bei nicht-psychotischen Patienten bewirkt Haloperidol eine emotionale Abkopplung von der aktuellen Lebenssituation (eine gewisse Gleichgültigkeit), sodass z. B. starke Schmerzen nicht mehr als so intensiv bewertet werden. Diese Wirkung lässt sich z. B. bei Tumorerkrankungen nutzen. Deshalb wird Haloperidol sehr häufig und mit Erfolg als Koanalgetikum einge-

setzt (► Kap. 10). Außerdem kann die Abkopplung des Patienten von der Schmerzwahrnehmung bei erhaltener Ansprechbarkeit durch Gabe hochpotenter typischer Antipsychotika bei der Neuroleptanalgesie genutzt werden (► Kap. 27).

Um einen raschen Wirkungseintritt zu erzielen, sollte Haloperidol in Tropfenform p.o. eingenommen werden. Zur Dauertherapie sind Tabletten geeignet. Die i.v.-Gabe von Haloperidol kann zu lebensgefährlichen Arrhythmien vom TdP-Typ (► Kap. 17) führen und ist Notfallsituationen (z. B. schwerste akute Manie oder Schizophrenie) vorbehalten. Die Injektion von Haloperidol ist gefährlich und muss daher langsam und unter EKG-Kontrolle erfolgen.

Ein gemeinsames Merkmal aller typischen Antipsychotika ist der α_1 AR-Antagonismus (■ Tab. 29.2). Aus dieser Wirkung ergeben sich keine nutzbaren Effekte, sondern ausschließlich UAW: Es kommt zu orthostatischer Hypotonie mit reflektorischer Tachykardie. Gerade bei Patienten, die unter EPMS leiden, können unter einer Therapie mit typischen Antipsychotika Stürze und schwere Verletzungen passieren. Die reflektorische Tachykardie wird durch den M_xR-Antagonismus der Antipsy-

chotika verstärkt und kann in klinisch relevanten Tachyarrhythmien münden (► Kap. 17). Zur Prävention von Herzrhythmusstörungen unter Antipsychotikatherapie müssen Patienten deshalb regelmäßig kardiologisch kontrolliert werden. Im EKG ist vor allem auf Verlängerungen des QT-Intervalls zu achten.

29.3 Atypische Antipsychotika

Auch atypische Antipsychotika sind pleiotrope GPCR-Antagonisten. Ihre Eigenschaften sind komplexer als die der typischen Antipsychotika und sie wirken stärker auf die Negativsymptome bei der Schizophrenie. Jeder Arzneistoff aus der Gruppe der atypischen Antipsychotika besitzt ein für ihn spezifisches GPCR-Profil. Aus diesen Profilen lassen sich Indikationen und UAW teilweise ableiten, wobei die Zuordnung hier nicht so eindeutig ist wie bei den typischen Antipsychotika. Auch die Studienlage zur klinischen Wirksamkeit atypischer Antipsychotika bei den unterschiedlichsten Indikationen ist sehr unübersichtlich und heterogen. Das hat auch zur Folge, dass der Einsatz der atypischen Antipsychotika in ganz erheblichem Ausmaß Empirie-gesteuert ist und auf individueller Erfahrung des Psychiaters mit dem jeweiligen Arzneistoff beruht. Es gibt immer wieder eher durch geschicktes Firmen-Marketing getriebene als durch gut validierte klinische Studien untermauerte „Moden“ für das eine oder atypische Antipsychotikum. Dies spiegelt sich in sich rasch ändernden Verordnungszahlen und unterschiedlichen Verschreibungsgewohnheiten in verschiedenen Ländern wider.

Eine vielen atypischen Antipsychotika gemeinsame UAW ist ein metabolisches Syndrom, d. h. die Kombination aus Adipositas, Diabetes, Hypercholesterinämie und Hypertonie (► Kap. 15, 19 und 22). Es kommt durch erhöhten Appetit zustande und ist auf H_1R - und $5-HT_{2A}R$ -Antagonismus (► Kap. 6 und 7) zurückzuführen. Mit atypischen Antipsychotika behandelte Patienten müssen über die Gefahr eines metabolischen Syndroms aufgeklärt und zu gesunder Ernährung und ausreichend

Bewegung angehalten werden. Das ist jedoch in der Realität wegen der psychischen Grunderkrankung häufig schwierig, zumal viele Patienten mit Schizophrenie rauchen und damit ihre körperliche Leistungsfähigkeit weiter reduzieren. Hypertonie, Diabetes und Hypercholesterinämie bei Patienten unter atypischen Antipsychotika müssen behandelt werden, wobei das Risiko von Arzneistoffinteraktionen durch die erforderliche Polypharmazie steigt (► Kap. 2).

► **Es ist wichtig, ein Antipsychotika-TDM bei Patienten unter Therapie mit multiplen Arzneistoffen durchzuführen.**

Olanzapin, Quetiapin und Risperidon sind atypische Antipsychotika. Olanzapin hat ein sehr pleiotropes GPCR-Antagonistprofil und ist außerdem ein $5-HT_3R$ -Antagonist und wird deshalb auch beim Chemotherapie-induzierten Erbrechen eingesetzt. Insgesamt ist jedoch die Anwendung von Olanzapin mit zahlreichen UAW einschließlich EPMS und starker Gewichtszunahme eingeschränkt und seine klinische Überlegenheit gegenüber den typischen Antipsychotika nicht nachgewiesen. Bei Quetiapin stehen der D_2R - und $5-HT_{2A}R$ -Antagonismus im Vordergrund. Über H_1R -Antagonismus wirkt es stark sedierend; das EPMS-Risiko ist gering. Auch bei Risperidon spielt ein dualer Antagonismus an D_2R und $5-HT_{2A}R$ eine Rolle für seine antipsychotische Wirkung. Es hat ebenfalls keine bessere klinische Wirksamkeit bei Schizophrenie als die typischen Antipsychotika. Risperidon wird auch als Koanalgetikum eingesetzt (► Kap. 10).

Clozapin ist ein Antipsychotikum für diejenigen Patienten, die nicht auf andere atypische oder typische Antipsychotika ansprechen. Es hat geringe D_2R - zugunsten hoher D_4R -Potenz. Über den D_4R wird ein Teil seiner antipsychotischen Wirkung vermittelt. Geringe D_2R - und mittelhohe $M_\alpha R$ -Potenz halten das EPMS-Risiko niedrig. Der $5-HT_{2A}R$ -Antagonismus trägt zur antipsychotischen Wirkung bei. Clozapin verringert die Suizidalität und Mortalität bei Schizophrenie. Dies ist bislang für kein anderes Antipsychotikum so klar herausgearbeitet wor-

den. Über den potenten H_1R -Antagonismus wirkt Clozapin sedierend und appetitsteigernd; über den α_1AR -Antagonismus ist orthostatische Dysregulation möglich.

Eine arzneistoffspezifische UAW des Clozapins ist eine Agranulozytose, die dosisabhängig bei 1–2% der Patienten auftritt. Daher muss unter Clozapintherapie in den ersten 18 Wochen ein wöchentliches Blutbild erstellt werden. Bei einer Granulozytenkonzentration $< 1500/\mu l$ muss Clozapin abgesetzt und gegen ein anderes Antipsychotikum ausgetauscht werden. Die Agranulozytose kann mit G-CSF behandelt werden (► Kap. 4 und 32). Die Agranulozytose ist der Hauptgrund dafür, dass Clozapin trotz erwiesener klinischer Wirkung, u. a. auf die Suizidalität, derzeit nur Reservestatus besitzt.

➤ **Entscheidend für den erfolgreichen klinischen Einsatz von Clozapin bei Psychosen ist es daher, eine sehr gute Compliance (Blutbildkontrollen) sicherzustellen.**

Ein Vorteil von Clozapin ist, dass es seit Jahrzehnten in die Therapie eingeführt und daher als preiswertes Generikum verfügbar ist. Wegen der langen Erfahrung mit Clozapin sind auch die UAW-Risiken gut bekannt.

Fallbeispiel

Eine 25-jährige Medizinstudentin wird mit Verfolgungswahn, Stimmenhören, fehlender Mimik und Körperstarre in die psychiatrische Notaufnahme eingeliefert. Aus der insgesamt nur schwierig zu erhebenden Anamnese ergeben sich keinerlei Hinweise für die Einnahme von Alkohol, den Konsum von Drogen oder die Einnahme von Arzneimitteln.

Übungsfragen (zum Fallbeispiel)

1. Welche Verdachtsdiagnose stellen Sie und wie gehen Sie zunächst therapeutisch vor?
2. Welche Probleme können sich bei einer Dauertherapie mit Haloperidol ergeben?

Lösungen ► Kap. 38



Antidementiva

- 30.1 Pathophysiologische Grundlagen von Demenzerkrankungen und Therapiestrategien – 350
- 30.2 Derzeitig angewendete Arzneistoffe – 351
- 30.3 Pharmakologische Strategien zur Beeinflussung von Tau-Aggregaten – 353
- 30.4 Pharmakologische Strategien zur Beeinflussung von Amyloid-Plaques – 354

Demenzerkrankungen stellen weltweit ein zunehmendes Problem dar. Die häufigste Demenz ist die AD (Alzheimer-Demenz), bei der es zur Bildung von Proteinaggregaten in Form von Amyloid-Plaques und Tau-*tangles* kommt. Eine kausale AD-Therapie ist derzeit nicht möglich. AChE-Inhibitoren, allosterische Verstärker von nAChR-Funktion sowie allosterische NMDAR-Antagonisten wirken moderat symptomatisch, beeinflussen jedoch nicht den AD-Verlauf. Neue Therapiestrategien zielen darauf ab, eine Tau-Aggregation zu verhindern, Mikrotubuli zu stabilisieren und Amyloid-Plaquebildung zu verhindern. Gesunde Ernährung und aktive Lebensführung sowie eine effiziente Behandlung von Hypertonie, Hyperlipidämie und Diabetes können eine Demenzentwicklung verzögern oder verhindern.

Merksätze

- Tau-Aggregate und Amyloid-Plaques sind AD-Merkmale und pharmakologische Zielstrukturen.
- Eine gestörte Calciumhomöostase und Mitochondrienfunktion sowie ROS sind pathogenetische Faktoren, die potentiell pharmakologisch beeinflusst werden können.
- AD kann symptomatisch durch AChE-Inhibitoren, allosterische Verstärkung der nAChR-Funktion und allosterische NMDAR-Hemmung behandelt werden.
- Die Wirksamkeit der derzeitigen AD-Pharmakotherapie ist nur sehr begrenzt.
- Hochpotente typische Antipsychotika sind bei Demenz gefährlich.

30.1 Pathophysiologische Grundlagen von Demenzerkrankungen und Therapiestrategien

Demenzerkrankungen sind vorwiegend Krankheiten des Alters. Sie gehören zu den neurodegenerativen Erkrankungen. Dazu zählt auch der M. Parkinson (► Kap. 8). Da vor allem die Gesellschaften Europas, Nordamerikas und

Ostasiens einem starken Anstieg des Anteils alter Menschen an der Gesamtbevölkerung unterliegen, wird auch der Anteil von Patienten mit Demenz in den nächsten Jahrzehnten stark zunehmen. Demenzerkrankungen sind chronisch, sodass durch Pflege und Betreuung hohe volkswirtschaftliche Kosten entstehen. Gleichzeitig herrscht ein Mangel an qualifizierten Pflegekräften. Es besteht also ein dringender Bedarf für pharmakologische Therapieansätze. Leider sind die derzeit in der Therapie verwendeten Antidementiva (■ Tab. 30.1) nur sehr unzureichend wirksam. Inzwischen ist das Problem von der pharmazeutischen Industrie erkannt worden und es sind intensive Anstrengungen zur Entwicklung neuer Therapieansätze für Demenzerkrankungen im Gange.

Demenz ist durch Gedächtnisstörungen, Verwirrung, Beeinträchtigung des Denk- und Beurteilungsvermögens, Störungen des Tag-Nacht-Rhythmus sowie Affektlabilität mit Depression und Aggressivität (häufig auch gegenüber dem Pflegepersonal und Angehörigen) charakterisiert. Die häufigste Demenzform (ca. 70 %) ist die AD. Sie ist durch Tau-Aggregate (*tangles*) sowie Amyloid-Plaques im Gehirn gekennzeichnet. Amyloid-Plaques breiten sich diffus zunächst im Kortex und dann in Mittelhirn, Hirnstamm und Kleinhirn aus. Tau-Aggregate hingegen findet man zuerst im Hirnstamm und später im Kortex. Die Akkumulation von Tau-Aggregaten und Amyloid-Plaques geht den Symptomen häufig viele Jahre voraus. Bei ersten Symptomen ist deshalb bereits so viel Gehirngewebe funktionell beeinträchtigt, dass eine effektive Therapie zu spät kommt. Aus dieser Situation heraus ergibt sich die Notwendigkeit zur Frühdiagnose vor Symptombeginn (z. B. Nachweis von Amyloid-Plaques in bildgebenden Verfahren oder Analyse prädiktiver Biomarker). Die vaskuläre Demenz ist mit ca. 30 % die zweithäufigste Demenzform. Durch multiple kleine Infarkte kommt es zur Funktionseinschränkung des Gehirns. Eine klinische Abgrenzung von AD und vaskulärer Demenz ist häufig schwierig und kann in den meisten Fällen nur *post mortem* durch eine histologische Analyse des Gehirns gestellt werden.

Neben Aggregation von Proteinen (Tau und Amyloid) spielen in der Pathogenese der AD und anderer neurodegenerativer Erkrankungen weitere Faktoren eine Rolle. Im Zentrum steht eine Störung der Calciumhomöostase. Normalerweise besteht ein 1.000–10.000-facher Konzentrationsgradient von Calcium zwischen dem Extrazellulär- und dem Intrazellulärraum. Bei Störung dieser Homöostase, z. B. durch verminderte Gehirndurchblutung und ATP-Synthese, kann der Konzentrationsgradient nicht mehr aufrechterhalten werden. Calcium strömt verstärkt in Neurone ein. Dies führt zu verstärkter Freisetzung des erregend wirkenden Neurotransmitters Glutamat, der in hohen Konzentrationen exzitotoxisch wirkt und bei AD vor allem cholinerge Neurone schädigt (■ Abb. 30.1). Calcium beeinträchtigt zudem die Mitochondrienfunktion durch die Entstehung von ROS. Ein wichtiges Zukunftskonzept in der Therapie neurodegenerativer Erkrankungen besteht deshalb darin, Arzneistoffe zu entwickeln, die die Mitochondrienfunktion verbessern. Das Antioxidans **Idenbon** wirkt zwar nicht bei AD, möglicherweise aber bei einer anderen neurodegenerativen Erkrankung, der Leberschen hereditären Optikusneuropathie (LHON).

➤ **Psychopharmaka sollten bei AD-Patienten sehr zurückhaltend und wenn, dann nur einschleichend und niedrig dosiert eingesetzt werden.**

Benzodiazepine, die eigentlich sedativ-anxiolytisch wirken (► Kap. 25), können paradoxe Erregungszustände hervorrufen, antriebssteigernde Antidepressiva (► Kap. 28) können Unruhezustände bei AD-Patienten verstärken. Hochpotente Antipsychotika (► Kap. 29) werden viel zu häufig zur „Ruhigstellung“ bei Demenzpatienten eingesetzt, obwohl Haloperidol nicht sediert, sondern die Patienten in ihrer Wahrnehmung nur noch weiter von der Realität abkoppelt. Bei AD-Patienten kann es jedoch unter dem Einfluss hochpotenter typischer Antipsychotika zu schweren EPMS und kardiovaskulären Problemen kommen (► Kap. 17 und 29).

Im Vordergrund der AD-Therapie stehen die Prophylaxe und supportive Therapie. Ziel ist, dass der Patient möglichst lange ein eigenständiges Leben führen kann und dass der Zeitraum der Vollzeitpflege möglichst kurz ist. Empfehlenswert sind moderate Kalorienaufnahme, mediterrane Kost mit viel Obst, Gemüse, Fisch und Olivenöl, mäßiger Genuss von Rotwein und Coffein-haltigen Getränken (Espresso, Kaffee, Cappuccino) sowie so viel geistige und körperliche Aktivität wie möglich. Das Rauchen sollte wegen der schädlichen Wirkungen des von Tabakinhaltstoffen auf die Blutgefäße eingestellt werden (► Kap. 5, 9, 15, 16, 18 und 22).

Eine weitere wesentliche Komponente in der Prävention und Therapie von AD besteht darin, internistische Begleiterkrankungen wie Hypertonie (► Kap. 15), KHK und CHF (► Kap. 16), Diabetes (► Kap. 19) und Hyperlipidämie (► Kap. 22) zu behandeln. Dadurch lässt sich der AD-Verlauf günstig beeinflussen.

Die Entwicklung neuer AD-Therapien ist aus verschiedenen Gründen schwierig: 1) Es gibt hereditäre und nicht-hereditäre Formen. 2) Die AD-Pathophysiologie ist bislang nur unvollständig bekannt. 3) Symptome setzen erst spät im Krankheitsverlauf ein. 4) Therapieerfolge sind nur im Langzeitverlauf erkennbar; entsprechend aufwändig und teuer sind klinische Studien. 5) AD-Symptome sind psychiatrischer Natur und nur schwer objektivierbar, zumal die kognitiven Funktionen eingeschränkt sind. 6) AD-Tiermodelle können nur bedingt auf den Menschen übertragen werden.

30.2 Derzeitig angewendete Arzneistoffe

➤ **Derzeit gibt es keine kausale Therapie für AD und andere Demenzformen.**

Die verfügbaren Arzneistoffe wirken symptomatisch und sind in ihrer Wirksamkeit umstritten. Hauptproblem ist der späte Therapiebeginn, weil Symptome erst auftreten, wenn bereits sehr viel Gehirngewebe geschädigt ist

■ Tab. 30.1 Übersicht über ausgewählte Arzneistoffe zur Behandlung von AD

Arzneistoff	Wirk-mechanismus	Wichtige Wirkungen	Wichtige Indika-tionen	Wichtige UAW	Weitere Zusammenhänge in Kapitel
Donepezil	Reversible AChE-Hemmung	Sehr moderate Verbesserung kognitiver Defizite bei AD; keine Kausaltherapie	AD	Muskarinerges Syndrom	4, 5, 13
Galantamin	Allosterische Verstärkung der nAChR-Funktion; zusätzlich reversible AChE-Hemmung	Sehr moderate Verbesserung kognitiver Defizite bei AD; keine Kausaltherapie	AD	Muskarinerges Syndrom	1, 4, 5, 13
Memantin	Allosterischer NMDAR-Antagonist	Sehr moderate Verbesserung kognitiver Defizite bei AD; keine Kausaltherapie	AD	Sedation, Verwirrung, Unruhe, Halluzinationen, Krampfanfälle, Übelkeit, Obstipation, Erbrechen	1, 13

und nicht mehr wiederhergestellt werden kann. Die Überlegenheit eines der unten diskutierten Arzneistoffe gegenüber einem anderen ist nicht nachgewiesen und auch eine Kombinationstherapie hat keinen synergistischen Effekt.

Bei einer AD kommt es zu einer diffusen Gehirnschädigung, besonders stark ist jedoch die Funktion cholinergischer Neurone betroffen. Daher besteht ein Ansatz darin, deren Funktion analog zur Strategie im Falle von gestörter Funktion dopaminergischer Neurone bei M. Parkinson (► Kap. 8) zu unterstützen. Das kann man durch Hemmung des ACh-Abbaus und nAChR-Agonisten erreichen (► Kap. 5). Der prototypische AChE-Inhibitor für die AD-Therapie ist **Donepezil**. Da Donepezil AChE nicht nur im ZNS, sondern im gesamten Körper hemmt, muss man mit einem muskarinergen Syndrom rechnen (► Kap. 5). Diese UAW ist bei AD-Patienten problematisch und muss gegen die nur geringe Verbesserung kognitiver Funktionen abgewogen werden. Deshalb ist Donepezil bei AD vorsichtig und einschleichend zu dosieren. Überdosierung muss vermieden werden. Das ist am ehesten zu erreichen, indem

man die Tabletteneinnahme nicht der Patienteneigenverantwortung überlässt.

Als Alternative zu Donepezil kommt das Schneeglöckchenalkaloid **Galantamin** infrage. Es hemmt wie Donepezil AChE und moduliert allosterisch die nAChR-Funktion positiv, d. h. die ACh-Wirkung wird verstärkt (Analogie zu Benzodiazepinen und GABA_AR, ► Kap. 1, 5 und 25). Die UAW von Galantamin entsprechen im Wesentlichen denen von Donepezil.

Eine wesentliche Komponente bei neurodegenerativen Erkrankungen einschließlich AD ist die gestörte Calciumhomöostase, die zu verstärkter NMDAR-Aktivierung führt (► Abschn. 30.1). NMDAR gehören zu den Ligand-gesteuerten Ionenkanälen (► Kap. 1) und werden durch Glutamat aktiviert. Dadurch wird der Einstrom von Calcium in das Neuron erhöht. Der Name NMDAR leitet sich davon ab, dass ein synthetisches Glutamatderivat, das N-Methyl-D-Asparat (NMDA), diese Rezeptoren sehr potent und effektiv aktiviert. NMDA ist neurotoxisch. Dementsprechend müssten NMDAR-Antagonisten neuroprotektiv wirken. Dadurch sollte z. B. die Funktion der bei AD besonders beeinträchtigten

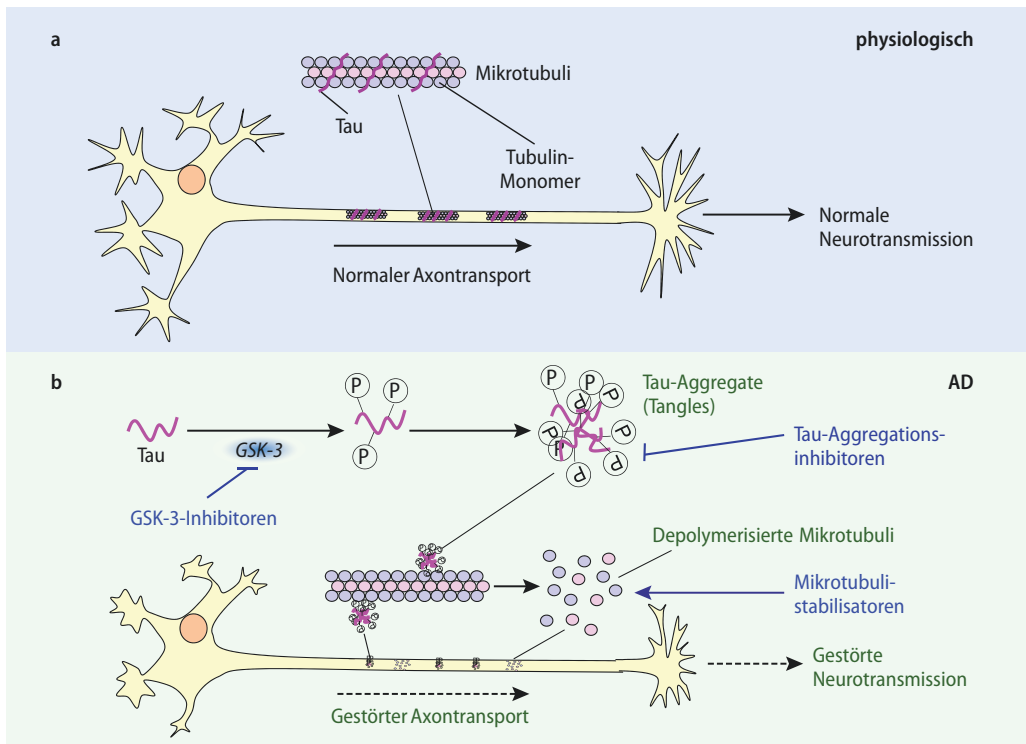
cholinergen Neurone verbessert werden. **Memantin** ist ein allosterischer NMDAR-Antagonist, d. h. es verringert die Empfindlichkeit des Rezeptors für Glutamat.

Trotz des konzeptionell überzeugenden Wirkmechanismus von Memantin sind die Ergebnisse in der Klinik nur moderat. Zwar lassen sich gewisse kognitive Verbesserungen bei AD-Patienten erzielen, aber der AD-Verlauf lässt sich nicht aufhalten. Ferner muss berücksichtigt werden, dass Memantin eine Reihe von UAW hat, die den Nutzen dieses Arzneistoffs relativieren (■ Tab. 30.1).

30.3 Pharmakologische Strategien zur Beeinflussung von Tau-Aggregaten

Tau ist ein fadenförmiges Protein, das die aus Tubulin-Monomeren zusammengesetzten Mi-

krotubuli umschlingt und stabilisiert. Intakte Mikrotubuli sind für eine normale Neuronenfunktion essentiell, insbesondere für den Transport von Vesikeln und Nährstoffen vom Zellkörper zur Synapse (■ Abb. 30.1a). Bei etlichen neurodegenerativen Erkrankungen kommt es aus bislang noch nicht verstandenen Gründen zu Tau-Hyperphosphorylierung. Die Proteinkinase GSK-3 spielt dabei eine Schlüsselrolle (■ Abb. 30.1b). Hyperphosphoryliertes Tau kann seine normale Funktion an Mikrotubuli nicht mehr erfüllen und aggregiert (Bildung von *tangles*). Durch den Wegfall funktionell intakten Tau-Proteins depolymerisieren Mikrotubuli und der Axontransport wird gestört. Dementsprechend sind pharmakologische Strategien zur Behandlung von AD und anderer mit Tau-Aggregation assoziierter neurodegenerativer Erkrankungen GSK-3-Hemmung, Hemmung der Tau-Aggregation und Mikrotubuli-Stabilisierung. Lithium (► Kap. 28) und



■ Abb. 30.1a,b Tau-Aggregate als pharmakologische Angriffspunkte zur Behandlung von AD. a normale

Funktion von Tau; b Tau-Aggregate bei AD und Angriffspunkte von Arzneistoffen

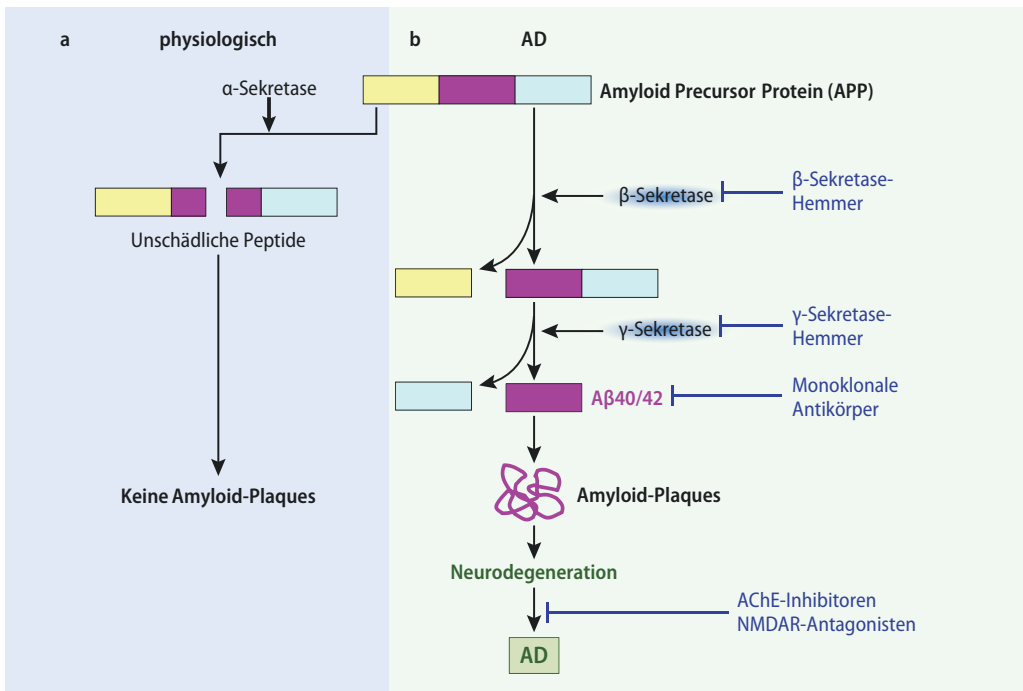
Valproinsäure (► Kap. 25 und 28) haben multiple Wirkmechanismen und hemmen u.a. GSK-3. Derzeit ist noch unklar, ob sich Lithium und Valproinsäure für die Therapie neurodegenerativer Erkrankungen nutzen lassen.

30.4 Pharmakologische Strategien zur Beeinflussung von Amyloid-Plaques

Da alle AD-Patienten Amyloid-Plaques im ZNS haben, werden Ansätze entwickelt, die Amyloidbildung zu verhindern bzw. abgelagertes Amyloid aus dem Körper zu entfernen. Amyloid besteht aus zwei Peptiden, A β 40 und A β 42. Diese Peptide aggregieren und unterhalten durch fortschreitende Aggregation den neurodegenerativen Prozess. Ausgangsprotein für die A β 40/42-Synthese ist das *amyloid-precursor-protein* (APP), ein integrales Membranprotein in Neuronen (■ Abb. 30.2). Unter phy-

siologischen Bedingungen wird APP über die α -Sekretase in zwei unschädliche Peptide abgebaut. Bei AD kommt es aus bislang unbekannten Gründen zum Umschalten auf einen alternativen Abbauweg: Zunächst entfernt die β -Sekretase den N-terminalen APP-Teil, nachfolgend die γ -Sekretase den C-terminalen APP-Teil. Übrig bleibt A β 40/42, das aggregiert. Demzufolge bestehen pharmakologische Ansätze darin, die β - oder γ -Sekretase zu hemmen. Diese Ansätze sind jedoch nicht unproblematisch, weil Sekretasen auch am Abbau anderer Proteine beteiligt sind und somit gravierende UAW auftreten können.

Daher fokussieren sich die gegenwärtigen Anstrengungen darauf, A β 40/42 durch monoklonale Antikörper zu neutralisieren. Diese gelangen aufgrund ihrer physikochemischen Eigenschaften (hohes Molekulargewicht, hohe Ladungsdichte) nicht *per diffusionem* über die BHS in Neurone (► Kap. 2), sondern über zelluläre Transportprozesse. Derzeit laufen erste kli-



■ Abb. 30.2a,b Amyloid-Plaques als pharmakologische Angriffspunkte zur Behandlung von AD. a physio-

logische Situation. b Situation bei AD und Angriffspunkte von Arzneistoffen

nische Studien mit monoklonalen Antikörpern gegen A β 40/42. Aus den bereits unter ► Abschn. 30.1 diskutierten Gründen sind klinische Studien an AD-Patienten nur schwer durchführbar. Ein Vorteil der Studien mit A β -Antikörpern besteht darin, dass sich die Reduktion von A β im Gehirn inzwischen durch hochauflösende bildgebende Verfahren nachweisen lässt. Eine wichtige Strategie zur klinischen Prüfung von A β -Antikörpern ist es, sie an Patienten mit hereditären AD-Formen einzusetzen und zwar lange bevor erste Symptome auftreten. Sollten klinische Studien mit A β -Antikörpern Erfolge zeigen, ist davon auszugehen, dass die Therapie wegen der derzeit hohen Entwicklungskosten für die Antikörper sehr teuer sein wird. Gesundheitssysteme von Ländern mit hoher AD-Prävalenz werden daher vor der Herausforderung stehen, ob sie eine lange und extrem teure Antikörpertherapie für eine große Anzahl von Patienten finanzieren können.

Fallbeispiel

Ein 92-jähriger Patient mit AD wird zur Verbesserung seiner Gedächtnisfunktion mit Donepezil behandelt. Die Therapie schlägt mäßig an. Nach ca. 6 Monaten entwickelt der Patient Schlafstörungen, die mit Amitriptylin behandelt werden. Nach der zusätzlichen Einnahme von Amitriptylin lässt jedoch die kognitive Funktion deutlich nach.

Übungsfragen (zum Fallbeispiel)

1. Wie kann die Aufhebung der Wirkung von Donepezil nach zusätzlicher Einnahme von Amitriptylin erklärt werden?
2. Welche Vorgehensweise bei dem Patienten schlagen Sie vor?

Lösungen ► Kap. 38



Ophthalmika

- 31.1 Pathophysiologie des Glaukoms – 358
- 31.2 Pharmakotherapie des Glaukoms – 360
- 31.3 Pathophysiologie der altersbedingten
Makuladegeneration – 363
- 31.4 Pharmakotherapie der altersbedingten
Makuladegeneration – 364

Durch den demographischen Wandel nimmt die Prävalenz degenerativer Augenerkrankungen, die Erblindung und damit Einschränkung der Selbstständigkeit zur Folge haben, stetig zu. Zu den wichtigsten Augenerkrankungen, die zur Erblindung führen, gehören das Glaukom und die AMD. Beim primären Offenwinkelglaukom ist der Kammerwasserabfluss in Relation zur Kammerwasserproduktion erniedrigt. Durch eine IOD-Senkung um 30–50 % kann das Fortschreiten der Erkrankung verhindert werden. Die effektivste Therapie ist die Erhöhung des uveoskleralen Kammerwasserabflusses mit PGA. Bei unzureichender Wirkung können weitere Arzneistoffgruppen eingesetzt werden, die den Kammerabfluss steigern oder die Kammerwasserproduktion hemmen. Bei einer AMD unterscheidet man die häufigere und schleichend verlaufende trockene Form von der weniger häufigeren aber gefährlicheren feuchten Form, bei der es über Freisetzung des Wachstumsfaktors VEGF zu Choroidea-Neovaskularisierung mit anschließenden Blutungen und Vernarbungen kommt. Durch regelmäßige intravitreale Injektion von VEGF-Inhibitoren lässt sich das Fortschreiten feuchter AMD aufhalten. Allerdings sind die derzeit hohen Therapiekosten problematisch. Für den Therapieerfolg bei Glaukom und AMD ist die Compliance entscheidend.

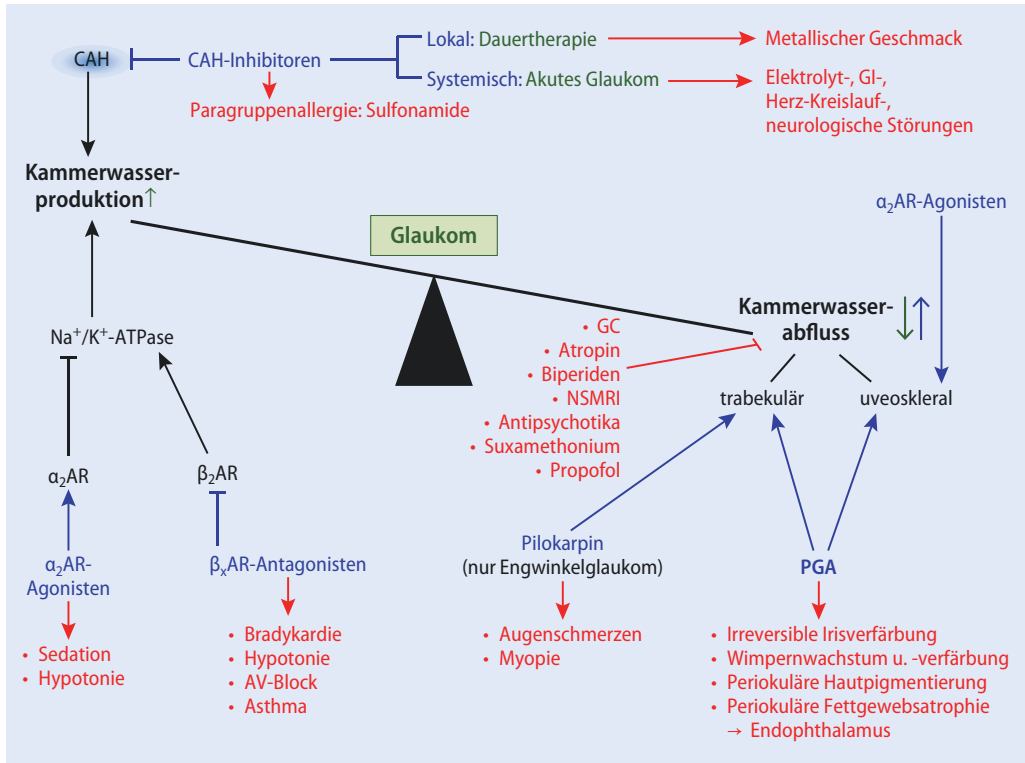
Merksätze

- PGA erhöhen den trabekulären und uveoskleralen Kammerwasserabfluss.
- PGA sind die wirksamsten Arzneistoffe zur IOD-Senkung.
- PGA können eine Irisverfärbung und Wimpernverlängerung hervorrufen.
- β_x AR-Antagonisten hemmen die Kammerwasserproduktion.
- CAH-Inhibitoren hemmen die Kammerwasserproduktion und können Geschmacksveränderungen und Allergien hervorrufen.
- α_2 AR-Agonisten hemmen die Kammerwasserproduktion und verstärken den uveoskleralen Kammerwasserabfluss.
- Bei unzureichender IOD-Senkung werden Arzneistoffgruppen kombiniert.
- M_x R-Agonisten werden nur bei Engwinkelglaukom eingesetzt.
- Beim akuten Glaukomanfall finden osmotische Diuretika Anwendung.
- Die Neoangiogenese bei einer feuchten AMD kann durch VEGF-Inhibitoren aufgehalten werden.
- Die Therapie mit VEGF-Inhibitoren kann zu einem Glaukom, Katarakt und einer Endophthalmitis führen.

31.1 Pathophysiologie des Glaukoms

Der demographische Wandel hat zur Folge, dass neurodegenerative Erkrankungen immer häufiger werden (► Kap. 8 und 30). Degenerative Erkrankungen, die das Auge betreffen, führen zu einer großen Einschränkung der Selbstständigkeit und Lebensqualität der Patienten, Unfällen und hohen Pflegekosten. Daher ist die Aufrechterhaltung einer guten Sehfunktion für alte Menschen sehr wichtig. Das Glaukom ist die weltweit häufigste Ursache für Erblindung und betrifft in Deutschland ca. eine Million Patienten. Es ist von einer ähnlich hohen Dunkelziffer auszugehen. Die Glaukomprävalenz nimmt mit zunehmendem Alter zu und liegt bei ca. 3,5 % in der Altersgruppe von 40–80 Jahren. Daher hat die Glaukombehandlung hohe Priorität. Beim Glaukom liegt eine Dysbalance zwischen Kammerwasserproduktion und -resorption vor. ■ Abb. 31.1 zeigt die Pathophysiologie des Glaukoms sowie sich daraus ableitende pharmakologische Eingriffsmöglichkeiten. Tabelle 31.1 fasst ausgewählte Arzneistoffe zur Glaukombehandlung zusammen.

Der Hauptrisikofaktor für die Glaukomentstehung ist ein erhöhter IOD, der auch den wichtigsten Angriffspunkt für pharmakologische Interventionen darstellt. Myopie, geringe Corneadicke, schlecht eingestellter BD bei Hypertonie (► Kap. 15), andere Augenerkrankungen, positive Familienanamnese sowie Diabetes (► Kap. 19) können ein Glaukom begünstigen.



■ Abb. 31.1 Pathophysiologie des Glaukoms: Pharmakologische Eingriffsmöglichkeiten

Der IOD ist abhängig von einer Balance zwischen Kammerwasserproduktion im Corpus ciliaris sowie trabekulärer Resorption über den Schlemmschen Kanal. Die Kammerflüssigkeit ist für die Aufrechterhaltung der Linsen- und Corneafunktion wichtig. Für die Kammerwasserfunktion sind zwei Enzyme bedeutsam: die CAH, die die Bicarbonatsekretion reguliert; und die Na⁺/K⁺-ATPase, die für die Natriumsekretion verantwortlich und unter stimulierender β₂AR- sowie inhibitorischer α₂AR-Kontrolle steht. Das Kammerwasser gelangt zwischen Linse und Hinterseite der Iris in die vordere Augenkammer und wird dort trabekulär resorbiert.

Beim seltenen Engwinkelglaukom sind der Schlemmsche Kanal verengt und der Kammerabfluss mechanisch behindert. Beim sehr häufigen primären Offenwinkelglaukom liegen keine offensichtlichen pathologischen Veränderungen vor, aber dennoch ist der Kammer-

wasserabfluss in Relation zur weitgehend normalen Kammerwasserproduktion zu niedrig. Als Folge dieser Dysbalance wird der IOD, der normalerweise zwischen 10–21 mmHg liegt, erhöht. Er kann mittels Tonometrie bestimmt werden. Eine langfristige IOD-Erhöhung führt zur Druckschädigung der Sehnervpapille, die schließlich exkaviert wird. Fundoskopisch ist diese Exkavation sowie die daraus entstehende Gefäßabknickung gut erkennbar. Initial haben die Patienten keine Beschwerden; es liegen auch keine Schmerzen vor. Mit der Zeit bilden sich immer größere, zunächst periphere Gesichtsfeldausfälle, die letztlich auch das zentrale Sehen erfassen und zu Blindheit führen. Sie können mittels Perimetrie erfasst werden. Entscheidend für die Diagnose Glaukom sind die Fundoskopie und Perimetrie. In vielen Fällen liegt ein Glaukom vor, obwohl der IOD noch im Normbereich liegt. Für die Therapie spielt er dennoch eine entscheidende Rolle, weil

durch eine effektive IOD-Senkung ein Fortschreiten der Erkrankung selbst beim Vorliegen normaler Ausgangswerte verzögert werden kann. Wichtige Ursache für Glaukomentstehung oder Glaukomverschlimmerung ist die lokale oder systemische Therapie mit GC (► Kap. 11), die den Kammerwasserabfluss hemmen.

M_xR -Antagonisten führen zu Pupillenerweiterung (Mydriasis) (► Kap. 5). Zur Fundoskopie oder bei chirurgischen Eingriffen am Auge wird die Pupille häufig mit M_xR -Antagonisten erweitert (**Tropicamid**, kurzwirksam; **Atropin**, langwirksam). Dies erfolgt durch lokale Applikation des Arzneistoffs in das Auge. Durch Mydriasis wird der Schlemmsche Kanal verengt und es kann zu einer raschen IOD-Erhöhung kommen.

► **Aufgrund der raschen IOD-Erhöhung dürfen M_xR -Antagonisten bei Glaukom-Patienten nur vorsichtig und unter enger IOD-Kontrolle angewendet werden.**

Darüber hinaus sind viele in unterschiedlichen Indikationsgebieten eingesetzte Arzneistoffe M_xR -Antagonisten. Dazu gehören das in der Therapie des M. Parkinson eingesetzte **Biperiden** (► Kap. 8), NSMRI (► Kap. 28) sowie verschiedene typische und atypische Antipsychotika (► Kap. 2 und 29). Auch systemisch zur Therapie des AV-Blocks eingesetztes **Atropin** kann den IOD erhöhen (► Kap. 5 und 17). Bei Patienten, die mit diesen Arzneistoffgruppen behandelt werden, muss daher regelmäßig der IOD bestimmt werden.

In Extremfällen kann der IOD bis zu 80 mmHg ansteigen. Patienten klagen dann über extreme Augen- und Kopfschmerzen, massive Sehstörungen sowie Übelkeit und Erbrechen.

► **Ein extremer und rascher IOD-Anstieg wird als akuter Glaukomanfall bezeichnet. Hier ist eine sofortige und rasch einsetzende IOD-Senkung erforderlich, um eine Erblindung des Auges zu verhindern. Hierzu gibt es mehrere pharmakologische Ansatzpunkte.**

31.2 Pharmakotherapie des Glaukoms

Das Fortschreiten eines Glaukoms kann verhindert werden, wenn der IOD um 30–50 % gesenkt wird. Wichtigster pharmakologischer Ansatzpunkt zur Therapie des Offenwinkelglaukoms ist die Steigerung des Kammerwasserabflusses. PGA aktivieren den FPR, der eine Erhöhung des Abflusses über das trabekuläre Netzwerk und uveosklerale System vermittelt. Über diesen Mechanismus lässt sich eine bis zu 40 %ige Senkung des IOD erzielen. Durch die verbesserte Abflussdynamik kann das Auge sehr viel besser IOD-Spitzen puffern, z. B. als Folge von BD-Schwankungen (► Kap. 15). Zugleich bleibt die für die Augenfunktion bedeutsame Kammerwasserproduktion unbeeinflusst. Da PGA in der Regel gut verträglich sind und nur einmal täglich (abends) angewendet werden müssen, stellt diese Arzneistoffklasse (Prototyp Latanoprost) die erste Wahl für die meisten Patienten dar. Die Versagerquote der PGA beträgt <20 %. Es gibt PGA-Darreichungsformen mit Konservierungsstoffen und Einmal-Augentropfen ohne diese. PGA haben kaum systemische, sondern vor allem sich im Auge manifestierende UAW (■ Abb. 31.1 und ■ Tab. 31.1). Zur Erhöhung der Compliance muss der Patient über UAW aufgeklärt werden.

Falls mit PGA keine ausreichende IOD-Senkung erreicht werden kann, kommen andere Arzneistoffgruppen zum Einsatz, z. B. β_xAR -Antagonisten (Prototyp **Timolol**). Diese können entweder separat oder in fixen Kombinationen mit PGA angewendet werden, wobei das Ziel ist, die Therapie für den Patienten so unkompliziert wie möglich zu gestalten. β_xAR -Antagonisten entfalten ihre Wirkung beim Glaukom über den β_2AR , wodurch die Na^+/K^+ -ATPase und damit die Kammerwasserproduktion gehemmt wird. Bei systemischer Resorption von β_xAR -Antagonisten kann es zu Bradykardie, Hypotonie, AV-Block und Asthma kommen (► Kap. 14–17). Zur Vermeidung dieser UAW sollten β_xAR -Antagonisten so niedrig wie möglich dosiert werden. Außerdem sollte nach lokaler Gabe der untere Tränen-

Tab. 31.1 Übersicht über ausgewählte Arzneistoffe zur Behandlung des Glaukoms und der feuchten Makuladegeneration					
Arzneistoff	Wirkmechanismus	Wichtige Wirkungen	Wichtige Indikationen	Wichtige UAW	Weitere Zusammenhänge in Kapitel
Glaukom					
Brimonidin	α_2 AR-Agonist	Hemmung der Kammerwasserproduktion und verstärkter uveoskleraler Kammerwasserabfluss; IOD-Senkung um ca. 25 %	Offenwinkelglaukom (topisch)	Sedation, Hypotonie	5
Brinzolamid	CAH-Inhibitor	Hemmung der Kammerwasserproduktion; IOD-Senkung um 20–25 %	Offenwinkelglaukom (topisch); beim akuten Glaukomanfall wird Acetazolamid systemisch eingesetzt	Lokal: metallischer Geschmack, Allergisierung (Paragruppenallergie), bei systemischer Gabe von Acetazolamid multiple Organstörungen	3
Latanoprost	PGA, FPR-Antagonist	Verstärkter trabekulärer und uveoskleraler Kammerwasserabfluss; IOD-Senkung um bis zu 40 %	Offenwinkelglaukom (topisch); Arzneistoff der 1. Wahl	Lokal: irreversible Irisverfärbung, Wimpernwachstum und -Verfärbung, periokuläre Hautpigmentierung und Fettgewebsatrophie	
Pilocarpin	M_3 R-Agonist	Durch Miosis Öffnung des Schlemm-Kanals und Förderung des trabekulären Kammerwasserabflusses	Engwinkelglaukom (topisch)	Myopie, Augenschmerzen	5
Timolol	β_1 AR-Antagonist; für Glaukom ist β_2 AR-Antagonismus relevant	Hemmung der Kammerwasserproduktion; Senkung des IOD um 20–25 %	Offenwinkelglaukom (topisch)	Bradykardie, Hypotonie, AV-Block, Asthma	1, 5, 15–17

Tab. 31.1 (Fortsetzung)					
Arzneistoff	Wirkmechanismus	Wichtige Wirkungen	Wichtige Indikationen	Wichtige UAW	Weitere Zusammenhänge in Kapitel
Feuchte Makuladegeneration					
Aflibercept	Extrazelluläre VEGFR-Domäne, die VEGF bindet	Verhinderung der Neovaskularisation der Choroidea bei feuchter Makuladegeneration	Feuchte Makuladegeneration (intravitreale Injektion)	Glaukom, Katarakt, Endophthalmitis	32, 33
Ranibizumab	Antikörperfragment, das VEGF bindet	Verhinderung der Neovaskularisation der Choroidea bei feuchter Makuladegeneration	Feuchte Makuladegeneration (intravitreale Injektion)	Glaukom, Katarakt, Endophthalmitis	32, 33
Bei allen genannten Arzneistoffen kommt es bei schlechter Compliance zu einem Voranschreiten der Erkrankung					

kanal für ein paar Sekunden komprimiert werden, um den Abfluss des Arzneistoffs zu verhindern. Mit β_x AR-Antagonisten kann der IOD um ca. 20–25 % gesenkt werden.

Eine Alternative zu β_x AR-Antagonisten sind CAH-Inhibitoren. Sie hemmen ebenfalls die Kammerwasserproduktion. Prototyp dieser Arzneistoffklasse ist **Brinzolamid**, das den IOD um 20–25 % senkt. Bei lokaler Applikation ist die wichtigste UAW metallischer Geschmack. Außerdem muss beachtet werden, dass CAH-Inhibitoren eine Paragruppenallergie auslösen können. Hier gibt es Kreuzallergien mit Sulfo-
namiden (► Kap. 3 und 33).

α_2 AR-Agonisten (Prototyp **Brimonidin**), deren wesentliche UAW bei systemischer Resorption Sedation und Hypotonie ist (► Kap. 15), senken den IOD um bis zu 25 % über einen dualen Mechanismus. Sie hemmen die Na^+/K^+ -ATPase (funktioneller Antagonismus zum β_2 AR) und erhöhen den uveoskleralen Kammerwasserabfluss. Es gibt Kombinationspräparate von β_x AR-Antagonisten + CAH-Inhibitoren oder α_2 AR-Agonisten, die bei nicht ausreichender IOD-Senkung durch PGA eingesetzt werden.

Pilokarpin ist ein M_x R-Agonist und klassischer Arzneistoff zur Behandlung des Glaukoms (► Kap. 5), verursacht jedoch häufig Augenschmerzen und Myopie, sodass es nur noch beim Engwinkelglaukom eingesetzt wird.

➤ **Die Verwendung von AChE-Inhibitoren (► Kap. 5) bei einem Glaukom ist obsolet, weil es besser wirksame und verträgliche Arzneistoffklassen gibt.**

Der akute Glaukomanfall ist ein ophthalmologischer Notfall, der sofort behandelt werden muss. Mit i.v. applizierten osmotischen Diuretika wird der IOD rasch gesenkt. Das geschieht durch Wasserextraktion aus dem Bulbus. Außerdem können systemisch CAH-Inhibitoren appliziert werden, deren Anwendung jedoch durch zahlreiche UAW belastet ist (▣ Abb. 31.1). Ferner werden beim akuten Glaukomanfall die oben besprochenen lokal wirksamen Arzneistoffgruppen eingesetzt. Bei Nichtansprechen auf Pharmakothera-

pie müssen chirurgische Maßnahmen ergriffen werden.

31.3 Pathophysiologie der altersbedingten Makuladegeneration

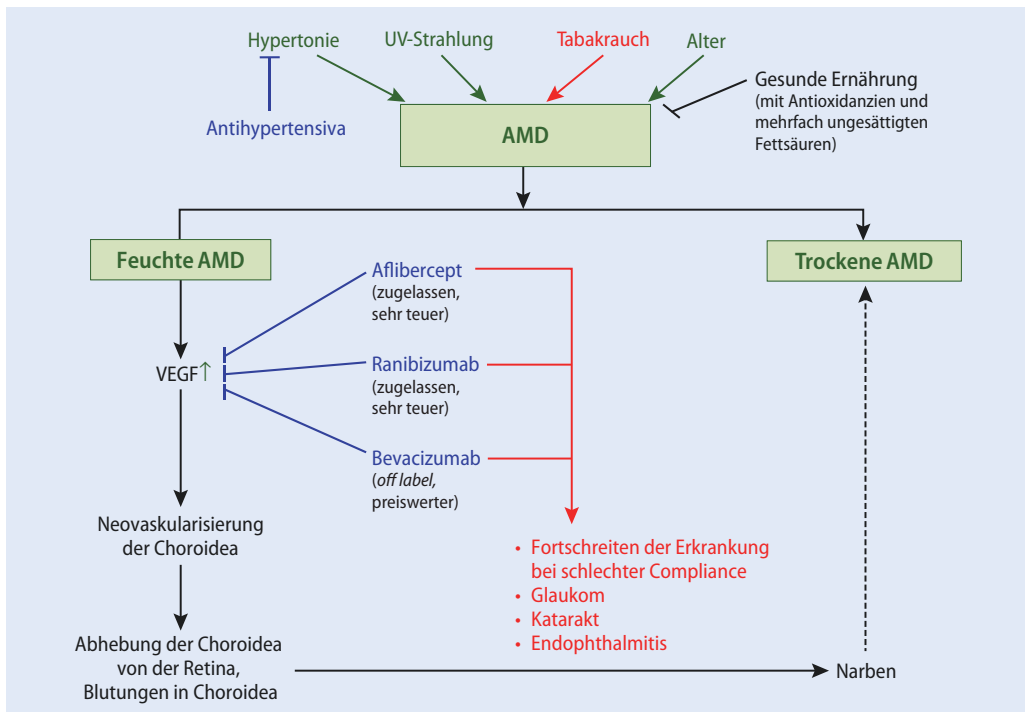
AMD ist die Hauptursache für eine Erblindung bei über Fünfzigjährigen in Industrieländern. Ca. 4,5 Millionen Menschen in Deutschland leiden an AMD, Tendenz steigend. Dem entsprechend gehören zwei Arzneistoffe zu Behandlung der feuchten AMD inzwischen zu den 10 umsatzstärksten Arzneistoffen in Deutschland. ■ Abb. 31.2 zeigt die AMD-Pathophysiologie sowie die daraus resultierenden pharmakologischen Eingriffsmöglichkeiten. ■ Tab. 31.1 fasst Eigenschaften ausgewählter Arzneistoffe zur AMD-Behandlung zusammen. Wichtigster vermeidbarer Risikofaktor für eine AMD ist Tabakrauchen. Neben dem

Alter spielen exzessive UV-Exposition sowie unzureichend behandelte Hypertonie (► Kap. 15) eine Rolle in der AMD-Pathogenese.

► Eine gute Hypertoniebehandlung ist auch eine AMD-Prophylaxe.

Eine gesunde, ausgewogene Ernährung mit viel Obst, Gemüse und Fisch beugt AMD ebenfalls vor. Es gibt zwei AMD-Formen: Die trockene (atrophe) Form der AMD stellt mit ca. 80 % der Erkrankungsfälle die häufigere Form dar, trägt aber nur zu 5–10 % der Erblindungen bei. Der Verlauf ist meist langsam und schleichend. Es kommt zu Lipofuszinablagerungen in der Chorioidea. Derzeit gibt es keine spezifische Pharmakotherapie der trockenen AMD.

Die feuchte (exsudative) Form der AMD macht ca. 20 % der Erkrankungsfälle aus, ist aber für 90–95 % aller Erblindungen verantwortlich. Bei dieser Form wird VEGF freigesetzt, was zu choroidaler Neovaskularisierung führt. Die neugebildeten Gefäße sind jedoch



■ Abb. 31.2 Pathophysiologie der AMD: Pharmakologische Eingriffsmöglichkeiten

fragil, sodass es zu Blutungen und in der Folge zur Retinaabhebung von der Choroidea kommt. Im Finalstadium bilden sich Narben und die Erkrankung kann in trockene AMD übergehen. Frühsymptom feuchter AMD ist verzerrtes Sehen, das der Patient sehr leicht selber feststellen kann, indem er auf Gitterstrukturen schaut. Die Blutungen verursachen raschen Sehkraftverlust. Das zentrale Sehen ist besonders betroffen; die Lesefähigkeit nimmt ab, ebenso das Kontrastempfinden. Zugleich wird man blendungsempfindlicher und passt sich schlechter an wechselnde Lichtverhältnisse an. Neben dem Amsler-Gitter-Test spielen Fundoskopie und Perimetrie wichtige Rollen in der AMD-Diagnostik.

31.4 Pharmakotherapie der altersbedingten Makuladegeneration

Bevor man wusste, dass die durch VEGF ausgelöste Neovaskularisierung eine zentrale Rolle in der Pathophysiologie der feuchten AMD spielt, beschränkte sich die Therapie auf Gefäßverödung. In Folge der Entwicklung von VEGF-Inhibitoren kann man heute die feuchte AMD pathophysiologisch begründet behandeln. Zur Hemmung der VEGF-gesteuerten Neovaskularisierung stehen drei Arzneistoffe zur Verfügung (■ Abb. 31.2, ■ Tab. 31.1).

Ranibizumab ist ein Antikörperfragment ohne Fc-Anteil, das VEGF bindet und damit dessen Interaktion mit VEGFR verhindert. Dadurch wird eine Neovaskularisierung gehemmt. Ranibizumab wird unter Lokalanästhesie (► Kap. 26) mit einer extrem feinen Nadel intravitreal injiziert. Das wird von den meisten Patienten gut vertragen, allerdings muss die Injektion unter einwandfreien hygienischen Bedingungen erfolgen, um die sehr gefährliche und sehkräftgefährdende Endophthalmitis zu vermeiden. Weitere UAW von Ranibizumab (und anderen VEGF-Inhibitoren) sind Glaukom- und Kataraktbildung.

Die Entwicklung von Ranibizumab erfolgte unter der Vorstellung, dass ein Antikörperfrag-

ment leichter im Glaskörper diffundieren und VEGF neutralisieren kann als ein vollständiger Antikörper. Ein solcher ist **Bevacizumab**, das in der Therapie zahlreicher Karzinome eine bedeutende Rolle spielt (► Kap. 32). Ranibizumab und Bevacizumab haben eine vergleichbare Wirkung bei der feuchten AMD. Jedoch ist nur Ranibizumab für die Therapie der AMD zugelassen. Es wird kontrovers darüber diskutiert, ob das gerechtfertigt ist, denn die Therapiekosten mit Ranibizumab sind ca. derzeit 20-fach höher als mit Bevacizumab. Wegen des extrem großen Preisunterschiedes und der vergleichbaren Wirksamkeit wird Bevacizumab jedoch *off-label* bei AMD-Patienten angewendet. Das Risiko der *off-label*-Anwendung besteht darin, dass der behandelnde Arzt für etwaige UAW haftet. Dieses Beispiel zeigt, wie problematisch und nicht nachvollziehbar die Preisgestaltung pharmazeutischer Unternehmen für Arzneistoffe sein kann. Eine hinsichtlich Wirksamkeit dem Ranibizumab vergleichbare Alternative ist **Aflibercept**, das die Ligand-bindende Domäne des VEGFR repräsentiert und ebenfalls VEGF neutralisiert. Allerdings ist Aflibercept noch teurer als Ranibizumab. In Anbetracht der momentan hohen Therapiekosten bei einer Therapie mit Ranibizumab und Aflibercept sollte Bevacizumab unbedingt zur Therapie der feuchten AMD zugelassen werden, um allen Patienten eine effektive Behandlung zu ermöglichen, ohne langfristig die finanzielle Leistungsfähigkeit des Gesundheitssystems zu gefährden.

Bei regelmäßiger Therapie (intravitreale Injektionen im Abstand von 1–3 Monaten) können VEGF-Inhibitoren das AMD-Fortschreiten verhindern und vor allem im Frühstadium auch die Sehfunktion verbessern. Allerdings ist dafür eine hohe Compliance erforderlich. In der Praxis ist das ein Problem. Demzufolge sind die Therapieerfolge mit VEGF-Inhibitoren unter Alltagsbedingungen nicht so groß wie unter den Bedingungen einer klinischen Studie. Um das Compliance-Problem zu umgehen, wird derzeit an gentherapeutischen Therapien gearbeitet. Ziel ist es, genetisch modifizierte Adenoviren in die Choroidea einzubringen, die

dort kontinuierlich VEGF-Inhibitoren produzieren. Allerdings steckt dieser Therapieansatz derzeit noch in den Kinderschuhen.

Fallbeispiel

Ein 56-jähriger Mann kommt in Ihre Augenarztpraxis und klagt darüber, dass er zunehmend am Rand des Sehfeldes schwarze Schatten sieht. Diese Schatten seien im Laufe des letzten Jahres größer geworden. Schmerzen habe er nicht und ansonsten sei er völlig gesund. Bei der Inspektion der Augen sehen Sie keine Auffälligkeiten. Bei der Tonometrie stellen Sie für das linke Auge einen IOD von 20 mm Hg fest, für das rechte Auge von 12 mm Hg. Bei der Fundoskopie des linken Auges sehen Sie eine Exkavation der Papille sowie eine Abknickung von Gefäßen. Der Kammerwinkel des linken Auges ist unauffällig. In der Perimetrie des linken Auges werden sichelförmige periphere Gesichtsfeldausfälle festgestellt. Das rechte Auge ist unauffällig.

Übungsfragen (zum Fallbeispiel)

1. Welche Diagnose stellen Sie und wie gehen Sie zunächst therapeutisch vor?
2. Welche weitergehenden therapeutischen Möglichkeiten haben Sie, falls die Therapie nicht anspricht?

Lösungen ► Kap. 38



Arzneistoffe zur Behandlung von malignen Tumorerkrankungen

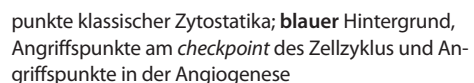
- 32.1 Pathophysiologie maligner Tumoren und
pharmakologische Eingriffsmöglichkeiten – 369
- 32.2 Prinzipien der Tumorthherapie – 370
- 32.3 Klassische Zytostatika – 378
- 32.4 Targeted therapeutics – 381

Bei malignen Tumorerkrankungen kommt es zu einem Ungleichgewicht zwischen Proliferation und Apoptose/Zelldifferenzierung zugunsten der Proliferation. Am *checkpoint* zwischen der G1-Phase und der S-Phase des Zellzyklus konvergieren viele Signalwege, die bei Tumoren die Proliferation stimulieren. Pharmakologische Ansätze zur Tumorthherapie beruhen auf Zellzyklushemmung durch klassische Zytostatika sowie der Apoptoseförderung, Stimulation von Immunvorgängen, Angiogenesehemmung und Hemmung proliferationsfördernder Signalwege durch *targeted therapeutics*. Klassische Zytostatika haben gemeinsame UAW (z.B. Übelkeit und Erbrechen, Fatigue-Syndrom, Knochenmarksuppression, Hemmung des Wachstums von Epithelzellen, Teratogenität, Karzinogenität) und arzneistoffspezifische UAW. Auch *targeted therapeutics* haben gravierende UAW, die arzneistoffspezifisch sind. Zur Vermeidung von einer Resistenzentwicklung sowie für verbesserte Wirksamkeit und verringerte Toxizität werden Zytostatika und *targeted therapeutics* häufig kombiniert. Eine große Bedeutung in der Tumorthherapie hat die palliative Behandlung von Schmerzen, Erbrechen sowie Störungen der Hämatopoese. Ein wesentliches gesundheitspolitisches Problem in der Tumorthherapie sind die derzeit rasant ansteigenden Kosten für *targeted therapeutics*.

Merksätze

- Cyclophosphamid ist ein zellzyklusblockierendes DNA-Alkylans, das starkes Erbrechen induziert.
- Cisplatin vernetzt die DNA und induziert Erbrechen, Oto-, Nephro- und Neurotoxizität.
- Doxorubicin interkaliert in die DNA und ist kardiotoxisch.
- MTX hemmt die Folsäuresynthese und ist myelo- und hepatotoxisch.
- 5-FU ist ein Pyrimidinantagonist; 6-MP ein Purinantagonist.
- XO-Inhibitoren potenzieren die Myelotoxizität von 6-MP.
- Vinblastin hemmt Mikrotubulifunktionen und ist neurotoxisch.
- Paclitaxel stabilisiert Mikrotubuli, ist neurotoxisch und kann allergische Reaktionen auslösen.
- Etoposid hemmt TOPO-II und kann Leukämien auslösen.
- Tamoxifen ist ein SERM und wird bei ER-positivem Mammakarzinom eingesetzt.
- Anastrozol hemmt die Estrogensynthese und wird bei ER-positivem Mammakarzinom eingesetzt.
- Flutamid ist ein Androgenrezeptorantagonist und wird beim Prostatakarzinom eingesetzt.
- Olaparib wirkt über eine PARP-1-Hemmung apoptotisch.
- Carfilzomib wirkt über eine Proteasomhemmung apoptotisch.
- Panobinostat wirkt über eine HDAC-Hemmung apoptotisch.
- IL-2, Rituximab und Pembrolizumab wirken über eine Immunmodulation apoptotisch.
- Lenalidomid wirkt immunmodulatorisch und antiangiogenetisch beim multiplen Myelom.
- ATRA und ATO induzieren bei einer akuten Promyelozytenleukämie Differenzierung und Apoptose.
- Bevacizumab und Ramucirumab wirken über eine VEGFR-Blockade antiangiogenetisch.
- Trastuzumab wirkt beim HER2-positivem Mammakarzinom und ist kardiotoxisch.
- Imatinib hemmt die TK BCR-ABL bei chronisch-myeloischer Leukämie.
- Sunitinib hemmt multiple TK und besitzt ein breites Toxizitätsspektrum.
- Erlotinib hemmt den EGFR; der Therapieerfolg korreliert mit der Stärke eines Exanthems.
- Palbociclib wirkt über eine CDK-Hemmung antiproliferativ.
- Vemurafenib hemmt selektiv eine mutierte Form der PK Raf in Melanomen.

In Neoplasien ist das Gleichgewicht zwischen Zellproliferation und Apoptose zugunsten der Proliferation verschoben und das Immunsystem ist nicht ausreichend effektiv, um die Tumorzellen zu bekämpfen. Die Tumorzellproliferation ist von einer ausreichenden O₂- und Nährstoffversorgung abhängig, die über eine Neoangiogenese gesichert wird. Die Verschiebung des Gleichgewichts zwischen Proliferation und Apoptose erfolgt durch Mutationen und einer veränderten Expression von protektiven Tumorsuppressorgenen und pathogenen Onkogenen. Mutationen können hereditärer Natur oder erworben sein. Tabakrauchen und exzessiver Alkoholkonsum, unge-



sunde Ernährung, Viren, ionisierende Strahlung (z. B. Röntgen- und UV-Strahlung) sowie eine Vielzahl von Chemikalien (z. B. Asbest, Benzol, polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe), aber auch etliche in der Tumorthherapie eingesetzte Arzneistoffe (■ Tab. 32.1 und ■ Tab. 32.2) können Neoplasien auslösen.

Der klassische Ansatz der Tumorthherapie nutzt die Tatsache, dass die meisten Tumoren eine hohe Proliferationsrate besitzen. Klassische Zytostatika hemmen das Tumorzellwachstum durch einen Angriff im Zellzyklus. Verschiedene Arzneistoffgruppen (Alkylanzien, Anthrazykline und Platinverbindungen) wirken in allen Zellzyklusphasen. Antimetabolite und TOPO-Inhibitoren greifen selektiv in der S-Phase ein, Mikrotubuli-Inhibitoren in der M-Phase. Diese Arzneistoffgruppen differenzieren nicht zwischen Tumorzellen und physiologisch rasch wachsenden Zellen (z. B. Haut, Schleimhäute, Hämatopoese), woraus sich zahlreiche UAW ergeben (► Abschn. 32.3). ■ Tab. 32.1 fasst ausgewählte klassische Zytostatika zusammen. Eine Zytostatikatherapie erfolgt häufig in Zyklen (wenige Tage Therapie, mehrere Tage Pause), um die Regenerationszeit für gesunde Körperzellen zu erhöhen.

Wegen der fehlenden Spezifität klassischer Zytostatika für Tumorzellen und UAW werden vermehrt zielgerichtete antineoplastische Arzneistoffe (*targeted therapeutics*) entwickelt, die spezifische Veränderungen in den Tumorzellen adressieren, die Angiogenese hemmen oder das Immunsystem stärken (► Abschn. 32.4). Viele der biochemischen Veränderungen in Tumorzellen betreffen Signaltransduktionswege, die am *checkpoint* zwischen der G1-Phase und der S-Phase zusammentreffen. Dort entscheidet sich, ob eine Zelle in die S-Phase und damit Zellteilung oder in Differenzierung mit nachfolgender Apoptose übergeht (■ Abb. 32.1). Zwar haben *targeted therapeutics* nicht die UAW der klassischen Zytostatika, jedoch hat jeder dieser Arzneistoffe ebenfalls gravierende spezifische UAW. ■ Tab. 32.2 fasst eine Auswahl von *targeted therapeutics* zusammen. Sie stellen derzeit eines der aktivsten Gebiete der Arzneistoffentwicklung und -zulassung dar.

Die Resistenzbildung ist ein großes Problem in der Tumorthherapie. Durch eine verstärkte MRP-Expression in Tumorzellen können niedermolekulare antineoplastische Arzneistoffe aus Tumorzellen heraustransportiert und damit wirkungslos werden. Tumorzellen mit einer erhöhten MRP-Expression haben Selektionsvorteile und vermehren sich daher rasch. Leider ist es derzeit nicht möglich, MRP potent und selektiv zu hemmen und damit die Wirksamkeit antineoplastischer Arzneistoffe zu verstärken. Auch eine verminderte zelluläre Aufnahme oder verstärkte metabolische Inaktivierung können zur Resistenzentwicklung beitragen, ebenso eine geringere Expression von Rezeptoren, auf die Arzneistoffe einwirken. Ein weiterer wichtiger Resistenzmechanismus besteht darin, dass Zielproteine mutieren und damit den Arzneistoff nicht mehr binden. Dadurch erhalten Tumorzellen mit Mutationen Selektionsvorteile. Es gibt inzwischen PK-Inhibitoren, die gezielt mutierte PK hemmen. Letztlich wird aber unter dem Selektionsdruck des Arzneistoffs immer ein Katz-und-Maus-Spiel zwischen Mutationen und wirksamen Arzneistoffen stattfinden. Um eine Resistenzentwicklung zu verzögern, werden in der modernen Tumorthherapie häufig verschiedene Therapieprinzipien kombiniert.

32.2 Prinzipien der Tumorthherapie

➤ **Je eher ein maligner Tumor therapiert wird, desto besser sind die Erfolgsaussichten.**

Entscheidend für eine erfolgreiche Therapie ist eine eindeutige zytologische und molekulare Klassifikation (Expression spezifischer Rezeptoren und/oder Mutationen in Onkogenen oder PK) des Tumors sowie die Feststellung des Stadiums (TNM-Nomenklatur). Eine optimale Behandlungsstrategie lässt sich nur aus der Kenntnis dieser Merkmale entwickeln. Für die meisten Neoplasien gibt es spezifische Therapieschemata, die sich jedoch so durch die

Tab. 32.1 Übersicht über ausgewählte klassische Zytostatika					
Arzneistoff	Wirkmechanismus	Wichtige Wirkungen	Wichtige Indikationen	Wichtige UAW	Weitere Zusammenhänge in ► Kap.
Cisplatin	Vernetzung von DNA-Strängen (bevorzugt N7 von Guanin und Adenin)	Zellzyklusblockade, Apoptose, Genotoxizität	Seminom, Ovarialkarzinom, Mammakarzinom, Blasenkarzinom, Tumoren des Kopfes und Halses, Ösophaguskarzinom	Sehr starkes Erbrechen, Nephrotoxizität, Ototoxizität, periphere Neuropathie	6, 12
Cyclophosphamid	Alkylierung von Guanin mit nachfolgender DNA-Vernetzung	Zellzyklusblockade, Apoptose, Genotoxizität, therapeutisch nutzbare Immunsuppression bei Autoimmunopathien	Sehr preiswertes Zytostatikum für viele Indikationen (Lymphom, multiples Myelom, Leukämien, Ovarialkarzinom, Mammakarzinom, kleinzelliges Lungenkarzinom, Neuroblastom); <i>low dose</i> bei Autoimmunerkrankungen	Sehr starkes Erbrechen, urtoxische Wirkung des Metaboliten Acrolein (Antidot: MESNA)	4, 11, 12
Doxorubicin (Adriamycin)	Interkalation in DNA und RNA, Hemmung der TOPO-II, Steigerung der ROS-Bildung	Zellzyklusblockade, Apoptose, Genotoxizität	Mammakarzinom, Kaposi-Sarkom, Lymphome, akute lymphatische Leukämie	Kardiotoxizität. Soforttyp: reversible Arrhythmien; Spättyp: dosisabhängige irreversible Kardiomyopathie	16, 17
Etoposid	Hemmung der TOPO-II und damit der Entspiralisierung der DNA, Hemmung der Religation von DNA	Zellzyklusblockade, Apoptose, Genotoxizität	Relativ preiswertes Zytostatikum für verschiedene Tumore (Kaposi-Sarkom, Ewing-Sarkom, Lungenkarzinom, Glioblastoma multiforme, Seminom, Lymphom, Leukämie)	Allergische Reaktionen, <i>mixed-lineage-leukemia</i> nach 1–3 Jahren	3
5-FU	Pyrimidinantagonist; Hemmung der Thymidilatsynthase; Einbau als falsche Base in DNA und RNA mit Störung der Basenpaarung und Kettenabbruch	Zellzyklusblockade, Apoptose, Genotoxizität	Sehr preiswertes Zytostatikum für viele Indikationen (Kolonkarzinom, Ösophaguskarzinom, Magenkarzinom, Pankreaskarzinom, Mammakarzinom, Cervixkarzinom, Basalliom)	Erbrechen, Diarrhoe, Myelotoxizität, akutes cerebelläres Syndrom, Fuß-Hand-Syndrom (palmoplantare Erythrodyssästhesie, > 10 %!)	6, 13

Tab. 32.1 (Fortsetzung)					
Arzneistoff	Wirkmechanismus	Wichtige Wirkungen	Wichtige Indikationen	Wichtige UAW	Weitere Zusammenhänge in ► Kap.
Irinotecan	Hemmung der TOPO-I	Zellzyklusblockade, Apoptose, Genotoxizität	Vor allem Kolonkarzinom	Muskarinerges Syndrom, Diarrhoe	4, 5
6-MP	Purinantagonist, Einbau als falsche Base in DNA und RNA mit Störung der Basenpaarung und Kettenabbruch	Zellzyklusblockade, Apoptose, Genotoxizität, therapeutisch nutzbare Immunsuppression bei Autoimmunopathien	Relativ preiswertes Zytostatikum für einige Indikationen (akute lymphatische Leukämie, chronische myeloische Leukämie); <i>low dose</i> auch Autoimmunerkkrankungen (Colitis ulcerosa, M. Crohn)	Myelotoxizität und Hepatotoxizität; 6-MP-Abbau erfolgt über XO; Dosisreduktion bei Komedikation mit Allopurinol	11, 12, 23
MTX	Hemmung der Dihydrofolatreduktase und nachfolgend Hemmung der Synthese von Thymidin, Purinbasen, Methionin und Serin	Zellzyklusblockade, Apoptose, Genotoxizität, therapeutisch nutzbare Immunsuppression bei Autoimmunopathien	Sehr preiswertes Zytostatikum für viele Indikationen (Mammakarzinom, Tumoren des Kopfes und Halses, Leukämien, Lymphome, Osteosarkome, Blasenkarzinom), <i>low dose</i> bei Autoimmunerkkrankungen	Myelotoxizität, Hepatotoxizität, Mucositis (Folinsäuregabe nach MTX zur UAW-Verminderung, insbesondere Myelotoxizität)	4, 11
Paclitaxel	Stabilisierung von Mikrotubuli; damit Hemmung der Bildung eines funktionsfähigen Spindelapparates und Arretierung des Zellzyklus in der Metaphase der Mitose	Zellzyklusblockade, Apoptose, Genotoxizität, antiproliferative Wirkung auf Intima zur Verhinderung der Restenose von Koronarstenosen (Beschichtung)	Mittelpreiswertes Zytostatikum für verschiedene Tumore (Ovarialkarzinom, Mammakarzinom, Lungenkarzinom, Blasenkarzinom, Ösophaguskarzinom)	Überempfindlichkeitsreaktionen bei Infusion mit Cremophor EL (Prämedikation mit H ₁ -R- und H ₂ -R-Antagonisten und GC), Polyneuropathie	3, 16
Vinblastin	Hemmung der Polymerisation von Mikrotubuli; Hemmung der Bildung des Spindelapparates und Arretierung des Zellzyklus in der Metaphase der Mitose	Zellzyklusblockade, Apoptose, Genotoxizität	Mittelpreiswertes Zytostatikum für verschiedene Tumore (Hodgkin-Lymphom, Seminom, Melanom, Lungenkarzinom, Blasenkarzinom, Gehirntumore)	Neurotoxizität (Polyneuropathie), Myelotoxizität	23
In der Tabelle sind nur einige der besonders prominenten UAW der verschiedenen Zytostatika genannt. Allen klassischen Zytostatika ist ein Spektrum von UAW gemeinsam, die mehr oder weniger stark ausgeprägt sein können (► Abschn. 32.2).					

Tab. 32.2 Übersicht über ausgewählte <i>targeted therapeutics</i>					
Arzneistoff	Wirkmechanismus	Wichtige Wirkungen	Wichtige Indikationen	Wichtige UAW	Weitere Zusammenhänge in ► Kap.
Anastrozol	Hemmung der Aromatase (verringerte Umwandlung von Testosteron in Östrogen in Nebenniere und Fett)	Hemmung der Proliferation von Mammakarzinomzellen	Fortgeschrittenes postmenopausales Mammakarzinom	Osteoporose, Hitzewallungen, Kopfschmerzen, Müdigkeit, Exantheme, Arthralgien, Schlaflosigkeit	24
ATO	Multimerisierung und damit Inaktivierung des PML-RAR α -Fusionsproteins	Derepression von Genen, die vor allem die Apoptose (weniger die Differenzierung) von myelozyten steuern	Akute Promyelozytenleukämie; Kombination von ATRA + ATO sehr erfolgreich (90 % Remissionen)	Karzinogenität durch Hemmung von Genreparaturmechanismen und Störung des Energiestoffwechsels	
ATRA	Bindung an das PML-RAR α -Fusionsprotein in Tumorzellen, Bindung an den Retinsäurerezeptor normaler Körperzellen	Derepression von Genen, die die Differenzierung von Promyelozyten in Richtung neutrophiler Granulozyt steuern; Verbesserung der Keratinozyten-differenzierung bei Akne	Akute Promyelozytenleukämie; 80 % Remissionsrate; Kombination mit Arsentrioxid; Akne (lokal und systemisch)	Differenzierungssyndrom (Akkumulation neutrophiler Granulozyten in der Lunge) mit Atemnotsyndrom; Teratogenität (Kontrazeption erforderlich)	
Bevacizumab	Monoklonaler Antikörper, der VEGF bindet und damit funktionell inaktiviert	Verhinderung der Angiogenese im Tumor und damit der O ₂ - und Nährstoffversorgung	Metastasierendes Kolon- und Mammakarzinom, fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom, nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom, fortgeschrittene gynäkologische Karzinome	Hypertonie, Proteinurie, Müdigkeit, GI-Funktionsstörungen (bis hin zu Ileus und Perforation), Wundheilungsstörungen, Thromboembolien	15, 18
Carfilzomib	Hemmung des Proteasoms und damit des Abbaus überschüssiger und fehlgefalteter Proteine	Apoptose	Multiples Myelom	Atemwegsinfektionen, GI-Beschwerden, Herpes-zoster-Reaktivierung, Polyneuropathie	33, 34

Tab. 32.2 (Fortsetzung)

Arzneistoff	Wirkmechanismus	Wichtige Wirkungen	Wichtige Indikationen	Wichtige UAW	Weitere Zusammenhänge in ► Kap.
Erlotinib	Selektive Hemmung der TK von HER2	Hemmung der Proliferation von Tumorzellen, Hemmung der Metastasierung	Erstlinientherapie des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms mit L858R-Mutation und metastasiertem Pankreaskarzinom	Diarrhoe, akneiformes Exanthem, das mit dem Therapieerfolg korreliert, interstitielle Lungenerkrankung	13
Flutamid	Nicht-steroidaler Androgenrezeptorantagonist	Hemmung der Proliferation von Prostatakarzinomzellen; auch antiandrogene Wirkungen bei der Frau	Adjuvante Therapie bei Prostatakarzinom, palliative Behandlung des fortgeschrittenen Prostatakarzinom; bei Frauen Hirsutismus und polyzystisches Ovar	Hepatotoxizität, Muskelatrophie, Osteoporose, Anämie, Gynäkomastie, Hitzewallungen, Gewichtszunahme, ED, Libidoverlust (chemische Kastration)	24
IL-2	T-Zell-Aktivierung	Immunmodulation (in Kombination mit HA)	Akute myeloische Leukämie	Grippeähnliche Symptome, Thyreoiditis, psychische Störungen, GI-Beschwerden, Atemwegsprobleme	7
Imatinib	Hemmung verschiedener TK (konstitutiv aktiviertes BCR-ABL, c-Kit, PDGF-R)	Hemmung der Proliferation von Tumorzellen, Apoptose	Chronisch myeloische Leukämie, GI-Stromatumoren, chronische Eosinophilenleukämie, Mastozytose	Übelkeit, Erbrechen, Muskelkrämpfe, Kopfschmerzen, Ödeme, Hypertonie, allergische Reaktionen, Neutropenie, Thrombopenie, Interaktionen mit CYP3A4-Induktoren und -Inhibitoren	2, 3
Lenalidomid	Bindung an Ubiquitin-E3-Ligase mit nachfolgendem Abbau spezifischer Transkriptionsfaktoren	Immunmodulatorisch, antiangiogenetisch, Apoptose	Multiples Myelom, myelodysplastisches Syndrom, Mantelzelllymphom	Thromboembolien, SJS, Teratogenität (Verschreibung T-Rezepten), Müdigkeit, Risiko für akute myeloische Leukämie (2 % nach 2 Jahren; 4 % nach 3 Jahren)	18

Olaparib	Hemmung von PARP1 und damit der DNA-Reparatur	Zellzyklusblockade, Apoptose	Tumore, bei denen Mutationen in den Tumorsuppressorgenen BRCA1 und 2 vorliegen (Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom, Peritonealkarzinom)	Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Anämie, Müdigkeit	
Palbociclib	Selektive Hemmung von CDK4 und CDK6	Hemmung der Proliferation von Tumorzellen, Hemmung der Metastasierung	Therapie des fortgeschrittenen und metastasierten ER-positiven und HER2-negativen Mammakarzinom; Kombination mit Antiestrogenen	Myelotoxizität. Da Zulassung erst kürzlich erfolgte, ist UAW-Profil noch nicht vollständig bekannt	
Panobinostat	HDC-Hemmung und damit verstärkte Expression von Tumorsuppressorgenen	Apoptose	Multiples Myelom (Reservetherapie nach erfolglosen Versuchen mit anderen Arzneimitteln)	GI-Beschwerden, Infektionsanfälligkeit, Neutro- und Thrombopenie	
Pembrolizumab	Monoklonaler Antikörper gegen das T-Zell-Antigen PD-1 (<i>programmed cell death receptor-1</i>)	Hemmung der Apoptose tumorspezifischer T-Zellen; Verstärkung tumorspezifischer Immunreaktionen	Inoperables oder metastasierendes Melanom sowie andere fortgeschrittene Tumoren, die den PD1-Liganden überexprimieren	Schwere Infusionsreaktionen, Autoimmunreaktionen an vielen Organen (z. B. Haut, Niere, Blutgefäße, Leber, endokrine Organe)	3, 11
Ramucirumab	Monoklonaler Antikörper gegen VEGFR 2	Verhinderung der Angiogenese im Tumor und damit der O ₂ - und Nährstoffversorgung	Magenkarzinom, Kolonkarzinom, nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom	Diarrhoe, Hyponatriämie, Kopfschmerzen, Hypertonie	15
Rituximab	Monoklonaler Antikörper gegen das B-Zell-Lymphozytenantigen CD20	Komplementabhängige Zytotoxizität, Antikörperabhängige Phagozytose und Zytotoxizität, Immunsuppression, B-Zelldepletion	Chronische Lymphozytenleukämie, B-Zell-Lymphome, Non-Hodgkin-Lymphome, Immunsuppression bei Autoimmunerkrankungen (z. B. rheumatoide Arthritis)	Allergische Reaktionen, BD-Abfall, TEN, Infektanfälligkeit, Aktivierung von Hepatitis B, PML	3, 34

Tab. 32.2 (Fortsetzung)

Arzneistoff	Wirkmechanismus	Wichtige Wirkungen	Wichtige Indikationen	Wichtige UAW	Weitere Zusammenhänge in ► Kap.
Sunitinib	Hemmung multipler TK (PDGFR, VEGFR, c-Kit, RET)	Hemmung der Proliferation von Tumorzellen und Angiogenese, Hemmung der Metastasierung	GI-Stromatumoren, Nierenzellkarzinom, pankreatische neuroendokrine Tumoren	Hypothyreose (Müdigkeit), Diarrhoe, Mucositis, Dysgeusie, Hypertonie, palmar-plantare Erythrodysästhesie, Thromboembolie	15, 18, 21
Tamoxifen	Aktiver Metabolit ist Endoxifen (entsteht über CYP2D6). SERM mit antagonistischer ER-Wirkung an Brustdrüse und agonistischer ER-Wirkung an Knochen, Endometrium und kardiovaskulärem System	Hemmung der Proliferation von Mammakarzinomzellen	Adjuvante Therapie bei Mammakarzinom, metastasierendes Mammakarzinom	Hitzewallungen, GI-Beschwerden, Flüssigkeitsretention, Endometriumhyperplasie (erhöhtes Risiko für Endometriumkarzinom)	24
Trastuzumab	Monoklonaler Antikörper gegen HER2 (ErbB2)	Hemmung der proliferationsfördernden Wirkung von Signalwegen, die über HER2 aktiviert werden	HER2-positives metastasierendes Mammakarzinom: Kombination mit Paclitaxel, das die HER2-Insertion in Membranen hemmt und Tamoxifen bei ER-positiven Tumoren	Kardiotoxizität, allergische Reaktionen, Fieber, Infektanfälligkeit, Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit	3, 16
Vemurafenib	Selektive Hemmung der PK B-Raf mit V600E-Mutation	Hemmung der Proliferation von Tumorzellen, Hemmung der Metastasierung, Apoptose	Fortgeschrittenes und metastasierendes Melanom (60 % der Melanome haben V600E-Mutation)	Müdigkeit, Arthralgie, Hauttoxizität (Photosensibilisierung, Exantheme, Hyperkeratosen, Plattenepithelkarzinom)	3

verbesserte molekulare Diagnostik, die Zulassung vieler neuer Arzneistoffe und immer komplexere klinische Studien so schnell wie in keinem anderen Gebiet der Pharmakotherapie ändern. Deshalb wird im Rahmen dieses einführenden Buches nicht auf detaillierte Therapieschemata bei einzelnen Tumoren eingegangen. Der Fokus dieses Kapitels liegt auf der Besprechung ausgewählter Arzneistoffe mit unterschiedlichen Wirkmechanismen.

Wenn immer möglich, sollte eine chirurgische Entfernung des Tumors sowie aller befallenen Lymphknoten und aller Metastasen erfolgen. Auch eine gezielte Tumorbestrahlung oder Radioisotopenbehandlung (z. B. ^{131}I odid beim Schilddrüsenkarzinom, ► Kap. 21) kann wirksam sein. Ziel ist es, die Tumorerkrankung zu heilen (**kurativer** Ansatz). Dazu muss eine aggressive Therapie mit vielen UAW durchgeführt werden. Hohe 5-Jahresüberlebensraten haben rechtzeitig erkannte maligne Melanome sowie Karzinome der Brustdrüse, Schilddrüse und Prostata sowie des Hodens. Hingegen sind die 5-Jahresüberlebensraten bei Karzinomen der Speiseröhre, der Lunge und des Pankreas sowie bei Gehirntumoren schlecht.

Bei fortgeschrittenen Neoplasien oder Tumoren mit schlechter Prognose wird eine **palliative** Therapie durchgeführt, um Remissionen zu induzieren, eine Progression zu verhindern bzw. zu verlangsamen, die Überlebenszeit zu verlängern und tumorbedingte Symptome (insbesondere Schmerzen) zu lindern. In klinischen Studien wird der Therapieerfolg durch die Zeit der progressionsfreien Überlebenszeit oder besser durch die Gesamtüberlebenszeit charakterisiert.

Bei vielen Neoplasien haben sich in den letzten Jahren die Überlebensraten deutlich verbessert. Die meisten klassischen Zytostatika sind relativ preiswert. Die damit verbundene geringe finanzielle Luhrativität für pharmazeutische Unternehmen hat analog zur Situation mit bestimmten Antibiotika (► Kap. 33) zur Verlagerung der Zytostatikaproduktion ins Ausland und zu Versorgungsengpässen mit diesen Arzneistoffen geführt. Im Gegensatz dazu sind die meisten (noch unter Patentschutz

stehenden) *targeted therapeutics* für die pharmazeutischen Hersteller finanziell sehr attraktiv. In den Industrieländern können für solche Arzneistoffe sehr hohe Preise auf dem Markt durchgesetzt werden. Zum Beispiel kostet die Therapie eines Patienten mit **Lenalidomid** derzeit 80.000 € pro Jahr. Inzwischen hat Lenalidomid, das nur für ganz spezielle Indikationen verwendet wird (► Tab. 32.2), bereits Platz 7 der umsatzstärksten Arzneistoffe in Deutschland erreicht. Die momentane Kostenexplosion im Bereich der Tumorthherapie, die durch *targeted therapeutics* getrieben wird, hat zu intensiven und kontroversen Diskussionen darüber geführt, inwieweit der Nutzen die Kosten rechtfertigt. Der Vergleich der Wirksamkeit verschiedener Therapieschemata bei Tumoren wird durch die Auflösung der klassischen Phase-1-3-Studien in fließend ineinander übergehende Studienprotokolle mit multiplen Untergruppen zunehmend erschwert. Dies erschwert in der Folge die Beurteilung der Frage, inwiefern die meist sehr hohen Kosten für neue Tumorthapien gerechtfertigt sind.

Neben der Tumorthapie mit klassischen Zytostatika und *targeted therapeutics* kommt der palliativen Therapie von tumorbedingten Symptomen und arzneistoffbedingten UAW eine große Bedeutung zu. Ziel ist es, Schmerzen zu beseitigen und die Lebensqualität zu erhöhen. Eine gute palliative Therapie ermöglicht es vielen Patienten, lange relativ selbstständig und im häuslichen Umfeld zu bleiben. Die meisten Tumorkranken haben Schmerzen, insbesondere im fortgeschrittenen und finalen Stadium. In der Stufe 1 des WHO-Plans zur Schmerztherapie werden zunächst unter Berücksichtigung von UAW und Kontraindikationen Nicht-Opioidanalgetika eingesetzt (► Kap. 10). In der Stufe 2 werden MOR-Agonisten mit geringer maximaler Wirkstärke wie **Tramadol** hinzugefügt, in der Stufe 3 MOR-Agonisten mit größerer maximaler Wirkstärke (**Buprenorphin** < **Morphin** und **Fentanyl**, ► Kap. 10). Analgetika sollten regelmäßig p.o. gegeben werden. In fortgeschrittenen Schmerzstadien kommen auch Pumpensysteme zur Anwendung, die die Arzneistoffe kontinuierlich s.c. oder i.v. appli-

zieren. Bei Schmerzspitzen kann sich der Patient innerhalb gewisser Grenzen selbst einen Arzneistoffbolus applizieren.

Außerdem kommen in allen Stufen der Tumorschmerztherapie Koanalgetika zum Einsatz. Dazu gehören Denosumab und Bisphosphonate bei Knochenmetastasen (► Kap. 20), Antipsychotika (► Kap. 29), NSMRI und Stimmungsstabilisatoren (► Kap. 28), bestimmte Antiepileptika und Benzodiazepine (► Kap. 25) sowie Ketamin (► Kap. 27) bei sehr starken und neuropathischen Schmerzen. Bei Zytostatika-induziertem Erbrechen kommen 5-HT₃-R-Antagonisten (frühes Erbrechen) und NK₁-R-Antagonisten (spätes Erbrechen) (► Kap. 6) zum Einsatz. D₂-R-Antagonisten (► Kap. 8 und 29) wirken ebenfalls antiemetisch. GC (► Kap. 11) sind antiemetisch und antiinflammatorisch.

Klassische Zytostatika können die Hämatopoese supprimieren, was sich in der Regel 10–14 Tage nach Therapiebeginn äußert. Bei einer schweren Neutropenie, die mit einer erhöhten Infektanfälligkeit einhergeht, kann G-CSF appliziert werden; bei einer Anämie werden Erythrozytenkonzentrate infundiert. Bei Thrombopenie (< 10.000/μl) werden Thrombozytenkonzentrate gegeben. Bei schwerer Mucositis kann der Keratinozyten-stimulierende Faktor (**Palifermin**) zum Einsatz kommen. Infekte mit Bakterien (► Kap. 33), Viren (► Kap. 34) und Pilzen (► Kap. 35) werden erregensorientiert behandelt. Bei paravenöser Injektion können viele Zytostatika (besonders **Vinblastin**) Weichteilnekrosen hervorrufen. Deshalb werden Zytostatika meist über einen zentralen Venenkatheter appliziert.

32.3 Klassische Zytostatika

Klassische Zytostatika haben ein gemeinsames UAW-Spektrum. Sie induzieren das Fatigue-Syndrom (Müdigkeit, Abgeschlagenheit, geringe Leistungsfähigkeit), Übelkeit und Erbrechen. Eine der Leistungsfähigkeit angepasste Bewegungstherapie ist beim Fatigue-Syndrom gut wirksam. Übelkeit und Erbrechen können mit Antiemetika gut kontrolliert werden (► Abschn.

32.12). Die Entwicklung moderner Antiemetika und die Einführung der Bewegungstherapie haben Verträglichkeit und Akzeptanz der Behandlung mit Zytostatika deutlich verbessert (► Kap. 6); häufig kann sie ambulant durchgeführt werden. Zytostatika hemmen die Epithelzellproliferation. Daraus resultieren Mukositis, Stomatitis, Ösophagitis, Enteritis und Haarausfall. Eine Mukositis kann mit Keratinozytenstimulierendem Faktor behandelt werden. Zytostatika hemmen auch die Proliferation hämatopoetischer Stammzellen (Knochenmarksuppression). Daraus können Granulozytopenie und Lymphopenie, Anämie sowie Thrombopenie resultieren. Diese UAW können jeweils spezifisch behandelt werden (► Abschn. 32.2). Immer mehr Tumorpatienten werden „geheilt“, d.h. sie überleben die 5-Jahresgrenze nach Diagnosestellung. Da aber klassische Zytostatika kanzerogen wirken, erleiden immer mehr Patienten viele Jahre nach der „Heilung“ Sekundärneoplasien, z. B. Lymphome. Prinzipiell wirken Zytostatika auch teratogen. Daher muss während einer zytostatischen Therapie eine sichere Kontrazeption sichergestellt werden. Bei einem Kinderwunsch von Patienten mit Neoplasien können vor Beginn der Zytostatikabehandlung Keimzellen gewonnen und kryokonserviert werden. Nach Abschluss der Therapie kann eine *in-vitro*-Fertilisation vorgenommen werden. Unter Zytostatikatherapie kommt es zu Azoospermie und Amenorrhoe. Zytostatika wirken immunsuppressiv. Diese Wirkung wird bei einigen Arzneistoffen (MTX, Cyclophosphamid, 6-MP) therapeutisch bei Autoimmunerkrankungen genutzt (► Kap. 11). Hier werden die Zytostatika in erheblich niedrigeren Dosierungen als bei Neoplasien eingesetzt. Aus der immunsuppressiven Wirkung bei Hochdosisanwendung im Falle von Tumoren kann eine Infektanfälligkeit resultieren, die durch die Hemmung der Hämatopoese verstärkt wird. Bei massivem Zerfall von Tumorzellen unter Zytostatikatherapie können verstärkt Purinbasen anfallen, die über XO zu Harnsäure metabolisiert werden. Dadurch sind Gichtarthritis und Harnsäureausfällungen in der Niere bis hin zum Nierenversagen möglich

(► Kap. 12 und 23). Das Tumorlysesyndrom kann mit Urikostatika behandelt werden. Werden tumorkranken Kindern Zytostatika gegeben, kommt es in vielen Fällen zu einer Wachstums hemmung. Alle klassischen Zytostatika besitzen die oben dargestellten UAW, aber es gibt quantitative Unterschiede zwischen einzelnen Arzneistoffen. Darüber hinaus haben klassische Zytostatika arzneistoffspezifische UAW (■ Tab. 32.1).

Cyclophosphamid ist der Prototyp der Alkylanzien. Cyclophosphamid wird in der Leber über CYP2B6 in den aktiven Metaboliten Aldophosphamid umgewandelt (► Kap. 2), der nicht-enzymatisch in das alkylierende Aziridiniumion und Acrolein gespalten wird. Das Aziridiniumion alkyliert den Stickstoff in 7-Position von Guaninringen und führt dadurch zu Inter- und Intrastrang-Quervernetzungen der DNA. Dadurch werden DNA-Polymerasen gehemmt und es kommt zu DNA-Strangbrüchen. Cyclophosphamid induziert bei 5-10 % der Patienten eine hämorrhagische Zystitis, die auf Acrolein zurückzuführen ist. Das Antidot **2-Mercaptoethansulfonat** (MESNA) bindet Acrolein im Blut (► Kap. 4). Der Komplex aus MESNA und Acrolein wird glomerulär filtriert und kann nicht mehr in Urothelzellen eindringen. Die Urotoxizität von Cyclophosphamid kann weiter reduziert werden, wenn der Patient viel trinkt (Verdünnung von Acrolein und verstärkte Diurese, ► Kap. 12). **Carmustin** ist ein lipophiles Alkylans, das gut ins ZNS penetriert und deshalb bei Hirntumoren angewendet werden kann.

Platinverbindungen (Prototyp **Cisplatin**) vernetzen DNA-Stränge bevorzugt über den Stickstoff in 7-Position von Guanin- und Adeninringen und führen zu ähnlichen Konsequenzen wie Alkylanzien. Wichtigste UAW der Platinverbindungen sind Übelkeit und Erbrechen. Daher ist bei ihrer Anwendung eine gute antiemetische Begleittherapie besonders wichtig. Des Weiteren wirken Platinverbindungen nephro- und ototoxisch. Es ist eine besondere Vorsicht geboten, wenn zusätzliche nephro- und ototoxische Arzneistoffe (► Kap. 12 und 33) angewendet werden müssen, z. B. Aminoglyko-

side zur Therapie eines bakteriellen Infektes mit gramnegativen Bakterien.

Doxorubicin (Adriamycin) ist der Prototyp der Anthrazykline. Diese interkalieren in die DNA und RNA und hemmen dadurch die DNA- und RNA-Polymerase. Außerdem hemmen sie TOPO-II und bilden ROS, die DNA-Schäden verursachen. Doxorubicin ist stark kardiotoxisch. Zu Behandlungsbeginn kann es zu reversiblen Arrhythmien kommen, später zu irreversibler Kardiomyopathie. Diese tritt auf, wenn eine kumulative Gesamtdosis von $> 550 \text{ mg/m}^2$ Körperoberfläche überschritten wird. Deshalb ist es erforderlich, die Patienten vor und während einer Therapie mit Doxorubicin kardiologisch zu überwachen. Bei Vorliegen von Arrhythmien oder CHF sollte dementsprechend auf den Einsatz von Doxorubicin verzichtet werden. **Bleomycin** hat einen ähnlichen Wirkmechanismus wie Doxorubicin und ist weniger kardiotoxisch, induziert dafür aber schwere Lungenfibrosen. Außerdem ist es dermatotoxisch; es treten allergische Reaktionen, Hyperpigmentierungen, Ödeme und Ulzerationen auf.

Antimetabolite gehören zu den klassischen Zytostatika, die in der S-Phase des Zellzyklus eingreifen. Prototypen sind der Folsäureantagonist **MTX**, der Pyrimidinantagonist **5-FU** und der Purinantagonist **6-MP**. MTX besitzt eine 1000-fach höhere Affinität zur Dihydrofolatreduktase als Dihydrofolsäure und hemmt das Enzym kompetitiv. Dadurch verarmen die Zellen an Tetrahydrofolsäure, die für die Synthese von Pyrimidin- und Purinbasen sowie der Aminosäuren Methionin und Serin wichtig ist. MTX ist stark myelotoxisch und hepatotoxisch und kann eine Mukositis sowie Gedächtnisstörungen verursachen (*chemo brain*).

➤ **Die MTX-Toxizität lässt sich verringern, wenn 24 Stunden nach dem Zytostatikum Folsäure (5-Formyltetrahydrofolsäure) als Antidot gegeben wird.**

Die Folsäuregabe wird auch als Leucovorin- oder Citrovorum-Faktor-*rescue* bezeichnet. Im Gegensatz zur Antidot-Wirkung bei MTX verstärkt Folsäure die zytostatische Wirkung von

5-FU, was bei bestimmten Chemotherapieschemata (z. B. FOLFOX) genutzt wird. MTX wird renal ausgeschieden. Auf ausreichende Flüssigkeitszufuhr sowie alkalischen Urin-pH ist zu achten, weil es sonst zu Ausfällungen und Nierenversagen kommen kann (► Kap. 12). Penicilline und **Benzbromaron** hemmen die MTX-Ausscheidung. Dementsprechend sind die Dosis anzupassen bzw. die Arzneistoffe zeitversetzt zu applizieren.

Der Purinantagonist 6-MP wird über die Hypoxanthin-Phosphoribosyltransferase (HPRT) zu 6-MP-Monophosphat phosphoryliert, das dann weiter zu 6-MP-Triphosphat phosphoryliert wird. Dieses wird als falsches Nukleotid in RNA und DNA eingebaut und führt durch Störung der Basenpaarung zum Kettenabbruch. Der 6-MP-Abbau erfolgt über die XO und Thiopurinmethyltransferase (TPMT). Bei Patienten, die wegen des Tumolyse-syndrom mit XO-Inhibitoren behandelt werden, wird die 6-MP-Toxizität deutlich verstärkt (► Kap. 23). Es gibt pharmakotherapeutisch relevante TPMT-Polymorphismen:

➤ **10 % der Bevölkerung haben eine deutlich erniedrigte TPMT-Aktivität und bei 0,3 % fehlt das Enzym. Bei diesen Patienten ist das Myelotoxizitätsrisiko von 6-MP stark erhöht.**

Deshalb sollten vor einer 6-MP-Therapie die TPMT-Aktivität bestimmt und die Dosis angepasst werden (► Kap. 2). Klinisch relevante Enzym polymorphismen spielen auch in der Therapie mit 5-FU eine Rolle. Es wird durch die Dihydropyrimidin dehydrogenase (DPD) inaktiviert. Bei ca. 8 % der Bevölkerung liegt eine Erniedrigung der DPD-Aktivität vor, was entsprechend die 5-FU-Toxizität deutlich erhöht. Auch bei diesen Patienten muss die Dosierung des Zytostatikums reduziert werden.

Vinblastin ist ein Vincaalkaloid, das zur Depolymerisierung von Mikrotubuli führt. Dadurch wird die Ausbildung des Spindelapparates unterbunden und die Mitose in der Metaphase gehemmt. Da Mikrotubuli auch für den axonalen Transport bedeutsam sind, kommt es unter Vinblastintherapie häufig zu Polyneuro-

pathie, die Sensorik und Motorik, das autonome Nervensystem und die Hirnnerven betreffen kann. Deshalb sollte Vinblastin bei Patienten mit bestehenden Polyneuropathien nicht angewendet werden und müssen neurologische Kontrolluntersuchungen während Vinblastintherapie durchgeführt werden.

Paclitaxel führt über Mikrotubulistabilisierung zu Mitosehemmung in der Metaphase. Es kann allergische Reaktionen hervorrufen, die meist über den Lösungsvermittler Macroglycylglycerolricinoleat (Cremophor EL) vermittelt werden (► Kap. 3). Das Allergieproblem kann durch Infusion von Nanopartikel-gebundenem Paclitaxel umgangen werden. Paclitaxel wird über CYP3A4 metabolisiert. Bei gleichzeitiger Therapie mit CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Erythromycin oder Ketoconazol bei Infekten) werden typische Zytostatika-UAW verstärkt (► Kap. 2). Paclitaxel ist wie Vinblastin neurotoxisch. **Docetaxel** ist strukturell mit Paclitaxel verwandt und besitzt hohe Dermatotoxizität.

Etoposid ist der Prototyp der TOPO-II-Inhibitoren, die die DNA-Entspiralisierung und damit den Zellzyklus in der S-Phase hemmen. Etoposid wird über MRP aus Tumorzellen exportiert. Durch erhöhte MRP-Expression kann sich Tumorzellresistenz entwickeln. Umgekehrt können MRP-Inhibitoren wie Verapamil oder Dronedaron die Etoposidtoxizität erhöhen (► Kap. 2). Etoposid kann Typ-I-Allergien auslösen (► Kap. 3). Daher muss Etoposid langsam infundiert und der BD sowie die Atemfunktion müssen kontrolliert werden. Etoposid kann auch Translokationen auf Chromosom 11 verursachen. Dadurch können schwer behandelbare *mixed-lineage*-Leukämien entstehen.

Irinotecan ist der Prototyp der TOPO-I-Inhibitoren. Es ist ein Prodrug, das in der Leber über Esterasen zum aktiven Metaboliten umgewandelt wird. Irinotecan wird vor allem bei Kolonkarzinomen eingesetzt. Es kann Diarrhoen auslösen (► Kap. 13). Für die frühe Diarrhoe ist eine AChE-Hemmung verantwortlich, für die späte Variante eine direkte toxische Wirkung auf die Darmmukosa. Die AChE-Hemmung kann auch zum muskarinergen Syndrom füh-

ren (► Kap. 5). Antidot für das muskarinerge Syndrom ist Atropin (► Kap. 4).

32.4 Targeted therapeutics

Während klassische Zytostatika im Zellzyklus angreifen und viele gemeinsame UAW haben, ist die Situation bei *targeted therapeutics* komplexer (■ Tab. 32.2). Jeder Arzneistoff hat ein für ihn typisches UAW-Spektrum. *Targeted therapeutics* werden häufig mit klassischen Zytostatika kombiniert. Da sie spezifische Mechanismen in bestimmten Neoplasien adressieren, ist ihr Indikationsspektrum häufig kleiner als das der klassischen Zytostatika. Dies erfordert eine gezielte molekulare Diagnostik, um sicherzugehen, dass die Arzneistoffzielstrukturen exprimiert sind.

Einige *targeted therapeutics* beeinflussen für viele Tumoren relevante Mechanismen. Dazu gehören Arzneistoffe, die die Neoangiogenese hemmen. Die Neoangiogenese ist erforderlich, um den Tumor mit O₂ und Nährstoffen zu versorgen. Einer der wichtigsten angiogenetischen Wachstumsfaktoren ist **VEGF**. Er bindet an VEGFR, der über seine TK-Domäne die Angiogenese stimuliert. Diese kann auf unterschiedlichen Ebenen gehemmt werden. Es gibt Antikörper, die VEGF neutralisieren (**Bevacizumab**). Andere (**Ramucirumab**) binden an VEGFR und verhindern die Ligand-Rezeptor-Interaktion. TK-Inhibitoren (**Sunitinib**) blockieren an das katalytische Zentrum der Rezeptor-regulierten TK (► Kap. 1). Etliche antiangiogenetisch wirkende Arzneistoffe verursachen kardiovaskuläre UAW wie Thromboembolien (► Kap. 18) und BD-Anstieg (► Kap. 15).

Viele *targeted therapeutics* greifen am Checkpoint zwischen G1-Phase und S-Phase an. An dieser Stelle entscheidet sich, ob sich eine Zelle teilt, differenziert und/oder in die Apoptose übergeht. Überexprimierte Sexualhormonrezeptoren spielen eine wichtige Rolle in der Regulation der Tumorzellproliferation. Eine ER-Aktivierung kann die Proliferation von Mammakarzinomzellen stimulieren. Der SERM **Tamoxifen** wirkt an ER-exprimierenden Mam-

makarzinomzellen antagonistisch, während er an ER in Knochen, im Endometrium und im kardiovaskulärem System agonistisch wirkt. Ein anderer Ansatz besteht darin, die Estrogensynthese durch Aromataseinhibitoren (**Anastrozol**) zu hemmen (► Kap. 24). Viele Prostatakarzinome exprimieren den Androgenrezeptor stark. Die Proliferation dieser Tumorzellen lässt sich dementsprechend durch Androgenrezeptorantagonisten (**Flutamid**) hemmen (► Kap. 24). Da Flutamid die Wirkung von Androgenen an allen Organen blockiert, kommt es zu vielfältigen UAW.

In der Tumorzellproliferation spielen Wachstumsfaktoren mit nachgeschalteten TK (oder allgemeiner PK) eine zentrale Rolle. Deshalb greift eine Vielzahl von *targeted therapeutics* an TK-gekoppelten Rezeptoren an. **Trastuzumab** ist ein Antikörper, der an den Rezeptor HER2 bindet und dessen Funktion damit blockiert. Er ist dazu geeignet, die Proliferation von HER2 stark exprimierenden Mammakarzinomzellen zu hemmen. Es gibt inzwischen eine nur schwer überschaubare Anzahl von TK- und PK-Inhibitoren. Neben dem bereits erwähnten **Sunitinib** gehört dazu auch **Erlotinib**. Bestimmte Arzneistoffe hemmen potent die Aktivität von konstitutiv aktivierten PK, die für die Proliferation bestimmter Tumorzellen verantwortlich sind. Beispiele dafür sind **Imatinib**, das das Fusionsprotein BCR-ABL bei der chronischen myeloidischen Leukämie hemmt, und **Vemurafenib**, das die Aktivität einer beim malignen Melanom spezifischen Raf-Punktmutante inhibiert. Da aber fast alle PK-Inhibitoren letztlich nicht spezifisch sind für das Zielprotein, sondern verschiedene PK mehr oder weniger potent hemmen, besitzen diese Arzneistoffe auch ein sehr breites UAW-Spektrum, das von Allgemeinbeschwerden wie Müdigkeit bis hin zu endokrinen Störungen (Hypothyreose bei Sunitinib) und Induktion von Plattenepithelkarzinomen (Vemurafenib) reicht. Im Falle von Erlotinib korreliert der Therapieerfolg in der Neoplasiebehandlung mit der Stärke eines akneiformen Exanthems.

Kürzlich wurde der erste Inhibitor von CDK4 und CDK6 (**Palbociclib**) in Deutschland

zugelassen. Diese Proteinkinasen spielen ebenfalls eine zentrale Rolle am G1-S-Phase-*check-point*. Tumorzellen sind für die Reparatur von DNA-Schäden abhängig von PARP1. PARP1-Inhibitoren (**Olaparib**) wirken zumindest bei einigen Neoplasieformen proliferationshemmend. Ein weiterer Ansatzpunkt in der zielgerichteten Therapie von Tumoren besteht darin, die Acetylierung von Histonen, die mit der DNA Komplexe bilden und dadurch die Genexpression regulieren, zu modulieren. So lässt sich die Expression von Tumorsuppressorgen durch HDC-Hemmung mit **Panobinostat** verstärken und damit die Proliferation hemmen, was letztlich in Apoptose mündet. Auch diese Arzneistoffe besitzen eine Vielzahl unterschiedlicher UAW.

Ein weiterer Ansatz in der zielgerichteten Tumorthherapie besteht darin, die Zelldifferenzierung, den proteasomalen Proteinabbau sowie die Apoptose zu beeinflussen. All-*trans*-Retinsäure (ATRA) bindet an das PML-RAR α -Fusionsprotein bei Promyelozytenleukämie und hebt den Differenzierungsblock auf. Dadurch wird der Mangel an funktionsfähigen und für die Infektabwehr wichtigen neutrophilen Granulozyten aufgehoben. Arsenitrioxid (ATO) inaktiviert das Fusionsprotein PML-RAR α und induziert damit in Promyelozyten Apoptose. Durch Kombination von ATRA + ATO lassen sich bei Promyelozytenleukämie, die früher eine schlechte Prognose hatte, sehr gute Therapieerfolge erzielen. Aber auch diese Therapie ist mit gravierenden UAW belastet. So kann es zu starker Akkumulation von neutrophilen Granulozyten in der Lunge mit Atemnotsyndrom kommen und wegen der Teratogenität muss unter ATRA-Therapie eine sichere Kontrazeption erfolgen. ATO besitzt kanzerogene Wirkungen, sodass mit Sekundärneoplasien gerechnet werden muss.

B-Zellen exprimieren sehr stark CD20. Eine Aktivierung von CD20 vermittelt Proliferationssignale. Rituximab bindet an CD20 und blockiert die darüber vermittelten Signalwege, sodass stark CD20 exprimierende Tumorzellen wie B-Zell-Lymphome und Non-Hodgkin-Lymphome in Apoptose gehen. Da aber CD20

nicht nur in Tumorzellen, sondern auch in normalen Immunzellen eine wichtige Rolle spielt, hat Rituximab viele UAW.

Das Proteasom ist für die Inaktivierung fehlgefalteter und überschüssiger Proteine verantwortlich. Eine Hemmung dieser essentiellen Zellfunktion durch **Carfilzomib** bewirkt eine „Vermüllung“ der Tumorzellen und Apoptose. Dieser Mechanismus wird in der Therapie des multiplen Myeloms genutzt. Auch diese Strategie besitzt wegen ihrer generellen Bedeutung für die Zellbiologie viele UAW.

Tumorzellen zu eliminieren ist eine wesentliche Aufgabe des Immunsystems. Gerade in späteren Tumorstadien ist es dazu jedoch nicht mehr ausreichend in der Lage. In Anbetracht der gravierenden UAW klassischer Zytostatika, die in vielen Fällen immunsuppressiv wirken und somit der Tumorzellelimination entgegenwirken, zielen neue Therapieansätze darauf hin, die Immunabwehr zu verbessern und damit indirekt die Tumorzellapoptose zu verstärken. IL-2 aktiviert T-Zellen und führt in Kombination mit HA (► Kap. 7) zu verstärkter Tumorzellelimination bei akuter myeloischer Leukämie. **Lenalidomid** wirkt nicht nur antiangiogenetisch, sondern auch immunmodulierend, wodurch die Tumorzellapoptose beschleunigt wird. Dieser Ansatz hat eine deutliche Verbesserung der Prognose beim multiplen Myelom erbracht. Allerdings weist Lenalidomid auch gravierende UAW auf. Es wirkt teratogen (Verschreibung nur über spezielle T-Rezepte mit Sicherstellung einer Kontrazeption) und kanzerogen, d. h. es erhöht das Risiko für die Entstehung akuter myeloischer Leukämie. Außerdem kann Lenalidomid als Folge seiner antiangiogenetischen Wirkung Thromboembolien auslösen (► Kap. 18).

Ein letztes Beispiel für einen immunologischen Tumortherapieansatz ist **Pembrolizumab**. Dieser Antikörper hemmt die Apoptose tumorspezifischer T-Zellen und führt dadurch zu besserer Apoptose der Tumorzellen. Diese Strategie wird in der Therapie des inoperablen malignen Melanoms genutzt. Da aber auch hier ein Eingriff in generell bedeutsame Immunmechanismen erfolgt, treten bei dieser Therapie

ebenfalls gravierende UAW auf, insbesondere schwere Autoimmunreaktionen (► Kap. 11). Diese UAW müssen sorgfältig gegen den erwarteten Therapieerfolg und die derzeit hohen Therapiekosten abgewogen werden.

Fallbeispiel

Ein 63-jähriger Patient mit einem metastasierten Kolonkarzinom erhält eine Kombinationschemotherapie von 5-Fluoruracil + Oxaliplatin + Folinsäure (FOLFOX). Plötzlich entwickelt der Patient Fieber. Im Blutbild stellen Sie eine Neutropenie (400 neutrophile Granulozyten/ μ l) fest.

Übungsfragen (zum Fallbeispiel)

1. Wie gehen Sie diagnostisch vor?
2. Wie gehen Sie therapeutisch vor?

Lösungen ► Kap. 38



Antibakterielle Chemotherapeutika

- 33.1 Prinzipien der antibakteriellen Chemotherapie – 386
- 33.2 Wichtige bakterielle Infektionen und deren Pharmakotherapie – 389
- 33.3 Antibiotika, die die Zellwandbiosynthese hemmen – 398
- 33.4 Antibiotika, die die DNA-Replikation hemmen – 400
- 33.5 Antibiotika, die die Proteinbiosynthese hemmen – 401
- 33.6 Antibiotika, die die Tetrahydrofolsäuresynthese hemmen – 403
- 33.7 Antituberkulotika – 403

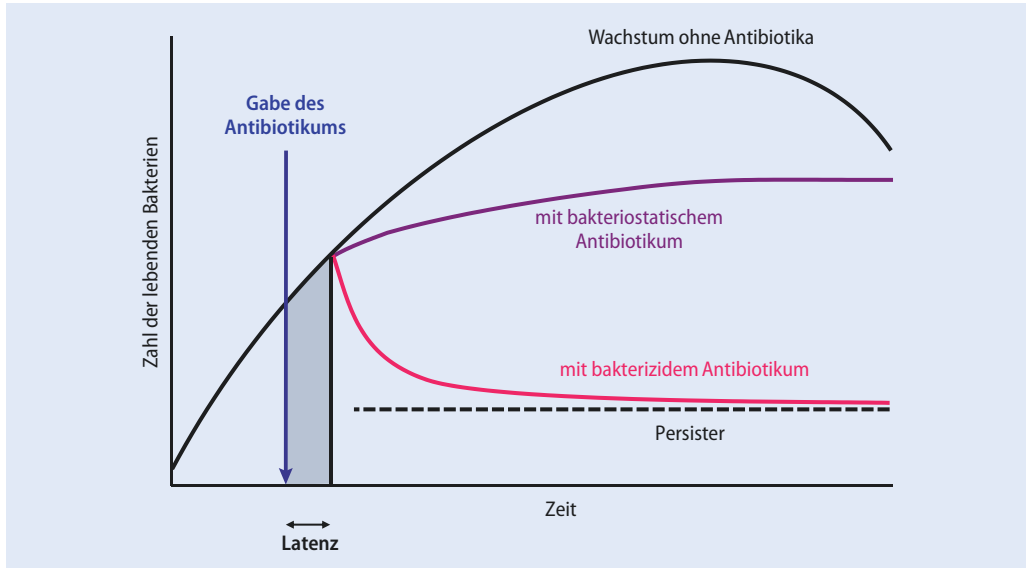
Bakterielle Infektionen können ernste Erkrankungen auslösen. Da sich Bakterien von menschlichen Zellen stark unterscheiden, lassen sich bakterielle Infektionen prinzipiell sehr gut mit Antibiotika behandeln. Hauptproblem sind Antibiotikaresistenzen u.a. als Folge eines unkritischen Einsatzes dieser Arzneistoffe. Dies hat zur Entwicklung multi-resistenter Stämme (z. B. MRSA) geführt, die schwerwiegende Krankenhausinfektionen verursachen können. β -Laktamantibiotika (Penicilline, Cephalosporine und Carbapeneme) sowie Vancomycin hemmen die Zellwandsynthese und wirken bakterizid. Chinolone sind Inhibitoren der bakterieller Gyrase und wirken ebenfalls bakterizid wie auch Nitroimidazole über die Bildung von DNA-Addukten. Aminoglykoside wirken über Proteinbiosynthesehemmung bakterizid, Makrolidantibiotika, Lincosamide und Tetrazykline wirken bakteriostatisch. Die Antituberkulotika INH, RMP, PZA, SM und Bedaquilin sind bakterizid, EMB ist bakteriostatisch. Der Dihydrofolatreduktasinhibitor TMP ist bakteriostatisch. Zur erfolgreichen Behandlung bakterieller Infektionen ist eine ausreichend lange und hoch dosierte Gabe von Antibiotika erforderlich. Sie können Störungen der GI-Bakterienflora und Allergien hervorrufen sowie Arzneistoff-spezifische UAW auslösen.

Merksätze

- Unkomplizierte Harnwegsinfekte der Frau können mit Fosfomycin behandelt werden.
- Zur Behandlung ambulant erworbener Pneumonie werden Amoxicillin, Makrolidantibiotika und Doxycyclin eingesetzt.
- Die Borreliosetherapie erfolgt mit Doxycyclin, Amoxicillin oder Cefuroxim.
- *Pseudomonas aeruginosa* ist ein häufiger Sepsiserreger und wird mit Piperacillin + Tazobactam, Ceftazidim oder Meropenem behandelt.
- Die pseudomembranöse Enterokolitis wird durch *Clostridium difficile* hervorgerufen und mit Metronidazol oder Vancomycin behandelt.
- Die Tuberkulosetherapie erfolgt über zwei Monate mit der Viererkombination INH + RMP + EMB + PZA und für vier Monate mit der Zweierkombination INH + RMP.
- Penicilline unterscheiden sich voneinander in Säurefestigkeit, Penicillinasefestigkeit und Wirkspektrum.
- Cephalosporine werden nach dem Wirkspektrum in drei Generationen unterteilt.
- Meropenem wird bei gefährlichen Mischinfektionen und Sepsis eingesetzt.
- Penicilline und Cephalosporine haben ein hohes Risiko für allergische Reaktionen.
- Vancomycin wird bei MRSA und pseudomembranöser Enterokolitis eingesetzt.
- Chinolone können gravierende UAW im ZNS sowie Tendopathien hervorrufen.
- Metronidazol wirkt gegen Anaerobier und ist neurotoxisch.
- Erythromycin wirkt gegen Keime, die Atemwegsinfektionen hervorrufen, und kann durch CYP-Hemmung Arzneistoffinteraktionen hervorrufen.
- Aminoglykoside werden bei schweren Infektionen eingesetzt und sind oto- und nephrotoxisch.
- Die meisten Antituberkulotika wirken leberschädigend.
- INH verursacht Polyneuropathie, RMP das flu-Syndrom, PZA Hyperurikämie, EMB Sehstörungen.

33.1 Prinzipien der antibakteriellen Chemotherapie

Antibakterielle Chemotherapeutika (Antibiotika) werden zur Behandlung bakteriell verursachter Erkrankungen eingesetzt, jedoch zu häufig und unkritisch gegeben. Das führt zur Verschleierung von Krankheitsbildern, UAW (z. B. Diarrhoe oder Allergien) und Resistenzentwicklung gegen viele Bakterienstämme. Die Resistenzentwicklung stellt ein gravierendes Problem dar, da in den letzten Jahrzehnten kaum neue Antibiotika entwickelt wurden. Antibiotika sind nicht dazu geeignet, virale Infektionen oder Pilzinfektionen zu behandeln.



■ Abb. 33.1 Bakterizide und bakteriostatische Wirkung von antibakteriellen Chemotherapeutika

oder Fieber zu senken; das sind leider immer noch häufige Fehlanwendungen in der Praxis.

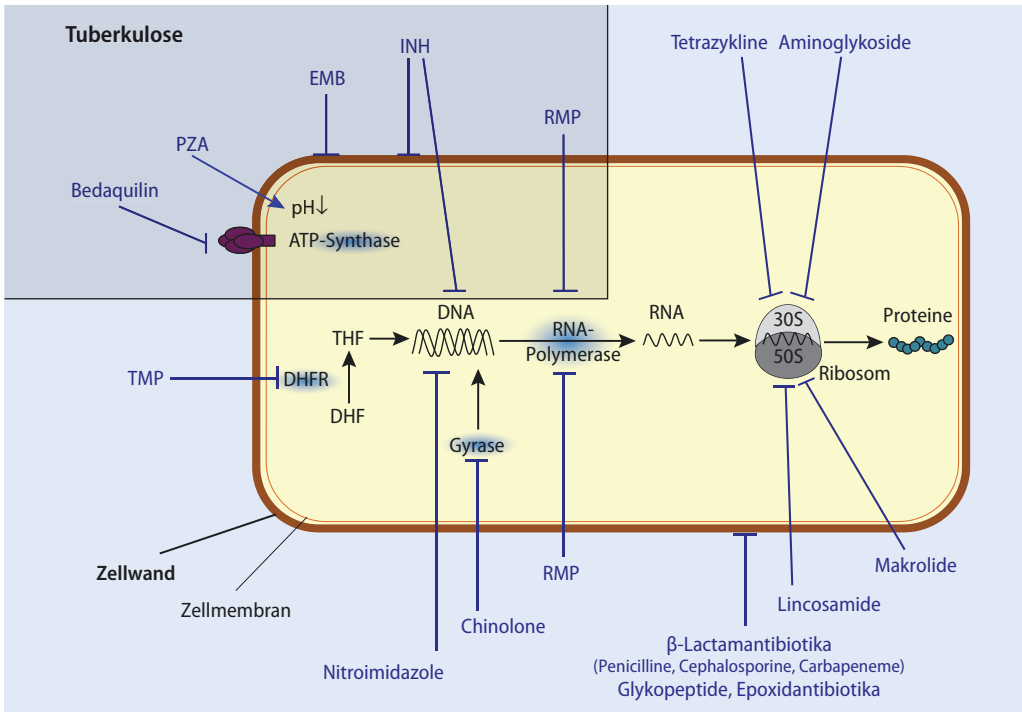
➤ **Vor Beginn einer Antibiotikatherapie muss eine sorgfältige Diagnostik durchgeführt werden, die der Art und dem Schweregrad der Erkrankung angemessen ist.**

Es ist wünschenswert und bei schweren Infektionen (z. B. nosokomialen Infektionen, Sepsis, Infektionen immunsupprimierter Patienten) erforderlich, vor Beginn einer Antibiotikatherapie Material zu gewinnen, um pathogene Bakterien auf Kulturplatten anzuzüchten und die Empfindlichkeit gegenüber typischen Antibiotika festzustellen (Antibiogramm).

In den meisten Fällen wird nicht auf das Ergebnis der mikrobiologischen Analyse gewartet, da sie zeitaufwändig ist und sich in der Zwischenzeit der Zustand des Patienten verschlechtern könnte. Die Therapie wird empirisch mit einem typischerweise bei der jeweiligen Erkrankung wirksamen Antibiotikum begonnen. Bei der Auswahl sind neben wahrscheinlicher Wirksamkeit, UAW, Kontraindikationen sowie Arzneistoffinteraktionen zu beachten. In vielen Fällen können Antibiotika p.o. angewendet werden. Bei schweren Infektionen und/oder

ungünstigen pharmakokinetischen Eigenschaften des Arzneistoffs (z. B. Penicillin G, Gentamicin) müssen sie parenteral (meist i.v.) verabreicht werden. ■ Tab. 33.1 gibt eine Zusammenstellung ausgewählter bakterieller Infektionen sowie zur Therapie geeigneter Antibiotika. ■ Tab. 33.2 fasst Eigenschaften wichtiger Antibiotika zusammen.

Grundsätzlich unterscheidet man bakteriostatisch und bakterizid wirkende Antibiotika (■ Abb. 33.1). Zu letzterer Gruppe gehören die β -Laktamantibiotika, Glycopeptidantibiotika, Aminoglykoside und Chinolone. Bei β -Laktamantibiotika ist die Abtötungskinetik zeitabhängig, bei Aminoglykosiden und Chinolonen konzentrationsabhängig. Unter Umständen gibt es eine Population von Bakterien, die durch bakterizide Antibiotika nicht abgetötet wird (Persister). Nach Therapieende kann es daher auch bei bakteriziden Arzneistoffen zum Wiederaufflackern einer Infektion kommen. Bei bakteriostatisch wirkenden Antibiotika kommt es lediglich zu einer Proliferationshemmung, weshalb eine Beteiligung der körpereigenen Abwehr zur Ausheilung der Infektion erforderlich ist. Daher werden bei immunsupprimierten Patienten vor allem bakterizide Antibiotika



■ Abb. 33.2 Pharmakologische Angriffspunkte von antibakteriellen Chemotherapeutika. DHF, Dihydrofolsäure; DHFR, Dihydrofolatreduktase; THF, Tetrahydrofol-

säure. Grauer Hintergrund, Angriffspunkte von Antituberkulotika; blauer Hintergrund, allgemeine Angriffspunkte von antibakteriellen Chemotherapeutika

eingesetzt (► Kap. 11). Aus der *in vitro* bestimmten minimalen Hemmkonzentration (MHK) werden Informationen zur Antibiotikadosierung abgeleitet.

Bakterielle Infektionen lassen sich einfacher behandeln als Pilzinfektionen (► Kap. 34), weil sich Bakterien viel stärker von menschlichen Zellen unterscheiden als Pilze. ■ Abb. 33.2 zeigt die wichtigsten Antibiotikaangriffspunkte in Bakterien. Diese besitzen eine Zellwand. Daher stellt die Hemmung der Zellwandbiosynthese durch Penicilline, Cephalosporine und Carbapeneme einen sehr wirkungsvollen und selektiven Angriffspunkt zur Therapie von bakteriellen Infektionen dar. Auch das Glycopeptid Vancomycin hemmt die Zellwandsynthese. Zur Replikation der Bakterien-DNA sind DNA-superspiralisierende Enzyme (Gyrasen oder Topoisomerasen) erforderlich, die sich strukturell sehr deutlich von den Topoisomerasen menschlicher Zellen unterscheiden. Daher sind

Gyraseinhibitoren aus der Klasse der Chinolone ebenfalls sehr wirksame Antibiotika. Nitroimidazole wie **Metronidazol** hemmen ebenfalls die DNA-Replikation. Da sich bakterielle Ribosomen strukturell von menschlichen Ribosomen unterscheiden, ist die bakterielle Proteinbiosynthese sehr gut als pharmakologischer Angriffspunkt geeignet. Tetrazykline, Makrolidantibiotika, Lincosamide und Aminoglykoside wirken hier hemmend. Wegen der strukturellen Unterschiede von bakterieller und menschlicher Dihydrofolatreduktase stellt die Hemmung des bakteriellen Enzyms einen weiteren Angriffspunkt für Antibiotika dar. Antituberkulotika haben unterschiedliche Angriffspunkte (■ Abb. 33.2).

Antibiotika können mit den organspezifischen Mikrobiomen des Menschen interferieren. Wichtige Beispiele sind Störungen der GI-Bakterienflora, wodurch Diarrhoen oder pseudomembranöse Enterokolitis (■ Tab. 33.1)

entstehen können, oder der Vaginalflora mit möglichen mit *Candida-albicans*-Superinfektionen. Antibiotika können allergische Reaktionen hervorrufen.

➤ **Von allen Antibiotika ist das Allergierisiko für Penicilline am größten (► Kap. 3).**

Von **Resistenz** wird gesprochen, wenn eine Unempfindlichkeit eines pathogenen Bakteriums gegenüber einem Antibiotikum vorliegt, d. h. die MHK liegt über der im Plasma erreichbaren Konzentration. Es gibt natürliche und erworbene Resistenzen gegenüber Antibiotika. Erworbene Resistenzen können durch einfache oder multiple Mutationen in bakteriellen Genen oder durch Plasmide extrachromosomal weitergegeben werden. Entweder werden bakterielle Zielstrukturen für Antibiotika so verändert, dass sie nicht mehr effektiv das Antibiotikum binden, oder Antibiotika werden inaktiviert bzw. aus Bakterien transportiert. Resistenzentwicklung wird durch eine Reihe von Faktoren begünstigt. Dazu gehören mangelnde Krankenhaushygiene (insbesondere unzureichende Händedesinfektion), unkritischer und zu häufiger Einsatz von Antibiotika, falsche Indikation, zu niedrige Dosierung, zu kurze Therapiedauer, schlechte Compliance und der routinemäßige „prophylaktische“ Antibiotikaeinsatz in der Massentierhaltung. Sehr gefährlich sind Krankenhausinfektionen durch MRSA, für die nur limitierte Therapieoptionen vorhanden sind (► Tab. 33.1).

33.2 Wichtige bakterielle Infektionen und deren Pharmakotherapie

Antibiotika sollen nur eingesetzt werden, wenn Bakterien Erkrankungen hervorrufen. Nur der Nachweis von Bakterien ohne Krankheitssymptome rechtfertigt lediglich in besonderen Situationen den Einsatz von Antibiotika. Vor jeder antibakteriellen Therapie sind die Anamnese, körperliche Untersuchung, Labordiagnostik und Bilddiagnostik notwendig. Wenn möglich sollte auch ein mikroskopischer, immunologi-

scher und molekularbiologischer Nachweis des Erregers erfolgen und vor dem Beginn der Therapie geeignetes Material (am häufigsten Urin, Sputum, Blut oder Abstrichmaterial) entnommen werden, um Erreger und Antibiotikaempfindlichkeit zu bestimmen. Bakterielle Infektionserkrankungen sind hinsichtlich Erreger, Häufigkeit, Schweregrad, Komplikationen und der Therapiedauer sehr unterschiedlich (► Tab. 33.1). ► Tab. 33.2 fasst die Eigenschaften wichtiger Antibiotika zusammen.

Der unkomplizierte Harnwegsinfekt der Frau gehört zu den häufigsten Infektionserkrankungen. Die Symptomatik ist meist eindeutig und die Diagnostik einfach (chemische und mikroskopische Untersuchung des Harnes). Der unkomplizierte Harnwegsinfekt wird meist durch *Escherichia coli* hervorgerufen und kann durch Kurzzeittherapie mit Einmaltherapie mit **Fosfomycin** (► Abschn. 33.3) empirisch behandelt werden. Bei wiederholten Infekten oder schweren Verläufen (Pyelonephritis) muss vor Therapiebeginn Urin für Keimnachweis und Antibiotogramm entnommen werden.

Die ambulante erworbene Pneumonie (*community-acquired pneumonia*, CAP) führt häufig zur Hospitalisierung und verläuft in mehr als 10 % der hospitalisierten Fälle tödlich. Daher sind rasche Diagnostik und Therapie besonders wichtig. Der Keimnachweis erfolgt im Sputum. Für die initiale empirische Therapie eignen sich **Amoxicillin** (► Abschn. 33.3) oder Makrolidantibiotika und Tetracykline (► Abschn. 33.5). Bei schwereren Verläufen kommen bestimmte Cephalosporine (► Abschn. 33.3) und Chinolone (► Abschn. 33.4) zum Einsatz. CAP muss ausreichend lange (5–7 Tage) behandelt werden.

Die Borreliose wird durch die Spirochäte *Borrelia burgdorferi* verursacht und ist die häufigste durch Zecken übertragene Erkrankung in Deutschland. Gegen Borreliose gibt es im Gegensatz zur ebenfalls durch Zecken übertragenen Frühsommer-Meningoenzephalitis (FSME) keine Impfung. Meist erfolgt die Diagnose durch die typische Anamnese und das pathognomonische Erythema migrans. Je später Borreliose diagnostiziert wird, z. B. erst wenn bereits eine Neuroborreliose vorliegt, desto

■ Tab. 33.1 Übersicht über einige wichtige bakterielle Infektionen beim Menschen

Parameter	Akuter unkomplizierter Harnwegsinfekt der Frau	Ambulanterworbene Pneumonie (<i>community acquired pneumonia, CAP</i>)	Borreliose
Epidemiologie	Inzidenz bei jüngeren Frauen ca. 5 %	In Deutschland > 200.000 CAP-Patienten/Jahr stationär behandelt; Letalität hospitalisierter Patienten 13 %	Ca. 50.000–100.000 Erkrankungen pro Jahr in Deutschland
Übertragung	Meist Bakterien der endogenen Darmflora	Meist Bakterien der endogenen Flora der oberen Atemwege	Biss von infizierten Zecken, meist März – Oktober; oft wird Zeckenbiss nicht bemerkt
Risikofaktoren	Sexuelle Aktivität, Schwangerschaft, Diabetes, Antibiotikatherapie, Spermizide, Pessare	Hypertonie, KHK, CHF, vorangegangene Influenza, erhöhtes Lebensalter (> 60 Jahre), COPD, Heim-sauerstofftherapie	Aktivitäten in der Natur ohne ausreichenden Schutz (kurze Hosen, keine Schuhe, knappe Oberteile, dunkle und raue Kleidung), Kontakt zu Haus- und Wildtieren
Typische klinische Manifestationen	Algurie, Pruritus, Harndrang, Pollakisurie, Makro/Mikrohämaturie	Fieber, Husten, Auswurf, radiologische Infiltrate in der Lunge	1. Stadium: Hautinfektion (Erythema migrans, Wanderröte), unspezifische Allgemeinsymptome
Komplikationen	Chronifizierung, Pyelonephritis, Sepsis, bei unzureichender oder falscher Behandlung Selektion multiresistenter Keime	Sepsis, Herz/Kreislaufversagen, Lungenversagen, Multiorganversagen	Bei Nichterkennen des 1. Stadiums Übergang in 2. Stadium: Neuroborreliose (z. B. Fazialisparese, Meningitis, Enzephalitis). 3. Stadium: chronisches Stadium mit Befall vieler Organe einschließlich Gelenken
Antibiotikatherapie	Kurzzeittherapie mit TMP (Kombination mit Sulfamethoxazol zu viele UAW und daher zu unterlassen), Fosfomycin (Epoxidantibiotikum), Nitrofurantoin (Nitrofurantibiotikum), Ciprofloxacin	Therapie entsprechend Schweregrad. Leichte CAP: Amoxicillin, neueres Makrolidantibiotikum (Clarithromycin, Azithromycin) oder Doxycyclin. Mittelschwere CAP: Ceftriaxon, Cefuroxim oder Amoxicillin + Clavulansäure, neuere Chinolone (Moxifloxacin, Levofloxacin). Therapie-dauer meist 5–7 Tage	2–3 Wochen Therapie mit Doxycyclin (nicht bei Schwangeren, stillenden Müttern und Kindern < 8 Jahre wegen Knochen- und Zahnschäden!), Amoxicillin oder Cefuroxim. In schweren Fällen Cefotaxim (Breitspektrum-Cephalosporin) i.v.

	Sepsis	Pseudomembranöse Enterokolitis (Antibiotika-assoziierte Kolitis)	Infektion mit MRSA	Tuberkulose
	Ca. 150.000 Erkrankungen in Deutschland pro Jahr; Letalität 36 %	Ca. 450.000 Erkrankungsfälle pro Jahr in den USA; Letalität ca. 7 %	Ca. 50.000 Infektionen pro Jahr in Deutschland; Anzahl der Todesfälle schwankt zwischen 1500–40.000	Ca. 5000 Neuerkrankungen pro Jahr in Deutschland; ca. 100 Todesfälle. Weltweit ca. 9 Millionen Neuinfektionen pro Jahr und 1,3 Millionen Todesfälle
	Meist Bakterien aus einem endogenen Sepsisherd	In Krankenhäusern, Praxen und Pflegeeinrichtungen durch Personal oder Patienten oder endogene Flora	Krankenhäuser, Pflegeeinrichtungen, Landwirtschaft, Kläranlagen	Meist Tröpfcheninfektion (Auswurf infizierter Personen)
	Immunsuppression, Zytostatikatherapie, hohes Lebensalter, unzureichende chirurgische Sanierung von Sepsisherden, Unterschätzung der Gefährlichkeit einer Sepsis	Schädigung der endogenen Darmflora durch Antibiotikatherapie (besonders Chinolone und Cephalosporine); langfristige und unkritische PPI-Therapie	Mangelhafte Händedesinfektion, fehlende Schutzkleidung, unkritischer Einsatz von Antibiotika im Krankenhaus, der Praxis und in der Tierzucht	Immunsuppression (besonders häufig HIV-Infektion), Obdachlosigkeit, Drogenkonsum, Alkoholkonsum, Gefängnisinsassen, Armut, Mängel im Gesundheitswesen (z. B. Osteuropa)
	Fieber über 39°C oder erniedrigte Körpertemperatur (< 36°C), Tachykardie, Tachypnoe, Leukozytose oder Leukopenie; stabförmige Granulozyten	Durchfall, Bauchkrämpfe, Fieber, Leukozytose, langstreckige Wandverdickung des Kolons (Sonographie, Computertomographie)	Hautentzündungen (Furunkel, Karbunkel), Pyomyositis, Pneumonie, Endokarditis	Primärtuberkulose der Lunge mit Lymphknotenschwellung. Müdigkeit, Schwäche, Gewichtsabnahme, Husten, Auswurf, leichtes Fieber, Nachtschweiß
	Herz/Kreislaufversagen, Multiorganversagen	Dehydratation, toxisches Megakolon, Kolonperforation, septischer Schock	Sepsis, toxisches Schocksyndrom	Sekundäre Tuberkulose mit Zerstörung der Lunge; Organtuberkulose (z. B. Gehirn, Leber, Knochen), Sepsis
	Vor Beginn der Therapie Blutkulturen abnehmen zur Keimanzüchtung und Antibiogrammerhebung (Ergebnis in 24–48 Stunden), sofortiger empirischer Therapiebeginn mit Antibiotika (i.v.), die sich nach dem vermuteten Erreger richten. Beispiel <i>Pseudomonas aeruginosa</i> : Piperacillin + Tazobactam oder Ceftazidim oder Meropenem. Anpassung der Therapie nach Vorliegen des Antibiogramms, Therapiedauer 7–10 Tage	Absetzen des auslösenden Antibiotikums, Therapie mit Metronidazol für 10 Tage; Vancomycin Reservearzneistoff bei schweren Verläufen	Einsatz von Reserveantibiotika wie Vancomycin, Daptomycin und Tigecyclin	Bei gesicherter Diagnose zunächst 2-monatige Therapie mit INH + RMP + EMB + PZA, für weitere 4 Monate Therapie mit INH + RMP. SM als Reservearzneistoff. Bei multiresistenter Tuberkulose Capromycin und Kanamycin (Aminoglykoside), Ciprofloxacin und Moxifloxacin (Chinolone), Ethionamid und Prothionamid (Thionamide), 4-Aminosalicylsäure (PAS) und Cycloserin oder Bedaquilin

Tab. 33.2 Übersicht über ausgewählte Arzneistoffe zur Behandlung von bakteriellen Infektionen					
Arzneistoff	Wirkmechanismus	Wichtige Wirkungen (empfindliche Keime)	Wichtige Indikationen	Wichtige UAW	Weitere Zusammenhänge in Kapitel
Amoxicillin	Siehe Penicillin G	Wie Penicillin G, zusätzlich Enterokokken, <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Proteus mirabilis</i>	Infektionen mit empfindlichen Keimen, säurestabil (p.o.-Applizierbarkeit) und penicillinase-labil, daher häufig Kombination mit Penicillinase-Inhibitor Clavulansäure (keine eigene antimikrobielle Aktivität)	Siehe Penicillin V	3, 12, 13
Bedaquillin	Bakterizid, Hemmung der ATP-Synthase und damit der Energiegewinnung	Multiresistente Stämme von <i>Mycobacterium tuberculosis</i> und <i>Mycobacterium leprae</i>	Tuberkulose und Lepra, die durch multiresistente Stämme hervorgerufen wird	Übelkeit, Arthralgie, Kopfschmerzen; QT-Verlängerung mit TdP	17
Cefazolin	Siehe Penicillin G	Basiscephalosporin (1. Generation) (<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Escherichia coli</i>)	Infektionen mit empfindlichen Keimen; parenterale Applikation	Allergien (1–2 %), 5–8 % Kreuzallergie mit Penicillinen, GI-Beschwerden (Diarrhoe), Nephrotoxizität bei Kombination mit Aminoglykosiden	3, 12, 13
Ceftazidim	Siehe Penicillin G	Cephalosporin der 3. Generation mit guter Wirkung gegen <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Insbesondere Infektionen mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ; säurelabil, daher parenterale Applikation	Siehe Cefazolin	3, 12, 13
Ceftriaxon	Siehe Penicillin G	Breitspektrumcephalosporin (3. Generation) mit erweitertem Wirkungsspektrum im Vergleich zur 2. Generation (z. B. Gonokokken, Meningokokken und <i>Enterococcus cloacae</i>)	Infektionen mit empfindlichen Keimen; parenterale Applikation	Siehe Cefazolin	3, 12, 13

Cefuroxim	Siehe Penicillin G	Intermediärcephalosporin (2. Generation) mit erweitertem Wirkspektrum wegen β -Laktamasestabilität (<i>Haemophilus influenzae</i>)	Infektionen mit empfindlichen Keimen; parenterale Applikation; Cefuroximaxetil lipophiles Prodrug, das zur p.o.-Applikation geeignet ist	Siehe Cefazolin	3, 12, 13
Ciprofloxacin	Bakterizid, Chinolon, Hemmung der DNA-Gyrase (TOPO-II)	Breitspektrumantibiotikum inklusive <i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> und <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Infektionen mit empfindlichen Keimen, p.o.-Applikation und gute Gewebegängigkeit	Resorptionshemmung von Calcium, Magnesium und Eisen; GI-Beschwerden (15 %), ZNS-Störungen (5 %) (Verwirrung, Halluzinationen, Psychosen, epileptische Krampfanfälle), Allergie, fototoxische Reaktionen, Tendopathien	2, 3, 13
Clindamycin	Bakteriostatisch, Linco-samid, Hemmung der bakteriellen Proteinbiosynthese	Staphylokokken, Streptokokken, anaerobe gramnegative Bakterien (z. B. Bacteroides, Fusobacterium)	Infektionen mit empfindlichen Keimen; zur p.o.-Applikation geeignet und gute Gewebegängigkeit	GI-Probleme (Diarrhoe, Erbrechen, Übelkeit, erhöhtes Risiko für pseudomembranöse Enterokolitis; Verstärkung der Wirkung hyperpolarisierender und depolarisierender Muskelrelaxanzien)	5
Doxycyclin	Bakteriostatisch, Tetracyklin, Hemmung der bakteriellen Proteinbiosynthese	Insbesondere Chlamydien und Mykoplasmen, <i>Borrelia burgdorferi</i>	Infektionen mit empfindlichen Keimen, p.o.-Applikation, gute Gewebegängigkeit	Chelatbildung mit Calcium, Magnesium und Eisen, Einlagerung in Knochen und Zähne des Embryo/Fetus bei Einnahme in der Schwangerschaft (Kontraindikation!), GI-Beschwerden; Fotodermatosen	2
EMB	Bakteriostatisch, Hemmung der Zellwandsynthese	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> , <i>Mycobacterium leprae</i>	Tuberkulose, Lepra	Schädigung des N. opticus (Reduktion der Sehschärfe, Farbsehstörungen, Gesichtsfeldausfälle, Opticusatrophie), Hyperurikämie, Leberschädigung	23

Tab. 33.2 (Fortsetzung)

Arzneistoff	Wirkmechanismus	Wichtige Wirkungen (empfindliche Keime)	Wichtige Indikationen	Wichtige UAW	Weitere Zusammenhänge in Kapitel
Erythromycin	Bakteriostatisch, Makrolidantibiotikum, Hemmung der bakteriellen Proteinbiosynthese	Streptokokken, <i>Haemophilus influenzae</i> , Legionellen, Mykoplasmen, Chlamydien	Infektionen mit empfindlichen Keimen; p.o.- und parenterale Applikation, gute Gewebegängigkeit (außer Liquor)	Arzneistoffinteraktionen durch Hemmung von CYP3A4 und CYP1A2, GI-Beschwerden, Leberschädigung,	2, 13, 17
Flucloxacillin	Siehe Penicillin G	<i>Staphylococcus aureus</i>	Infektionen mit empfindlichen <i>Staphylococcus aureus</i> -Stämmen, NICHT jedoch MRSA-Stämmen, säurestabil und penicillinasefest; p.o.-Applizierbarkeit	Siehe Penicillin V	3, 12, 13
Fosfomycin	Bakterizid, Epoxidantibiotikum, Hemmung der Zellwandsynthese, keine Kreuzresistenz mit β -Laktamasebildnern	Breites Wirkspektrum im grampositiven und gramnegativen Bereich inklusive <i>Escherichia coli</i> , Citrobacter und Proteus-Arten	Einmal-Hochdosis-Therapie unkomplizierter Harnwegsinfekte, dazu gut geeignet wegen Anreicherung im Urin und guter Wirksamkeit bei niedrigem pH, wegen rascher Resistenzentwicklung nicht für Langzeittherapie geeignet	Insgesamt gute Verträglichkeit und wenig UAW	
Gentamicin	Bakterizid, Amino-glykosid, Hemmung der bakteriellen Proteinbiosynthese	<i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> ; synergistische Wirkung mit Penicillinen bei Streptokokken, Enterokokken, <i>Listeria monocytogenes</i> und <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Lebensbedrohliche Infektionen mit empfindlichen Keimen (vor allem Sepsis); parenterale Applikation; keine gute Gewebegängigkeit, keine Liquorgängigkeit	Irreversible Ototoxizität (Hörverlust, Gleichgewichtsstörungen) durch Akkumulation in der Perilymphe, reversible Nephrotoxizität, die durch Schleifendiuretika, Ciclosporin, Vancomycin und Amphotericin B verstärkt wird, selten neuromuskuläre Blockade	13

INH	Bakterizid auf proliferierende Keime, Hemmung der Zellwandsynthese und DNA-Synthese	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> , <i>Mycobacterium leprae</i>	Tuberkulose, Lepra; p.o.- Applikation und gute Gewebegängigkeit	Neurotoxizität (Kopfschmerzen, psychische Probleme) und Polyneuropathie (Parästhesien an Händen und Füßen) durch funktionellen Antagonismus mit Vitamin B ₆ ; daher prophylaktische Vitamin B ₆ -Gabe; Hepatotoxizität; GI-Beschwerden (5 %) und dermatologische Probleme (2 %)	4
Meropenem	Siehe Penicillin G; Carbapenem, das gegenüber der renalen Dihydropeptidase stabil ist	Breites Wirkspektrum im grampositiven und gramnegativen Bereich (inklusive <i>Pseudomonas aeruginosa</i> und Anaerobiern)	Schwere Mischinfektionen, Sepsis, parenterale Applikation	Siehe Penicillin G	3, 12, 13
Metronidazol	Bakterizid, Nitroimidazol, Bildung kovalenter DNA-Addukte	Prodrug, das unter anaeroben Bedingungen aktiviert wird; daher starke Wirkung auf Anaerobier	Anaerobierinfektionen; p.o.-Applikation und gute Gewebegängigkeit	Metallischer Geschmack, Stomatitis, Alkoholunverträglichkeit, Neurotoxizität insbesondere bei langer Therapie-dauer und langer Dauer (Kopfschmerzen, Ataxie, Parästhesie). Maximale Therapie-dauer daher 10–14 Tage (z.B. im Rahmen der italienischen Tripeltherapie bei Infektion mit <i>Helicobacter pylori</i>)	13
Penicillin G	Bakterizid, Hemmung der Zellwandsynthese	Streptokokken, Meningokokken, Gonokokken, Anaerobier	Streptokokkeninfektionen, Meningitis, Gonorrhoe, Weichteilinfektionen mit Anaerobiern; säurelabil und daher nur parenteral applizierbar, vor allem schwere Infektionen, da hohe Plasmakonzentrationen erreicht werden können	Allergien (1–10 % Urtikaria, 1 : 100.000 anaphylaktischer Schock), Diarrhoe, pseudomembranöse Enterokolitis, Neurotoxizität bei hohen Dosierungen und CKD	3, 12, 13

Tab. 33.2 (Fortsetzung)

Arzneistoff	Wirkmechanismus	Wichtige Wirkungen (empfindliche Keime)	Wichtige Indikationen	Wichtige UAW	Weitere Zusammenhänge in Kapitel
Penicillin V	Siehe Penicillin G	Siehe Penicillin G	Siehe Penicillin G, säurestabil und daher p.o. applizierbar; weniger schwere Infektionen	Siehe Penicillin G; Risiko für GI-Beschwerden höher als bei Penicillin G	3, 12, 13
Piperacillin	Siehe Penicillin G	Breites Wirkspektrum inklusive <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Sepsis und Krankenhausinfektionen, parenterale Applikation; penicillinasestabil (Kombination mit Clavulansäure)	Siehe Penicillin G	3, 12, 13
PZA	Bakterizid, intrabakterielle Akkumulation von Pyrazincarbonsäure (Interferenz mit NAD-Synthese), Wirkung ist pH-abhängig	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> , <i>Mycobacterium leprae</i>	Tuberkulose, Lepra	Hyperurikämie, Leberschädigung, GI-Beschwerden, Hautreaktionen	23
RMP	Bakterizid auf proliferierende Keime, Hemmung der bakteriellen RNA-Polymerase und damit der Proteinbiosynthese	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> , <i>Mycobacterium leprae</i> , zusätzlich Staphylokokken, Enterokokken, Legionellen	Tuberkulose, Lepra sowie andere Infektionen mit empfindlichen Keimen; p.o.-Applikation und gute Gewebegängigkeit	Flu-Syndrom bei intermittierender Einnahme; Hepatotoxizität insbesondere bei hohen Dosierungen und Kombination mit INH (Kontrolle der Leberwerte), GI-Beschwerden, dermatologische Probleme, Orangefärbung von Körperflüssigkeiten; durch CYP-Induktion verminderte Wirkung von Antikoagulationen, oralen Kontrazeptiva und VKA	2, 18, 19, 24

SM	Siehe Gentamicin	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> , <i>Mycobacterium leprae</i> , siehe auch Gentamicin	Tuberkulose, Lepra (Reservearzneistoff); i.m.-Applikation	13	Siehe Gentamicin; zur Vermeidung von Ototoxizität intermittierende Gabe
TMP	Bakteriostatisch, Hemmung der Dihydrofolsäuresynthese	Breites Wirkspektrum gegen grampositive und gramnegative Keime	Vor allem unkomplizierter Harnwegsinfekt bei der Frau. Durch Kombination mit Sulfamethoxazol (Cotrimoxazol, Cotrim) deutliche Erweiterung des Wirkspektrums (auch auf <i>Toxoplasma gondii</i> und <i>Pneumocystis jirovecii</i>)	3	Allergie, GI-Beschwerden; durch Kombination mit Sulfamethoxazol wesentlich stärkere UAW; Allergie (bis zu 10 %), SJS, Fotosensibilisierung, Granulozyto- und Thrombopenie
Vancomycin	Bakterizid auf proliferierende Keime, Glykopeptidantibiotikum, Hemmung der Zellwandsynthese, keine Kreuzresistenz mit β -Laktamasebildnern	<i>Staphylococcus aureus</i> , Koagulase-negative Staphylokokken, Streptokokken und Enterokokken	Reservearzneistoff für Infektionen mit empfindlichen Keimen, auch MRSA; parenterale Applikation; p.o.-Applikation nur bei pseudomembranöser Enterokolitis	3, 12	Ototoxizität (Akkumulation bei Niereninsuffizienz), Nephrotoxizität, <i>red-man</i> -Syndrom bei zu schneller Infusion

langwieriger und weniger erfolgreich ist die Chemotherapie. Ist ein Erythema migrans vorhanden, erfolgt eine zwei- dreiwöchige Therapie mit einem **Tetrazyklin** (► Abschn. 33.5) oder einem β -Laktamantibiotikum (**Amoxicillin**, **Cefuroxim**) (► Abschn. 33.3).

Die Sepsis ist eine lebensbedrohliche Erkrankung, bei der es zu Funktionseinschränkung multipler Organe durch überschießende Immunreaktion auf eine bakterielle Infektion kommt. Besonders gefährdet sind hospitalisierte Patienten mit einer Immunsuppression. Entscheidend ist es, die Sepsis so rasch wie möglich zu diagnostizieren und eine i.v.-Antibiotikatherapie einzuleiten. Vor Therapiebeginn werden Blutkulturen zum Erregernachweis und zur Erstellung eines Antibiotigramm entnommen. Das Ergebnis dieser Untersuchungen wird jedoch nicht abgewartet, sondern sofort mit einer empirischen Antibiotikatherapie begonnen, die sich nach dem wahrscheinlichsten Erreger richtet. Häufige Sepsisursache ist eine Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa*; hier kommen bis zum Vorliegen des Antibiotigramms **Piperacillin** + **Tazobactam**, **Ceftazidim** oder **Meropenem** zum Einsatz (► Abschn. 33.3).

Eine Antibiotikagabe führt häufig zur Schädigung der GI-Bakterienflora. In milden Fällen äußert sich diese in Diarrhoen, in schweren Fällen kommt es zum Überwuchern mit dem Anaerobier *Clostridium difficile*, der verschiedene Toxine sezerniert und eine lebensbedrohliche pseudomembranöse Enterokolitis hervorrufen kann (► Kap. 13). *Clostridium difficile* kann innerhalb eines Krankenhauses über sanitäre Einrichtungen und das Personal verbreitet werden. Um die Ausbreitung pseudomembranöser Enterokolitis zu verhindern, ist strikte Hygiene erforderlich und sind Antibiotika kritisch einzusetzen. Eine pseudomembranöse Enterokolitis kann zu schweren Elektrolytverlusten sowie Multiorganversagen führen. Dann muss das auslösende Antibiotikum abgesetzt und der Flüssigkeits- und Elektrolytverlust substituiert werden (► Kap. 13). Ferner wird das gegen Anaerobier wirksame **Metronidazol** (► Abschn. 33.4) für 10 Tage gegeben. **Vancomycin** ist eine Alternative.

Staphylococcus aureus kann schwere Haut- sowie Organinfektionen bis zur Sepsis auslösen. Zwar gibt es Penicilline, die gegen das Bakterium wirken (z. B. **Flucloxacillin**), aber u. a. durch unkritischen Einsatz von Antibiotika und nicht-konsequente Einhaltung von Hygienemaßnahmen haben sich zahlreiche *Staphylococcus-aureus*-Stämme entwickelt, die gegen β -Laktamantibiotika, Tetrazykline, Aminoglykoside und Makrolidantibiotika resistent sind (MRSA). Diese Keime können schwerste Krankenhausinfektionen hervorrufen. Gegen MRSA-Keime kommen Reserveantibiotika wie **Vancomycin** zum Einsatz (► Abschn. 33.3); ferner das Lipopeptid **Daptomycin**, das sich in die Membran von Bakterien einlagert, sowie das Glycylglycin **Tigecyclin**, das die Proteinbiosynthese hemmt.

Die bisher vorgestellten Beispiele von bakteriellen Infektionserkrankungen erfordern eine vergleichsweise kurze Therapiedauer (ein Tag bis drei Wochen). Im Gegensatz dazu muss die Tuberkulose für einen sehr langen Zeitraum behandelt werden. Das stellt hohe Anforderungen an die Verträglichkeit von Arzneistoffen und die Compliance, um die Erkrankung zu heilen und eine Entstehung resistenter Stämme zu vermeiden. Tuberkulose wird durch *Mycobacterium tuberculosis* hervorgerufen, das sich im Vergleich zu anderen Bakterien nur sehr langsam (Generationszeit 15–20 Stunden versus 15–20 Minuten) und z.T. intrazellulär in Makrophagen vermehrt. Im Gewebe, in dem sich Mykobakterien vermehren, entstehen häufig Nekrosen. Dadurch wird die Erreichbarkeit der Mykobakterien für Arzneistoffe erschwert. Deswegen erfolgt die Tuberkulosetherapie für zwei Monate mit einer Viererkombination von Arzneistoffen (INH + RMP + PZA + EMB) und für weitere vier Monate mit einer Zweierkombination aus INH + RMP (► Abschn. 33.7). Durch Kombination von Arzneistoffen mit unterschiedlichen Wirkmechanismen wird eine Resistenzentwicklung verzögert. Ein weiteres Problem in der Tuberkulosetherapie stellen UAW dar. Die wichtigsten Antituberkulotika (INH, RMP und PZA) können Leberschäden hervorrufen, INH zusätzlich Schäden am

zentralen und peripheren Nervensystem und EMB Sehstörungen.

Durch inkonsequente Tuberkulosetherapie haben sich zahlreiche Mykobakterienstämme entwickelt, die gegen Standardantituberkulotika resistent sind. Für die Therapie der multi-resistenten Tuberkulose stehen verschiedene meist nur bedingt wirksame und schlecht verträgliche Arzneistoffe zur Verfügung. **Bedaquiline** ist eine vielversprechende Neuentwicklung auf diesem Gebiet. Das Aminoglykosid **SM** muss parenteral angewendet werden und ist durch Oto- und Nephrotoxizität belastet (► Kap. 12).

33.3 Antibiotika, die die Zellwandbiosynthese hemmen

Zu den die Zellwandsynthese hemmenden Antibiotika gehören β -Laktamantibiotika mit den Untergruppen Penicilline, Cephalosporine und Carbapeneme, das Glykopeptidantibiotikum **Vancomycin** sowie das Epoxidantibiotikum **Fosfomycin**. Alle Antibiotika, die die Zellwandsynthese hemmen, wirken bakterizid. β -Laktamantibiotika hemmen die Bakterien-spezifische D-Alanin-Transpeptidase, wodurch die Mucopeptidquervernetzung in der Zellwand gestört wird. In der Folge strömt Wasser in die Bakterien ein und sie platzen. Vancomycin bildet mit endständigen Mureinpeptidgruppen Komplexe, wodurch ebenfalls die Mucopeptidquervernetzung verhindert wird. Fosfomycin hemmt die UDP-N-Acetylglucosamin-Enolpyruvyl-Transferase und damit die bakterielle Peptidoglycanbiosynthese.

Penicillin G wirkt gegen Streptokokken, Meningokokken und bestimmte Anaerobier und wird wegen seiner Säurelabilität nach p.o.-Gabe nicht resorbiert. Es muss daher mehrmals am Tag als i.v.-Kurzinfusion zugeführt werden (Plasma-HWZ 30–60 Minuten). Dabei kann es zu schmerzhaften Venenreizungen an der Infusionsstelle kommen. Penicilline werden nicht über CYP metabolisiert, sondern über glomeruläre Filtration und tubuläre Sekretion eliminiert. Sie penetrieren nicht die BHS außer bei

Meningitis, weshalb Penicillin G bei Meningokokken-Meningitis eingesetzt werden kann (► Kap. 2). Wegen der Notwendigkeit der häufigen i.v.-Anwendung von Penicillin G gibt es i.m.-Depot-Penicilline (z. B. Benzathin-Penicillin, 20 Tage Wirkdauer). Außerdem wurde das säurestabile **Penicillin V** entwickelt, das für leichtere Infektionen mit empfindlichen Keimen oder zum Abschluss einer parenteralen Therapie p.o. angewendet werden kann. Das zu den Isoxazolympenicillinen gehörende Flucloxacillin ist säurestabil und Penicillinase-fest und wirkt gut gegen Penicillinase-bildende *Staphylococcus-aureus*-Stämme, nicht jedoch gegen MRSA-Stämme.

Das Aminopenicillin **Amoxicillin** hat im Vergleich zu Penicillin G ein erweitertes Wirkspektrum bis in den gramnegativen Bereich und ist säurestabil. Es ist jedoch nicht Penicillinase-fest. Dieser Nachteil kann dadurch kompensiert werden, dass Amoxicillin mit Penicillinase-Inhibitoren wie **Clavulansäure** kombiniert wird. Amoxicillin (+ Clavulansäure) ist eines der bedeutendsten Antibiotika, weil es bei vielen wichtigen durch Bakterien verursachten Erkrankungen wie Harnwegsinfekten, Atemwegsinfektion oder Borreliose eingesetzt werden kann. Amoxicillin hat eine Bioverfügbarkeit von 90 % und wird mit einer Plasma-HWZ von zwei Stunden überwiegend renal eliminiert. Die Tagesdosierung beträgt dreimal 0,5–1 g. Die Resistenzentwicklung erfolgt langsam. Amoxicillin ist ein sehr preiswertes Antibiotikum (Tagestherapiekosten derzeit ca. 6–7 Euro). Entsprechend gering sind die Profitmargen für die pharmazeutischen Hersteller. Dies hat dazu geführt, dass die Versorgung der Bevölkerung in Deutschland mit Amoxicillin weitgehend vom Export abhängig ist und zeitweise Versorgungsengpässe entstanden sind.

Das Acylaminopenicillin **Piperacillin** hat im Vergleich zu Amoxicillin ein erweitertes Wirkspektrum, das auch Problemkeime wie *Pseudomonas aeruginosa* umfasst. Der Arzneistoff muss wegen der Säurelabilität parenteral zugeführt werden. Piperacillin ist deshalb für die Anwendung im stationären Bereich (häufig in Kombination mit **Tazobactam**) reserviert,

um schwere Krankenhausinfektionen oder Sepsis zu behandeln. Auch bei Piperacillin ist es zu Versorgungsengpässen gekommen.

► **Die wichtigste UAW der Penicilline ist die Arzneistoffallergie, insbesondere die Typ-I-Allergie (1–10 % der Patienten erleiden eine Urtikaria). Ein anaphylaktischer Schock, der effektiv mit EPI behandelt werden kann (► Kap. 3), tritt mit einer Häufigkeit von 1 : 100.000 auf.**

Deshalb ist es wichtig, Patienten vor dem Beginn einer Therapie nach bekannter Penicillinallergie zu befragen. Im Zweifelsfall ist die Anwendung von Penicillinen (und anderen β -Laktamantibiotika) zu unterlassen. Dann sind alternative Arzneistoffgruppen ohne Kreuzallergierisiko wie Makrolidantibiotika oder Tetracykline anzuwenden.

► **Besonders groß ist das Allergisierungsrisiko bei lokaler Applikation von Penicillinen auf Schleimhäute, die deshalb einen schweren Behandlungsfehler darstellt.**

Außerdem kann es durch Störung der GI-Bakterienflora zu Diarrhoen kommen. Besonders bei hohen Penicillindosierungen kann eine pseudomembranöse Enterokolitis auftreten. In sehr hohen (aber nur selten angewendeten) Dosierungen (> 30 Millionen IE/Tag) können neurotoxische Symptomen auftreten, vor allem, wenn eine CKD vorliegt und damit die Elimination verzögert ist (► Kap. 12).

Die Cephalosporine sind hinsichtlich des Wirkmechanismus, der langsamen Resistenzentwicklung, der renalen Elimination und der UAW ähnlich wie die Penicilline zu beurteilen. Zwar werden Cephalosporine nicht durch Penicillinasen inaktiviert, aber in etlichen Fällen durch β -Laktamasen gramnegativer Keime. Da 5–8 % der Patienten eine Kreuzallergie von Cephalosporinen mit Penicillinen zeigen, ist Vorsicht beim Austausch der beiden Arzneistoffgruppen bei bekannter Allergie gegen eine der beiden Gruppen angezeigt (► Kap. 3).

Cefaclor ist ein Basiscephalosporin (1. Generation), das p.o. bei Infektionen mit empfind-

lichen Stämmen von Staphylokokken, Streptokokken sowie bestimmten gramnegativen Keimen angewendet werden kann. **Cefuroxim** ist ein Intermediärcephalosporin (2. Generation) und besitzt wegen seiner β -Laktamastabilität ein in den gramnegativen Bereich erweitertes Wirkspektrum. **Ceftriaxon** ist ein parenteral angewendetes Breitspektrumcephalosporin (3. Generation) mit ebenfalls in den gramnegativen Bereich erweitertem Wirkspektrum. **Ceftazidim** gehört auch zur 3. Generation der Cephalosporine und zeichnet sich durch eine gute Wirksamkeit gegen *Pseudomonas-aeruginosa*-Stämme aus.

Das Glykopeptidantibiotikum **Vancomycin** ist ein wertvolles Reserveantibiotikum, das nur in speziellen Situationen angewendet werden darf, damit sich die Resistenzsituation nicht verschlechtert. Wichtige Einsatzgebiete sind MRSA-Infektionen (parenterale Gabe) und die pseudomembranöse Enterokolitis (p.o.-Gabe). Vancomycin wird unverändert renal eliminiert. Es ist oto- und nephrotoxisch (► Kap. 12). Außerdem kann es ein *red-man*-Syndrom auslösen. Zur UAW-Vermeidung ist es wichtig, Vancomycin langsam i.v. zu infundieren. Es zeigt keine Kreuzallergie zu Penicillinen und Cephalosporinen.

Fosfomycin eignet sich wegen rascher Resistenzentwicklung nicht für eine Daueranwendung. Es wird vor allem in der Erstlinientherapie unkomplizierter Harnwegsinfekte bei der Frau angewendet und hat ein Wirkspektrum, das sehr gut gängige gramnegative Erreger solcher Infektionen erfasst. Zudem reichert sich Fosfomycin im Urin an und wirkt gut bei niedrigem pH. Es ist sehr gut verträglich und wird einmal in hoher Dosierung gegeben.

33.4 Antibiotika, die die DNA-Replikation hemmen

Chinolone hemmen die bakterielle Gyrase (TOPO-II). Außerdem wird die Transkription gehemmt. Chinolone wirken bakterizid. Prototyp ist Ciprofloxacin. Es kann p.o. angewendet werden und hat eine sehr gute Gewebegängig-

keit. Es wird unverändert renal und intestinal eliminiert, seine Plasma-HWZ beträgt 3–6 Stunden. **Ciprofloxacin** hat ein breites Wirkungsspektrum, das auch etliche pathogene gramnegative Keime umfasst. Wichtige Einsatzgebiete der Chinolone sind Atemwegs- und Harnwegsinfekte, aber am besten wegen der erheblichen UAW nur bei vorheriger Bestätigung der Keimempfindlichkeit durch ein Antibiogramm. **Levofloxacin** ist ein neueres Chinolon mit erweitertem Wirkspektrum gegen grampositive und atypische Erreger; **Moxifloxacin** hat zusätzliche Wirksamkeit gegen Anaerobier.

Chinolone haben zahlreiche UAW. In bis zu 15 % der Patienten treten GI-Beschwerden auf, bei ca. 5 % der Patienten ZNS-Störungen (Verwirrung, Halluzinationen, epileptische Krampfanfälle, Psychosen). Ebenso werden Allergien, hepatotoxische Reaktionen, QT-Zeitverlängerungen (► Kap. 17) und fototoxische Reaktionen beobachtet. Deshalb müssen mit Chinolonen behandelte Patienten starke UV-Lichtexposition meiden. Eine besondere und für Chinolone sehr spezifische UAW unter wochen- bis monatelanger Therapie ist die Tendopathie. Es kann zu Schmerzen in Sehnen (insbesondere der Achillessehne) bis hin zur Sehnenruptur kommen. Das Risiko von Sehnenrupturen ist erhöht bei Älteren und bei Patienten, die lokal oder systemisch GC erhalten. Durch Chinolone induzierte Tendopathien beruhen auf einer Hemmung der Proliferation und Migration von Tenozyten sowie auf der Aktivierung von Kollagen-abbauenden Matrix-Metalloproteasen. Die gravierenden UAW der Chinolone als Folge unkritischer Verschreibung werden auch immer wieder in den Medien diskutiert.

Das Nitroimidazol **Metronidazol** wirkt ebenfalls über eine Hemmung der DNA-Replikation. Metronidazol ist ein Prodrug, das unter anaeroben Bedingungen innerhalb der Bakterien aktiviert wird und durch Bildung kovalenter Addukte mit Basen DNA-Strangbrüche induziert und damit bakterizid wirkt. Metronidazol hat eine sehr gute Bioverfügbarkeit (80 %) und Gewebegängigkeit, die auch den Liquorraum,

33.5 · Antibiotika, die die Proteinbiosynthese hemmen

das Peritoneum und Abszesse umfasst. Es wird hepatisch metabolisiert und mit einer HWZ von 7 Stunden biliär eliminiert. Metronidazol wirkt vor allem auf Anaerobier und bestimmte Protozoen (z. B. *Trichomonas vaginalis* und *Entamoeba histolytica*). Es wird vor allem bei durch anaerobe Bakterien verursachten Infektionen eingesetzt. Dazu gehören pseudomembranöse Enterokolitis, Fisteln bei M. Crohn (► Kap. 13) sowie Abszesse und Parodontitis. Außerdem wird Metronidazol bei Trichomonadeninfektionen angewendet.

Metronidazol verursacht GI-Beschwerden, insbesondere Geschmackstörungen, Glossitis und Stomatitis. Der Urin kann rötlich-braun verfärbt werden. Metronidazol bewirkt Alkoholunverträglichkeit und kann vor allem bei langfristiger und hochdosierter Therapie neurotoxisch wirken (Ataxie, Kopfschmerzen, periphere Neuropathie). Deshalb sollte eine Therapie mit Metronidazol in der Regel nicht länger als 10–14 Tage durchgeführt werden. Aufgrund seines Angriffspunkts wirkt Metronidazol mutagen, aber es wurde bislang in epidemiologischen Studien kein erhöhtes Karzinomrisiko beim Menschen festgestellt. Dennoch ist Metronidazol in der Schwangerschaft und Stillzeit kontraindiziert.

33.5 Antibiotika, die die Proteinbiosynthese hemmen

Die wichtigsten Antibiotika aus dieser Gruppe sind die Makrolidantibiotika. Sie binden an die 50S-Untereinheit bakterieller Ribosomen und hemmen die Proteinbiosynthese. Allerdings erfolgt die Resistenzbildung rasch. Makrolidantibiotika wirken bakteriostatisch und haben eine gute Gewebegängigkeit (außer Liquor). Sie sind gut gegen intra- und extrazelluläre Keime wirksam. Sie wirken gegen ein breites Spektrum von Bakterien einschließlich Streptokokken, *Haemophilus influenzae* und Erreger ohne Zellwand, die sich intrazellulär vermehren. Dazu gehören Mycoplasmen, Chlamydien und Legionellen. Makrolidantibiotika werden häufig bei bakteriellen Infektionen der Atemwege (z. B. Tonsilli-

tis, Nasennebenhöhlenentzündung, Mittelohrentzündung, Bronchitis, Pneumonie, ► Kap. 14) sowie auch bei Erysipel und lokal bei Akne eingesetzt. Für Harnwegsinfektionen sind Makrolidantibiotika nicht geeignet. Sie eignen sich als Alternative zu β -Laktamantibiotika, wenn Resistenzen oder Allergien vorliegen. Makrolidantibiotika können in der Schwangerschaft angewendet werden.

Prototyp der Makrolidantibiotika ist **Erythromycin**. Es ist p.o. applizierbar und hat eine Plasma-HWZ von zwei Stunden. Erythromycin wird hepatisch metabolisiert und biliär eliminiert. Es kann die Darmpassage beschleunigen. Diese Wirkung ist auf seinen Agonismus am Motilinrezeptor zurückzuführen. Die prokinetische Wirkung von Erythromycin wird *off-label* bei fehlender Wirkung von MCP bei GI-Stase und Übelkeit (► Kap. 6, 8 und 13) genutzt werden. Leberschäden sind möglich (Transaminasenanstieg und intrahepatische Cholestase). Erythromycin hemmt CYP3A4 und CYP1A2. Dadurch wird die Elimination eines anderen Arzneistoffes, der über diesen Weg metabolisiert wird, verzögert, und es kommt zu dessen Akkumulation (► Kap. 2). Zu den bezüglich der Interaktionen mit Erythromycin relevanten Arzneistoffen gehören **Ciclosporin** (► Kap. 11), **Carbamazepin** und **Valproinsäure** (► Kap. 25) sowie HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren (► Kap. 22). Daher ist es wichtig, vor Erythromycinverschreibung eine genaue Arzneimittelanamnese zu erheben, um gefährliche Arzneistoffinteraktionen zu vermeiden. Es ist besonders bedeutsam, solche Arzneimittel zu erfragen, die von Ärzten anderer Fachrichtungen verschrieben wurden (z. B. Antiepileptika durch den Neurologen). Erythromycin kann QT-Zeitverlängerungen induzieren und TdP Vorschub leisten (► Kap. 17). Wegen dieser Probleme wurden Makrolidantibiotika mit verbesserten Eigenschaften entwickelt. **Clarithromycin** hat eine verlängerte HWZ (6 Stunden), besitzt aber noch CYP-Interaktionen. **Azithromycin** hat eine HWZ von 2–4 Tagen und zeigt keine CYP-Interaktionen.

Die Lincosamide (Prototyp **Clindamycin**) wirken ebenfalls über die Bindung an die 50S-

Untereinheit der Ribosomen bakteriostatisch. Clindamycin wird nach oraler Gabe sehr gut resorbiert und besitzt eine gute Penetration in Gewebe. Clindamycin wird als Alternative zu Makroliden oder bei Penicillinallergie eingesetzt. Hervorzuheben ist die Wirkung gegen etliche Staphylokokkenstämme und gramnegative Anaerobier. Clindamycin kann dementsprechend bei Zahninfektionen, Weichteilinfektionen, Hautinfektionen und Osteomyelitis eingesetzt werden. Problematisch ist das im Vergleich zu anderen Antibiotika deutlich erhöhte Risiko für die Entstehung einer pseudomembranösen Enterokolitis. Deshalb ist Clindamycin nicht ein Antibiotikum der ersten Wahl. Der Einsatz von Clindamycin sollte durch ein entsprechendes Antibiogramm begründet sein.

Tetrazykline hemmen die Proteinbiosynthese und wirken über eine Bindung an die 30S-Untereinheit der Ribosomen bakteriostatisch. Sie haben ein breites Wirkungsspektrum und wirken gut gegen intra- und extrazelluläre Erreger. Die Gewebegängigkeit ist gut. Prototyp ist **Doxycyclin** mit einer Bioverfügbarkeit von 80–95 %. Es hat eine HWZ von 20 Stunden und muss daher täglich nur einmal eingenommen werden. Dies vereinfacht die Therapie und erhöht die Compliance (► Kap. 2). Wichtige Anwendungsgebiete von Doxycyclin sind leichtere Infektionen der Atemwege und des Urogenitaltraktes, Akne und Borreliose. Tetrazykline stellen eine Alternative zu β -Laktamantibiotika dar, wenn Unverträglichkeiten oder Resistenzen vorliegen.

Da Tetrazykline mit divalenten Kationen (Calcium, Eisen und Magnesium) Komplexe bilden, dürfen wegen gegenseitiger Resorptionshemmung (► Kap. 2) Salze mit diesen Ionen nicht gemeinsam mit Tetrazyklinen eingenommen werden. Patienten benutzen häufig nicht verschreibungspflichtige Präparate mit Calcium (Osteoporoseprophylaxe, ► Kap. 20) oder Magnesium (spasmolytische Wirkung und Beruhigung). Daher hat eine entsprechende Aufklärung über diese möglichen Interaktionen von Arzneistoffen und Nahrungsergänzungsmitteln zu erfolgen.

Insgesamt sind Tetrazykline gut verträglich (am häufigsten sind GI-Unverträglichkeiten), aber einige Besonderheiten müssen beachtet werden. Augenmerk ist auf die Fotosensibilisierung zu lenken.

► **Vor Beginn einer Doxycyclintherapie sind die Patienten darüber aufzuklären, dass keine starke Exposition gegenüber Sonnenlicht stattfinden darf und dass Schutzmaßnahmen ergriffen werden müssen, wenn ein Aufenthalt in der Sonne (z. B. aus beruflichen Gründen) nicht zu vermeiden ist.**

Tetrazykline sind in der Schwangerschaft, der Stillzeit und bei Kindern bis 8 Jahren kontraindiziert, da eine Einlagerung in Knochen und Zähne von Embryo, Fetus, Säugling, Kleinkind, Kindergartenkind und jungem Schulkind stattfinden kann. Sie führt zu Verfärbungen und mangelnder Festigkeit dieser Hartgewebe mit Knochenwachstumsstörungen. Für diese Patientengruppen sind β -Laktam- und Makrolidantibiotika gute und sichere Alternativen.

Aminoglykoside hemmen die Proteinbiosynthese über Bildung von *nonsense*-Proteinen und wirken konzentrationsabhängig bakterizid. Dieser *first-exposure-effect* ermöglicht in der Regel eine einmalige tägliche Gabe. Abgesehen von der p.o.-Applikation zur Darmsterilisation werden Aminoglykoside zur Behandlung systemischer Infektionen ausschließlich parenteral verabreicht, was ihre Anwendung auf schwere, in der Klinik behandelte Infektionen beschränkt. Aminoglykoside und β -Laktamantibiotika zeigen eine synergistische bakterizide Wirkung. Das wird bei schweren und komplizierten Infektionen wie Sepsis oder Osteomyelitis ausgenutzt. Aminoglykoside sind hydrophil und werden nicht an Plasmaproteine gebunden, haben keine gute Gewebe- und ZNS-Gängigkeit und keine intrazelluläre Wirkung. Sie werden nicht metabolisiert und durch glomeruläre Filtration mit einer Plasma-HWZ von 2 Stunden eliminiert. **Gentamicin** ist das prototypische Aminoglykosid. Es hat, insbesondere in der Kombination mit Penicillinen, ein breites Wirkspektrum. Tobramycin ist stär-

ker gegen *Pseudomonas aeruginosa* wirksam. Aminoglykoside akkumulieren in der Perilymphe des Innenohres und wirken daher ototoxisch. Es kommt zu irreversiblen Gleichgewichts- und Hörstörungen. Außerdem weisen Aminoglykoside reversible Nephro- und Ototoxizität auf. Bei CKD ist die Ausscheidung verzögert. Die Nephrotoxizität der Aminoglykoside wird durch andere nephrotoxische Arzneistoffe wie Schleifendiuretika, **Ciclosporin**, **Vancomycin** und **Amphotericin B** verstärkt (► Kap. 12). Um nephro- und ototoxische Effekte der Aminoglykoside zu vermeiden, ist bei CKD eine Dosisanpassung erforderlich, die durch TDM überprüft werden sollte.

33.6 Antibiotika, die die Tetrahydrofolsäuresynthese hemmen

Tetrahydrofolsäure ist ein Coenzym bei der Biosynthese von Purin- und Pyrimidinbasen, die in die DNA und RNA eingebaut werden. Tetrahydrofolsäure entsteht durch Reduktion aus Dihydrofolsäure. **TMP** hemmt bakterielle Dihydrofolatreduktasen mit hoher Potenz (► Kap. 1). Über diesen Mechanismus wird die bakterielle DNA-Biosynthese gehemmt. TMP wirkt bakterio- statisch, besitzt ein breites Wirkungsspektrum gegen grampositive und gramnegative Erreger und wird vor allem zur Behandlung von unkomplizierten Harnwegsinfektionen und Infektionen der oberen Atemwege eingesetzt. In aller Regel ist TMP gut verträglich. Am häufigsten sind GI-Beschwerden. Auch Allergien werden beobachtet. Selten kommt es zu TEN (► Kap. 3).

Sulfonamide (Prototyp **Sulfamethoxazol**) hemmen die Synthese der Dihydrofolsäure. Durch Kombination von Sulfamethoxazol + **TMP** lässt sich zwar eine synergistische bakterizide Wirkung erzielen, jedoch sollte diese Wirkung bei bakteriellen Erkrankungen nur bei fehlenden Alternativen und positivem Antibiogramm genutzt werden, weil Sulfonamide ein sehr hohes Risiko für allergische Reaktionen tragen (10 % der Patienten) (► Kap. 3).

33.7 Antituberkulotika

INH wird in Mykobakterien aufgenommen und intrazellulär zur Isonicotinsäure umgewandelt. Anschließend wird ein NAD-Addukt gebildet, das die Biosynthese mykobakterieller DNA sowie die Mycolsäuresynthese und damit den Zellwandaufbau hemmt. **INH** wirkt bakterizid auf proliferierende Mykobakterien. In 10 % der Stämme liegt Resistenz vor, die auf eine verminderte INH-Penetration in die Mykobakterien zurückzuführen ist. Die INH-Bioverfügbarkeit liegt bei 90 %. INH besitzt gute Gewebegängigkeit und erreicht den Liquorraum und verkäsende Tuberkulome. INH wird über die Arylamin-N-Acetyltransferase 2 (NAT2) in der Leber inaktiviert. Es gibt unter den Patienten zwei Populationen von Azetylierern. Bei den Schnellazetylierern beträgt die INH-Plasma-HWZ lediglich eine Stunde, bei den Langsamazetylierern 3–5 Stunden. UAW sind Kopfschmerzen, psychische Störungen und Polyneuropathie, die auf einen funktionellen Antagonismus von INH mit Vitamin B₆ zurückzuführen ist. Zur Prophylaxe wird Vitamin B₆ gegeben. Das ist insbesondere wichtig bei Patienten, die ein erhöhtes Risiko für neurologische UAW haben, d. h. Alkoholiker und Diabetiker sowie Patienten mit gravierenden neurologischen Erkrankungen. In der Leber führt INH zu einem Transaminasenanstieg sowie in 1 % der Fälle zu Hepatitis. Bei 2 % der Patienten treten Akne und Exantheme auf, bei 5 % GI-Beschwerden. Unter einer INH-Therapie sind deshalb neurologische, hepatologische und dermatologische Kontrolluntersuchungen sehr wichtig.

RMP hemmt bakterielle RNA-Polymerasen und damit die Proteinbiosynthese. Es wirkt bakterizid auf proliferierende und intrazelluläre Erreger und damit nicht nur auf Mykobakterien, sondern auch auf Streptokokken, Staphylokokken, Enterokokken und Legionellen. Daher hat RMP ein breiteres Anwendungsspektrum als alle anderen Antituberkulotika. Es zeichnet sich durch geringe Resistenzbildung aus. RMP penetriert in alle Gewebe einschließlich Liquor und wird nach hepatischer Metabolisierung vorwiegend biliär eliminiert.

Die Plasma-HWZ beträgt 3–5 Stunden. Da RMP CYP und damit seine eigene Inaktivierung induziert, sinkt die Plasma-HWZ bei Dauertherapie auf 1,5 Stunden (► Kap. 2). CYP-Induktion durch RMP betrifft auch andere Arzneistoffe, die über CYP inaktiviert werden. So wird die Wirkung von **VKA**, oralen Kontrazeptiva, oralen Antidiabetika, **GC** sowie bestimmten gegen HIV gerichteten Arzneistoffen verringert. Die Dosis dieser Arzneistoffe ist entsprechend zu erhöhen. RMP kann Exantheme und GI-Beschwerden auslösen. Bei geringer Compliance tritt das *flu*-Syndrom auf. In hoher Dosierung und insbesondere bei routinemäßig durchgeführter Kombination mit INH führt RMP zu Leberschäden mit Transaminasen- und Bilirubinanstieg. Entsprechend sind die Leberwerte während der Therapie zu kontrollieren. Außerdem kann eine harmlose Orangeverfärbung von Körperflüssigkeiten auftreten.

PZA wird zu Pyrazincarbonensäure umgewandelt und akkumuliert in Mykobakterien. Es interferiert ebenso wie INH mit dem NAD-Stoffwechsel. PZA wirkt ausschließlich bakterizid auf Mykobakterien einschließlich Persister in Makrophagen, ist gut gewebeängig, auch im Liquor vorhanden und wird nach hepatischer Metabolisierung renal eliminiert. Die Plasma-HWZ beträgt 10 Stunden. Bei fast allen Patienten bewirkt PZA eine Hyperurikämie, die aber meist asymptomatisch bleibt und deshalb keinen Grund für die Gabe von Urikostatika und/oder Urikosurika darstellt (► Kap. 23). PZA wirkt ebenso wie INH und RMP hepatotoxisch. Außerdem kommt es zu GI-Beschwerden und fototoxischen Hautreaktionen.

EMB hemmt die Biosynthese von Polysacchariden der mykobakteriellen Zellwand und wirkt auf proliferierende Keime bakterio-statisch. Es besitzt eine gute Gewebeängigkeit und reichert sich in Erythrozyten an. Die Bioverfügbarkeit beträgt 80 %. EMB wird überwiegend unverändert renal eliminiert. Es kommt nur selten zur Resistenzentwicklung, und es bestehen keine Kreuzresistenzen mit anderen Antituberkulotika. Deshalb ist EMB ein wertvoller Bestandteil der antimykobakteriellen Kombinationstherapie. Die gravierendste

EMB-UAW ist eine Schädigung des N. opticus, die das Farbsehen, die Sehschärfe und das Gesichtsfeld beeinträchtigen kann. Daher ist es erforderlich, mit EMB behandelte Patienten engmaschig augenärztlich zu kontrollieren. Außerdem kann es zu (meist asymptomatischer) Hyperurikämie (► Kap. 23) und Leberschädigung kommen.

Fallbeispiel

Ein 34-jähriger Mann kommt in Ihre dermatologische Praxis und zeigt Ihnen am linken Unterschenkel eine blasse runde Rötung mit einem Durchmesser von ca. 5 cm und einer zentralen Aufhellung. Anamnestisch gibt der Patient an, vor ca. drei Wochen in Kärnten zum Wandern gewesen zu sein. Der Patient hat keine weiteren Symptome.

Übungsfragen (zum Fallbeispiel)

1. Wie gehen Sie diagnostisch und therapeutisch vor?
2. Welche Komplikationen können auftreten, wenn Sie keine Therapie einleiten, und wie gehen Sie therapeutisch vor, falls der Patient nicht so früh, sondern erst mit systemischen Beschwerden zu Ihnen gekommen wäre?

Lösungen ► Kap. 38



Antivirale Chemotherapeutika

- 34.1 Überblick über Virusinfektionen und pharmakologische Eingriffsmöglichkeiten – 406
- 34.2 Virustatika zur Behandlung von Herpes-Infektionen – 412
- 34.3 Virustatika zur Behandlung der HIV-Infektion – 412
- 34.4 Virustatika zur Behandlung der Hepatitis C – 414

Viren besitzen ein DNA- oder ein RNA-kodiertes Genom und sind für ihre Vermehrung auf den Wirtszellstoffwechsel angewiesen. Virustatikaangriffspunkte sind die Hemmung der Virusaufnahme, Hemmung von DNA- und RNA-Replikation, Integration von Virus-DNA in das Wirtsgenom und die proteolytische Prozessierung von Virusproteinen sowie die Stärkung der körpereigenen Virusabwehr. Wichtige humanpathogene Viren sind HSV, VZV, HIV und HCV. Aciclovir hemmt die virale DNA-Polymerase und wird zur Therapie von HSV- und VZV-Infektionen eingesetzt. Die Therapie der HIV-Infektion erfolgt mit Arzneistoffkombinationen. Am wichtigsten sind NRTI, NNRTI, INI und PI. Die Kombinationstherapie ist sehr gut wirksam, aber die metabolischen Wirkungen der PI sind gravierend. Die HCV-Therapie erfolgt ebenfalls mit Arzneistoffkombinationen. Die Wirksamkeit der HCV-Therapie hat sich in den letzten Jahren deutlich verbessert, aber die derzeit hohen Therapiekosten haben zu Diskussionen über die Finanzierbarkeit des Gesundheitssystems geführt. Wichtigste Arzneistoffgruppen zur HCV-Therapie sind die Inhibitoren der viralen RNA-Polymerase NS5B, des viralen Phosphoproteins NS5A, von viralen Proteasen sowie IFN, die die Immunabwehr stärken.

Merksätze

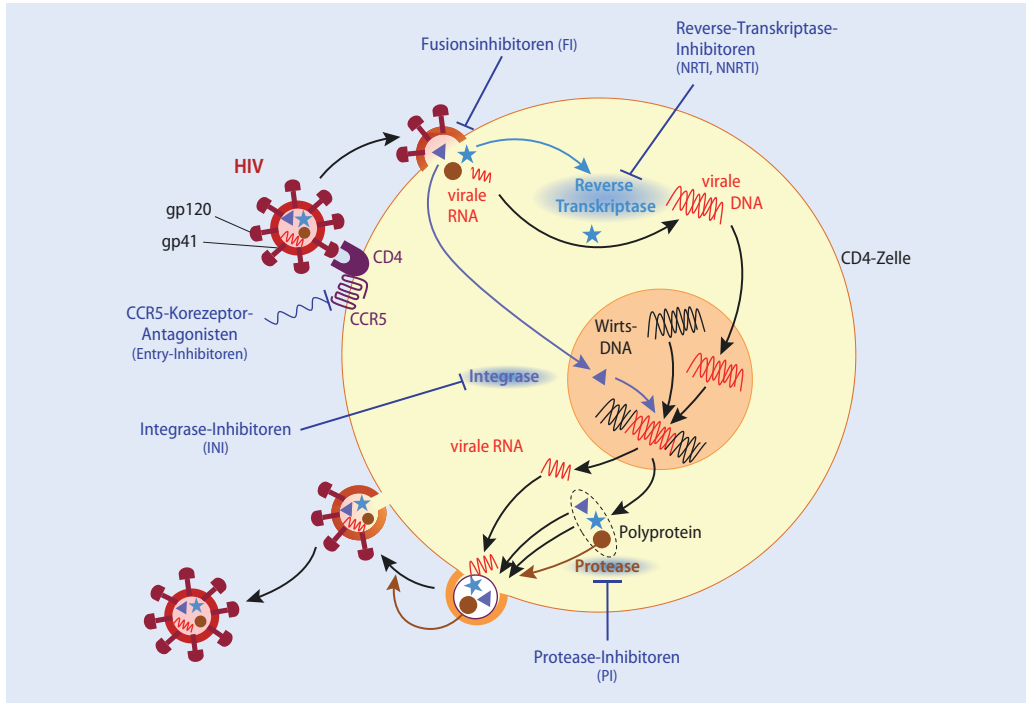
- HSV verursacht Herpes labialis und Herpes genitalis, die lokal mit Aciclovir behandelt werden.
- VZV verursacht segmentalen Zoster als Reaktivierung der Infektion, der meist p.o. mit Aciclovir behandelt werden kann.
- Grundsätzlich ist bei allen Virusinfektionen ein früher Therapiebeginn wichtig, um Generalisierungen und/oder Komplikationen zu vermeiden.
- HIV verursacht ein Immundefizienzsyndrom, das durch Kombination von Virustatika mit unterschiedlichen Wirkmechanismen inzwischen gut behandelt werden kann.
- HIV-Arzneistoffe sind in aller Regel bei Langzeittherapie gut verträglich; am problematischsten sind metabolische Veränderungen unter PI.

- HCV verursacht eine chronische Hepatitis, die durch Kombination von Virustatika mit unterschiedlichen Wirkmechanismen geheilt werden kann.
- Die momentan sehr hohen Kosten für HCV-Arzneistoffe sind für das Gesundheitssystem eine Herausforderung.

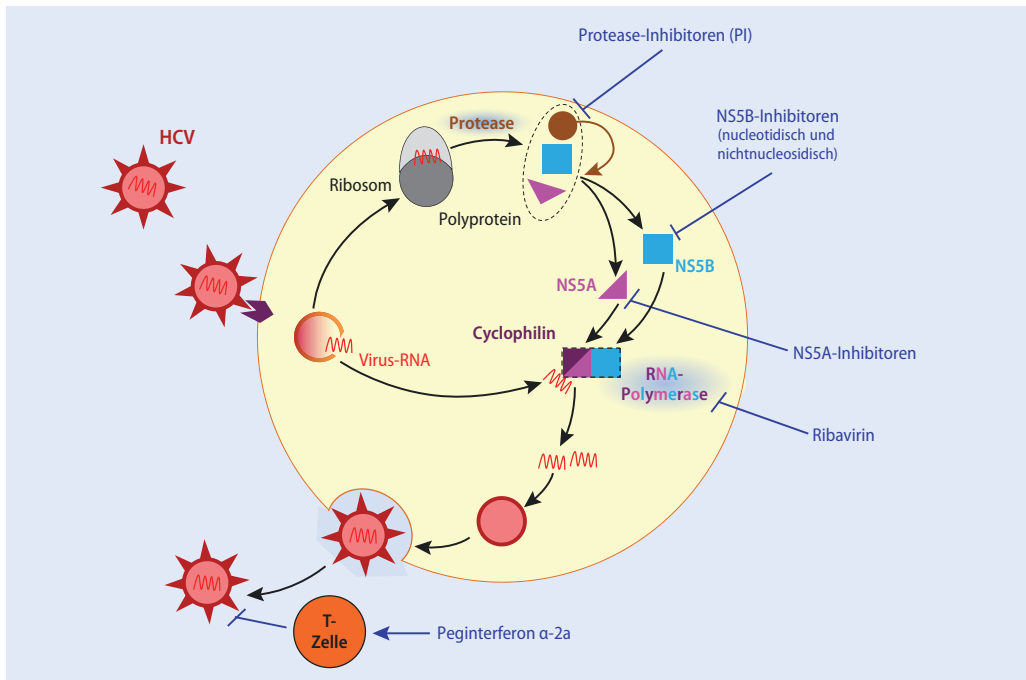
34.1 Überblick über Virusinfektionen und pharmakologische Eingriffsmöglichkeiten

Viren sind infektiöse Partikel ohne Zytoplasma, Ribosomen und Mitochondrien, die sich nur innerhalb einer Wirtszelle vermehren können und dadurch eine Zelllyse, Pyknose und intrazelluläre Einschlüsse hervorrufen. Viren besitzen ein DNA- oder ein RNA-kodiertes Genom, das in der Wirtszelle repliziert wird. Sie heften sich dort über Rezeptoren an der Zelloberfläche an, werden durch Endozytose aufgenommen und von ihrer Hülle befreit (*uncoating*). Danach wird die DNA oder RNA repliziert und virale Proteine werden unter Zuhilfenahme zellulärer Ribosomen synthetisiert und durch virale Proteasen prozessiert. Im Fall von HIV wird virale DNA dauerhaft in das Wirtsgenom integriert. Anschließend werden neue Viren in die Blutbahn abgegeben, entweder durch Lyse oder Sekretion. Viren können eine Vielzahl von Erkrankungen beim Menschen hervorrufen, das gesamte Spektrum von banal bis tödlich umfassend. Gegen einige Viruserkrankungen sind bereits Impfungen verfügbar, andere sind einer Pharmakotherapie zugänglich. ■ Tab. 34.1 gibt einen Überblick über einige wichtige Virusinfektionen beim Menschen und wirksame Arzneistoffe, ■ Tab. 34.2 fasst die Eigenschaften ausgewählter Virustatika zusammen, und die ■ Abb. 34.1 und ■ Abb. 34.2 geben einen Überblick über die pharmakologischen Angriffspunkte zur Therapie der Infektion mit HIV und HCV.

Virustatika sind Arzneistoffe, die die Virenvermehrung hemmen. Das bedeutet, dass zur erfolgreichen Therapie einer Viruserkrankung



■ Abb. 34.1 Pharmakologische Angriffspunkte zur Behandlung der HIV-Infektion



■ Abb. 34.2 Pharmakologische Angriffspunkte zur Behandlung der HCV-Infektion

Tab. 34.1 Übersicht über einige wichtige Virusinfektionen beim Menschen				
Parameter	HSV	VZV	HIV	HCV
Epidemiologie	Ca. 90 % der Bevölkerung HSV-1-positiv; 3–23 % HSV-2-positiv	Ca. 400.000 Zostererkrankungen pro Jahr in Deutschland; davon ¾ bei Patienten > 50 Jahre	Derzeit ca. 85.000 Erkrankte in Deutschland; jährlich ca. 3.000 Neuinfektionen	Prävalenz in Deutschland 0,5 %; in einigen Ländern (Mongolei) bis 48 %
Erregercharakteristika	Herpesviren, HSV-1 und HSV-2, doppelsträngige DNA-Viren mit Kapsid, häufig symptomlose Erstinfektion, Erreger persistiert lebenslang	Herpesvirus (HHV-3), doppelsträngiges DNA-Virus mit Kapsid. Erstinfektion häufig im Kindesalter (Windpocken), Erreger persistiert lebenslang in Wurzeln sensorischer Nerven	Retroviren mit Einzelstrang-RNA (HIV-1 und HIV-2) sowie Einzelstrang-DNA und doppelsträngiger DNA als Zwischenstufe im Wirt; Erreger wird dauerhaft in das Wirtsgenom integriert und neue Viruspartikel werden freigesetzt	Onkovirus (karzinogenes Virus) mit Einzelstrang-RNA; Zahlreiche Genotypen, in Europa vor allem Genotypen 1–3, hohe Chronifizierungsrate und hohes Risiko für Leberzirrhose und Leberzellkarzinom
Übertragung	Speichel, Schmierinfektion, Schleimhautkontakt	Tröpfcheninfektion, Schmierinfektion oder Kontaktinfektion über Zoster-Sekrete	Bluttransfusion (historisch bedeutsam), Nadelstichverletzungen, Drogeninjektion mit gebrauchten Nadeln, ungeschützter Geschlechtsverkehr	Parenteral durch Übertragung von kontaminiertem Blut, Nadelstichverletzungen, Lebertransplantation, Drogeninjektion mit gebrauchten Nadeln, z. T. unbekannte Mechanismen der Übertragung
Risikofaktoren	Reaktivierung durch emotionalen Stress, Immunsuppression, HIV-Infektion, sexuelle Aktivität bei HSV-2	Reaktivierung durch emotionalen Stress, Immunsuppression, HIV-Infektion, Tumorerkrankungen, Diabetes und UV-Licht, erhöhtes Lebensalter	Drogenkonsum, Analverkehr (insbesondere empfangender Partner), Nadelstichverletzungen	Drogenkonsum, Häemophilie, häufige Bluttransfusionen, Nadelstichverletzungen, Tätowierungen und Piercings mit kontaminierten Instrumenten, Analverkehr
Typische Manifestationen	Herpes labialis und Herpes genitalis (schmerzhafte Bläschenbildung)	Herpes zoster (zunächst Allgemeinsymptome und Brennen sowie Schmerzen entlang der Dermatome, dann Bildung von Bläschen, die langsam abtrocknen)	Durch Befall und Zerstörung der CD4-positiven T-Helferzellen zunächst unspezifische grippale Symptome, später opportunistische Infektionen (HCMV, Mykosen, <i>Pneumocystis-jirovecii</i> -Infektion), ZNS-Symptome, Kachexie	Initial unspezifische grippeähnliche Symptome mit Druck im rechten Oberbauch, ggf. dunkler Urin und lehmfarbener Stuhl; in 70 % Übergang in chronische Verlaufsform

Komplikationen	Ekzema herpeticum, Parese des N. facialis, bei Immunsuppression Enzephalitis und Retinitis, Herpes natorum	Zoster oticus, Zoster genitalis und Zoster disseminatus, Zosterenzephalitis; Zosterneuralgie	Kaposi-Sarkom, malignes Lymphom, HIV-Enzephalopathie, wasting-Syndrom	In 25 % der Fälle Übergang in Leberzirrhose, seltener Leberzellkarzinom, sekundäre Autoimmunerkrankungen
Wirksame Virustatika	Aciclovir lokal oder systemisch (p.o.)	Aciclovir p.o. oder i.v.	Maraviroc (Entry-Inhibitor), Tenofovir (NRTI), Efavirenz (NNRTI), Raltegravir (INI), Atazanavir (PI), Enfuvirtid (FI); Kombinationstherapie mit drei Arzneistoffen aus mindestens zwei Arzneistoffklassen	Sofosbuvir und Dasabuvir (NS5B-Inhibitoren), Ledipasvir (NS5A-Inhibitor), Simeprevir (PI), Ribavirin, Peginterferon α -2a, Kombinationstherapie, die sich nach dem Genotyp richtet

auch die aktive Mitarbeit des Immunsystems erforderlich ist. Deshalb sind immunsupprimierte Patienten für Virusinfektionen besonders anfällig (► Kap. 11). Ziel der virustatischen Therapie ist es, die Virenvermehrung so schnell wie möglich und mit wenig UAW zu stoppen. Dabei sollte eine virustatische Therapie so gezielt, so früh und konsequent wie möglich und solange wie nötig durchgeführt werden, um Resistenzbildungen zu verhindern, die meist auf Mutationen der durch die Arzneistoffe beeinflussten viralen Zielproteine beruhen. Eine große Rolle spielt die Resistenzbildung vor allem bei der HIV-Therapie, die lebenslang durchgeführt werden muss.

Aus dem Virenlebenszyklus ergeben sich zahlreiche pharmakologische Eingriffsmöglichkeiten. Im Falle von DNA-Viren können DNA-Polymerasen, im Falle von RNA-Viren reverse Transkriptasen oder RNA-Polymerasen gehemmt werden. Die Hemmung reverser Transkriptase durch NRTI bzw. NNRTI ist für die Therapie der HIV-Infektion von großer Bedeutung. Für die HCV-Therapie sind nukleotidische und nicht-nukleosidische Inhibitoren von RNA-Polymerase sehr wichtig. Auch die proteolytische Prozessierung von Virusproteinen stellt einen pharmakologischen Angriffspunkt dar. PI hemmen bei HIV-Infektionen die Reifung von Viruspartikeln, und bei HCV-Infektionen die Prozessierung von Virusproteinen, die für die Bildung aktiver RNA-Polymerase notwendig sind. INI spielen in der HIV-Therapie eine Rolle, da bei dieser Infektion Virus-DNA dauerhaft in das Wirtsgenom integriert wird. Virusspezifische Proteine können ebenfalls geeignete pharmakologische Zielstrukturen darstellen; ein Beispiel dafür ist das Nichtstruktur-Phosphoprotein NS5A des HCV. Schließlich kann man die Virusaufnahme in Wirtszellen pharmakologisch beeinflussen. So können Arzneistoffe durch Bindung an das Glykoprotein gp41 die Fusion von HIV mit der Wirtszelle unterbinden oder über eine allosterische Bindungsstelle des Korezeptors CCR5 die Virusaufnahme in die Wirtszelle hemmen (► Kap. 1).

Tab. 34.2 Übersicht über ausgewählte Arzneistoffe zur Behandlung von Virusinfektionen					
Arzneistoff	Wirkmechanismus	Wichtige Wirkungen	Wichtige Indikationen	Wichtige UAW	Weitere Zusammenhänge in Kapitel
HSV, VZV					
Aciclovir	Antimetabolit, Hemmung der viralen DNA-Polymerase durch Kettenabbruch	Hemmung der viralen DNA-Replikation	HSV, VZV	Schwindel, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Stechen und Brennen bei lokaler Anwendung, Nierenfunktionsstörungen bei i.v.-Gabe (Kristallisation des Arzneistoffs)	12
HIV					
Atazanavir	PI	Hemmung der Reifung des neuen Viruspartikels durch Hemmung der Prozessierung von Polyprotein zu Strukturproteinen, reverser Transkriptase und Integrase	HIV	Übelkeit, Erbrechen, Lipodystrophie (Hyperlipidämie, periphere Lipodystrophie und abdominale Fettsanreicherung, Insulinresistenz, Diabetes), Leberveränderungen, neurologische Störungen	19, 22
Efavirenz	NNRTI	Hemmung der Transkription der viralen RNA in doppelsträngige DNA	HIV	ZNS-Wirkungen (bis zu 40%): Schwindel, Müdigkeit, Albträume, Depression, Exantheme, Teratogenität	
Enfuvirtid	Hemmung der Fusion des HIV-1 mit der Wirtszelle (Bindung an gp41)	Hemmung der Infektion der Wirtszelle mit HIV-1	HIV-1 (derzeit selten angewendet, aber konzeptionell wichtig)	Insgesamt gute Verträglichkeit, lokale Reaktionen an der Einstichstelle	
Maraviroc	Allosterischer CCR5-Korezeptorantagonismus (entry-Inhibitor)	Hemmung des Viruseintritts in die Wirtszelle	HIV (derzeit selten angewendet, aber konzeptionell wichtig)	Übelkeit, Erbrechen, Hepatotoxizität	1

Raktegravir	INI	Hemmung der Integration der viralen DNA in das Wirtsgenom	HIV	Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Kopfschmerzen, Fieber	
Tenofovir	NRTI	Hemmung der Transkription der viralen RNA in doppelsträngige DNA	HIV	Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen, Schwindel, Laktatazidose, Hepatomegalie, Nierenfunktionsstörungen	12
HCV					
Dasabuvir	Nicht-nukleosidischer RNA-Polymeraseinhibitor (NS5B-Inhibitor)	Hemmung der Synthese viraler RNA	HCV, Genotyp 1	Insgesamt gute Verträglichkeit, Übelkeit, Juckreiz, Schlafstörungen	
Ledipasvir	Inhibitor des viralen Phosphoproteins NS5A	Verhinderung der Bindung an RNA und damit Ausbildung der aktiven RNA-Polymerase	HCV, Genotypen 1, 3, 4 und 6	Insgesamt gute Verträglichkeit. Müdigkeit, Kopfschmerzen	
Peginterferon- α -2a	Langwirksames IFN-Derivat; Pegylierung stabilisiert IFN durch Schutz vor proteolytischem Abbau	Stimulation von T-Zellen und damit der körpereigenen Abwehr gegen HCV	HCV (alle Genotypen)	Grippe-ähnliche Symptome (Fieber, Gliederschmerzen, Müdigkeit), seltener Autoimmunreaktionen, Haarausfall und Gewichtsverlust, Depression	2
Ribavirin	Antimetabolit, Hemmung der viralen RNA-Polymerase, Hemmung der GTP-Biosynthese, Wirksam auf das Immunsystem	Antivirale Wirkung, die über verschiedene und bisher nicht genau bekannte Mechanismen vermittelt wird	HCV (alle Genotypen) und andere Viren, z. B. Influenzaviren und Herpesviren	Sehr häufig reversible hämolytische Anämie, Appetitlosigkeit, Schlaflosigkeit, Depression, Myelotoxizität, Teratogenität	3
Simeprevir	Inhibitor der viralen Protease	Hemmung der proteolytischen Spaltung von Vorstufen viraler Proteine, die für die Replikation von Viruspartikeln essenziell sind	HCV, Genotypen 1 und 4	Insgesamt gute Verträglichkeit, Müdigkeit, Kopfschmerz, Juckreiz, UV-Lichtempfindlichkeit	
Sofosbuvir	Nukleotidischer RNA-Polymeraseinhibitor (NS5B-Inhibitor)	Hemmung der Synthese viraler RNA	HCV, alle Genotypen	Müdigkeit, Kopfschmerzen, Übelkeit, Anämie	

34.2 Virustatika zur Behandlung von Herpes-Infektionen

HSV und VZV sind wichtige humanpathogene DNA-Viren (■ Tab. 34.1). Der entscheidende Ansatz zur Therapie von Herpesvirus-Infektionen besteht in einer DNA-Polymerasehemmung (Prototyp **Aciclovir**). Aciclovir ist ein Desoxyguanosinanalogen, dem der zyklische Ribosezucker und damit auch die 3'-Hydroxylgruppe fehlt. Diese ist für die DNA-Kettenverlängerung erforderlich. Aciclovir wird in mit Herpesviren infizierten Zellen durch die virale Thymidinkinase in Aciclovir-Monophosphat umgewandelt, nicht jedoch durch die Thymidinkinase der Wirtszelle, wodurch eine selektive Aktivierung in den infizierten Zellen erfolgt. Zelluläre Kinasen phosphorylieren weiter bis zum Aciclovir-Triphosphat, das durch die virale DNA-Polymerase sehr effizient anstelle von GTP in die Virus-DNA eingebaut wird. Wegen der fehlenden 3'-Hydroxylgruppe kommt es zum Kettenabbruch. Die menschliche DNA-Polymerase bindet Aciclovir-Triphosphat sehr viel weniger potent als das virale Enzym. Deswegen wirkt Aciclovir selektiv auf Herpesviren. Das Wirkprinzip von Aciclovir ist auf NRTI (HIV-Infektion, ► Abschn. 34.3) übertragen worden.

Bislang sind keine mutagenen, teratogenen oder karzinogenen Wirkungen von Aciclovir beim Menschen beobachtet worden, weshalb es ein sicherer Arzneistoff ist. Im Vordergrund stehen unspezifische UAW wie Schwindel, Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen sowie Brennen und Stechen bei lokaler Anwendung. Trotz breiter und langjähriger Anwendung von Aciclovir stellt Resistenzentwicklung kein nennenswertes klinisches Problem dar.

Aciclovir kann bei vielen durch Herpesviren verursachten Erkrankungen eingesetzt werden. Lokal wird es vor allem zur Therapie von Herpes labialis, Herpes genitalis und der Herpes-Keratitis angewendet. Salben bis zu 2 g und 5 % Arzneistoffgehalt zur Behandlung von Herpes labialis sind rezeptfrei. Schwere Herpes-simplex-Infektionen und VZV-Reaktivierungen, z. B. Herpes zoster, müssen p.o. oder i.v.

mit Aciclovir behandelt werden. Seine Bioverfügbarkeit ist gering (<50 %) und die HWZ kurz (ca. 3 Stunden), sodass bei einer p.o.-Therapie große Arzneistoffmengen in kurzem Abstand eingenommen werden müssen. Aciclovir wird durch glomeruläre Filtration und tubuläre Sekretion eliminiert.

➤ **Bei einer raschen i.v.-Gabe großer Mengen kann es durch Kristallisation von Aciclovir zu Nierenkoliken und Nierenfunktionsstörungen kommen.**

Eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr bei einer Therapie mit Aciclovir ist daher notwendig (► Kap. 12). Da der Patentschutz für Aciclovir schon lange abgelaufen ist, steht eine Vielzahl preiswerter Generika zur Verfügung. **Ganciclovir** wirkt über einen ähnlichen Mechanismus wie Aciclovir und wird vor allem bei Infektionen mit dem humanen Cytomegalievirus (HCMV) eingesetzt.

34.3 Virustatika zur Behandlung der HIV-Infektion

Da HIV zu den Retroviren gehören, wird die HIV-Pharmakotherapie auch als antiretrovirale Therapie bezeichnet. Antiretrovirale Arzneistoffe greifen an unterschiedlichen Stellen der HIV-Replikation an. HIV binden ihr Oberflächenprotein gp120 an CD4 von T-Zellen. Dadurch kommt es zu Konformationsveränderungen im Transmembranprotein gp41 und zur Fusion mit der Wirtszelle. Die Fusion kann durch den FI **Enfuvirtid** verhindert werden. An der Infektion von Monozyten durch HIV ist der Chemokinrezeptor CCR5 als Korezeptor beteiligt. Die allosterische Bindung von **Mara-viroc** an CCR5 verhindert den Eintritt von HIV in die Wirtszelle. In der HIV-Therapie spielen diese beiden Prinzipien derzeit keine dominierende Rolle. Nach Fusion mit der Wirtszelle wird aus dem Virus die reverse Transkriptase freigesetzt, die Virus-mRNA in doppelsträngige DNA transkribiert. Da sich die reverse Transkriptase biochemisch sehr stark von menschlicher DNA- und RNA-Polymerase unterschei-

det, gibt es eine Vielzahl von selektiven NRTI und NNRTI. Der NRTI-Wirkmechanismus ist analog zu dem des **Aciclovir** (► Abschn. 34.2). **Abacavir** ist ein NRTI, das im Falle bestimmter HLA-Polymorphismen eine schwere Typ-IV-Reaktion hervorrufen kann (ABC-HSR, ► Kap. 3).

► **Aufgrund der Gefahr einer schweren Typ-IV-Reaktion muss vor dem Einsatz von Abacavir überprüft werden, ob der entsprechende HLA-Polymorphismus vorliegt.**

Dies ist ein Beispiel für personalisierte Medizin, die zur Verbesserung der Wirksamkeit und Sicherheit von Arzneimitteln beitragen kann.

NRTI werden zu Nukleosidtriphosphaten phosphoryliert und hemmen die reverse Transkriptase durch DNA-Kettenabbruch. Die menschliche DNA-Polymerase wird hingegen nur mit geringer Potenz gehemmt. NNRTI hemmen die reverse Transkriptase ohne vorherige Phosphorylierung. Die Resistenzentwicklung bei NNRTI ist rascher als bei NRTI. Die Virus-DNA wird über die virale Integrase in das menschliche Genom integriert. Dieses Enzym kann ebenfalls selektiv gehemmt werden (INI). Provirus-DNA wird in RNA umgeschrieben und virale Polypeptide werden synthetisiert. In einem Reifungsprozess werden mRNA und virale Proteine zu einem neuen Virus zusammengefügt, wobei eine virale Protease eine Schlüsselrolle spielt. Auch dieses Enzym lässt sich hemmen (PI), aber bei den PI ist die Selektivität für Viren nicht so groß ist wie bei den NRTI, NNRTI und INI. PI haben gravierendere UAW. Sie können metabolische Veränderungen hervorrufen, darunter Hyperlipidämie, Lipodystrophie, abdominelle Fettanreicherung, Insulinresistenz und Diabetes (► Kap. 19 und 22).

Das Ziel der lebenslangen Therapie der HIV-Infektion besteht darin, die HIV-Konzentration auf < 50 Viren/ml Blut zu reduzieren und die Konzentration der CD4-positiven Zellen so zu erhöhen, dass die Funktion des Immunsystems annähernd normalisiert wird. Eine Heilung der HIV-Infektion ist nicht mög-

lich, da bereits ins Wirtsgenom integrierte Virus-DNA nicht entfernt werden kann.

Unbehandelt führt die HIV-Infektion zu einem erworbenen Immundefizienzsyndrom (*acquired immunodeficiency syndrome*, AIDS), das durch opportunistische Infektionen und seltene Tumore charakterisiert und langfristig mit sehr hoher Mortalität behaftet ist. Durch die moderne Kombinationstherapie verschiedener antiretroviraler Arzneistoffe (HAART), haben Morbidität und Mortalität der HIV-Infektion dramatisch abgenommen. Die Kombinationstherapie muss konsequent und lebenslang durchgeführt werden. Ziel ist es, eine ohne die Kombination rasch auftretende Resistenzentwicklung zu unterbinden. Je früher mit HAART begonnen wird, desto größer sind die Erfolgchancen. Bei HAART werden drei Arzneistoffe aus mindestens zwei unterschiedlichen Arzneistoffklassen miteinander kombiniert. Die derzeitigen Kosten liegen in Deutschland derzeit bei ca. 20.000 € pro Jahr/Patient und werden von den Krankenkassen getragen. In vielen Entwicklungsländern ist HAART aus Kostengründen jedoch noch immer nicht überall verfügbar.

Generell wird HAART von den meisten Patienten über Jahre hinweg so gut vertragen, dass es nicht zum Abbruch kommt. Milde UAW wie Appetitlosigkeit, Völlegefühl, Diarrhoe, Übelkeit und Erbrechen sind häufig. Für die HIV-Therapie ist die Verfügbarkeit verschiedener Arzneistoffe innerhalb einer Gruppe, die hier aber aus Fokussierungsgründen nicht alle vorgestellt werden können, sehr wichtig. Die Vielzahl der Arzneistoffe ermöglicht es, individuell abgestimmte Arzneistoffkombinationen zusammenstellen zu können, bei denen Wirksamkeit und UAW bei dem jeweiligen Patienten berücksichtigt werden. Eine gute Verträglichkeit der Therapie ist essentiell, um eine hohe Compliance zu gewährleisten und damit auch Resistenzentwicklungen entgegenzuwirken. Die HAART gehört wegen ihrer Komplexität in die Hände des Spezialisten (HIV-Ambulanzen).

34.4 Virustatika zur Behandlung der Hepatitis C

HCV ist ein einzelsträngiges mRNA-Virus, dessen mRNA nach Eintritt in die Wirtszelle in ein Polyprotein translatiert wird. Bestandteile dieses Polyproteins sind eine virale Protease, die RNA-Polymerase NS5B sowie das Nichtstruktur-Phosphoprotein NS5A. Die virale Protease spielt bei Spaltung des Polyproteins in seine Einzelkomponenten eine entscheidende Rolle und stellt daher eine sehr gut geeignete Zielstruktur dar. HCV-Proteaseinhibitoren sind sehr gut wirksam und im Allgemeinen gut verträglich. NS5A und NS5B bilden gemeinsam mit **Cyclophilin** einen Komplex, der für die RNA-Polymerisierung essentiell ist. Klassischer Inhibitor der HCV-RNA-Polymerase, der analog zu **Aciclovir** und NRTI wirkt, ist **Ribavirin**. Zusätzlich hat es hemmende Wirkung auf die GTP-Biosynthese und moduliert das Immunsystem. Die neue Generation von RNA-Polymeraseinhibitoren umfasst nukleotidische und nicht-nukleosidische NS5B-Inhibitoren sowie NS5A-Inhibitoren.

Ein weiterer klassischer Ansatz zur Therapie der HCV-Infektion besteht darin, die Elimination von HCV durch Stimulation von T-Zellen mit IFN- α -2a zu fördern. In der Therapie wird IFN eingesetzt, das mit Polyethylenglykol konjugiert wurde (**Peginterferon α -2a**). Diese Modifikation wird als Pegylierung bezeichnet und führt dazu, dass IFN länger wirkt (► Kap. 2). Dadurch lassen sich die Intervalle der IFN-Applikation verlängern und damit die Therapiekosten senken.

Bis vor einigen Jahren war die HCV-Infektion nicht heilbar, sondern führte in vielen Fällen zur Chronifizierung, auf deren Boden eine Leberzirrhose und eventuell ein Leberzellkarzinom entstand. Die einzige kurative Therapie war die Lebertransplantation, die aber mit derzeit hohen Kosten assoziiert ist und wegen der sehr begrenzten Verfügbarkeit von Spenderorganen nur wenigen Patienten ermöglicht werden konnte. Bis vor wenigen Jahren bestand die Standardtherapie der HCV-Infektion in einer 24–48(-72)-wöchigen Behandlung mit Pegin-

terferon α -2a plus **Ribavirin**. Je nach Genotyp konnten damit 50–80 % der Patienten geheilt werden (die Genotypen 2 und 3 sind empfindlicher als der Genotyp 1). Problematisch bei dieser Therapie ist die schlechte Verträglichkeit. Peginterferon α -2a löst häufig grippale Symptome, Autoimmunphänomene, Müdigkeit, Haarausfall, Schilddrüsenfunktionsstörungen sowie Depressionen und Angstzustände aus. Bei Patienten mit depressiver Neigung muss daher zusätzlich eine antidepressive Therapie begonnen werden (► Kap. 28). Das Hauptproblem bei der Ribavirintherapie ist die Hämolyse, die häufig eine Dosisreduktion erzwingt und damit die Heilungschancen verringert. Ebenso wie Peginterferon α -2a kann Ribavirin neuropsychiatrische Störungen hervorrufen (Anorexie, Schlaflosigkeit, Depression). Außerdem wirkt es myelotoxisch und teratogen.

Durch die Einführung neuer HCV-Arzneistoffe aus der Klasse der NS5A-, Protease- und insbesondere der NS5B-Inhibitoren wurden Wirksamkeit und Verträglichkeit der HCV-Therapie deutlich verbessert. Sie richtet sich nach dem Genotyp und nach dem Grad der Leberschädigung. Die Standardtherapie für die Genotypen 1, 4, 5 und 6 besteht derzeit in einer 12-wöchigen Gabe von Peginterferon α -2a + Ribavirin + **Sofosbuvir**. Für die Genotypen 2 und 3 können für 12 Wochen Ribavirin und Sofosbuvir kombiniert werden. Für die Genotypen 1 und 4 ist auch die Kombination von Sofosbuvir mit Ledipasvir möglich, für die Genotypen 5 und 6 die Kombination aus Ledipasvir + Sofosbuvir + Ribavirin. Inzwischen können viele HCV-Patienten geheilt werden. Je nach Arzneistoffkombination kostet die HCV-Therapie pro Patient derzeit 40.000–60.000 €, in Einzelfällen bis 120.000 €. Im Jahr 2016 wurden in Deutschland 1,4 Milliarden € für HCV-Arzneistoffe ausgegeben. Die derzeit sehr hohen Behandlungskosten mit den neuen HCV-Arzneistoffen haben zu einer breiten und sehr kontrovers geführten Diskussion über die Gestaltung von Preisen für gut wirksame, sichere und innovative Arzneistoffe mit Patentschutz geführt. In dieser Diskussion stehen die pharmazeutischen Hersteller in der Kritik, auf Kosten

von Patienten und Gesellschaft unverhältnismäßige Gewinne abzuschöpfen. Es wird ferner kritisiert, dass die Aufsichtsbehörden zu schwach sind, die Preise für die neuen HCV-Arzneistoffe moderater zu gestalten. In dieser komplexen Debatte muss in Betracht gezogen werden, dass sich nun erstmals die HCV-Infektion tatsächlich heilen lässt und damit viele Folgekosten durch Leberzirrhosen, Leberzellkarzinome und Lebertransplantationen mit entsprechender Nachsorge entfallen. Auch Lebensqualität und Arbeitsmöglichkeiten von HCV-Patienten werden deutlich verbessert. Für eine abschließende Bewertung der Kosten-Nutzen-Relation der innovativen Behandlungen von HCV-Infektionen ist es noch zu früh. Die Therapie der HCV-Infektion wird wegen der Komplexität (häufige Veränderung der Therapieschemata in kurzen Zeiträumen) und der momentan sehr hohen Kosten von Spezialisten (Hepatologen) durchgeführt.

Fallbeispiel

Eine 37-jährige Frau kommt in Ihre dermatologische Praxis. Vor drei Tagen bemerkte sie auf der rechten Thoraxseite brennende Schmerzen, die vom Rücken nach vorne ausstrahlten. Jetzt sind 15 Gruppen von jeweils drei-vier Bläschen entlang der schmerzenden Körperstellen aufgetreten. Auf Nachfrage berichtet die Patientin, dass sie als Kind Windpocken gehabt hätte und zeigt Ihnen eine Narbe an der Stirn. Eigentlich sei sie immer gesund gewesen, aber in den letzten Wochen hätte sich privat und beruflich alles geballt (Stress mit dem Chef, dem Ehemann und den beiden Kindern). Die Kinder seien gegen Windpocken geimpft worden.

Übungsfragen (zum Fallbeispiel)

1. Wie gehen Sie therapeutisch vor?
2. Wie würden Sie vorgehen, wenn sich die Symptome generalisieren?

Lösungen ► Kap. 38



Antimykotika

- 35.1 Überblick über die wichtigsten Pilzinfektionen und deren Pharmakotherapie – 418
- 35.2 Azolantimykotika – 423
- 35.3 Polyenantimykotika – 423
- 35.4 Echinocandine – 424

Mykosen werden durch Dermatophyten, Hefen, Schimmelpilze und Schlauchpilze hervorgerufen. Einer Mykose liegt eine Schwächung des Immunsystems zugrunde, die ein Überwuchern mit Pilzen ermöglicht. Die biochemische Ähnlichkeit von Pilzen mit menschlichen Zellen erschwert die selektive Abtötung von Pilzzellen. Azolantimykotika hemmen die Ergosterolsynthese und stören die Funktion der Pilzmembran. Azole wirken fungistatisch bei lokaler und systemischer Kandidose sowie Kryptokokkose. Sie hemmen CYP3A4 und verursachen dadurch Arzneistoffinteraktionen. Amphotericin B bildet mit Ergosterol einen Komplex, erhöht die Membranpermeabilität und ist daher sehr toxisch. Es wirkt bei vielen systemischen Mykosen fungizid. Caspofungin hemmt die Biosynthese von Zellwandbestandteilen und ist weniger toxisch als Amphotericin B. Es wirkt fungistatisch oder fungizid bei systemischen Mykosen einschließlich *Pneumocystis jirovecii*.

Merksätze

- Eine Schwächung des Immunsystems durch Zytostatika, Immunsuppressiva, GC, Tumorerkrankungen und HIV begünstigt eine Mykosenentstehung.
- Oberflächliche Mykosen durch Dermatophyten werden durch Azolantimykotika behandelt.
- *Candida albicans* kann oberflächliche sowie invasive Mykosen verursachen.
- Oberflächliche Kandidosen werden mit Azolantimykotika und Nystatin behandelt.
- Invasive Kandidosen werden mit Azolantimykotika, Amphotericin B, Caspofungin und Flucytosin therapiert.
- Invasive Kryptokokkosen werden mit Azolantimykotika, Amphotericin B und Flucytosin behandelt.
- *Pneumocystis jirovecii*-Infektionen werden mit Caspofungin und Cotrimoxazol therapiert.
- Invasive Aspergillusmykosen werden mit Azolantimykotika, Amphotericin B und Caspofungin behandelt.

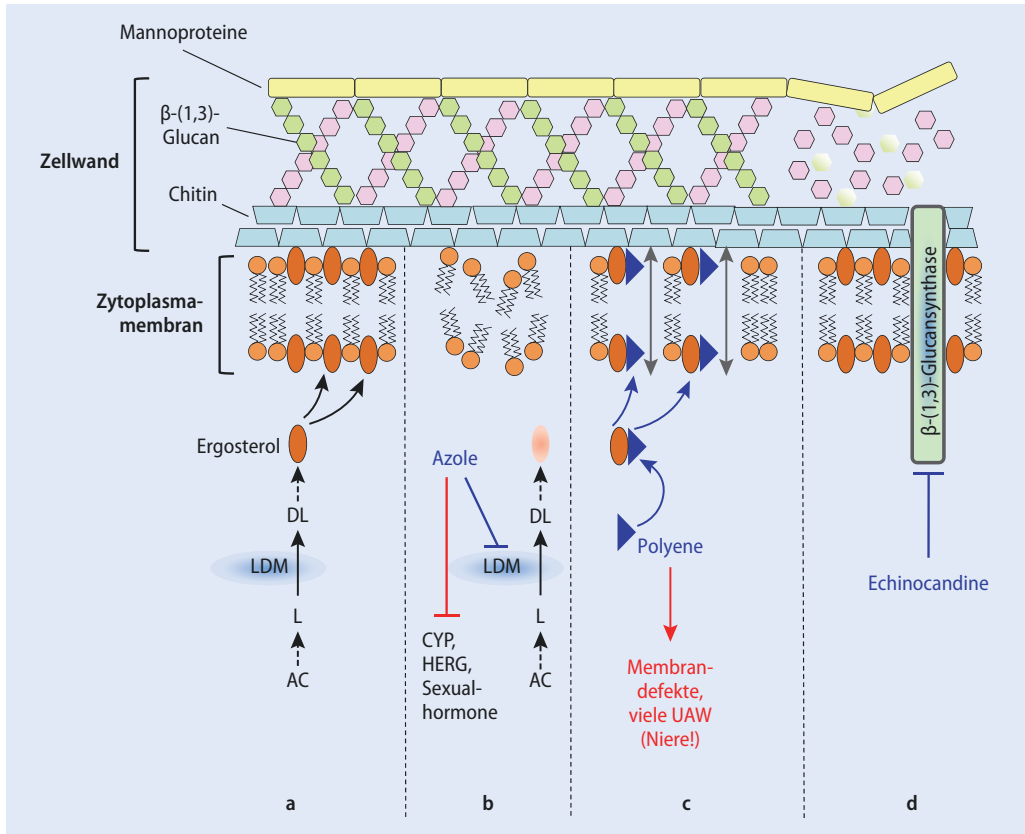
35.1 Überblick über die wichtigsten Pilzinfektionen und deren Pharmakotherapie

Mykosen werden durch Pilze verursacht, die parasitär menschliches Gewebe befallen. Pilze besitzen einen Zellkern und bilden Zellverbände. Sie sind menschlichen Zellen biochemisch ähnlicher als Bakterien, weshalb Pilzzellen schwieriger als Bakterien selektiv abzutöten sind (► Kap. 33). Aus diesem Grund gibt es auch nur wenige Antimykotikaklassen. Ein selektiver Angriffspunkt für Antimykotika ist die Pilzzellwand. ■ Abb. 35.1 zeigte den Aufbau der Zytoplasmamembran und der Zellwand von Pilzen sowie Angriffspunkte von Arzneistoffen an diesen Strukturen. ■ Tab. 35.1 gibt eine Übersicht über wichtige Pilzinfektionen und ■ Tab. 35.2 eine Übersicht über ausgewählte Antimykotika.

➤ Pilzinfektionen treten vor allem auf, wenn das Immunsystem geschwächt ist.

Das ist vor allem bei älteren und multimorbiden Patienten, Frühgeborenen, Patienten mit Zustand nach Organ- oder Knochenmarkstransplantation, mit Autoimmunerkrankungen, Diabetes, HIV oder bakterieller Sepsis sowie bei Therapie mit Zytostatika, GC, Immunsuppressiva und Breitbandantibiotika mit nachfolgender Störung der Bakterienstandortflora der Fall (► Kap. 11, 19 und 34). Auch große operative Eingriffe sowie parenterale Ernährung können Pilzinfektionen begünstigen.

■ Tab. 35.1 gibt einen Überblick über die wichtigsten Mykosen. Dermatophyten verursachen oberflächliche Infektionen der Haut, der Haare und der Nägel. Diese Infektionen sind nicht lebensbedrohlich und die häufigste Mykosenform. Bis zu 25 % der Weltbevölkerung sind von Dermatophyten befallen. Sowohl mangelnde als auch übertriebene Hygiene sowie Hyperhidrosis begünstigen Dermatophyteninfektionen, ebenso die Benutzung öffentlicher Duschen, Saunen und Schwimmbäder sowie hohes Lebensalter. Die Behandlung erfolgt lokal mit Azolantimykotika. Ent-



■ **Abb. 35.1a–d** Aufbau der Zytoplasmamembran und Zellwand der Pilze sowie Angriffspunkte von Antimykotika. **a** Physiologische Situation; **b** Azolanti-

mykotika; **c** Polyantimykotika; **d** Echinocandine. A, Acetyl-Coenzym A; L, Lanosterol; DL, 14- α -Demethyl-Lanosterol; LDM, Lanosterol-14- α -Demethylase

scheidend für den langfristigen Therapieerfolg ist die Beseitigung der Faktoren, die Dermatophyteninfektionen begünstigen.

Hefen stellen die zweithäufigste Ursache von Mykosen dar. Die wichtigsten Erreger sind *Candida albicans* und *Cryptococcus neoformans*. *Candida albicans* kann oberflächliche Mykosen der Schleimhäute und Systemmykosen (invasive Mykosen) auslösen. Häufige oberflächliche Candidainfektionen sind die Candidose des Mundes, der Zunge und des Gaumens (Soor) sowie der Vaginalschleimhaut und der Vulva (Vulvovaginitis). Soor kann durch alle o. g. Faktoren begünstigt werden. Eine Besonderheit stellt die fehlerhafte Anwendung von ICS zur Behandlung des Asthmas dar (► Kap. 14). Es kann zur Deposition erheblicher Arzneistoff-

mengen in der Mundhöhle kommen, die Candidose begünstigen. Neben dem Erlernen der richtigen Inhalationstechnik verringert das Ausspülen der Mundhöhle mit Wasser nach Inhalation das Soorrisiko. Eine Vulvovaginitis bei Frauen im gebärfähigen Alter ist sehr häufig. Ursachen sind u. a. eine Antibiotikatherapie, die die Bakterienstandortflora (Döderlein-Bakterien) beeinträchtigt, die Einnahme von Kontrazeptiva mit hohem Estrogenanteil (► Kap. 24), eine Schwangerschaft sowie fehlende oder übertriebene Intimhygiene. Soor und Vulvovaginalmykosen können mit Azolantimykotika und Nystatin behandelt werden. Systemische Candidosen sind vor allem bei Patienten mit geschwächtem Immunsystem sehr häufig und mit hoher Letalität behaftet. Die Therapie er-

Tab. 35.1 Übersicht über die wichtigsten Mykosen

Parameter	Dermatophyten	Hefen	Schimmelpilze	Schlauchpilze
Epidemiologie	Insgesamt 25 % der Weltbevölkerung betroffen (alle Krankheitsentitäten)	50–75 % aller Frauen im gebärfähigen Alter haben mindestens einmal eine Vulvovaginalmykose; weltweit > 400.000 lebensbedrohliche Infektionen/Jahr durch invasive Kandidosen und > 1.000.000 Infektionen/Jahr durch Kryptokokkose	Weltweit > 200.000 lebensbedrohliche Infektionen/Jahr durch Aspergillose	Weltweit > 400.000 lebensbedrohliche Infektionen/Jahr, häufig bei HIV-Patienten
Letalität	Keine	45–75 % bei invasiver Kandidose; 20–70 % bei Kryptokokkose	30–95 %, je nach Lokalisation	20–80 %
Häufigste Pilzarten	Trichophyton-Arten, Microsporum-Arten, <i>Epidermophyton floccosum</i>	<i>Candida albicans</i> , <i>Cryptococcus neoformans</i>	<i>Aspergillus fumigatus</i>	<i>Pneumocystis jirovecii</i> (Trophozoiten, die Zysten bilden und Sporen enthalten)
Typische Manifestation	Oberflächliche Infektionen von Haut, Haaren und Nägeln	Oberflächliche Kandidose an Haut und Schleimhäuten sowie systemische Kandidosen, Kryptokokkose	Haut, Ohren, Atemwege, Lunge; selten Herz, Nieren und ZNS	Systemische Infektion der Lunge
Beispiele für Erkrankungen	<i>Tinea pedis</i> , Onychomykose, <i>Tinea capitis</i>	Vulvovaginalmykose, Stomatitis (Soor), invasive Candida-Infektion mit Beteiligung von Lunge, Herz, Magen, Darm, Leber, Milz, ZNS; Kryptokokkose von Lunge und Meningen	Aspergillom, allergische bronchopulmonale Aspergillose, verschiedene Schweregrade invasiver Aspergillosen	Interstitielle Pneumonie zystis-Pneumonie
Begünstigende Faktoren	Mangelnde oder übertriebene Hygiene, Hyperhidrosis, Immunschwäche, Benutzen öffentlicher Duschen, Saunen oder Schwimmbäder, hohes Lebensalter	Orale Kontrazeptiva, mangelnde oder übertriebene Hygiene (Vaginalmykose). Therapie mit Antibiotika, GC, Zytostatika, Immunsuppressiva, Tumorerkrankungen, HIV-Infektion, Zustand nach Organtransplantation, Autoimmunerkrankungen	Therapie mit Antibiotika, GC, Zytostatika, Immunsuppressiva, orale Kontrazeptiva, mangelnde oder übertriebene Hygiene, Tumorerkrankungen, HIV-Infektion, Zustand nach Organtransplantation, Autoimmunerkrankungen	Immunsuppression bei HIV-Infektion wichtigster Risikofaktor
Wirksame Antimykotika	Clotrimazol, Itraconazol (lokal)	Clotrimazol, Fluconazol und Nystatin lokal bei oberflächlicher Kandidose; Itraconazol, Fluconazol, Amphotericin B, Caspofungin und Flucytosin systemisch bei invasiven Candidamykosen; Amphotericin B, Flucytosin, Fluconazol und Itraconazol systemisch bei Kryptokokkose	Amphotericin B, Itraconazol und Caspofungin systemisch	Caspofungin und Cotrimoxazol systemisch bei Pneumocystis-Pneumonie

Tab. 35.2 Übersicht über ausgewählte Antimykotika					
Arzneistoff	Wirkmechanismus	Wichtige Wirkungen	Wichtige Indikationen	Wichtige UAW	Weitere Zusammenhänge in Kapitel
Amphotericin B	Komplexbildung mit Ergosterol in der Zellmembran und Porenbildung; fungizid	Erhöhung der Permeabilität für Ionen und kleine Moleküle, daher kaum Resistenzen	Sehr breites Wirkspektrum außer Dermatophyten und <i>Pneumocystis jirovecii</i> , schwere systemische Mykosen	Gravierend wegen des unspezifischen Wirkmechanismus: Bei Überdosierung Atem- und Herzstillstand, Blutbildungsstörungen, Übelkeit, Erbrechen, Exantheme, Hypokaliämie, Hypotonie, Leber- und Nierenschädigungen	12, 13
Caspofungin	Hemmung der β -(1,3)-D-Glucansynthase; fungizid (fungistatisch bei <i>Aspergillus</i> -Infektionen)	Störung der Zellwandbildung	Systemische Therapie invasiver Mykosen durch <i>Candida albicans</i> , <i>Pneumocystis jirovecii</i> und <i>Aspergillus fumigatus</i>	Relativ gute Verträglichkeit: Fieber, Entzündungen an Infusionsstelle, Exantheme, Übelkeit, Erbrechen, Anämie, Kopfschmerzen, Transaminasenanstieg, Hypokaliämie	12
Clotrimazol	Siehe Fluconazol	Siehe Fluconazol	Lokaltherapie oberflächliche Infektionen mit Dermatophyten und <i>Candida albicans</i>	Bei lokaler Therapie und kleinerer Anwendung keine systemischen UAW	2, 17, 24
Fluconazol	Hemmung der Lanosterol-14- α -Demethylase, fungistatisch	Einlagerung unphospholipidischer Sterole in Zellmembran mit nachfolgender Störung der Membranfunktion	Lokale und systemische Kandidosen, Kryptokokkose, nicht wirksam bei Aspergillose	Hemmung von CYP3A4 und dadurch Erhöhung der Konzentration von CYP3A4-Substraten, Übelkeit, Erbrechen, Leberfunktionsstörungen, Arrhythmien, Allergie, in hoher Dosierung Hemmung der Sexualhormonsynthese mit Gynäkomastie, Oligospermie und Menstruationsstörungen	2, 17, 24
Flucytosin	Pyrimidinderivat, das in die mRNA eingebaut wird und die Thymidilatsynthese hemmt	Hemmung der Proteinbiosynthese und DNA-Replikation	Systemische Therapie invasiver Mykosen mit empfindlichen Stämmen von <i>Candida albicans</i> und <i>Cryptococcus neoformans</i> ; wegen rascher Resistenzbildung Anwendung in Kombination mit Amphotericin B; Reserveantimykotikum	Anämie, Leukopenie, Thrombopenie, Brechreiz, Diarrhoe, allergische Hautreaktionen, Müdigkeit, Fieber, Hepatotoxizität	34

Tab. 34.2 (Fortsetzung)					
Arzneistoff	Wirkmechanismus	Wichtige Wirkungen	Wichtige Indikationen	Wichtige UAW	Weitere Zusammenhänge in Kapitel
Itraconazol	Siehe Fluconazol	Siehe Fluconazol	Lokaltherapie oberflächliche Infektionen mit Dermatophyten und <i>Candida albicans</i> , Aspergillose	Siehe Fluconazol	2, 17, 24
Nystatin	Siehe Amphotericin B	Siehe Amphotericin B	Lokaltherapie von Mykosen der Haut, des Darms und der Vagina, keine systemische Gabe	Übelkeit, Erbrechen und Durchfall bei p.o.- Gabe, wegen fehlender Resorption über den Darm und die Haut keine systemischen UAW	13

folgt mit Azolantimykotika, **Amphotericin B**, **Caspofungin** oder **Flucytosin**. *Cryptococcus neoformans* gehört ebenfalls zu den Hefen und befällt vor allem Lunge und Meningen; therapiert wird mit Azolantimykotika, Amphotericin B und dem Reserveantimykotikum Flucytosin.

Schimmelpilze sind eine weniger häufige Ursache für Mykosen. Meist ist *Aspergillus fumigatus* der Erreger. Aspergillen können viele Organe befallen. Aspergillome sind abgekapselte Konglomerate von Pilzen, Mukus und menschlichen Zellen in präformierten Körperhöhlen. Die allergische bronchopulmonale Aspergillose tritt vor allem bei Patienten mit Asthma auf (► Kap. 19). Außerdem gibt es invasive Aspergillosen unterschiedlichen Schweregrades. Aspergillome werden primär chirurgisch behandelt, allergische Aspergillosen mit Allergenkarrenz und GC. Invasive Aspergillosen werden mit Azolantimykotika, Amphotericin B und Caspofungin therapiert.

Eine Besonderheit stellt *Pneumocystis jirovecii* dar, der zu den Schlauchpilzen gehört. Eine Infektion verursacht eine interstitielle Pneumonie und ist die häufigste Erstmanifestation und opportunistische Infektion bei HIV-Patienten (► Kap. 34). Da *Pneumocystis jirovecii* Cholesterin an Stelle von Ergosterol in der Zytoplasmamembran enthält, sind Azolantimykotika und Amphotericin B bei diesem Erreger wirkungslos. **Caspofungin** zeigt jedoch Wirkung, ebenso das primär gegen Bakterien wirksame **Cotrimoxazol** (► Kap. 33).

Die Diagnose invasiver Mykosen gestaltet sich schwierig, da das klinische Bild häufig uncharakteristisch ist. Dies stellt ein Problem wegen der hohen Letalität invasiver Mykosen dar. In aller Regel kann nicht abgewartet werden, bis eine genaue Erregerdiagnose mit Antibiogramm vorliegt. Für den Erfolg einer antimykotischen Therapie ist ihr früher Beginn wichtig. Deshalb wird man beim Vorliegen von Verdachtsmomenten auf systemische Mykose bei Risikopatienten mit einer empirischen Therapie anfangen. Bei rechtzeitigem Beginn einer antimykotischen Behandlung können ca. 60–70 % der Pilzinfektionen geheilt werden; das ist

jedoch eine deutlich geringere Heilungsrate als bei bakteriellen Infektionen. Grund dafür ist das bei Patienten mit invasiven Mykosen fast immer geschwächte Immunsystem (► Kap. 11 und 32). Auch eine Antimykotikaprophylaxe bei Hochrisikopatienten ist möglich.

35.2 Azolantimykotika

Azolantimykotika enthalten entweder Imidazol- oder Triazolgruppen. Einige Arzneistoffe wie **Clotrimazol**, **Econazol** und **Tioconazol** werden ausschließlich lokal angewendet, andere wie **Fluconazol** und **Itraconazol** können lokal und systemisch appliziert werden. Azolantimykotika hemmen die Lanosterol-14- α -Demethylase, die die Umwandlung von Lanosterol zu 14- α -Demethyl-Lanosterol katalysiert. Dadurch wird die Bildung des für die Pilzmembranintegrität wichtigen Ergosterols gehemmt und damit die Membranfunktion gestört. Azolantimykotika wirken fungistatisch. Der Wirkungseintritt ist langsam, was auf dem Wirkmechanismus beruht. Die menschliche 14- α -Demethylase wird weniger potent gehemmt als das Pilzenzym (► Kap. 1).

Die Lokalthherapie mit Azolantimykotika ist meist gut verträglich. Azolantimykotika hemmen CYP3A4 (► Kap. 2). Das ist bei systemischer Therapie bedeutsam. Bei einer Komedikation mit Arzneistoffen, die über CYP3A4 metabolisiert werden, z. B. **Ciclosporin** und **Tacrolimus**, kann deren Organtoxizität erhöht werden, weshalb die Dosis entsprechend reduziert werden muss. Auch eine Komedikation mit TdP auslösenden Arzneistoffen, die ebenfalls über CYP3A4 metabolisiert werden, kann Probleme bereiten (► Kap. 17). Bei systemischer Therapie sind Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe häufig (5–10 % der Patienten). Azolantimykotika sind potentiell hepatotoxisch und können in hoher Dosierung oder bei längerfristiger Therapie durch CYP-Inhibition die Sexualhormonsynthese hemmen, was sich in Gynäkomastie, Oligospermie und Menstruationsstörungen manifestiert (► Kap. 24). Wegen teratogener Wirkung sind systemische Azol-

antimykotika in der Schwangerschaft und Stillzeit kontraindiziert.

Fluconazol kann lokal, p.o. und parenteral appliziert werden. Es hemmt CYP2C9 und CYP2C19. Indikationen von Fluconazol sind oberflächliche und systemische Kandidosen und wegen guter Liquorgängigkeit Cryptococcal-Meningitis. Bei Aspergillus-Infektionen wirkt Fluconazol nicht. Es hat eine Bioverfügbarkeit von 90 %, eine nur sehr geringe Plasmaproteinbindung und eine Plasma-HWZ von 24–30 Stunden. Es wird überwiegend renal eliminiert. Bei einer CKD muss die Dosis reduziert werden (► Kap. 12).

Itraconazol kann lokal, p.o. und parenteral appliziert werden. Es wirkt bei oberflächlichen Mykosen durch Dermatophyten und *Candida albicans* sowie bei systemischer Aspergillose. Es hat eine geringere Bioverfügbarkeit (50–55 %) als Fluconazol und eine Plasma-HWZ von 15–36 Stunden. Itraconazol wird über CYP3A4 metabolisiert.

35.3 Polyenantimykotika

Amphotericin B ist das prototypische Polyenantimykotikum. Es ist amphiphil, besitzt also hydrophile und hydrophobe Domänen und bildet mit Ergosterol in der Zytoplasmamembran einen Komplex. Dadurch kommt es zur Bildung von Poren, die für niedermolekulare Substanzen permeabel sind. Daher wirkt Amphotericin B fungizid (Abtötung von Pilzzellen). Es hat ein breites Wirkspektrum außer gegen Dermatophyten und *Pneumocystis jirovecii*. Amphotericin B wird bei schweren systemischen Mykosen eingesetzt, insbesondere zur Notfalltherapie lebensbedrohlicher Infektionen. Das Resistenzrisiko ist aufgrund des Angriffspunkts gering.

Im Gegensatz zu den Azolantimykotika kann Amphotericin B nicht p.o. angewendet werden, sondern wird i.v. bzw. zur Behandlung oberflächlicher Infektionen lokal gegeben. Die Plasmaproteinbindung ist sehr hoch (95 %), sodass Interaktionen mit anderen stark proteingebundenen Arzneistoffen auftreten können

(► Kap. 2). Die Plasma-HWZ liegt bei 18–24 Stunden. Amphotericin B bindet auch an Cholesterin in der Plasmamembran menschlicher Zellen und führt darüber zu gravierenden UAW bis hin zu Atem- und Kreislaufstillstand bei Überdosierung.

➤ **Aufgrund der gravierenden UAW ist eine einschleichende Dosierung von Amphotericin B erforderlich.**

Häufig treten Übelkeit und Erbrechen, Anämie sowie Leber- und Nierenschäden mit Hypokaliämie sowie Hörstörungen auf. Die Nephrotoxizität von Amphotericin B wird durch andere potentiell nephrotoxische Arzneistoffe wie Aminoglykoside, Ciclosporin und Zytostatika verstärkt (► Kap. 12). Thiazid- und Schleifendiuretika sowie GC verstärken eine Hypokaliämie. Ebenso können Exantheme auftreten. Es gibt inzwischen liposomale Zubereitungen von Amphotericin B, die weniger toxisch sind. Die Nephrotoxizität lässt sich durch Infusion von 1–1,5 l 0,9 % NaCl-Lösung pro Tag reduzieren. Während der Infusion kann es zu Fieber, Schüttelfrost und einem *red-man*-Syndrom kommen.

Nystatin wird wegen seiner Toxizität ausschließlich zur Therapie lokaler Mykosen der Haut, des GI-Traktes sowie der Vagina eingesetzt. Es wird nach p.o.-Gabe nicht resorbiert. Bei Behandlung von GI-Infektionen treten Durchfall, Übelkeit und Erbrechen auf.

proteingebunden Arzneistoffen kommen (► Kap. 2). Die Caspofungin-Plasmakonzentration wird durch Ciclosporin erhöht und durch RMP erniedrigt, während Caspofungin selbst zu niedrigerer Tacrolimuskonzentration führt. Caspofungin besitzt mildere UAW als Amphotericin B. Es werden Fieber, entzündliche Reaktionen an der Infusionsstelle, Exantheme, Übelkeit, Erbrechen, Anämie, Kopfschmerzen, Transaminasanstieg und Hypokaliämie beobachtet.

Fallbeispiel

Eine 35-jährige Frau stellt sich in Ihrer Frauenarztpraxis vor und klagt über Juckreiz im Genitalbereich, Brennen beim Wasserlassen und Schmerzen beim Geschlechtsverkehr. Diese Probleme hätte sie noch nie gehabt. Sie berichtet, dass sie bis vor zwei Tagen mit einem Antibiotikum (Clarithromycin) wegen einer Bronchitis behandelt worden sei. Bei der körperlichen Untersuchung stellen Sie einen bröckeligen und geruchlosen Ausfluss aus der Scheide fest. Es finden sich außerdem weiße Beläge auf der Vaginalschleimhaut und Vulva, die zudem gerötet sind. Die Patientin hat Angst vor etwaigen Nebenwirkungen einer Therapie, weil sie schwanger werden will, weshalb sie vor zwei Monaten die Antibabypille abgesetzt hat. Der Ehemann der Patientin hat keinerlei Beschwerden, wie Sie auf Nachfrage erfahren.

35.4 Echinocandine

Die Echinocandine sind semisynthetische Lipopeptide und hemmen die β -(1,3)-D-Glucansynthase und damit den Zellwandaufbau. Echinocandine wirken fungizid, bei *Aspergillus fumigatus* fungistatisch. Prototyp ist **Caspofungin**. Es wird bei systemischen Candida- und Aspergillusinfektionen eingesetzt. Wichtig ist die Wirksamkeit bei *Pneumocystis jirovecii*-Infektionen. Caspofungin wird wegen mangelnder Resorption nach p.o.-Gabe i.v. appliziert. Wegen hoher Plasmaproteinbindung kann es zu Interaktionen mit anderen stark

Übungsfragen (zum Fallbeispiel)

1. Wie gehen Sie diagnostisch und therapeutisch vor?
2. Welche Arzneistoffgruppen können die Gefahr von Vaginalmykosen erhöhen?

Lösungen ► Kap. 38

Prüfungsteil

Inhaltsverzeichnis

Kapitel 36 MC-Fragen und Antworten – 427

Kapitel 37 Klinische Fälle – 445

Kapitel 38 Antworten zu den Fallbeispielen – 457



MC-Fragen und Antworten

36.1 MC-Fragen – 428

36.2 MC-Antworten – 433

Das Ziel dieses Kapitel besteht darin, dem Studenten die Möglichkeit zu geben, das in den Kapitel 1–35 dargestellte Wissen exemplarisch zu überprüfen. Zu jedem Kapitel wird eine MC-Frage (ausschließlich im Einfachfragenformat) gestellt. Zu jeder Aussage (zutreffend und nichtzutreffend) wird eine kurze Erläuterung gegeben. Die Fragen prüfen wichtige pathophysiologische und pharmakotherapeutische Konzepte. Außerdem basieren viele Fragen auf den Tabellen der einzelnen Kapitel und der Arzneistoffliste (Anhang). Dies bedeutet, dass es in den MC-Fragen in verschiedenen Variationen um Zuordnungen von Arzneistoffgruppen zu prototypischen Arzneistoffen, den Wirkmechanismen, wichtigen Wirkungen, Indikationen und UAW geht. Es ist davon auszugehen, dass sich das derzeitige Format der Prüfungsfragen des IMPP ändern wird und den NKLM berücksichtigt. Da sich das vorliegende Lehrbuch am NKLM orientiert, haben die hier vorgestellten MC-Fragen möglicherweise Modellcharakter für zukünftige Examina.

36.1 MC-Fragen

1. Welche Aussage zur Pharmakodynamik trifft zu?

- A. Gifte besitzen keine therapeutisch nutzbaren Wirkungen.
- B. Je kleiner der therapeutische Index ist, desto größer ist die Sicherheit eines Arzneistoffs.
- C. Die intrinsische Aktivität eines Agonisten ist ein Maß für den therapeutischen Index.
- D. Partielle Agonisten besitzen eine größere intrinsische Aktivität als Antagonisten.
- E. Die Potenz ist ein Maß für die maximale Wirkstärke eines Agonisten.

2. Welche Aussage zur Pharmakokinetik trifft nicht zu?

- A. Transporter transportieren Arzneistoffe entgegen einem Konzentrationsgradienten.
- B. Der *first-pass*-Effekt beschreibt die Wirkung eines Arzneistoffs auf das Gehirn nach i.v.-Injektion.

- C. Ein Prodrug ist die inaktive Vorstufe eines Arzneistoffs.
- D. Der enterohepatische Kreislauf stellt einen zyklischen Prozess der Abgabe metabolisierter Arzneistoffe in die Galle mit anschließender intestinaler Resorption dar.
- E. Bei einer Kinetik 0. Ordnung wird pro Zeiteinheit eine konstante Menge Arzneistoff zugeführt/eliminiert.

3. Welche Aussage zu Arzneimittell allergien trifft nicht zu?

- A. EPI wirkt bei Typ-I-Reaktionen anti-ödematös und bronchospasmolytisch.
- B. Typ-IV-Reaktionen lassen sich sehr gut durch EPI behandeln.
- C. Bei Typ-IV-Reaktionen kommt es zu Fehlsteuerung von HLA-Antigenen.
- D. Typ-I-Reaktionen können innerhalb weniger Minuten zum Tode führen.
- E. Wegen des hohen Allergierisikos sollte der Einsatz von Sulfonamiden vermieden werden.

4. Welche Zuordnung zwischen Arzneistoff und Antidot trifft zu?

- A. Atropin – Scopolamin
- B. Diazepam – Naloxon
- C. Morphin – Propranolol
- D. Paracetamol – N-Acetylcystein
- E. NNP – Vitamin K

5. Welche Zuordnung zwischen Wirkstoffklasse und Indikation trifft zu?

- A. β_1 AR-Agonisten – CHF
- B. β_1 AR-Antagonisten – Angina-pectoris-Anfall
- C. β_2 AR-Agonisten – akute Hypoglykämie
- D. β_2 AR-Antagonisten – Asthma-Anfall
- E. β_3 AR-Agonisten – Reizblase

6. Welche Aussage zum serotonergen System ist nicht zutreffend?

- A. SSRI-Überdosierung kann ein Serotoninsyndrom auslösen.
- B. 5-HT₃R-Antagonisten wirken besonders gut bei Kinetose.

- C. Psilocybin hat therapeutisches Potential bei Angstzuständen und Depression.
- D. 5-HT_{1D}R-Agonisten eignen sich gut zur Therapie eines akuten Migräneanfalls.
- E. Die 5-HT-Freisetzung beim Karzinoid-syndrom kann durch Somatostatinanaloge gehemmt werden.
7. **Welche Zuordnung zwischen Arzneistoff und Wirkung trifft nicht zu?**
- A. Pantoprazol – Hemmung der Mastzell-degranulation
- B. HA – Indirekte Förderung der Immunantwort bei akuter myeloischer Leukämie
- C. Ranitidin – Hemmung der Protonensekretion in Parietalzellen
- D. Pitolisant – Vermeidung akuter Schlafattacken bei Narkolepsie
- E. Diphenhydramin – Juckreizlinderung
8. **Welche Aussage zur ADHS-Therapie mit Methylphenidat trifft nicht zu?**
- A. Methylphenidat kann Schlafstörungen verursachen.
- B. Methylphenidat kann den Appetit hemmen.
- C. Methylphenidat kann ADHS zur Ausheilung bringen.
- D. Methylphenidat wirkt als indirektes Dopaminetikum im frontostriatalen System.
- E. Methylphenidat wirkt bei gesunden Menschen leistungssteigernd.
9. **Welche Zuordnung zwischen Arzneistoff und Indikation trifft zu?**
- A. GTN - Dauertherapie der koronaren Herzerkrankung
- B. NNP – Dauertherapie der Hypertonie
- C. Sildenafil – Akuttherapie des Angina-pectoris-Anfalls
- D. Riociguat – Dauertherapie der PAH
- E. Tadalafil – Akuttherapie der sexuellen Dysfunktion der Frau
10. **Welche Zuordnung zwischen Arzneistoff und Kontraindikation für dessen Anwendung ist zutreffend?**
- A. Ibuprofen – kurz bevorstehende Geburt
- B. Paracetamol – aktives Gastroduodenal-ulcus
- C. Metamizol – Gallengangskolik
- D. Morphin – Dysfunktion der Hämatopoese
- E. Buprenorphin – durch Tramadol nicht beeinflussbare Schmerzen
11. **Welche Zuordnung zwischen Arzneistoff und Wirkmechanismus trifft zu?**
- A. Infliximab – Blockade des IL-1R
- B. Mycophenolat – Hemmung der Pyrimidinsynthese
- C. Sirolimus – Hemmung von Calcineurin
- D. Ustekinumab – Neutralisierung von TNF
- E. Fingolimod - Internalisierung des S1P₁R
12. **Welche Zuordnung zwischen Arzneistoff und Wirkung bei CKD trifft nicht zu?**
- A. Cinacalcet – Hemmung der PTH-Freisetzung
- B. Bicarbonat – Korrektur einer Azidose
- C. Calcitriol – Verbesserung der Calciumresorption im GI-Trakt
- D. Epoetin – Verbesserung der renalen Anämie
- E. Ciclosporin – BD-Abfall
13. **Welche Aussage zu PPI trifft nicht zu?**
- A. PPI hemmen die Protonensekretion in den Parietalzellen.
- B. PPI hemmen die Protonensekretion stärker als H₂R-Antagonisten.
- C. PPI binden kovalent an die H⁺/K⁺-ATPase.
- D. PPI fördern das Überleben von *Helicobacter pylori* im Magen.
- E. PPI sind den Antazida in der Therapie von GERD überlegen.
14. **Welche Zuordnung zwischen Arzneistoff und Indikation trifft zu?**
- A. Cromoglicinsäure – Asthma-Anfall
- B. Theophyllin – Basistherapie bei leichtem Asthma
- C. Prednisolon – Basistherapie bei COPD

- D. Ivacaftor – Mukoviszidose bei G551D-Mutation
 E. EPI – Status asthmaticus
- 15. Welche Zuordnung zwischen Antihypertensivaklasse und Indikation trifft zu?**
- A. AT₁R-Antagonisten – Schwangerschaftshypertonie
 B. Thiaziddiuretika – Initialtherapie der Hypertonie
 C. Kaliumkanalaktivatoren – Monotherapie der schweren Hypertonie
 D. ACEI – Therapie der Wahl bei Hypertonikern mit Insektenstichallergie
 E. Kurzwirksame Dihydropyridine – Therapie der Wahl bei Hypertonikern mit Asthma
- 16. Welche Aussage zur Pharmakotherapie der KHK trifft zu?**
- A. GTN eignet sich zur Dauertherapie der KHK.
 B. Clopidogrel und ASS sind wegen der erhöhten Blutungsgefahr kontraindiziert.
 C. β_1 AR-Antagonisten sind wegen CHF-Ge-fahr kontraindiziert.
 D. Morphin eignet sich zur Beseitigung des Vernichtungsschmerzes bei akutem MI.
 E. Antihypertensiva sind wegen der Gefahr koronarer Minderdurchblutung kontra-indiziert.
- 17. Welche Zuordnung zwischen Anti-arrhythmikum und Wirkmechanismus trifft zu?**
- A. Metoprolol – Antagonismus am β_2 AR
 B. Atropin – Hemmung der AChE
 C. Digoxin – Hemmung des Parasympathikus
 D. Ivabradin – Blockade spannungsabhängiger Calciumkanäle
 E. Amiodaron – Blockade repolarisierender Kaliumkanäle
- 18. Welche Aussage zu den die Blutgerinnung beeinflussenden Arzneistoffen trifft zu?**
- A. Für Blutungen, die durch Dabigatranüberdosierung verursacht werden, gibt es kein Antidot.
 B. Protamin kann die Folgen einer ASS-Überdosierung antagonisieren.
 C. Alteplase kann intrakranielle Blutungen auslösen.
 D. Enoxaparin besitzt ein hohes Risiko für Thrombopenie.
 E. Das Blutungsrisiko unter Phenprocoumon wird durch CYP3A4- und CYP2C9-Induk-toren verstärkt.
- 19. Welche Aussage zu Arzneistoffklassen zur Behandlung des Diabetes trifft nicht zu?**
- A. Insuline – Steigerung der zellulären Glucoseaufnahme
 B. Glitazone – Antagonisten am PPAR- α
 C. Gliflozine – Hemmung von SGLT-2
 D. Gliptine – Hemmung von DPP4
 E. Sulfonylharnstoffe – Hemmung ATP-ab-hängiger Kaliumkanäle
- 20. Welche Zuordnung zwischen Arznei-stoffgruppe und Wirkung auf die Knochenstruktur trifft nicht zu?**
- A. SERM – antiresorptive Wirkung
 B. Antiandrogene – Osteoporoseprophylaxe beim Mann
 C. Inhibitoren der RANK/RANKL-Inter-aktion – Osteoporoseprophylaxe bei metastasierendem Prostatakarzinom
 D. Bisphosphonate – Therapie und Propy-laxe von Osteolysen bei multiplem Myelom
 E. Teriparatid – osteoanabole Wirkung bei Osteoporose
- 21. Welche Aussage zur Pharmakotherapie der Hyperthyreose trifft nicht zu?**
- A. Benzodiazepine können zur Sedation ein-gesetzt werden.
 B. TPO-Inhibitoren können eine Agranulo-zytose auslösen.
 C. Die Gabe von T4 ist kontraindiziert.
 D. β_1 AR-Antagonisten können zur Behand-lung von Tachykardie eingesetzt werden.
 E. Amiodaron kann Arrhythmien bei Hyper-thyreose verschlimmern.

22. Welche Aussage zu HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren (Statine) trifft zu?
- A. Statine erhöhen sehr stark das HDL-Cholesterin.
 - B. Statine sollten jedem Mann > 60 Jahren verschrieben werden.
 - C. Statine besitzen eine ausgezeichnete Bioverfügbarkeit.
 - D. Statine besitzen pleiotrope pharmakologische Wirkungen.
 - E. Statine sollten wegen Interaktionsgefahr nicht mit ACEI kombiniert werden.
23. Welche Aussage zu den Wirkmechanismen von Arzneistoffen zur Behandlung der Gicht trifft zu?
- A. Allopurinol – Hemmung der Hypoxanthinsynthese
 - B. Colchicin – Hemmung der Aktinzytoskelettbildung
 - C. Lesinurad – Hemmung von URAT1
 - D. Benzbromaron – Forcierte Diurese
 - E. Ibuprofen – Hemmung der LTB_4 -Synthese
24. Welche Zuordnung zwischen Arzneistoff und UAW trifft zu?
- A. Ethinylestradiol – erhöhtes Thromboembolierisiko
 - B. Mifepriston – Unterstützung der sekretorischen Phase der Uterusschleimhaut
 - C. Finasterid – Hypersexualität
 - D. Levonorgestrel – Auslösung von Ovulationen
 - E. Clomifen – Erhöhtes Brustkrebsrisiko
25. Welche Zuordnung zwischen Arzneistoff und Indikation trifft zu?
- A. Zolpidem – Durchschlafstörungen
 - B. Triazolam – Status epilepticus
 - C. Diazepam – Muskelrelaxation bei Bandscheibenvorfall
 - D. Midazolam – Dauertherapie generalisierter Krampfanfälle
 - E. Oxazepam – Einschlafstörungen
26. Welche Aussage zu den Amid-Lokalnästhetika trifft zu?
- A. Amid-Lokalanästhetika sind schwache Säuren.
 - B. Amid-Lokalanästhetika haben bei erniedrigtem Gewebe-pH eine stärkere Wirkung.
 - C. Amid-Lokalanästhetika wirken von der extrazellulären Seite der Plasmamembran.
 - D. Amid-Lokalanästhetika hemmen Kaliumkanäle.
 - E. Amid-Lokalanästhetika werden in der Leber abgebaut.
27. Welche Aussage zu Inhalations- und Injektionsnarkotika trifft nicht zu?
- A. N_2O eignet sich gut zur alleinigen Anwendung.
 - B. Sevofluran ist nicht schleimhautreizend.
 - C. Desfluran hat einen sehr raschen Wirkungseintritt.
 - D. Ketamin bewirkt eine dissoziative Anästhesie.
 - E. Propofol besitzt eine schlechte Wasserlöslichkeit.
28. Welche Aussage zu den SSRI trifft zu?
- A. SSRI zeigen vor allem im späteren Verlauf der Therapie UAW.
 - B. Bei schwerer Depression ist die Kombination von SSRI + MAOI *ultima ratio*.
 - C. SSRI besitzen eine bessere Wirkung bei Depression als NSMRI.
 - D. SSRI können die Ausbildung von Synapsen im Hippocampus fördern.
 - E. Parallel zur therapeutischen Wirkung hemmen SSRI die 5-HT-Wiederaufnahme verzögert.
29. Welche Aussage zu Antipsychotika trifft nicht zu?
- A. Levomepromazin ist ein hochpotentes typisches Antipsychotikum.
 - B. Haloperidol kann eine Akathisie hervorrufen.
 - C. Olanzapin kann ein metabolisches Syndrom hervorrufen.

- D. Clozapin ist ein potenter D₄R-Antagonist.
 E. Risperidon ist ein potenter 5-HT_{2A}R-Antagonist.
- 30. Welche Arzneistoffklasse eignet sich grundsätzlich zur AD-Pharmakotherapie?**
- A. Allosterische NMDAR-Agonisten
 B. Mikrotubulus-depolymerisierende Arzneistoffe
 C. Tau-Aggregationsstimulatoren
 D. nAChR-Antagonisten
 E. Monoklonale Antikörper gegen Aβ
- 31. Welche Zuordnung zwischen Arzneistoffgruppe und Wirkung auf das Auge trifft zu?**
- A. M_xR-Agonisten – Mydriasis
 B. CAH-Inhibitoren – Hemmung der Tränensekretion
 C. PGA – Stimulation des uveoskleralen und trabekulären Kammerwasserabflusses
 D. β_xAR-Antagonisten – Stimulation des trabekulären Kammerwasserabflusses
 E. α₂AR-Agonisten – rasche IOD-Senkung beim akuten Glaukomanfall
- 32. Welche Aussage zum Wirkmechanismus von *targeted therapeutics* trifft nicht zu?**
- A. Lenalidomid wirkt immunmodulatorisch und hemmt die Angiogenese.
 B. Palbociclib ist der erste zugelassene Vertreter der CDK-Inhibitoren.
 C. Vemurafenib hemmt selektiv BCR-ABL.
 D. Olaparib hemmt PARP1.
 E. Sunitinib hemmt verschiedene Tyrosinkinasen.
- 33. Welche Antibiotikagruppe wirkt über eine Hemmung der DNA-Replikation?**
- A. Cephalosporine
 B. Chinolone
 C. Penicilline
 D. Tetrazykline
 E. Glykopeptide
- 34. Welche Aussage zur Pharmakotherapie der HIV-Infektion trifft zu?**
- A. Integrase-Inhibitoren (INI) blockieren die Integration von Virus-RNA in die DNA der Wirtzelle.
 B. Protease-Inhibitoren (PI) verhindern die initiale HIV-Auflösung in der Wirtzelle.
 C. Inhibitoren des viralen Phosphoproteins NS5A hemmen das Andocken von HIV an die Wirtzelle.
 D. Nicht-nucleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI) verursachen Lipodystrophie.
 E. Allosterische CCR5-Korezeptorantagonisten verhindern die HIV-Aufnahme in die Wirtzelle.
- 35. Welche Zuordnung zwischen Antimykotikum und Wirkmechanismus trifft nicht zu?**
- A. Caspofungin – Hemmung der Peptidoglycansynthese
 B. Amphotericin B – Porenbildung in der Zellmembran
 C. Flucytosin – Hemmung der Proteinbiosynthese
 D. Fluconazol – Hemmung der Ergosterolsynthese
 E. Nystatin – Komplexbildung mit Ergosterol

36.2 MC-Antworten

Die Antworten finden sich in ■ Tab. 36.1. Erläuterungen folgen nach der Tabelle.

■ Tab. 36.1 Antworten zu den Fragen

Frage	Antwort
1	D
2	B
3	B
4	D
5	E
6	B
7	A
8	C
9	D
10	A
11	E
12	E
13	D
14	D
15	B
16	D
17	E
18	C
19	B
20	B
21	C
22	D
23	C
24	A
25	C
26	E
27	A
28	D
29	A
30	E
31	C
32	C
33	B
34	E
35	A

1. Antwort E ist richtig.

- Zu A: Gifte können therapeutisch nutzbare Wirkungen besitzen, wenn sie entsprechend angewendet werden. Das Gift der Tollkirsche **Atropin** kann zur Therapie intraoperativer Bradykardien eingesetzt werden; **Botulinum-Neurotoxin** wird in der Behandlung von Muskelspasmen und **Ziconotid** in der Therapie schwerster Schmerzen angewendet.
- Zu B: Der therapeutische Index wird durch den Quotienten TD_{50}/ED_{50} definiert. Je größer der Quotient ist, desto größer ist der Abstand zwischen toxischer und erwünschter (therapeutischer) Wirkung.
- Zu C: Die intrinsische Aktivität ist ein Maß für die Maximalwirkung eines Agonisten. Man unterscheidet volle Agonisten mit einer intrinsischen Aktivität von 100 %, Antagonisten mit einer intrinsischen Aktivität von 0 % sowie partielle Agonisten mit einer intrinsischen Aktivität <100 % und >0 %.
- Zu D: Partielle Agonisten besitzen eine intrinsische Aktivität, die <100 % und >0 % beträgt. Antagonisten haben eine intrinsische Aktivität von 0 %.
- Zu E: Die Potenz bezeichnet die ED_{50} bzw. EC_{50} eines Agonisten. Je niedriger die ED_{50} bzw. EC_{50} sind, desto höher ist die Potenz des Agonisten.

2. Antwort B ist richtig.

- Zu A: Eine erhöhte Aktivität von Transportern aus der Gruppe der MRP in Tumorzellen führt zu einem erhöhten Export von Zytostatika und stellt einen wesentlichen Resistenzmechanismus von Tumorzellen dar.
- Zu B: Der *first-pass*-Effekt ist definiert als die Inaktivierung eines Arzneistoffs bei der ersten Leberpassage.
- Zu C: Prodrugs haben zum Ziel, die Resorption eines Arzneistoffs aus dem GI-Trakt oder die BHS-Penetration zu verbessern. Prodrugs sind meist lipophiler als die eigentliche Wirkform. Häufig sind Prodrugs Ester, die im Körper durch

Esterasen gespalten werden und den Arzneistoff freisetzen.

- Zu D: Der enterohepatische Kreislauf führt zu einer Verlängerung der therapeutischen Wirkungen und UAW eines Arzneistoffs. Insgesamt verschlechtert sich durch den enterohepatischen Kreislauf die Steuerbarkeit der Therapie. Der enterohepatische Kreislauf kann durch **Aktivkohle** oder **Colestyramin** durchbrochen werden.
 - Zu E: Beispiel für eine Resorption 0. Ordnung ist die i.v.-Dauerinfusion eines Arzneistoffs. Beispiel für eine Elimination 0. Ordnung ist der Ethanolabbau durch die Alkoholdehydrogenase in der Leber.
3. **Antwort B ist richtig.**
- Zu A: **EPI** induziert über den α_1 AR eine lebensrettende Vasokonstriktion.
 - Zu B: Es ist sehr wichtig, Typ-I- und Typ-IV-Reaktionen zu unterscheiden, weil Typ-IV-Reaktionen durch EPI nicht beeinflusst werden.
 - Zu C: Bei Typ-IV-Reaktionen kommt es durch Arzneistoffe zu allosterischen Konformationsveränderungen in den HLA-Antigenen, die vom Immunsystem als „fremd“ erkannt werden und Immunreaktionen auslösen.
 - Zu D: Typ-I-Reaktionen können durch die Verlegung der Atemwege und anaphylaktischen Schock innerhalb von wenigen Minuten zum Tod führen, weshalb rasches Handeln (EPI-Gabe) erforderlich ist. Typ-II- und Typ-III-Reaktionen zeigen einen verzögerten Verlauf, weshalb mehr Zeit zum Handeln ist.
 - Zu E: Sulfonamide gehören zu den Arzneistoffen mit dem höchsten Risiko allergischer Reaktionen aller Typen. Deshalb sollte der Einsatz von Sulfonamiden nur unter strengster Indikationsstellung (bakterieller Infekt mit positivem Antibiogramm und keiner anderen therapeutischen Alternative oder bei *Pneumocystis-jirovecii*-Infektion) erfolgen.

4. **Antwort D ist richtig.**

- Zu A: **Scopolamin** antagonisiert wie Atropin M_x R und verstärkt deshalb Atropinwirkungen. Antidot ist **Physostigmin**.
- Zu B: **Naloxon** ist ein MOR-Antagonist und hebt die Wirkungen von **Morphin** auf. Antidot für **Diazepam** ist **Flumazenil**.
- Zu C: **Propranolol** ist ein β_x AR-Antagonist und hebt die Wirkungen von **EPI** und **NE** auf. Antidot für **Morphin** ist **Naloxon**.
- Zu D: Bei **Paracetamol**vergiftung kommt es zur Depletion der Glutathionvorräte in der Leber, wodurch Paracetamol in einen toxischen Metaboliten umgewandelt wird. **N-Acetylcystein** ist Substitut für Glutathion und verhindert die Entstehung des toxischen Metaboliten.
- Zu E: **Vitamin K** ist Antidot für den VKA **Phenprocoumon**. Bei einer Dauertherapie mit NNP kann Cyanid entstehen. In Anwesenheit des Antidots **Natriumthiosulfat** entsteht **Rhodanid**.

5. **Antwort E ist richtig.**

- Zu A: Bei CHF sind β_1 AR-Antagonisten indiziert. β_1 AR-Agonisten erhöhen die CHF-Mortalität.
- Zu B: β_1 AR-Antagonisten wirken prophylaktisch bei KHK, indem sie das Verhältnis von O_2 -Verbrauch zu O_2 -Angebot verbessern. Beim Angina-pectoris-Anfall ist GTN indiziert.
- Zu C: Prinzipiell erhöhen β_2 AR-Agonisten die Blutglucosekonzentration, aber die Therapie der akuten Hypoglykämie erfolgt mit Glucose (p.o. oder i.v.).
- Zu D: Beim Asthma-Anfall sind β_2 AR-Agonisten indiziert. β_2 AR-Antagonismus wird bei infantilem Hämangiom und Glaukom genutzt.
- Zu E: Bei Reizblase können β_3 AR-Agonisten eingesetzt werden. Alternative sind M_x R-Antagonisten.

6. Antwort B ist richtig.

- Zu A: Zur Vermeidung eines Serotonin-syndroms bei suizidgefährdeten Patienten sollten nur kleine Packungen oder Teile von Großpackungen abgegeben werden. Außerdem sind regelmäßige ärztliche Konsultationen wichtig.
- Zu B: 5-HT₃R-Antagonisten wirken sehr gut bei dem akuten Zytostatika-induzierten Erbrechen. Bei Kinetosen wirken der M_xR-Antagonist **Scopolamin** und H₁R-Antagonisten der 1. Generation.
- Zu C: **Psilocybin** gehört wie LSD zu den 5-HT_{2A}R-Agonisten. Bislang ist nur wenig über den möglichen Nutzen dieser Wirkstoffklassen bekannt. Aktuelle klinische Studien geben erste Hinweise für therapeutisches Potential.
- Zu D: 5-HT_{1D}R-Agonisten wirken nur im akuten Migräneanfall. Für die Prophylaxe eignen sie sich wegen Desensitisierung nicht. In der Prophylaxe werden β_xAR-Antagonisten, NSMRI sowie Antiepileptika eingesetzt.
- Zu E: Somatostatinrezeptoren koppeln an G_i/G_o-Proteine und führen über eine Calciumkanalblockade zu verminderter Sekretion von 5-HT und anderer Mediatoren aus den Karzinoidzellen.

7. Antwort A ist richtig.

- Zu A: **Pantoprazol** hemmt die H⁺/K⁺-ATPase in den Parietalzellen irreversibel und hemmt dadurch die Protonensekretion sehr effektiv. **Cromoglicinsäure** hemmt die Mastzelldegranulation.
- Zu B: **HA** hemmt über den H₂R die ROS-Produktion in Tumorzellen und fördert damit indirekt die Funktion zytotoxischer T-Zellen.
- Zu C: **Ranitidin** ist ein H₂R-Antagonist und hemmt die Wirkungen von HA auf die Protonensekretion.
- Zu D: **Pitolisant** ist ein H₃R-Antagonist und blockiert dadurch die antagonistischen Wirkungen des H₃R an der präsynaptischen Membran von Neuronen.

- Zu E: **Diphenhydramin** ist ein H₁R-Antagonist der 1. Generation und hemmt über periphere und zentralnervöse Angriffspunkte Juckreiz bei Typ-I-Allergien, Sonnenbrand, Neurodermitis und Insektenstichen.

8. Antwort C ist richtig.

- Zu A: Dies ist eine typische UAW, die auf eine Sympathikusaktivierung zurückzuführen ist.
- Zu B: Auch dies ist eine typische UAW von **Methylphenidat**, die auf eine Sympathikusaktivierung zurückzuführen ist. Diese Wirkung wird zur Gewichtsreduktion bei jungen Frauen (z. B. Models oder Tänzerinnen) missbraucht.
- Zu C: Methylphenidat wirkt bei ADHS symptomatisch. Die erhöhte Aktivität von DA-Transportern ist lediglich eine bekannte biochemische Veränderung bei ADHS. Die ADHS-Ursache ist unbekannt. Bei Absetzen von Methylphenidat können die Symptome wieder auftreten.
- Zu D: Dieser Wirkmechanismus ist zutreffend. Bei korrekter Einnahme des Arzneimittels kommt es nicht zu einer generellen Aktivierung dopaminergischer Systeme mit UAW wie Halluzinationen oder Erbrechen.
- Zu E: Dies ist zutreffend und stellt ein großes Problem dar. Da Methylphenidat inzwischen sehr viel verschrieben wird, ist auch die missbräuchliche Zugänglichkeit des Arzneistoffs größer geworden. Ein besonderes Problem ist der Missbrauch von Methylphenidat zur Steigerung der Leistungsfähigkeit in Prüfungen.

9. Antwort D ist richtig.

- Zu A: **GTN** eignet sich nur zur Akuttherapie der KHK.
- Zu B: **NNP** eignet sich nur zur Akuttherapie der hypertensiven Krise
- Zu C: PDE5-Inhibitoren haben keinen ausreichenden vorlastsenkenden Effekt bei Angina pectoris.
- Zu D: Im Gegensatz zur Wirkung von GTN zeigt die Wirkung von **Riociguat** an

sGC keine Desensibilisierung. Daher eignet sich Riociguat gut für die PAH-Dauertherapie.

- Zu E: Es gibt keine zugelassene und wirksame Akuttherapie der sexuellen Dysfunktion der Frau.

10. Antwort A ist richtig.

- Zu A: Kurz vor der Geburt ist **Ibuprofen** kontraindiziert, weil es die Synthese von $\text{PGF}_{2\alpha}$ hemmt. $\text{PGF}_{2\alpha}$ ist jedoch für die Auflösung der Wehentätigkeit essentiell. Daher kann es unter Ibuprofen-Behandlung zu verzögerter Geburt und damit einer Schädigung des Kindes, insbesondere durch O_2 -Mangel, kommen.
- Zu B: Gerade bei PUD-Patienten ist die Anwendung von **Paracetamol** sehr günstig. Hingegen sind COX-Inhibitoren wie **Ibuprofen** und **Diclofenac** kontraindiziert.
- Zu C: **Metamizol** besitzt eine relaxierende Wirkung auf die glatte Muskulatur von Hohlorganen, die bei Koliken (z. B. Gallengangskolik, Nierenkolik) als analgetisches Prinzip genutzt werden kann.
- Zu D: **Morphin** hat keine negativen Wirkungen auf die Hämatopoese und kann daher bei Störungen der Erythropoese, Granulozytopoese und Thrombozytopoese eingesetzt werden. Diese Situation tritt häufig ein bei Patienten mit fortgeschrittenen Tumorerkrankungen.
- Zu E: **Tramadol** besitzt eine geringere analgetische Maximalwirkung als Buprenorphin. Daher kann Buprenorphin bei Schmerzen eingesetzt werden, die durch Tramadol nicht mehr ausreichend kontrolliert werden. Buprenorphin untersteht im Gegensatz zu Tramadol dem Betäubungsmittelgesetz, sodass eine Verschreibung auf speziellen Betäubungsmittelrezepten erfolgen muss.

11. Antwort E ist richtig.

- Zu A: **Infliximab** neutralisiert TNF; **Anakinra** blockiert den IL-1R.
- Zu B: **Mycophenolat** hemmt die Inosinmonophosphatdehydrogenase und damit Synthese des Purinnukleotids GMP.

- Zu C: **Sirolimus** hemmt mTOR; **Ciclosporin** und **Tacrolimus** hemmen Calcineurin.

- Zu D: **Ustekinumab** neutralisiert IL-12 und IL-23; TNF wird durch **Infliximab**, **Adalimumab** und **Etanercept** neutralisiert.

- Zu E: Der $\text{S1P}_1\text{R}$ ist für die Emigration von T-Zellen aus den Lymphknoten wichtig. Durch $\text{S1P}_1\text{R}$ -Internalisierung wird die Emigration verhindert.

12. Antwort E ist richtig.

- Zu A: **Cinacalcet** ist ein Calcimetikum, das den CaSR allosterisch empfindlicher für Calcium macht und dadurch die Parathormonfreisetzung hemmt. Damit wird Verkalkung von Organen und Gefäßen sowie Knochendemineralisation vorgebeugt.
- Zu B: Eine Alkalisierung des Blutes wirkt der Knochendemineralisation entgegen und unterstützt die Wirkung von Calcimimetika und **Calcitriol**.
- Zu C: Bei CKD ist die Bildung von Calcitriol gestört. Daher muss Calcitriol substituiert werden, um eine ausreichende Calciumresorption im GI-Trakt zu gewährleisten, zumal es bei CKD zu einer verringerten renalen Calciumreabsorption kommt.
- Zu D: Bei CKD ist die **EPO**-Biosynthese gestört. EPO muss substituiert werden, um einer renalen Anämie entgegenzuwirken.
- Zu E: **Ciclosporin** wirkt über eine Aktivierung des RAAS und Sympathikus sowie ROS-Bildung nephrotoxisch und führt zu BD-Anstieg.

13. Antwort D ist richtig.

- Zu A: Durch die irreversible Hemmung der Protonensekretion besitzen die PPI eine sehr lange Wirkdauer.
- Zu B: PPI hemmen die Endstrecke der Protonensekretion irreversibel, während H_2R -Antagonisten nur reversibel einen von verschiedenen Signalwegen blockieren, die zur Protonensekretion führen.

- Zu C: Die kovalente Bindung der PPI an die H^+/K^+ -ATPase ist für die irreversible Hemmung der Protonensekretion verantwortlich.
- Zu D: PPI sind Bestandteil aller gängigen Therapieschemata zur Eradikation von *Helicobacter pylori*.
- Zu E: Antazida wirken nur kurzfristig und symptomatisch. Sie können Entstehung schwerwiegender Läsionen maskieren und dazu führen, dass die Patienten zu spät zum Arzt gehen. Läsionen bei GERD können in ein Karzinom übergehen.

14. Antwort D ist richtig.

- Zu A: **Cromoglicinsäure** ist nur zur Prophylaxe von Asthmanfällen geeignet. Es muss erst einige Wochen eingenommen werden, ehe es wirkt und erfordert hohe Compliance.
- Zu B: **Theophyllin** hat gravierende UAW und wird daher nur bei schwereren Asthmaformen eingesetzt.
- Zu C: Zur Basistherapie der COPD gehören Bronchodilatoren aus der Gruppe der LAMA und LABA. Systemisch angewendete GC wie **Prednisolon** sind zu vermeiden, da durch die Immunsuppression das Risiko für gefährliche Bronchopneumonien stark ansteigt.
- Zu D: **Ivacaftor** ist Musterbeispiel für personalisierte Medizin. Der Arzneistoff bindet spezifisch an eine seltene Mutante des für die Mukoviszidose verantwortlichen CFTR und normalisiert dadurch dessen gestörte Funktion (Wiederherstellung der Chloridleitfähigkeit).
- Zu E: Beim Status asthmaticus werden SABA, SAMA, **Magnesium**, GC, **Theophyllin** und O_2 gegeben. EPI wird wegen seiner pleiotropen Wirkung auf β_1 AR, β_2 AR und α_1 AR nur beim anaphylaktischen Schock gegeben. Beim Status asthmaticus ist die Wirkung von EPI auf den β_1 AR und α_1 AR unerwünscht.

15. Antwort B ist richtig.

- Zu A: AT_1 R-Antagonisten sind in der Schwangerschaft kontraindiziert, da sie beim Embryo/Fetus Nierenfehlbildungen auslösen können.
- Zu B: Thiaziddiuretika können als gut verträgliche und preiswerte Arzneistoffe in der Initialtherapie der Hypertonie eingesetzt werden. Hypokaliämie und Dehydratation sind wichtige UAW.
- Zu C: Kaliumkanalöffner sind zur Monotherapie der schweren Hypertonie ungeeignet. Sie können massive orthostatische Hypotonie sowie Reflextachykardie auslösen und dürfen daher nur in Kombination mit anderen Arzneistoffgruppen (präferentiell Klasse B) eingesetzt werden.
- Zu D: ACEI sind bei Patienten mit Insektenstichallergie kontraindiziert. Durch Hemmung des Bradykininabbaus kann es zu lebensbedrohlichen Angioödemem im Gesichts-, Mund- und Larynxbereich kommen.
- Zu E: Prinzipiell sind Dihydropyridine bei Hypertonikern mit Asthma geeignet, da die Klasse C eine Relaxation glatter Muskelzellen bewirkt. Allerdings kommt es bei kurzwirksamen Dihydropyridinen zu großen BD-Schwankungen. Heutzutage werden langwirksame Dihydropyridine in der Dauertherapie eingesetzt.

16. Antwort D ist richtig.

- Zu A: GTN eignet sich nur zur Therapie des Angina-pectoris-Anfalls und ACS im Rahmen des MONA-Schemas. Durch Vorlastsenkung wird der O_2 -Verbrauch vermindert. Wegen des Wirkungsverlustes (Desensitisierung) eignet sich GTN nicht zur KHK-Dauertherapie.
- Zu B: Zwar erhöhen **Clopidogrel** und **ASS** die Blutungsgefahr, aber der Nutzen durch das verminderte Risiko von Koronarthrombosierung überwiegt. Die lebensverlängernde Wirkung von Clopidogrel und ASS bei KHK ist nachgewiesen.
- Zu C: Durch die negativ inotrope Wirkung der β_1 AR-Antagonisten werden der O_2 -

Verbrauch und damit das MI-Risiko verringert. β_1 AR-Antagonisten wirken bei KHK lebensverlängernd.

- Zu D: Die frühzeitige Gabe von **Morphin** bei MI stellt eine wesentliche therapeutische Maßnahme im Rahmen des MONA-Schemas dar. Durch Analgesie und Sedation werden die Stressreaktion des Patienten und damit die weitere Freisetzung der potentiell kardiotoxischen Katecholamine NE und EPI verringert. Außerdem kann Morphin zur Verminderung der Vor- und Nachlast am Herzen führen.
- Zu E: Hypertonie ist wesentlicher Risikofaktor für die Entstehung einer Arteriosklerose und damit der KHK. Daher muss eine Hypertonie mit den Standardantihypertensiva der Klassen A, B, C und D sowie ggf. mit Reserveantihypertensiva behandelt werden.

17. Antwort E ist richtig.

- Zu A: **Metoprolol** antagonisiert den β_1 AR und wirkt darüber negativ chronotrop und dromotrop. Daher ist Metoprolol zur Behandlung verschiedener tachykarder Arrhythmien geeignet.
- Zu B: **Atropin** antagonisiert M_x R und damit die negativ chronotrope und dromotrope Wirkung des Parasympathikus. Daher ist Atropin zur Notfalltherapie von Sinusbradykardie und AV-Block geeignet.
- Zu C: Unter **Digoxin**therapie kommt es zur Parasympathikusstimulation. Diesen Effekt könnte man theoretisch bei VHF ausnutzen. Allerdings ist die Studienlage für Digoxinanwendung bei VHF ungünstig.
- Zu D: **Ivabradin** hemmt sinuatriale HCN4-Kanäle und damit die Spontandepolarisation. Daher eignet sich Ivabradin zur Behandlung von Sinustachykardien, vor allem bei CHF und KHK.
- Zu E: Aufgrund dieses Wirkmechanismus eignet sich **Amiodaron** zur Behandlung von VHF, VT und ventrikulären Extrasystolen.

18. Antwort C ist richtig.

- Zu A: Als Antidot für **Dabigatran** steht der monoklonale Antikörper **Idarucizumab** zur Verfügung. Als Alternative zur Therapie einer Dabigatranüberdosierung kommen Konzentrate der Faktoren II, IX und X in Frage.
- Zu B: **Protamin** kann die Wirkungen von UFH aufheben, aber nicht die Folgen einer ASS-Überdosierung. Negativ geladenes **Heparin** bildet mit positiv geladenem Protamin einen Komplex.
- Zu C: Vor Alteplasegabe, z. B. zur Therapie des akuten Schlaganfalls, muss ausgeschlossen werden, dass keine intrakranielle Blutung vorliegt, da diese verstärkt werden kann. Auch beim Ausschluss einer intrakraniellen Blutung kann es unter Alteplasetherapie in bis zu 8 % der Patienten zu Blutungen kommen.
- Zu D: Das Risiko zur Auslösung einer Thrombopenie ist unter der Therapie mit dem zu den NMH gehörenden **Enoxaparin** sehr viel geringer als mit dem klassischen UFH. Die höhere Sicherheit ist ein wesentlicher Grund dafür, dass Enoxaparin inzwischen sehr breit angewendet wird.
- Zu E: Induktoren von CYP3A4 und CYP2C9 (z. B. **Carbamazepin**, **RMP**, **Phenytoin**, **Phenobarbital**, **Johanniskraut**) beschleunigen den Phenprocoumonabbau und verringern dadurch die blutgerinnungshemmende Wirkung.

19. Antwort B ist richtig.

- Zu A: **Insulin** senkt die Blutglucosekonzentration. Funktionelle Insulinantagonisten, die die Blutglucosekonzentration erhöhen, sind **Glucagon** und **EPI**.
- Zu B: Glitazone sind PPAR- γ -Agonisten. Lipidsenker aus der Klasse der Fibrate sind PPAR- α -Agonisten. PPAR- α -Antagonisten werden klinisch nicht eingesetzt.
- Zu C: Über die Hemmung dieses Glucosetransporters in der Niere wird vermehrt Glucose eliminiert.

- Zu D: Über eine DPP4-Hemmung wird GLP-1 vermindert abgebaut und so die Glucose-abhängige Insulinsekretion aus der B-Zelle stimuliert.
- Zu E: Über die Hemmung von Kaliumkanälen stimulieren Sulfonylharnstoffe die Insulinsekretion. Da die Insulinsekretion unabhängig von der Glucosesekretion ist, ist das Hypoglykämierisiko groß.

20. Antwort B ist richtig.

- Zu A: SERM hemmen Osteoklasten und können bei postmenopausaler Osteoporose eingesetzt werden.
- Zu B: Androgen wirken osteoanabol. Antiandrogene, die beim Prostatakarzinom eingesetzt werden, verhindern diese Wirkung und fördern dadurch die Entstehung einer Osteoporose.
- Zu C: Hemmung der RANK/RANKL-Interaktion wirkt antiresorptiv und hemmt die Entwicklung einer Osteoporose.
- Zu D: Bisphosphonate reduzieren die Osteoklastenaktivität und wirken einer Osteolyse bei multiplem Myelom entgegen.
- Zu E: Die osteoanabole Wirkung von **Teriparatid** kann bis zu einer Therapie-dauer von 24 Monaten genutzt werden. Es besteht Hypercalcämierisiko.

21. Antwort c ist richtig.

- Zu A: Bei Hyperthyreose liegen häufig Erregungszustände vor. Diese können mit langwirkenden Benzodiazepinen (z. B. **Diazepam**) behandelt werden, ehe sich die psychische Situation beim Einsetzen der Wirkung der TPO-Inhibitoren wieder normalisiert.
- Zu B: Agranulozytose ist eine UAW der TPO-Inhibitoren. Deshalb müssen unter Therapie mit TPO-Inhibitoren regelmäßig Blutbildkontrollen durchgeführt werden.
- Zu C: TPO-Inhibitoren werden mit **T4** in niedriger Dosierung kombiniert, um das Plasma-TSH zu erniedrigen und damit die Proliferation von Schilddrüsenfollikelzellen (Strumaprophylaxe) zu hemmen.

- Zu D: Unter T4-Einfluss wird vermehrt β_1 AR exprimiert und es kommt dadurch zu Tachykardie und Hypertonie. Diese Folgen der T4-Wirkung lassen sich durch β_1 AR-Antagonisten antagonisieren.
- Zu E: **Amiodaron** ist bei Hyperthyreose kontraindiziert, da es als iodhaltiger Arzneistoff die Symptome einer Hyperthyreose verschlimmern kann.

22. Antwort D ist richtig.

- Zu A: Statine erhöhen HDL-Cholesterin nur gering; Hauptwirkung ist die Senkung des LDL-Cholesterins (20–60 %).
- Zu B: Die Statinverschreibung erfolgt nach einem *score*, in den Geschlecht, Alter, LDL-Cholesterin, Nikotinkonsum und BD eingehen. Hohes Alter und männliches Geschlecht allein rechtfertigen nicht eine Statinverschreibung.
- Zu C: Die in der Therapie eingesetzten Statine besitzen eine geringe Bioverfügbarkeit. Statine mit hoher Bioverfügbarkeit besitzen ein hohes Risiko für Statin-Myopathie.
- Zu D: Statine hemmen die hepatische Cholesterinsynthese und fördern dadurch kompensatorisch die hepatische LDL-Cholesterinaufnahme. Außerdem stimulieren sie die NO-Bildung in Endothelzellen und hemmen die Oxidation von LDL-Cholesterin.
- Zu E: BD-Senkung stellt eine wesentliche Komponente in der Arteriosklerosetherapie dar. Daher ist die Kombination von Statinen mit ACEI aus pharmakodynamischer Hinsicht sinnvoll.

23. Antwort C ist richtig.

- Zu A: **Allopurinol** hemmt XO und damit die Bildung der schlecht wasserlöslichen Harnsäure. Das gut wasserlösliche Hypoxanthin akkumuliert und wird vermehrt im Urin ausgeschieden.
- Zu B: **Colchicin** interagiert nicht mit der Ausbildung des Aktinzytoskeletts, sondern verhindert die Ausbildung von Mikrotubuli, die für die Migration von Leuko-

zyten in das Entzündungsgebiet wichtig sind.

- Zu C: Selektive Hemmung von URAT1 steigert die Harnsäureausscheidung im Urin und stellt einen vielversprechenden neuen Ansatzpunkt in der Therapie der chronischen Gicht dar.
- Zu D: **Benzbromaron** hemmt verschiedene Transporter, u. a. URAT1, aber nicht global die Diurese.
- Zu E: **Ibuprofen** ist ein gut geeigneter COX-Inhibitor zur Behandlung der akuten Gicht und verringert über COX-2-Hemmung im Entzündungsgebiet die PGE₂-Synthese. PGE₂ wirkt vasodilatierend und verstärkt die Schmerzempfindung und trägt wesentlich zur Symptomatik der akuten Gicht bei. Die LTB₄-Synthese erfolgt durch LOX, die durch Ibuprofen nicht gehemmt wird.

24. Antwort A ist richtig.

- Zu A: **Ethinylestradiol** erhöht das Thromboembolierisiko. Um dieses Risiko zu minimieren, sollte die Ethinylestradiolkonzentration in oralen Kontrazeptiva so gering wie möglich gehalten werden (< 50 µg pro Pille, „Mikropille“). Patientinnen mit erhöhtem Thromboembolierisiko (z. B. Raucherinnen, bekannte tiefe Beinvenenthrombosen, KHK) sollten deshalb keine Ethinylestradiol-haltigen oralen Kontrazeptiva einnehmen.
- Zu B: **Mifepriston** ist ein Progesteronrezeptorantagonist und hemmt die sekretorische Phase der Uterusschleimhaut. Es kommt zu einer Abstoßung der Uterusschleimhaut. Diese Wirkung wird zur Abortauslösung genutzt.
- Zu C: **Finasterid** hemmt die Steroid-5α-Reduktase und damit die Synthese des biologisch aktiven 5α-Dihydrotestosteron. Dementsprechend kommt es zu einer Abnahme der Libido (Hyposexualität).
- Zu D: **Levonorgestrel** ist ein Progesteronrezeptoragonist und hemmt die LH-Sekretion. Dadurch wird die Ovulation unterdrückt.

- Zu E: **Clomifen** ist ein ER-Antagonist und wird zur Ovulationsauslösung eingesetzt. Clomifen würde das Brustkrebsrisiko eher reduzieren, wenn es als Dauertherapie gegeben würde. Dies ist jedoch nicht indiziert, da dann auch das Osteoporoserisiko stiege.

25. Antwort C ist richtig.

- Zu A: **Zolpidem** eignet sich wegen seiner kurzen Wirkdauer (1,5–2,5 h) nur für die Therapie von Einschlafstörungen. Für die Therapie von Durchschlafstörungen eignet sich **Oxazepam** (Wirkdauer 8–12 h).
- Zu B: **Triazolam** besitzt eine nur kurze Wirkdauer (2–5 h), weshalb es nur zur Therapie von Einschlafstörungen eingesetzt wird. Für die Therapie des Status epilepticus eignet sich **Diazepam**, das eine sehr lange Wirkdauer besitzt (48–96 h) und in geeigneten Darreichungsformen (i.v.-Injektionslösungen, Suppositorien für die rektale Gabe) zur Verfügung steht.
- Zu C: Beim Bandscheibenvorfall kommt es in der Folge zu einer schmerzhaften reflektorischen Verspannung der Rückenmuskulatur, die eine Fehlstellung bewirkt und damit Schmerzen in einem Teufelskreis verstärkt. Dieser Teufelskreis muss durch stark wirkende Analgetika (Kombination von **Metamizol** + COX-Inhibitor + MOR-Agonisten) und Muskelrelaxanzien durchbrochen werden. Für die Muskelrelaxation eignet sich Diazepam wegen seiner langen Wirkdauer besonders gut.
- Zu D: **Midazolam** hat eine nur kurze Wirkdauer (2–3 h) und eignet sich deshalb nicht für die Dauertherapie generalisierter Krampfanfälle. Außerdem eignen sich Benzodiazepine nicht für die Dauertherapie von Epilepsien, da es zur Toleranz kommt.
- Zu E: Wegen seiner mittellangen Wirkdauer (8–12 h) eignet sich **Oxazepam** vor allem zur Behandlung von Durchschlafstörungen. Allerdings muss bei dieser Wirkdauer auch mit Tagessedation gerechnet werden.

26. Antwort E ist richtig.

- Zu A: Amid-Lokalanästhetika sind schwache Basen mit pK_a -Werten ~ 8 . Dies bedeutet, dass Lokalanästhetika bei physiologischem pH (7,4) zum größeren Anteil protoniert (positiv geladen) und zum geringeren Anteil deprotoniert (ungeladen) vorliegen. Das gleichzeitige Vorhandensein geladener und ungeladener Formen des Lokalanästhetikums ist für die pharmakologische Wirkung entscheidend.
- Zu B: Bei erniedrigtem pH liegt das Lokalanästhetikum zum größeren Anteil in protonierter Form vor. Dementsprechend geringer ist der Anteil der ungeladenen membrangängigen Form und desto geringer ist die absolute Menge des intrazellulär vorhandenen Lokalanästhetikums. Das Resultat ist eine verringerte Wirkung.
- Zu C: Amid-Lokalanästhetika wirken von der intrazellulären Seite der Plasmamembran.
- Zu D: Amid-Lokalanästhetika hemmen spannungsabhängige Natriumkanäle.
- Zu E: Ester-Lokalanästhetika werden im Gewebe rasch durch Esterasen abgebaut. Amid-Lokalanästhetika werden in der Leber metabolisiert.

27. Antwort A ist richtig.

- Zu A: N_2O besitzt eine geringe anästhetische Potenz, sodass mit N_2O alleine keine ausreichende Konzentration zur Durchführung einer Allgemeinnarkose erzielt werden kann. Allenfalls kann N_2O in Kombination mit O_2 zur Erzielung einer guten Analgesie eingesetzt werden.
- Zu B: **Sevofluran** zeichnet sich dadurch aus, dass es im Gegensatz zu anderen halogenierten Inhalationsnarkotika nicht schleimhautreizend wirkt. Deshalb ist Sevofluran auch sehr gut zur Narkoseeinführung geeignet.
- Zu C: **Desfluran** besitzt einen niedrigen Blut-Gas-Verteilungskoeffizienten und daher einen raschen Wirkungseintritt.

- Zu D: Die dissoziative Anästhesie ist eine Besonderheit von **Ketamin**. Es induziert Schlaf und Schmerzfreiheit unter Erhalt der Reflexe.
- Zu E: Wegen seiner schlechten Wasserlöslichkeit muss **Propofol** als Emulsion i.v. appliziert werden.

28. Antwort D ist richtig.

- Zu A: SSRI zeigen vor allem zu Beginn der Therapie UAW wie Übelkeit, Erbrechen, Schlafstörungen und Kopfschmerzen, die im Laufe der Zeit abnehmen.
- Zu B: Die Kombination von SSRI + MAOI ist streng kontraindiziert und kann ein lebensbedrohliches Serotoninssyndrom auslösen.
- Zu C: NSMRI besitzen eine bessere Wirkung als SSRI.
- Zu D: Dies ist eine wesentliche therapeutische Wirkung der SSRI. Die Synapsenbildung erfolgt erst einige Wochen nach Therapiebeginn. Dies erklärt den verzögerten Wirkungseintritt der Antidepressiva. Die Phase zwischen Therapiebeginn und Wirkungseintritt ist gefährlich, weil durch die Antriebssteigerung bei noch fehlender Stimmungsaufhellung suizidale Tendenzen aktiviert werden.
- Zu E: SSRI hemmen die 5-HT-Wiederaufnahme in den Synapsen sofort. Dies erklärt, warum UAW unmittelbar nach Therapiebeginn auftreten.

29. Antwort A ist richtig.

- Zu A: **Levomepromazin** gehört zu den niederpotenten Antipsychotika, d. h. es antagonisiert den D_2R mit niedriger Potenz. Dementsprechend muss Levomepromazin in höheren Dosierungen als hochpotente Antipsychotika wie Haloperidol gegeben werden, um einen antipsychotischen Effekt zu erzielen.
- Zu B: Akathisie gehört zu den Spätdyskinesien. Die Therapie erfolgt durch Dosisreduktion des Antipsychotikums oder Wechsel zu einem anderen Arzneistoff. Man kann auch versuchen, eine Akathisie

mit dem $M_{\chi}R$ -Antagonisten Biperiden zu mildern.

- Zu C: **Olanzapin** gehört zu den atypischen Antipsychotika. Es besitzt ein geringeres EPMS-Risiko als die typischen Antipsychotika, aber dafür ist das Risiko für metabolische Störungen erhöht. Hypertonie, Hypercholesterinämie und Diabetes müssen entsprechend pharmakologisch behandelt werden, ggf. durch Dosisreduktion oder Wechsel zu einem anderen Antipsychotikum.
- Zu D: Im Unterschied zu den typischen Antipsychotika antagonisiert **Clozapin** mit hoher Potenz den D_4R , dafür aber nur mit geringer Potenz den D_2R .
- Zu E: Die antipsychotische Wirkung von **Risperidon** ist im Wesentlichen auf seine antagonistische Wirkung am $5-HT_{2A}R$ zurückzuführen. Umgekehrt lösen $5-HT_{2A}R$ -Agonisten wie LSD Halluzinationen aus.

30. Antwort E ist richtig.

- Zu A: Allosterische (nicht-kompetitive) NMDAR-Antagonisten kommen in Frage; Agonisten würden die Symptomatik verschlechtern.
- Zu B: Mikrotubulus-stabilisierende Arzneistoffe sind konzeptionell geeignet; depolymerisierende Arzneistoffe wären schädlich.
- Zu C: Tau-Aggregationsinhibitoren sind ein potentiell wirksames Prinzip; eine verstärkte Tau-Aggregation würde die Erkrankung verschlimmern.
- Zu D: Allosterische nAChR-Agonisten wie **Galantamin** sind prinzipiell geeignet; Antagonisten würden die Symptomatik eher verschlechtern.
- Zu E: Monoklonale Antikörper gegen Aß stellen eine pathophysiologisch gut begründete Therapiestrategie dar. Es laufen derzeit bereits klinische Studien, um die Wirksamkeit des Konzeptes zu überprüfen.

31. Antwort C ist richtig.

- Zu A: $M_{\chi}R$ -Agonisten erweitern den Schlemm-Kanal und verbessern dadurch den trabekulären Kammerwasserabfluss. $M_{\chi}R$ -Agonisten werden beim Engwinkelglaukom eingesetzt.
- Zu B: CAH-Inhibitoren hemmen die Sekretion von Kammerflüssigkeit im Ziliarkörper und senken dadurch den IOD.
- Zu C: Die Stimulation des uveoskleralen und trabekulären Kammerwasserabflusses durch PGA stellt die derzeit wirksamste Möglichkeit zur IOD-Senkung dar.
- Zu D: $\beta_{\chi}AR$ -Antagonisten hemmen ebenso wie CAH-Inhibitoren die Sekretion von Kammerflüssigkeit im Ziliarkörper und senken dadurch den IOD.
- Zu E: Zur akuten IOD-Senkung beim akuten Glaukomanfall werden osmotische Diuretika eingesetzt; sie binden Wasser und verringern dadurch das intrabulbäre Volumen. Zur Dauertherapie sind osmotische Diuretika wegen ihrer UAW (vor allem systemische Dehydratation) nicht geeignet.

32. Antwort C ist richtig.

- Zu A: Über diese Mechanismen hat **Lenalidomid** die Überlebenszeit von Patienten mit multiplem Myelom (Plasmozytom) deutlich verbessert. Die Verschreibung von Lenalidomid darf wegen des Teratogenitätsrisikos nur auf einem T-Rezept erfolgen.
- Zu B: CDK regulieren den Zellzyklus. **Palbociclib** hemmt CDK4 und CDK6 und wird in der Therapie des ER-positiven/HER2-negativen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinoms eingesetzt.
- Zu C: **Vemurafenib** hemmt selektiv Raf mit einer Punktmutation (V600E). Die TK ist konstitutiv aktiv und stimuliert dadurch die Proliferation bestimmter Melanome.
- Zu D: PARP1 ist für die Reparatur von DNA-Schäden bedeutsam. Durch PARP1-Hemmung können DNA-Schäden in Tumorzellen nicht mehr repariert werden.

und die Tumorzellen werden apoptotisch.

- Zu E: **Sunitinib** hemmt verschiedene TK, darunter PDGFR, VEGFR und c-Kit. Sunitinib wird u. a. zur Behandlung von GI-Stromatumoren und neuroendokrinen Tumoren eingesetzt.
33. **Antwort B ist richtig.**
- Zu A: Cephalosporine hemmen die Zellwandsynthese.
 - Zu B: Chinolone hemmen die Gyrase, die für DNA-Spiralisierung wichtig ist. Damit verliert die DNA ihre kompakte Struktur, was die Replikation erschwert. Außerdem platzen die Bakterien durch die Zellexpansion.
 - Zu C: Penicilline hemmen die Zellwandsynthese.
 - Zu D: Tetracykline hemmen die Proteinbiosynthese durch Bindung an die 30S-Untereinheit der Ribosomen.
 - Zu E: Glykopeptide hemmen die Zellwandsynthese.
34. **Antwort E ist richtig.**
- Zu A: Zunächst muss HIV-RNA durch die reverse Transkriptase in doppelsträngige DNA umgeschrieben werden. Die Integrase vermittelt den Einbau der HIV-DNA in die Wirts-DNA.
 - Zu B: PI hemmen die virale Protease und damit die Reifung neuer HIV-Partikel.
 - Zu C: Inhibitoren des viralen Phosphoproteins NS5A beeinflussen Vermehrung von HCV, nicht jedoch HIV.
 - Zu D: Lipodystrophiesyndrom ist eine typische UAW der Proteaseinhibitoren.
 - Zu E: Maraviroc ist ein typischer Arzneistoff aus dieser Gruppe. Es wird auch als *entry*-Inhibitor bezeichnet.
35. **Antwort A ist richtig.**
- Zu A: Penicilline hemmen die bakterielle Peptidoglycan (Murein)-Biosynthese. **Caspofungin** gehört zu den Echinocandinen und hemmt die Synthese von β -1,3-Glucan, einem wichtigen Zellwandbestandteil von Pilzen.
 - Zu B: **Amphotericin** und **Nystatin** (siehe E) bilden einen Komplex mit **Ergosterol**, wodurch die Permeabilität der Pilzmembran für Ionen und niedermolekulare Substanzen zunimmt.
 - Zu C: **Flucytosin** wird über einen spezifischen Transporter in die Pilzzellen aufgenommen, zu **5-FU** desaminiert und in mRNA eingebaut.
 - Zu D: **Fluconazol** gehört in die Gruppe der Azolantimykotika und hemmt die Ergosterolsynthese durch Angriff an der Lanosterol-14- α -Demethylase.
 - Zu E: **Nystatin** wird wegen seiner hohen Systemtoxizität nur lokal angewendet.



Klinische Fälle

- 37.1 Herzrhythmusstörungen nach *tropical-fruit-Party* – 446
- 37.2 Generalisierter Juckreiz und fehlende klinische Wirkung eines Antibiotikums bei unkomplizierter Zystitis – 447
- 37.3 Schmerzen trotz Einnahme von Analgetika – 448
- 37.4 Kleinkind mit gastrointestinalem Infekt und Schiefhals in der Notaufnahme – 449
- 37.5 Kritische Überprüfung eines Medikationsplanes – 450
- 37.6 Eine Ballerina mit Hypertonie und Nervosität – 451
- 37.7 Schwangerschaftsdiabetes durch Wehentropf? – 452
- 37.8 Eine sinnvolle Dauertherapie mit Pantoprazol? – 453
- 37.9 Nervenzusammenbruch nach nächtlichen Computersitzungen – 453
- 37.10 Ausreichende Schmerztherapie bei metastasierendem Mammakarzinom? – 454

Ein wichtiges Ziel des NKLM besteht darin, dass der Medizinstudent sein Fachwissen praktisch anwenden kann. Dazu gehört auch die Kommunikation mit Patienten, Kollegen und Angehörigen anderer Berufsgruppen (z. B. Apotheker). Der Student sollte nach dem Studium des vorliegenden Lehrbuches ein Grundverständnis für die Pharmakotherapie häufiger Erkrankungen aus allen Bereichen der Medizin besitzen. Der Student sollte dieses Wissen auf den verschiedenen Ebenen kommunizieren können und eine kritische Grundeinstellung für die Anwendung von Arzneistoffen sowie deren Risiken besitzen. Die hier dargestellten Fälle sind nicht auf ein bestimmtes Kapitel fokussiert, sondern erfordern Wissen aus verschiedenen Kapiteln. Es ist davon auszugehen, dass zukünftige Prüfungsfragen des IMPP entsprechend dem NKLM zunehmend interdisziplinär und fallorientiert sind. Die Fragen dieses Kapitels sind als Freitextfragen formuliert, lassen sich aber leicht in MC-Fragen umwandeln.

37.1 Herzrhythmusstörungen nach *tropical-fruit-Party*

Ein 37-jähriger bislang Herz-Kreislauf-gesunder Rechtsanwalt wird mit einem sehr unregelmäßigen, flachen und schnellen Puls in die Notaufnahme eingeliefert. Im EKG diagnostizieren Sie eine klassische TdP-Arrhythmie. Durch Kardioversion können Sie wieder einen normalen Sinusrhythmus herstellen. In der Befragung gibt der Patient an, hin und wieder eine Tablette **Terfenadin** wegen einer allergischen Konjunktivitis einzunehmen. Ansonsten nehme er keine Arzneimittel ein. Bislang hätte er Terfenadin immer gut vertragen. Sein Augenarzt (66 Jahre alt, kurz vor der Praxisaufgabe) verschreibe ihm regelmäßig Terfenadin. Gestern hätte Terfenadin aber nicht gewirkt, weshalb er drei Tabletten genommen habe. Aber auch damit sei die Konjunktivitis nicht besser geworden. Weitere Nachfragen ergeben, dass der Patient am Vortag mit seiner Ehefrau auf einer Party mit dem Motto *tropical fruits* gewes-

sen sei und dort ziemlich viel Grapefruitess gegessen hätte.

- ❓ 1. Wie erklären Sie die Wirkungslosigkeit von Terfenadin auf die Allergie und die TdP-Entstehung?
2. Wie beraten Sie den Patienten, um erneute TdP-Episoden zu vermeiden?

- ✓ 1. Terfenadin ist das Prodrug des H₁R-Antagonisten **Fexofenadin**, der zur Behandlung einer allergischen Konjunktivitis eingesetzt werden kann. Die Umwandlung von Terfenadin zu Fexofenadin erfolgt über CYP3A4. Sie konnte aber am Abend der Party nur eingeschränkt erfolgen, weil der Patient am selben Tag Grapefruitess gegessen hatte. Grapefruit enthält den Bitterstoff **Naringin**, der CYP3A4 hemmt. Dies erklärt die Wirkungslosigkeit von Terfenadin auf die Allergie. Terfenadin wurde wegen Wirkungslosigkeit in dreifacher Dosis zugeführt. Das nun stark akkumulierende Terfenadin blockierte dann HERG-Kanäle im Herzen, was zu Repolarisationsstörungen führte und die TdP auslöste.
2. Da der Patient Akademiker ist, sollte es möglich sein, ihm die unter Antwort 1 genannten Zusammenhänge verständlich zu machen. Sie warnen den Patienten vor einer erneuten Einnahme von Terfenadin in Kombination mit Grapefruit und legen dar, dass Terfenadin obsolet ist und durch Fexofenadin ersetzt werden sollte. Sie überweisen den Patienten außerdem zum Kardiologen, um die Herzfunktion zu kontrollieren und etwaige EKG-Abnormalitäten aufzudecken (z.B. Long-QT-Syndrom), die das Auftreten von TdP begünstigen können.

Außerdem suchen Sie das kollegiale Gespräch mit dem behandelnden Augenarzt und schlagen vor, das obsolete Terfenadin durch Fexofenadin zu ersetzen. Hier müssen Sie behutsam vorgehen. Offensichtlich hat der Kollege

sich nicht mehr ausreichend auf dem Gebiet der Pharmakologie fortgebildet und deshalb nicht mitbekommen, welche Gefahren von der Verschreibung von Terfenadin ausgehen. Der das Terfenadin abgebende Apotheker hätte den Augenarzt oder den Patienten auf die Interaktionsproblematik aufmerksam machen können. Im günstigen Fall kontaktieren aufmerksam Apotheker den Arzt bei problematischen Verschreibungen, schlagen Alternativen vor und informieren den Patienten über wichtige UAW und Interaktionen.

37.2 Generalisierter Juckreiz und fehlende klinische Wirkung eines Antibiotikums bei unkomplizierter Zystitis

Eine 22-jährige ansonsten gesunde Studentin stellt sich in Ihrer urologischen Praxis mit den Symptomen Dysurie, Pollakisurie und Algurie vor. Es bestehen weder Fieber noch Klopf-schmerz im Nierenlager. Die Anamnese ist ansonsten unauffällig. Bei der Harnuntersuchung finden Sie zahlreiche Leukozyten und Stäbchenbakterien. Sie stellen die Verdachtsdiagnose „unkomplizierte Zystitis durch gram-negative Bakterien (möglicherweise *Escherichia coli*)“. Sie geben die Anfertigung eines Antibiotogramms in Auftrag, weisen die Patientin an, möglichst viel zu trinken und verschreiben ihr ein Kombinationspräparat mit **Trimethoprim + Sulfamethoxazol (Cotrimoxazol)**. Das Antibiotikum solle die Patientin drei Tage lang nehmen. Am übernächsten Tag kommt die Patientin wieder in Ihre Praxis. Die Blasenbeschwerden seien noch immer da und außerdem sei ein generalisierter Juckreiz aufgetreten. Bei der Inspektion der Haut erkennen Sie großflächige Urticaria, die teilweise schon aufgekratzt sind.

- ❓ 1. Wie erklären Sie die Wirkungslosigkeit des Antibiotikums und den Juckreiz?
2. Wie gehen Sie vor, um die Blasenbeschwerden und den Juckreiz zu lindern?

- ✓ 1. In aller Regel verbessert ein gegen den auslösenden Keim wirksames Antibiotikum die Symptomatik einer Zystitis innerhalb von 24 Stunden. Da dies hier nicht der Fall ist, liegt die Vermutung nahe, dass es sich um einen Erreger handelt, der gegen Cotrimoxazol resistent ist. Das Antibiotogramm wird diese Frage retrospektiv beantworten. Da die Patientin aber weiter Beschwerden hat, können Sie nicht bis zur Fertigstellung des Antibiotogramms abwarten. Der Juckreiz und die Urtikaria sind typische Symptome einer Typ-I-Allergie. Diese Allergie wurde höchstwahrscheinlich durch das Sulfonamid Sulfamethoxazol ausgelöst. Wegen des hohen Potentials für allergische Reaktionen sollen Sulfonamide bei unkomplizierten Harnwegsinfekten nicht mehr eingesetzt werden.
2. Sie setzen Cotrimoxazol sofort ab und ersetzen es durch **Fosfomycin**. Fosfomycin als Einmaltherapie ist bei vielen unkomplizierten Harnwegsinfekten der Frau gut wirksam. Unter Fosfomycin sollte sich die Blasensymptomatik rasch bessern. Durch das Absetzen von Cotrimoxazol sollten der Juckreiz und die Urtikaria schwächer werden. Zur Linderung des Juckreizes können Sie der Patientin zusätzlich den H₁R-Antagonisten **Fexofenadin** verschreiben. Wenn der Schlaf durch den Juckreiz beeinträchtigt ist, kommt auch ein ZNS-gängiger H₁R-Antagonist der 1. Generation wie **Clemastin** in Frage.

Sie sollten die UAW auch an die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft melden, damit genaue Statistiken über die Häufigkeit von allergischen Reaktionen unter Cotrimoxazol erstellt werden können. Außerdem klären Sie die Patientin über die wahrscheinliche Ursache der Urtikaria auf und stellen der Patientin nach Sicherung der Allergie durch Re-Exposition im Hauttest einen Allergiepass aus. Die Patientin ist ferner darüber zu informieren,

dass sie in Zukunft keinesfalls mehr Sulfonamide bzw. mit Sulfonamiden kreuzreagierende Arzneistoffe (z. B. **Sulfasalazin**, Ester-Lokalanästhetika, CAH-Inhibitoren) einnehmen darf. Ferner weisen Sie die Patientin an, dass sie bei Verschlechterung der Allergie (insbesondere bei Luftnot und Herz-Kreislauf-Störungen) sofort die Notaufnahme aufsuchen soll, da die Möglichkeit besteht, dass die Urtikaria in einen anaphylaktischen Schock übergeht.

37.3 Schmerzen trotz Einnahme von Analgetika

Eine 23-jährige ansonsten gesunde Skirennläuferin erleidet bei einem Trainingsunfall ein Knie trauma mit Ruptur des vorderen Kreuzbandes. Damit die Patientin möglichst rasch wieder Skifahren kann, wird die Kreuzbandruptur chirurgisch versorgt. Nach der Operation bekommt die Patientin morgens und abends jeweils 500 mg **Paracetamol**. Trotz dieser Analgetikatherapie klagt die Patientin über Schmerzen und eine Schwellung im rechten Knie sowie eine Beugeeinschränkung.

- ❓ 1. Warum hat die Patientin trotz Paracetamoltherapie Beschwerden?
 2. Wie gehen Sie vor, um die Beschwerden der Patientin effektiver als bisher zu lindern?
 3. Stellt Tramadol eine sinnvolle Alternative dar?
-
- ✓ 1. Es liegt ein häufig auftretender doppelter Medikationsfehler vor: Die Patientin bekommt 1) nicht das richtige Analgetikum und 2) wird das ausgewählte Analgetikum (wahrscheinlich aus Angst vor UAW) in viel zu niedriger Dosierung gegeben. Paracetamol wirkt nur analgetisch (und hier nicht relevant antipyretisch), aber nicht anti-inflammatorisch. Nach einem Knie trauma mit anschließender Operation liegt jedoch eine starke Entzündungsreaktion vor, die sich in Schwellung und damit einhergehender eingeschränk-

ter Beweglichkeit des erkrankten Gelenkes manifestiert. Um eine gute analgetische Wirkung von Paracetamol zu erzielen, müsste der Arzneistoff deutlich höher dosiert werden, d. h. 3–4-mal täglich 1 g. Allerdings würde auch in dieser Dosierung kein abschwellender Effekt erzielt werden können.

2. Da die Patientin ansonsten gesund ist, gibt es keine Einschränkungen hinsichtlich der Analgetikaauswahl. Für diese Situation ist eine Therapie mit 3–4 × täglich 0,6 g **Ibuprofen** gut geeignet. Ibuprofen ist gut steuerbar und gehört in die Gruppe der COX-Inhibitoren. Im Unterschied zu Paracetamol wirkt Ibuprofen auch gut anti-inflammatorisch. Daher sollte unter Ibuprofen auch die Knieschwellung rasch zurückgehen. Durch die dadurch verbesserte Beweglichkeit des Gelenkes wird auch die begleitende Physiotherapie erleichtert und insgesamt die Heilung. Die Therapie mit Ibuprofen sollte aber nicht länger als zwei Wochen lang durchgeführt werden, weil es ansonsten durch Einschränkung der Nierendurchblutung zu Wasser- und Natriumretention kommen kann. Dies kann über ein erhöhtes HMV zu Blutdruckerhöhung führen. Außerdem besteht die Gefahr der Auslösung von PUD. Dem kann ggf. durch Gabe eines PPI entgegengewirkt werden. Sie sollten die Patientin darüber aufklären, dass in der speziellen klinischen Situation eine relativ kurzfristige und hochdosierte Therapie mit Ibuprofen sinnvoll und risikoarm ist.
3. In Deutschland gehört **Tramadol** zu den am häufigsten verschriebenen Analgetika. Tramadol ist ein schwacher MOR-Partialagonist, der nicht der BtMVV unterliegt. Offenbar hat die Klassifikation von Tramadol als Opio-
idanalgetikum stark suggestiven Charakter mit der Erwartung einer

starken analgetischen Wirkung. Im Vergleich zu dem vollen MOR-Agonisten **Morphin**, der der BtMVV unterliegt, ist jedoch die maximale analgetische Wirkung von Tramadol nur schwach. Dies ist genau der Grund dafür, weshalb Tramadol nicht unter die Bestimmungen der BtMVV fällt. Mit Tramadol kann man eine etwas stärkere analgetische Wirkung als mit Paracetamol erreichen, aber auch Tramadol fehlt die für die Indikation bedeutsame anti-inflammatorische Wirkkomponente. Daher stellt Tramadol keine therapeutische Alternative zu Ibuprofen dar. Dies wäre nur der Fall, wenn Kontraindikationen für die Anwendung von Ibuprofen bestünden.

37.4 Kleinkind mit gastrointestinalem Infekt und Schiefhals in der Notaufnahme

Der zweijährige Tobias besucht ganztägig einen Kindergarten. Beide Elternteile sind voll berufstätig. Im Kindergarten grassiert ein Virus, das sich vor allem durch Übelkeit und Erbrechen manifestiert. Jetzt ist auch Tobias von dem Virus betroffen. Da die Mutter in einer wichtigen Besprechung ist, holt der Vater das Kind ab. Tobias erbricht während der ganzen Heimfahrt und auch zu Hause. Das Kind wirkt schlapp und müde. Der Vater ist unsicher, was er tun soll. Die Kinderarztpraxis ist bereits geschlossen. In der Hausapotheke findet der Vater **MCP-Tropfen**. Er erinnert sich, dass seine Ehefrau diese Tropfen immer dann nimmt, wenn sie bei einem Migräneanfall unter Übelkeit und Erbrechen leidet. Der Vater schließt aus dieser Erinnerung, dass MCP sicher auch dem Kind helfen würde. Der Vater schafft es, dem Kind einen mit 15 Tropfen MCP getränkten Zuckerwürfel zu verabreichen. Tatsächlich hört das Erbrechen nach einer halben Stunde auf und dem Kind scheint es besser zu gehen. Plötzlich fängt Tobias an zu weinen und der Vater erschreckt sich, weil der Kopf des Kindes auf einmal ganz

stark an die rechte Schulter gezogen ist und schmerzt. Tobias kann die Kopfhaltung nicht verändern. Sofort fährt der Vater mit dem Sohn zur Notaufnahme ins Kinderkrankenhaus und berichtet Ihnen den Ablauf der Ereignisse. Sie sehen sich das Kind an und diagnostizieren einen schmerzhaften Torticollis spasticus.

- ❓ 1. Besteht ein Zusammenhang zwischen der MCP-Einnahme und dem Torticollis?
 - 2. Wie können Sie den Torticollis behandeln?
 - 3. Wie behandeln Sie den gastrointestinalen Infekt?
- ✓ 1. MCP ist ein D₂R-Antagonist, der bei älteren Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen nicht die BHS penetriert, sondern über einen Angriff am D₂R in der Chemorezeptortriggerrzone antiemetisch wirkt. Beim Kleinkind penetriert MCP jedoch die BHS und kann über die Blockade von D₂R im extrapyramidalen System akute Dyskinesien bewirken. Dazu gehört der Torticollis.
 - 2. Prinzipiell ist der Torticollis selbstlimitierend, d. h. nach der Elimination von MCP aus dem ZNS geht auch der Torticollis zurück. Falls der Torticollis sehr stark und schmerzhaft sein sollte, kann dem Kleinkind der M_xR-Antagonist **Biperiden** i.v. injiziert werden. Dadurch kommt der Torticollis rasch zum Sistieren. Allerdings muss bedacht werden, dass Biperiden ein antimuskarinerges Syndrom (z. B. Mydriasis, Mundtrockenheit, Harnverhalt, Obstipation, heiße und trockene Haut) auslösen kann. Entscheidend ist die Aufklärung des Vaters über den Zusammenhang zwischen der MCP-Einnahme und der Dyskinesie, die relative Harmlosigkeit der UAW und die Vermeidung weiterer MCP-Anwendungen.
 - 3. Im Vordergrund der Therapie gastrointestinaler Infekte beim Kleinkind steht die orale Rehydratation mit WHO-Rehydratationslösung. Fieber

kann mit **Paracetamol** behandelt werden, Erbrechen mit dem 5-HT₃R-Antagonisten **Ondansetron**. H₁R-Antagonisten der 1. Generation wirken ebenfalls antiemetisch und wirken schlaffördernd.

37.5 Kritische Überprüfung eines Medikationsplanes

Sie haben kürzlich von einem Kollegen eine Landarztpraxis übernommen und lernen langsam die Patienten kennen. Erstmalig kommt zu Ihnen der 70-jährige Andreas Schmidt. In den Unterlagen sind die Diagnosen Hypertonie, stabile KHK und Zustand nach Hüftendoprothesen-OP links aufgeführt. Die aktuelle Medikation ist wie folgt: GTN-akut-Spray ein Hub bukkal morgens, **Ramipril** 5 mg morgens, **ASS** 100 mg morgens, **Metoprolol**-forte-Retard-tablette 190 mg morgens, **Amitriptylin** 50 mg abends. Bei der körperlichen Untersuchung stellen Sie einen Blutdruck von 125/75 mmHg fest. Der Patient hat aktuell keine Angina-pectoris-Beschwerden, klagt aber über morgendlichen Schwindel. Außerdem würde er morgens häufiger ein rotes Gesicht bekommen und vor dem Aufstehen sei sein Mund immer so trocken. Ferner habe er Verstopfung und obwohl es Sommer ist, seien seine Finger häufiger kalt.

1. Haben die Beschwerden des Patienten etwas mit der aktuellen Medikation zu tun?
2. Gibt es für alle Arzneistoffe eine Indikation?
3. Wie können Sie die Medikation des Patienten optimieren?

1. Der morgendliche Schwindel und die Gesichtsröte beruhen wahrscheinlich darauf, dass der NO-Donator GTN eine Dilatation der venösen Kapazitätsgefäße und der Hautgefäße auslöst. Die kalten Finger sind wahrscheinlich Folge der hohen Metoprolol-Dosis. In hohen Dosierungen antagonisiert

Metoprolol nicht nur den β_1 AR, sondern auch den β_2 AR. Der β_2 AR ist jedoch für die Dilatation der Hautgefäße wichtig. Wird diese Funktion blockiert, kontrahieren die Hautgefäße, was der Patient als Kälte empfindet. Die Mundtrockenheit und Verstopfung sind wahrscheinlich auf den M_xR-Antagonismus von Amitriptylin zurückzuführen und typische Symptome eines antimuskarinergen Syndroms.

2. Ein Hauptanwendungsgebiet von GTN ist der akute Angina-pectoris-Anfall. Für die Anwendung von NO-Donatoren in der Dauertherapie der KHK gibt es keinen Wirkungsnachweis. Da der Patient keine Angina-pectoris-Beschwerden hat, gibt es auch keine Indikation für GTN. Für Ramipril, Metoprolol und ASS sind Indikationen gegeben (Hypertonie und KHK). Amitriptylin ist ein NSMRI und wird zur Therapie von Depressionen (hohe Dosierungen) und Schlafstörungen (niedrige Dosierungen) angewendet. Da der Patient weder Schlafstörungen noch Depressionen angibt, besteht keine Indikation für Amitriptylin.
3. Es ist eine häufige Situation, dass Arzneistoffe ohne kritische Überprüfung der Notwendigkeit über viele Jahre gegeben werden. Dieser Fall zeigt sehr gut, dass ohne Indikation verabreichte Arzneistoffe durchaus unangenehme UAW verursachen können. Daher ist gerade ein Arztwechsel oder eine stationäre Aufnahme eine gute Gelegenheit, die Medikation kritisch zu überprüfen. Durch Absetzen von GTN und Amitriptylin werden die entsprechenden UAW verschwinden. Metoprolol ist hoch dosiert. Die Dosis wird unter Messung des Blutdrucks (ist im Normbereich) langsam (über Wochen) reduziert. Dadurch sollte die Problematik der kalten Finger verschwinden. Ggf. wird bei Blutdruckerhöhung die Ramiprildosis auf 10 mg/Tag erhöht.

37.6 Eine Ballerina mit Hypertonie und Nervosität

Eine 20-jährige professionelle Ballerina stellt sich in Ihrer Hausarztpraxis vor, weil sie in letzter Zeit sehr unruhig und nervös sei und Herzklopfen habe. Die Patientin hat einen Blutdruck von 160/90 mmHg und einen Ruhepuls von 100/min. Die Haut der Patientin ist warm und schweißig. Die Patientin hat einen Body-Mass-Index von 17 kg/m². Die Patientin verneint die Einnahme von Arzneistoffen. Früher hätte sie Abführmittel eingenommen, um das Körpergewicht zu halten. Aber sie habe damit vor einiger Zeit aufgehört, weil sie gehört habe, dass dies nicht gesund sei. Jetzt nehme sie nur noch natürliches Schilddrüsenhormonpulver, das sie rezeptfrei aus dem Internet beziehe. Auf den Stuhlgang hätten die natürlichen Hormone die gleiche Wirkung wie die Abführmittel.

- ❓ 1. Welche Verdachtsdiagnose stellen Sie?
- 2. Wie gehen Sie diagnostisch vor?
- 3. Wie gehen Sie therapeutisch vor?

- ✓ 1. Es besteht der dringende Verdacht einer Hyperthyreosis factitia, d. h. einer Hyperthyreose durch unkontrollierte und nicht indizierte Einnahme „natürlicher“ und damit vermeintlich gesunder Schilddrüsenhormone. „Natürliche“ Schilddrüsenhormonpräparate besitzen keinen genau definierten T3- und T4-Gehalt und sind deshalb in ihrer Wirkung gefährlich und unberechenbar. Sie haben in der rationalen Pharmakotherapie keinen Platz, können aber problemlos und ohne Rezept aus vielen Quellen über das Internet bezogen werden. Viele der entsprechenden Websites zu „natürlichen“ Schilddrüsenhormonen sind verharmlosend und nicht wissenschaftlich validiert.
- 2. Um die Diagnose zu sichern, bestimmen Sie die Plasmakonzentrationen von TSH, T3 und T4. TSH sollte erniedrigt sein, T3 und T4 erhöht. Im Ultraschall sollte sich die Schilddrüse eher

klein darstellen und auch die szintigrafische Technetiumaufnahme in die Schilddrüse sollte als Folge der fehlenden TSH-Stimulation erniedrigt sein.

- 3. Sie klären die Patientin über den Zusammenhang zwischen ihren Beschwerden und der Einnahme „natürlicher“ Schilddrüsenhormone auf. Sie stellen ferner dar, dass eine Hyperthyreose langfristig für den Körper gravierende negative Wirkungen hat und die Funktion aller Organsysteme beeinträchtigt. Sie fordern die Patientin auf, den Konsum der Schilddrüsenhormone umgehend einzustellen und beobachten über einen Zeitraum von 6 Monaten, ob sich der Körper wieder in Richtung Euthyreose einpendelt. Dazu klären Sie die Patientin über die Symptome einer Hyper- und einer Hypothyreose auf. Die Schilddrüsenfunktion muss regelmäßig laborchemisch und szintigrafisch überprüft werden. Eine etwaige Hypothyreose ist dann mit einem Arzneimittel zu behandeln, das einen exakt definierten T4-Gehalt besitzt.

Grund zur Einnahme der „natürlichen“ Schilddrüsenhormone war der Wunsch, ein für die Ausübung des Berufes erwartetes, niedriges Körpergewicht zu halten. Sie klären die Patientin darüber auf, dass ihr Body-Mass-Index schon im Bereich des leichten Untergewichtes liegt und dass eine weitere Reduktion des Körpergewichtes langfristig schädliche Auswirkungen (z. B. erhöhtes Risiko für Osteoporose) haben kann. Sie vereinbaren als weiteren Schritt in Richtung eines gesunden Essverhaltens und normalen Körpergewichtes für die Patientin einen Beratungstermin bei einer auf Sportlerernährung spezialisierten Diätassistentin.

37.7 Schwangerschaftsdiabetes durch Wehentropf?

Eine 36-jährige normalgewichtige Frau in der 26. Schwangerschaftswoche wird wegen vorzeitiger Wehen in die Frauenklinik eingeliefert. Ansonsten ist die Frau gesund. Es bestehen keine Auffälligkeiten hinsichtlich Herz-Kreislauf-Funktion und Stoffwechselsituation. Die Patientin bekommt deshalb eine i.v.-**Fenoterol**-dauerinfusion in einer Dosis von 3 µg/min. Unter dieser Therapie kommt es zum Sistieren der vorzeitigen Wehen. Die Patientin ist einerseits beruhigt, klagt aber andererseits über Herzklopfen. Sie stellen eine Herzfrequenz von 98/min fest. Bei der laborchemischen Kontrolle stellen Sie eine Hyperglykämie (10 mmol/l) fest. Sie injizieren der Patientin deshalb sofort i.v. 4 IE **Normalinsulin**.

- ?** 1. Hat die Patientin einen bisher unerkannten Schwangerschaftsdiabetes?
2. Wie erklären Sie die Tachykardie der Patientin?
3. Ist die Gabe von Insulin hier sinnvoll?
4. Können Sie die Wehen hemmende Therapie der Patientin optimieren?
- ✓** 1. Es ist sehr unwahrscheinlich, dass bei einer ansonsten gesunden und gut kontrollierten Patientin plötzlich in der Situation vorzeitiger Wehen ein Schwangerschaftsdiabetes manifest wird. Die wahrscheinlichste Erklärung für die Hyperglykämie ist darin zu sehen, dass Fenoterol in einer sehr hohen Dosis appliziert wird. Der therapeutische Bereich liegt bei 0,5–3,0 µg/min. Die Patientin bekommt also eine Fenoteroldosis am oberen Ende des therapeutischen Bereiches. Man muss bei dieser Dosierung damit rechnen, dass nicht nur der β_2 AR in der Uterusmuskulatur stimuliert wird, sondern auch der β_2 AR in der Leber. Über diesen Rezeptor kommt es zur Glykogenolyse und Hyperglykämie. Diese UAW hat jedoch nichts mit einem Schwangerschaftsdiabetes zu tun.

2. Die Tachykardie ist Folge der Aktivierung des kardialen β_1 AR durch die sehr hohe Fenoteroldosis.
3. Die Gabe von Insulin ist nicht sinnvoll, da es sich bei der Hyperglykämie lediglich um eine kurzfristige durch den Arzneistoff Fenoterol ausgelöste UAW handelt. Eine kurzfristige Hyperglykämie darf nicht mit einer langfristigen diabetischen Stoffwechsellage verwechselt werden und hat keine negativen Wirkungen auf Mutter und Fetus. Bei i.v.-Injektion von Normalinsulin besteht die Gefahr, dass die Hyperglykämie in eine Hypoglykämie umschlägt. Eine Hypoglykämie ist jedoch sehr gefährlich, weil dadurch Krampfanfälle bei der Mutter ausgelöst werden können, die durch Störung der Atemfunktion zur Hypoxie beim Fetus führen können.
4. Zwar ist die Wehenhemmung durch Fenoterol erfolgreich, aber es sind mindestens zwei UAW aufgetreten. Daher ist eine Dosisreduktion angezeigt. Letztlich wird man einen Kompromiss zwischen Ausmaß der Wehenhemmung und UAW finden müssen. In niedrigeren Konzentrationen stimuliert Fenoterol aber nur den β_2 AR und nicht den β_1 AR, sodass sich zumindest die kardialen UAW vermeiden lassen sollten. Ein vernünftiger Ansatz wäre es, der Patientin Fenoterol in einem niedrigen bis mittleren Dosisbereich (ca. 1 µg/min) zu applizieren und abzuwarten, wie die Wirkung ist. Der Vorteil der Tokolyse mit Fenoterol ist, dass der Arzneistoff rasch (innerhalb von Minuten) wirkt und daher die Dosierung flexibel an die klinische Wirkung angepasst werden kann.

37.8 Eine sinnvolle Dauertherapie mit Pantoprazol?

Ein 48-jähriger Profi-Oboist bekommt beim Musizieren durch die intraabdominale Druckerhöhung zunehmend Refluxbeschwerden in der Speiseröhre. Der Oboist isst häufig noch spät abends nach Konzertauftritten. Der Patient kommt wegen der Refluxbeschwerden in Ihre gastroenterologische Praxis. In der Ösophagoskopie sehen Sie außer einer milden distalen Ösophagitis keine weiteren Veränderungen. Sie verschreiben dem Patienten **Pantoprazol**-Tabletten (40 mg), die er morgens einnimmt. Unter dieser Therapie gehen die Beschwerden innerhalb von drei Wochen zurück und der Patient kann seine Berufstätigkeit unter Beibehaltung seiner Lebensgewohnheiten weiter ausüben. Der Patient nimmt Pantoprazol wegen seiner guten Wirkung und Verträglichkeit inzwischen über einen Zeitraum von 10 Jahren ein. Langsam entwickeln sich bei dem Patienten eine Taubheit und ein Kribbeln an den Fingerspitzen sowie eine zunehmende Ungeschicklichkeit, die Klappen des Instrumentes richtig zu bedienen. Schließlich bekommt der Oboist Ärger mit den Orchesterkollegen und dem Dirigenten und man unterstellt ihm, dass er alkoholabhängig sei. Dies ist aber nicht der Fall. Sie überweisen den Patienten deshalb in eine neurologische Praxis. Der Neurologe stellt die Diagnose einer peripheren Polyneuropathie.

- ❓ 1. Was ist die wahrscheinlichste Ursache für die Polyneuropathie?
 2. Wie gehen Sie diagnostisch vor?
 3. Wie gehen Sie therapeutisch vor?
- ✓ 1. Durch den jahrelangen PPI-Konsum wurde der Magen-pH langfristig erhöht. Die Folge davon ist eine gestörte Resorption von **Vitamin B₁₂**. Ein Vitamin-B₁₂-Mangel kann zu Polyneuropathie und megaloblastärer Anämie führen.
 2. Die Diagnose wird durch eine Bestimmung der Plasmakonzentration von Vitamin B₁₂ gesichert. Der Referenzbe-

reich liegt zwischen 120–180 pmol/l. Im Falle des Patienten lag die Konzentration bei 60 pmol/l. Die Verdachtsdiagnose Polyneuropathie aufgrund von Vitamin-B₁₂-Mangel konnte also gesichert werden.

3. Priorität hat zunächst die orale oder parenterale Supplementierung von Vitamin B₁₂, um den Vitaminmangel zu korrigieren und die neurologischen Symptome zu revertieren. Es muss ferner überprüft werden, ob eine Indikation zur Weiterführung der PPI-Therapie noch gegeben ist. Ein PPI-Auslassversuch ist angezeigt. Falls wieder GERD-Beschwerden auftreten ist zu überlegen, ob eine alternierende und niedrig dosierte Pantoprazoltherapie (20 mg jeden zweiten Tag) ausreichend ist statt der täglichen Hochdosistherapie. Auch ist zu bedenken, inwiefern der Patient diejenigen Lebensgewohnheiten ändern kann, die die GERD-Beschwerden begünstigen. Ein Faktor ist bereits aus der Anamnese bekannt (spätes Essen vor dem Schlafengehen). Ein Absetzen des PPI oder zumindest eine Dosisreduktion ist nicht nur wegen des Vitamin-B₁₂- Mangels angezeigt, sondern auch wegen der Tatsache, dass eine langfristige PPI-Therapie andere gravierende UAW wie Anfälligkeit für bestimmte gastrointestinale Infekte und Osteoporose nach sich ziehen kann.

37.9 Nervenzusammenbruch nach nächtlichen Computersitzungen

Der 14-jährige Niko gehört zu besten *performern* bei dem Computerspiel *Monster Kill*, das weltweit vernetzt gespielt wird. Die Sitzungen finden zwischen 22 Uhr abends bis 4 Uhr morgens statt. Nach der deutschen Meisterschaft hat Niko auch die Europameisterschaft gewon-

nen. Jetzt möchte er unbedingt Weltmeister werden. Nikos kleiner Bruder Kevin (12 Jahre) wird wegen ADHS seit drei Monaten mit **Methylphenidat** (20 mg morgens) behandelt. Niko bemerkt, dass sich Kevin nach Einnahme von Methylphenidat besser konzentrieren kann. Niko möchte diese Wirkung für das Weltmeisterschaftsziel nutzen. Unbemerkt von seinen Eltern nimmt Niko daher eine Methylphenidatkapsel vor der nächsten Computersitzung und stellt fest, dass er noch erfolgreicher im *Monster Kill* ist. Dem Ziel des Weltmeisterschaftstitels kommt Niko immer näher. Die Einnahme von Methylphenidat in jeder Nacht wird für Niko zur Routine. Vor dem Achtelfinale entwendet Niko eine ganze Blisterpackung Methylphenidat, schluckt zwei Kapseln und gewinnt. Vor der Viertelfinalrunde wirken zwei Kapseln nicht mehr gut genug, aber mit drei Kapseln gelingt der Sieg. Vor dem Halbfinale nimmt Niko dann sicherheitshalber vier Kapseln, nur der Sieg gelingt sehr knapp. Am Ende des Spiels wird Niko sehr unruhig und kann gerade noch die Verlängerung vermeiden. Vor dem Finale ist Niko ebenfalls sehr unruhig, appetitlos und fahrig. Für das Finale hat sich Niko deshalb sieben Kapseln Methylphenidat aufgehoben. Als er die Kapseln einnimmt, bleibt jedoch die erhoffte Wirkung aus. Niko ist so unkonzentriert, dass er das Finale krachend verliert. Am nächsten Morgen finden Nikos Eltern ihren Sohn weinend und zitternd im Bett, am Boden zerstört von der Niederlage.

- 37 ? 1. Wie erklären Sie das unrühmliche Ende von Nikos *Monster-Kill*-Karriere?
2. Wie hätte der Nervenzusammenbruch vermieden werden können?
3. Welche Voraussetzungen müssen zur therapeutischen Anwendung von Methylphenidat gegeben sein?
- ✓ 1. Es handelt sich um ein klassisches Beispiel für Tachyphylaxie nach der Einnahme eines indirekten Dopamimetikums. Durch die regelmäßige Einnahme von Methylphenidat werden die vesikulären Dopaminspeicher zunehmend entleert. Bis zu einem gewissen

Punkt kann dies durch Dosiserhöhung kompensiert werden, aber irgendwann sind die Speicher entleert und die gewünschte Wirkung schlägt abrupt um in Entzugerscheinungen mit Konzentrationsstörungen, Nervosität und Depression.

2. Methylphenidat unterliegt der BtMVV. Die Eltern von Niko hätten den Arzneistoff unter Verschluss lagern und regelmäßig die Kapseln zählen müssen. Möglicherweise hat der Arzt, der den Arzneistoff für Kevin verschrieben hat, nicht ausreichend auf die Gefahren des Methylphenidatmissbrauchs durch Dritte aufmerksam gemacht. Auch der Apotheker muss diesbezüglich aufklären.
3. Prinzipiell wirkt Methylphenidat, wie der geschilderte Fall zeigt, nicht nur bei ADHS-Patienten, sondern auch bei gesunden Menschen. Um einen Missbrauch auszuschließen, ist es daher zwingend erforderlich, eine exakte Diagnose durch einen speziell dafür ausgebildeten Kinder- und Jugendpsychiater zu stellen. Eine laxe Verschreibung von Methylphenidat durch nicht ausreichend ausgebildete Ärzte erklärt die stark ansteigenden Verordnungszahlen und die zunehmende Anzahl von Missbrauchsfällen.

37.10 Ausreichende Schmerztherapie bei metastasierendem Mammakarzinom?

Eine 65-jährige Frau mit einem in Leber, Lunge, Haut und Knochen metastasierenden Mammakarzinom wünscht keine weitere Therapie mit klassischen Zytostatika oder *targeted therapeutics* und möchte ihre letzten Lebensmonate in einem Hospiz verleben. Die Patientin leidet unter starken Knochenschmerzen, sowohl in Ruhe als auch bei Bewegung. Von ihrem Hausarzt erhält die Patientin folgende Schmerzmedikation: morgens 400 mg **Ibuprofen** sowie

morgens, mittags und abends 20 Tropfen **Tramadol**-Lösung (100 mg/ml). Sie sollen die Patientin palliativmedizinisch begleiten.

- ❓ 1. Ist die Schmerztherapie ausreichend?
- 2. Welche Möglichkeiten zur Schmerztherapie haben Sie?
- 3. Wie schätzen Sie das Risiko einer Opioidabhängigkeit bei der Patientin ein?
- 4. Was ist aus Ihrer Sicht die wichtigste Analgetika-UAW, die Sie beachten müssen?

- ✓ 1. Die aktuelle Schmerztherapie ist völlig unzureichend. Ziel einer jeden Tumorschmerztherapie sollte es sein, Schmerzfreiheit zu erzielen. Ibuprofen wird sehr niedrig dosiert (nur 400 mg) und viel zu selten gegeben. Ibuprofen kann bis maximal 4 x 600 mg dosiert werden. Tramadol ist nur ein schwacher partieller MOR-Agonist mit unzureichender analgetischer Wirkung.
- 2. Da die Patientin an einer infausten Tumorerkrankung im Finalstadium leidet, sollten alle Möglichkeiten der Schmerztherapie ausgenutzt werden. Wenn die Patientin Ibuprofen verträgt, kann es bis zu einer Höchstdosis von 4 x 600 mg/Tag gegeben werden. Zusätzlich kann **Metamizol** bis 4 x 1 g/Tag verschrieben werden. Die Patientin sollte auf alle Fälle auch regelmäßig ein stark wirkendes Opioidanalgetikum erhalten. Infrage kommt u. a. **Hydromorphon**. Die Dosis von Hydromorphon kann bei Bedarf deutlich gesteigert werden, um eine MOR-Desensibilisierung kompensieren zu können. Wichtig ist die regelmäßige Gabe der Analgetika und die Auswahl lang wirkender Analgetika. Für Schmerzspitzen können **Fentanyl**-Lutschbonbons gegeben werden. Falls diese Therapie nicht ausreichend ist, gibt es zahlreiche weitere therapeutische Möglichkeiten, die der Patientin angeboten werden können. Bei Knochenmetasta-

sen können **Bisphosphonat** oder **Denosumab** eingesetzt werden. α_2 AR-Agonisten wirken sedierend und analgetisch. Bei Angstzuständen können anxiolytisch wirkende Benzodiazepine eingesetzt werden, bei depressiver Verstimmung wirken NSMRI. Durch typische oder atypische Antipsychotika lässt sich eine innere Distanzierung vom Schmerzerleben erzielen.

- 3. Die Gefahr der Opioidabhängigkeit bei Tumorschmerzen wird stark überschätzt. Es kommt eher zur Dysphorie als Euphorie. Bei Wirkungsverlust durch MOR-Desensibilisierung kann die Dosis bei Bedarf deutlich erhöht werden.
- 4. Die wichtigste UAW ist die starke Obstipation, die unter einer MOR-Agonist-Therapie rasch einsetzt und die die Lebensqualität deutlich beeinträchtigt. Es ist deshalb sehr wichtig, diese UAW proaktiv anzugehen. Eine Möglichkeit besteht darin, Osmolaxanzien wie **Macrogol** zu geben oder die Darmmotilität durch peripher wirkende MOR-Antagonisten wie **Methylnaltrexon** zu stimulieren. Ausreichende Flüssigkeitszufuhr, ballaststoffreiche Kost und eine dem Krankheitsbild angemessene Bewegung helfen dabei, die Obstipation zu mildern.



Antworten zu den Fallbeispielen

Fallbeispiele sind gut dazu geeignet zu überprüfen, ob der Student nach der Lektüre eines Kapitels dazu in der Lage ist, sein neu erworbenes Wissen in konkreten klinischen Situationen anzuwenden. Die Fallbeispiele in den Kapiteln 1–35 beziehen sich schwerpunktmäßig auf das jeweilige Kapitel und sollen verdeutlichen, dass Pharmakologie ein praktisches Fach mit hoher Interdisziplinarität ist. Ein wesentliches Ziel der Fragen ist es zu überprüfen, ob der Student pharmakologische Inhalte auf verschiedenen Ebenen gut kommunizieren kann. Eine breite Wissensbasis im Fach Pharmakologie ist eine wichtige Grundlage für eine sichere, effektive und preiswerte Pharmakotherapie. Es ist davon auszugehen, dass zukünftige Prüfungsfragen des IMPP pharmakologisches Wissen verstärkt in Form von konkreten Fällen prüfen.

■ ■ Fallbeispiel zu Kapitel 1

1. Am wahrscheinlichsten wurde der Patient mit **Buprenorphin** behandelt.
2. Am wahrscheinlichsten ist es zu Verschlimmerung der Grunderkrankung gekommen, sodass die Maximalwirkung (intrinsische Aktivität) von Buprenorphin nicht mehr ausreichend ist. Eher unwahrscheinlich ist, dass es bereits unter Therapie mit Buprenorphin zu MOR-Desensibilisierung gekommen ist.
3. Zunächst wird der Patient auf einen vollen MOR-Agonisten wie **Morphin** umgestellt. Morphin besitzt höhere intrinsische Aktivität als Buprenorphin. Gleichzeitig sollte der Patient Nicht-Opioidanalgetika wie Ibuprofen und/oder Metamizol erhalten.
4. Es kann zu weiterer Verschlimmerung der Grunderkrankung und/oder Rezeptordesensibilisierung gekommen sein. Eine Desensibilisierung lässt sich zumindest partiell durch eine Dosiserhöhung des Morphins kompensieren. Die BtMVV ermöglicht solche Dosiserhöhungen, die aber in der Praxis aus unbegründeter Angst vor „Abhängigkeit“ des Patienten noch immer viel zu selten realisiert werden. Zusätzlich

ist der Einsatz von Koanalgetika, z. B. aus der Klasse der Antidepressiva und Antipsychotika zu erwägen.

■ ■ Fallbeispiel zu Kapitel 2

1. RMP ist ein effektiver CYP-Induktor, u. a. von CYP2C9. **Glibenclamid** wird über CYP2C9 inaktiviert. Daher dürfte beschleunigte Glibenclamidinaktivierung Ursache für die fehlende Wirkung sein.
2. Therapie der Wahl bei Typ-2-Diabetes ist der Insulinsensitizer **Metformin**. Dieser Arzneistoff wird unverändert renal eliminiert. Daher ergeben sich keine Interaktionen mit RMP auf pharmakokinetischer Ebene.
3. Nach Beendigung der antituberkulotischen Therapie wird die CYP-Induktion durch RMP wieder aufgehoben, und die reduzierte Wirksamkeit von Arzneistoffen, die über CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D16 und CYP3A4 metabolisiert werden, normalisiert sich wieder.

■ ■ Fallbeispiel zu Kapitel 3

1. Am wahrscheinlichsten ist **Ramipril** die Ursache. Ramipril gehört zu den ACEI und hemmt auch den Bradykininabbau. Bei Insektenstichen kommt es zu Bradykininfreisetzung. Bradykinin kann ein schweres Angioödem auslösen. Die Patientin sollte daher auf einen AT₁R-Antagonisten (z. B. **Candesartan**) umgestellt werden. Diese Arzneistoffgruppe hemmt nicht den Bradykininabbau.
2. Der Notarzt injiziert der Patientin langsam i.v. **EPI**. Es beseitigt über α_1 AR-vermittelte Vasokonstriktion rasch das lebensbedrohliche Angioödem. Die EPI-Dosierung erfolgt nach der klinischen Wirkung. Ist bei einem Patienten eine Neigung zu Angioödem gleich welcher Ursache bekannt, so sollte ihm ein EPI-Autoinjektor verschrieben werden. EPI wird in die Oberschenkelmuskulatur injiziert. Zwar wirkt eine EPI-Autoinjektion nicht so rasch und effektiv wie i.v.-EPI-Injektion, aber so kann die Zeit zwischen dem Einsetzen der

Symptome und dem Eintreffen des Notarztes überbrückt werden. Erst nach der EPI-Injektion können weitere therapeutische Maßnahmen wie die Gabe von H_1 R-Antagonisten und hochdosierten GC erwogen werden.

■ ■ Fallbeispiel zu Kapitel 4

1. **Atropin** antagonisiert M_x R, weshalb es zum antimuskarinergen Syndrom kommt. Dies führt zu Hemmung der Schweiß- und Speichelsekretion, Akkommodation, GI-Motilität und Blasenmuskulatur. Daraus resultieren heiße, trockene Haut, Mundtrockenheit, Blendungsempfindlichkeit mit Störung der Nahsicht, Obstipation und Harnverhalt. Außerdem kann es zu deliranten Symptomen kommen.
2. Um Atropin von M_x R zu verdrängen, muss die Konzentration des Agonisten ACh an den Rezeptoren erhöht werden. Dies gelingt durch Gabe des AChE-Inhibitors **Physostigmin**. Dieser Arzneistoff penetriert auch sehr gut BHS, sodass sich damit auch die ZNS-Symptomatik gut beeinflussen lässt.

■ ■ Fallbeispiel zu Kapitel 5

1. Sie injizieren i.v. den nur sehr kurz wirkenden AChE-Inhibitor **Edrophonium** (Tensilon-Test, da Edrophonium unter dem Handelsnamen Tensilon® vertrieben wird). Bereits während der Injektion können Sie eine deutliche Verstärkung der Muskelkraft feststellen. Als UAW beobachten Sie muskarinerge Symptome wie Schweißsekretion und verstärkte Darmtätigkeit.
2. **Pyridostigmin** und **Neostigmin** sind- quaternäre Amine, die bei physiologischem pH geladen sind. Physostigmin ist ein tertiäres Amin, das bei physiologischem pH ungeladen ist. Im Gegensatz zu Physostigmin durchdringen Pyridostigmin und Neostigmin nicht die BHS. Deshalb haben die beiden erstgenannten Arzneistoffe keine Wirkungen auf das ZNS und sind besser verträglich.

■ ■ Fallbeispiel zu Kapitel 6

1. An erster Stelle kommen 5-HT_{1D}R-Agonisten wie Sumatriptan infrage. Alternativ kann auch ein COX-Inhibitor wie Ibuprofen, ggf. in Kombination mit dem D₂R-Antagonisten **MCP** (wichtig: Gabe von MCP vor dem COX-Inhibitor zur Resorptionsverbesserung), gegeben werden. Entscheidend ist ein früher Therapiebeginn, sobald sich die Migräneattacke ankündigt (Aura). Die Ansprechbarkeit der Patienten auf Arzneistoffe ist unterschiedlich und muss empirisch ausprobiert werden.
2. Früher wurde das Ergotalkaloid **Ergotamin** sehr häufig in der Therapie des akuten Migräneanfalls eingesetzt. Es bewirkt wie 5-HT_{1D}R-Agonisten eine Kontraktion der Meningealarterien, führt aber zu genereller Vasokonstriktion. Daraus können, insbesondere bei häufiger Anwendung, Nekrosen der Finger und Zehen sowie Nekrosen der inneren Organe (z. B. Analnekrosen bei Applikation von Ergotamin-haltigen Suppositorien) resultieren. Für eine Migräneprophylaxe mit β_x AR-Antagonisten, NSMRI oder Antiepileptika sind die Migräneattacken zu selten.

■ ■ Fallbeispiel zu Kapitel 7

1. Sie verschreiben der Patientin einen H_1 R-Antagonisten der 2. Generation. **Cetirizin**, **Fexofenadin** oder **Loratadin** kommen infrage. Um möglichst keine ZNS-UAW (Sedation und damit ineffektives Lernen) zu bekommen, empfiehlt sich zunächst die lokale Gabe (Nasenspray bei Rhinitis und Augentropfen bei Konjunktivitis), sobald die Symptome eintreten. Der Wirkeintritt der lokalen Therapie ist rasch. Reicht eine lokale Therapie nicht aus, können H_1 R-Antagonisten der 2. Generation auch systemisch gegeben werden. Dies bietet sich an, wenn auch eine Urtikaria vorliegt. Allerdings sollte die systemische Therapie mit H_1 R-Antagonisten der 2. Generation einschleichend erfolgen, da auch diese Arzneistoffklasse nicht ganz frei von ZNS-UAW ist.

- Die Studentin darf keinesfalls H_1 R-Antagonisten der 1. Generation (**Diphenhydramin, Clemastin, Dimetinden**) einnehmen, da sie sedierend wirken und mit dem Lernen interferieren würden. Da etliche H_1 R-Antagonisten der 1. Generation nicht verschreibungspflichtig sind, könnte die Studentin annehmen, dass diese Arzneistoffe UAW-frei sind. Dies ist jedoch nicht der Fall. Die Gefahr der Sedation unter H_1 R-Antagonisten der 1. Generation ist besonders groß, wenn gleichzeitig alkoholische Getränke, auch solche mit geringem Ethanolgehalt und solche mit süßem Geschmack (sehr beliebt bei jungen Frauen), konsumiert werden.

■ ■ Fallbeispiel zu Kapitel 8

- Grundsätzlich können alle Arzneistoffe, die das dopaminerge System stimulieren, diese Problematik verursachen. An erster Stelle stehen **Levodopa + Carbidopa**, gefolgt von D_2 R-Agonisten wie **Bromocriptin**, MAO-B-Inhibitoren wie **Rasagilin** und dem COMT-Inhibitor **Entacapon**.
- Die Patientin und ihr Ehemann müssen über den Zusammenhang zwischen pathologischem Kaufverhalten und Arzneistoffeinnahme aufgeklärt werden. Im nächsten Schritt muss überlegt werden, ob eine Dosisreduktion der dopaminerg wirkenden Arzneistoffe möglich ist und ob M_x R-Antagonisten wie **Biperiden** hinzugefügt werden können. Auch eine Abkopplung vom Internet ist zu erwägen, wobei dies technisch schwierig ist und eine Verlagerung in traditionelles Einkaufsverhalten zu befürchten ist. Letztlich wird es auf einen individuell zu verhandelnden Kompromiss zwischen Neurologen, Patientin und Ehemann bezüglich therapeutischem Erfolg und UAW-Vermeidung hinauslaufen.

■ ■ Fallbeispiel zu Kapitel 9

- Zur langfristigen KHK-Behandlung eignen sich β_1 AR-Antagonisten, ACEI (alternativ AT_1 R-Antagonisten) sowie TAI (**ASS low**

dose oder $P2Y_{12}$ R-Antagonisten). Ggf. muss ein (mit Immunsuppressiva beschichteter) Stent bei Koronarstenosen implantiert werden. Zur Behandlung des Typ-2-Diabetes eignet sich insbesondere **Metformin**.

- Sie informieren den Patienten über Wirkbeginn nach Einnahme sowie Wirkdauer und machen ihn auf die Symptome einer Überdosierung (Blausehen) aufmerksam. Ferner erklären Sie, dass er bei Angina-pectoris-Beschwerden beim Geschlechtsverkehr keinesfalls GTN nehmen darf. Er könnte auch eine eher passive Rolle übernehmen und der Frau die aktive Rolle überlassen.

■ ■ Fallbeispiel zu Kapitel 10

- Offenbar hat der Patient ein Analgetika-Asthma erlitten. Dieses Asthma kann in bis zu 15 % der Patienten mit allergischer Rhinitis auftreten, wenn COX-Inhibitoren wie Ibuprofen verschrieben werden. Das Asthma beruht darauf, dass in den Atemwegen durch die Hemmung von COX-2 AA verstärkt in LTD_4 umgewandelt wird, das Asthma-Anfälle auslösen kann. Sie überprüfen die Diagnose, indem Sie mit dem *peak-flow*-Meter den Atemwegswiderstand bestimmen. Sie setzen **Ibuprofen** sofort ab und lassen den Patienten nach Anweisung und unter Aufsicht aus dem **Salbutamol**-Dosieraerosol (100–200 µg; ein- bis maximal zwei Sprühdosen) inhalieren. Mit dem β_2 AR-Agonisten sollte die akute Symptomatik innerhalb von 3–10 Minuten beseitigt werden.
- Wichtig ist die Aufklärung des Patienten hinsichtlich des Zusammenhanges zwischen Ibuprofen-Einnahme und Asthma-Anfall für weitere Situationen, in denen eine Schmerztherapie erforderlich ist. In Zukunft müssen COX-Inhibitoren gemieden werden. Wenn diese Arzneistoffe eingesetzt werden sollen, müsste vorher eine Desensibilisierung gegen das Rhinitis-auslösende Allergen erfolgen. Bei Bedarf müssen andere Analgetika wie **Metamizol**

oder **Paracetamol** zum Einsatz kommen, wobei diesen Arzneistoffen die antiinflammatorische Komponente fehlt, die prinzipiell bei Sportverletzungen günstig ist. Alternativ können auch schwach wirksame MOR-Agonisten wie Tramadol zum Einsatz kommen. Eine Abschwellung des Knöchels kann auch durch Hochlagerung und regelmäßiges Kühlen erreicht werden. Der Patient sollte als Bedarfsmedikation ein Salbutamol-Dosieraerosol erhalten.

■ ■ Fallbeispiel zu Kapitel 11

1. Die Klinik, das Röntgenbild und die Labordiagnostik sprechen dafür, dass die Patientin an rheumatoider Arthritis leidet. Der Krankheitsprozess läuft schon seit einiger Zeit und hat sich verschlimmert. Die symptomatische Eskalationstherapie mit einem COX-Inhibitor trug dazu bei, die Diagnosestellung zu verzögern. Offenbar hat die Patientin aufgrund der Dauertherapie mit **Diclofenac** ernsthafte UAW bekommen (CKD mit Wasser- und Natriumretention mit konsekutiven BD-Anstieg und PUD). Sie teilen der Patientin die Diagnose „rheumatoide Arthritis“ mit und klären Sie über den wahrscheinlichen Zusammenhang zwischen Diclofenac-Einnahme sowie CKD, BD-Anstieg und PUD auf. Sie setzen Diclofenac ab mit dem Ziel, die CKD zu bessern, den BD zu senken (und damit auf eine antihypertensive Therapie verzichten zu können) und PUD zu heilen. Gleichzeitig verschreiben Sie der Patientin zur Ulkusheilung für 4–6 Wochen einen PPI in Standarddosierung (z. B. 40 mg **Pantoprazol**). Um die rheumatoide Arthritis zu bessern, beginnen Sie mit einer Therapie aus niedrigdosiertem **MTX** (ca. 10–20 mg/Woche) und einem systemisch verabreichten hochdosierten GC (z. B. **Prednisolon**; initial 30–70 mg/Tag; dann rasche Reduktion auf 3,75–7,5 mg/Tag). Alternativ dazu können Sie eine Therapie mit einem TNF-Inhibitor (z. B. **Infliximab** oder **Adalimumab**) oder einem IL-1-Inhibitor (**Ana-**

kinra) beginnen. Allerdings ist eine Therapie mit MTX und GC viel kostengünstiger. Nach 8–12 Wochen beurteilen Sie den Therapieerfolg und adjustieren die Therapie entsprechend der Wirkung und etwaigen UAW.

2. MTX kann Appetitlosigkeit, Schwindel, Erbrechen, Diarrhoe und Stomatitis verursachen. Außerdem kann es zu einem Leberenzymanstieg kommen. Deshalb müssen die Leberenzyme kontrolliert werden. Ferner kann MTX Leukopenie und Thrombopenie verursachen, was die Durchführung von Blutbildkontrollen erforderlich macht. Als Ausdruck der Immunsuppression können Infektionen häufiger auftreten oder reaktiviert werden. Ebenso können Lymphome entstehen. GC können ein Cushing-Syndrom verursachen. Deshalb sollte die GC-Dosis so rasch wie möglich reduziert werden. Außerdem kann durch morgendliche GC-Gabe das Risiko für Nebennierenrindeninsuffizienz deutlich verringert werden.

■ ■ Fallbeispiel zu Kapitel 12

1. CKD-Patienten erhalten meist viele Arzneistoffe. Der Patient erhält aktuell zehn verschiedene Arzneistoffe. Dadurch erhöht sich die Wahrscheinlichkeit gefährlicher Arzneistoffinteraktionen erheblich. Offenbar besteht ein Zusammenhang zwischen der zusätzlichen **Ibuprofen**-Einnahme und der kardialen Problematik. Ibuprofen hemmt die renale PGE_2 -Produktion und damit die renale Durchblutung. Daher sinkt die GFR und renal eliminierte Arzneistoffe können akkumulieren. Da **Atenolol** überwiegend renal eliminiert wird (Q_0 , 0,06), liegt die Vermutung nahe, dass dieser Arzneistoff akkumuliert ist und den AV-Block verursacht hat.
2. Sie bestimmen die Kreatininclearance, um die aktuelle Nierenfunktion zu erfassen, und messen die Plasmakaliumkonzentration, da eine etwaige Hyperkaliämie als Folge einer verschlechterten Nierenfunk-

tion auch eine Bradykardie verursachen kann. Sie setzen Ibuprofen ab und versuchen, die Schmerzen am Handgelenk durch Ruhigstellung, Kühlung mit Eis sowie **Diclofenac**-Gel (nur lokale Wirkung) zu lindern. Außerdem berechnen Sie aus der Kreatininclearance und dem Q_0 -Wert für Atenolol eine der Nierenfunktion angepasste Dosis. Alternativ dazu können Sie den Patienten auf einen anderen β_1 AR-Antagonisten einstellen, der nicht überwiegend renal eliminiert wird (z. B. **Metoprolol**, Q_0 , 0,95). Bei Hyperkaliämie erhöhen Sie ggf. die **Furosemiddosis** und/oder erniedrigen die **Ramiprildosis**.

■ ■ Fallbeispiel zu Kapitel 13

1. Die Patientin erfüllt die Kriterien einer Obstipation (weniger als dreimal pro Woche Stuhlgang). Eine organische Erkrankung konnten Sie mit Ihrer Diagnostik ausschließen. Hypokaliämie ist ein deutlicher Hinweis für einen jahrelangen Laxanzienabusus. Hypokaliämie wiederum kann die Obstipation verschlechtern. Die Verdachtsdiagnose Obstipation als Folge von Laxanzienabusus können Sie durch den von der Patientin zugegebenen jahrelangen Konsum von rezeptfrei erworbenen Senna-Produkten erhärten. Senna-Zubereitungen enthalten Anthrachinone, die über eine antiresorptive Wirkung laxierend wirken. Sie klären die Patientin über den Zusammenhang zwischen der Obstipation und der Einnahme der Senna-Produkte auf. Ebenso erläutern sie der Patientin die gesundheitlichen Risiken einer Hypokaliämie (neurologische Probleme sowie tachykarde Herzrhythmusstörungen). Sie fordern die Patientin ferner dazu auf, den Konsum des Detox-Tees einzustellen. Die Patientin soll stattdessen pro Tag 2 Liter Mineralwasser zu trinken. Schließlich soll sie anstelle des von ihr bevorzugten Weißbrotes Vollkornbrot essen, da dieses viele Ballaststoffe enthält. Außerdem soll die Patientin ausreichend kaliumreiche Nahrungsmittel zu sich nehmen.

Dazu gehören z. B. Aprikosen, Sojabohnen und Tomaten. Schließlich soll sich die Patientin, die sich selber als „gefaul“ bezeichnet, verstärkt bewegen. Dazu reichen ausgiebige Spaziergänge (z. B. mit Hund) und Gymnastik. Auch hier kann die Patientin aus ihr Freude machenden Sportarten/Bewegungen wählen. Nach einigen Wochen sollte sich mit dieser Vorgehensweise die Symptomatik verbessern.

2. Thiaziddiuretika und Schleifendiuretika verschlechtern Obstipation durch Kaliumverluste. MOR-Agonisten führen zu spastischer Obstipation. Eisenpräparate und aluminiumhaltige Antazida wirken ebenfalls verstopfend. Zahlreiche Arzneistoffgruppen (z. B. Spasmolytika, NMSRI, viele Antipsychotika und antimuskarinerg wirkende Anti-Parkinsonmittel) wirken über M_xR -Antagonismus verstopfend.

■ ■ Fallbeispiel zu Kapitel 14

1. Offenbar liegt eine orale Kandidose bei inkorrekt er ICS-Anwendung vor. In Zusammenarbeit mit dem Hausarzt schließen Sie zunächst aus, dass eine Immunsuppression (z. B. im Rahmen einer Leukämie) für die Symptome verantwortlich ist. Die Diagnose Kandidose sollte durch den mikroskopischen Nachweis der Erreger sichergestellt werden. Die Kandidose behandeln Sie mit einem lokal wirksamen Antimykotikum wie **Clotrimazol**. Die Wirkungslosigkeit von **Salbutamol** (viel zu häufige Anwendung bei dem Patienten) und **Budesonid** (Kandidose) liegt offenbar daran, dass die Arzneistoffe nicht an den Wirkort gelangen, sondern in der Mundhöhle verbleiben (bitterer Geschmack von Salbutamol). Der Patient bekommt dementsprechend vom Hausarzt, Apotheker oder Pulmonologen eine Schulung über die korrekte Anwendung von Dosieraerosolen. Dabei erfolgt auch eine Aufklärung über den Zusammenhang zwischen den aktuellen Problemen und inkorrekt er Arzneistoffanwendung. Dann wird die Therapie neu aufgebaut. Als Basistherapie wird

Budenosid-Spray angewendet und der Patient darüber aufgeklärt, dass es einige Tage dauert, bis eine Wirkung eintritt. Außerdem sollte der Patient dazu angehalten werden, den Mund nach der Anwendung des Budenosid-Sprays sorgfältig mit Wasser zu spülen. Das Salbutamol-Spray sollte nur zurückhaltend und bei deutlicher Luftnot angewendet werden. Zur korrekten Indikationsstellung für die Anwendung des Salbutamol-Sprays erhält der Patient ein *peak-flow*-Meter und wird über die Therapierelevanz des PEF-Wertes für die korrekte Selbstanwendung informiert.

2. Sie versuchen herauszubekommen, auf welcher Internetseite der Patient sich informiert hat und machen ihm klar, dass medizinische Informationen im Internet stets sehr kritisch zu betrachten sind, weil sie häufig nicht von Experten erstellt wurden. Sie erklären dem Patienten, dass die therapeutische Wirkung des Budenosid-Sprays in klinischen Studien nachgewiesen wurde und dass das Hauptproblem in der Therapie, wie der Patient bereits erfahren hat, lokale UAW sind. Dazu gehören neben Kandidose auch Dysphonie, Heiserkeit, Husten und Rachenirritationen. Mit systemischen UAW von Budenosid ist nicht zu rechnen, weil es im Körper rasch abgebaut wird (*first-pass*-Effekt in der Leber). Deshalb wird selbst bei der Inhalation versehentlich verschlucktes Budenosid nicht systemisch wirksam.

■ ■ Fallbeispiel zu Kapitel 15

1. Sie legen eine i.v.-Dauerinfusion mit **NNP** an. Damit können Sie wahrscheinlich den BD normalisieren. Allerdings ist die NNP-Gabe nur unter intensivmedizinischen Bedingungen möglich, da es auch zu lebensbedrohlicher Hypotonie kommen kann. Außerdem ist die NNP-Infusion schwierig (Lichtempfindlichkeit des Arzneistoffs), und bei längerer Behandlung kann eine Zyanidintoxikation auftreten.
2. Sie erheben eine Arzneimittelanamnese und versuchen unter Einbeziehung des

Hausarztes herauszufinden, welcher Arzneistoff die Libidostörungen verursacht haben könnte; β_1 AR-Antagonisten wären eine mögliche Gruppe. Sie beginnen dann mit einer Kombinationstherapie von Arzneistoffen, die die Klassen A, C und D umfasst. Klasse A hat auch günstige Effekte auf die Gefäßveränderungen beim Diabetes und Klasse D sollte eine etwaige Hyperkaliämie durch Klasse A kompensieren. Die Klasse C senkt zusätzlich den BD. Die Klassen A, C und D haben keinen Einfluss auf Libido. Wichtig sind auch eine diätetische Einstellung des Diabetes sowie die Therapie mit **Metformin**.

■ ■ Fallbeispiel zu Kapitel 16

1. Die Patientin leidet offensichtlich unter CHF (NHYA-Stadium III-IV). Zudem hat die Patientin eine **Digoxin**intoxikation, da die therapeutische Plasmakonzentration von 0,8 ng/ml deutlich überschritten ist. Das gestörte Farbsehen ist für eine Digoxinkonzentration nahezu beweisend. Auch Übelkeit ist ein typisches Symptom einer Digoxinintoxikation. Allerdings ist es weit weniger spezifisch als das gestörte Farbsehen. Offenbar hat der GI-Infekt bei der Patientin zu deutlichen Kaliumverlusten und Hypokaliämie (Plasmakaliumkonzentration < 3,6 mmol/l) geführt. Bei Vorliegen einer Hypokaliämie kann Digoxin eine Tachykardie hervorrufen.
2. Ziel der Therapie ist es, die Patientin in NHYA-Stadium I oder zumindest II zu bringen. Zunächst setzen Sie Digoxin ab. Prinzipiell können Sie F_{ab} -Fragmente gegen Digoxin applizieren, aber es besteht die Gefahr von allergischen Reaktionen. Da die Patientin nicht massiv intoxikiert ist, kann man zunächst abwarten und die Plasmakaliumkonzentration durch entsprechende i.v.-Elektrolytsubstitution normalisieren. Dabei ist darauf zu achten, dass nicht zu große Flüssigkeitsvolumina appliziert werden, die CHF verschlechtern könnten. Grundsätzlich ist die Patientin bisher nicht entsprechend moderner

CHF-Richtlinien behandelt worden. Sie beginnen deshalb zunächst eine Therapie mit einem ACEI (z. B. **Enalapril**) oder AT₁R-Antagonisten (z. B. **Candesartan**) und fügen ein Thiaziddiuretikum (z. B. **Hydrochlorothiazid**), ggf. auch ein Schleifendiuretikum (z. B. **Furosemid**) hinzu. Durch diese Kombination sollte sich eine gute initiale Wirkung auf die CHF zeigen, und es sollte durch die relative Kaliumneutralität der Kombination auch kein großes Tachykardierisiko bestehen. Sie führen EKG- und Plasmakaliumkontrollen durch. Ausgehend von dieser Therapie beobachten Sie den klinischen Verlauf und fügen bei unzureichender Wirkung einen MCRA (z. B. **Eplerenon**) hinzu, wobei hier das Risiko von Hyperkaliämien und bradykarden Herzrhythmusstörungen erhöht wird.

■ ■ Fallbeispiel zu Kapitel 17

1. **Haloperidol** gehört zu denjenigen Arzneimitteln, die mit hoher Potenz den HERG-Kanal blockieren und damit TdP auslösen können. Das Risiko ist besonders groß, wenn Haloperidol rasch am Herzen anflutet, also bei einer schnellen i.v.-Injektion. Daher sollte Haloperidol nur in Ausnahmefällen i.v. appliziert werden und dann auch nur sehr langsam und unter EKG-Kontrolle. Bei älteren Patienten besteht ein erhöhtes Risiko für Elektrolytstörungen, die das TdP-Risiko vergrößern. Wegen kardialer UAW und zweifelhafter Wirkung bei Verwirrung sollte Haloperidol bei älteren Patienten sehr zurückhaltend eingesetzt werden.
2. Eine QT-Zeit > 500 ms, weibliches Geschlecht, MI, CHF, Hypokaliämie, Hypomagnesiämie, Hypocalcämie, Essstörungen, Bradykardie, CKD, Einnahme von Arzneimitteln, die die QT-Zeit verlängern, Komedikation von CYP-Inhibitoren, Polypharmazie und i.v.-Injektion von Arzneimitteln stellen TdP-Risikofaktoren dar.

■ ■ Fallbeispiel zu Kapitel 18

1. Da eine Notfallsituation vorliegt, stillen Sie zunächst das Nasenbluten. Sie setzen die Patientin hin, beugen den Kopf nach vorne und komprimieren für einige Minuten die Nasenflügel. Zusätzlich können Sie kalte Wickel in den Nacken und eine Nasentamponade legen. Vermeiden Sie unbedingt, dass die Patientin den Kopf nach hinten legt, was einen häufigen Behandlungsfehler darstellt. Mit zurückgelegtem Kopf ist die Aspirationsgefahr erhöht. Das Nasenbluten hat wahrscheinlich zweierlei Ursachen. Zum einen hat die Patientin einen lang wirkenden TAI (**ASS**) eingenommen. Zum anderen hemmen Inhaltsstoffe von Goji-Beeren den VKA-Metabolismus und verstärken so deren Wirkung. Da Sie den Schweregrad der Situation nicht sicher einschätzen können, weisen Sie die Patientin sofort ins Krankenhaus ein, um sie durch den HNO-Arzt weiter behandeln zu lassen. Außerdem muss im Krankenhaus sofort der INR-Wert bestimmt werden. Ist dieser Wert zu hoch, muss umgehend ein Konzentrat der Faktoren II, IX und X i.v. gegeben werden, um weitere (potentiell lebensbedrohliche) Blutungen zu vermeiden.
2. Nach dem Überstehen der akuten Situation können Sie prinzipiell die Therapie mit **Phenprocoumon** unter INR-Kontrolle fortsetzen. Voraussetzung dafür ist, dass Sie die Patientin darüber aufklären, welche „gesunden“ Nahrungsmittel die Wirkung von VKA entweder abschwächen (z. B. Grünkohl, Spinat, Kichererbsen) oder verstärken (außer dem „Superfood“ Goji-Beeren auch Waldmeister). Außerdem muss die Patientin darüber aufgeklärt werden, dass die Einnahme von ASS, gerade in niedriger Dosierung, gefährlich ist. Bei Schmerzen kommen **Paracetamol**, **Metamizol** oder ein schwach wirksamer MOR-Agonist wie **Tramadol** infrage, da sie nicht mit der Thrombozytenaggregation interferieren. Schließlich muss die Patientin darüber informiert werden, welche anderen

Arzneistoffe mit der Phenprocoumonwirkung interferieren. Sollten Sie den Eindruck gewinnen, dass die Patientin nicht versteht, wie es zum Nasenbluten gekommen ist und worauf sie bezüglich ihrer Arzneimittel und Ernährung zu achten hat, kommt eine Umstellung auf NOAK infrage, da bei diesen Arzneistoffen das Interaktionsrisiko geringer ist.

■ ■ Fallbeispiel zu Kapitel 19

1. Der Patient ist adipös, leidet unter Hypertonie, Hypercholesterinämie und an einer offenbar schon länger bestehenden diabetischen Stoffwechsellage, die durch den hohen HbA_{1c}-Wert angezeigt wird. Es liegen alle Symptome eines metabolischen Syndroms vor. Sie können nach dem klinischen Bild davon ausgehen, dass eine Insulinresistenz vorliegt. In dieser Situation ist Metformin der am besten geeignete Arzneistoff. Er kann eine Insulinresistenz durchbrechen, ohne das Gewicht weiter zu erhöhen oder Hypoglykämien zu induzieren. Auch die Studienlage (nachgewiesene lebensverlängernde Wirkung) spricht für **Metformin**.
2. Wichtig ist Aufklärung über die Natur des Typ-2-Diabetes. Dem Patienten muss klargemacht werden, dass eine langfristige kalorienreduzierte Diät, die zu nachhaltiger Gewichtsreduktion führt, der Schlüssel zur Durchbrechung der Insulinresistenz und damit der Vermeidung der Langzeitfolgen des Diabetes ist. Ein Diätberatungsprogramm ist angezeigt. Ferner muss der Patient ein moderates Sportprogramm (z. B. Schwimmen, Nordic Walking) aufnehmen. Dies beeinflusst die Insulinresistenz ebenfalls positiv. Schließlich ist es wichtig, die Hypertonie gut einzustellen. Diabetes ist wegen Mikro- und Makroangiopathie ein wesentlicher Risikofaktor für Hypertonie mit ihren Langzeitfolgen. Bei dem Patienten kommen vor allem ACEI oder AT₁R-Antagonisten infrage, ggf. kombiniert mit Arzneistoffklassen B, C und D. Auch eine Hypercholesterinämie

muss behandelt werden. Hierfür kommen HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren infrage.

■ ■ Fallbeispiel zu Kapitel 20

1. Sehr wahrscheinlich handelt es sich um Erosionen, die Folge inkorrektter Alendronateinnahme sind. **Alendronat** muss nüchtern, in aufrechter Position und mit viel Wasser eingenommen werden, um eine ausreichende Resorption zu gewährleisten und Schleimhautschäden zu vermeiden. Sie klären die Patientin und ggf. den Hausarzt im kollegialen Gespräch über die richtige Einnahme von Alendronat auf und vereinbaren einen Kontrolltermin in vier Wochen zur Überprüfung des Befundes. Ramipril ist bezüglich der Symptomatik unproblematisch. **Diphenhydramin** könnte in hoher Dosierung über M_xR-Antagonismus GI-Motilitätsstörungen hervorrufen, aber in der angegebenen niedrigen Dosierung sollte es unbedenklich sein.
2. Offenbar bekommt die Patientin keine Basistherapie mit **Vitamin D** und **Calcium**. Diese sollte der Hausarzt ansetzen. Ferner sollte die Patientin dazu angehalten werden, wieder ein ihrer Leistungsfähigkeit angemessenes Trainingsprogramm zur Muskulaturstärkung und Osteoporoseprävention zu beginnen. Sie könnten versuchen, die Patientin zur Anschaffung eines neuen Hundes zu bewegen oder ihr die Teilnahme an einer Seniorensportgruppe nahezu legen. Dies würde zugleich soziale Kontakte fördern. Unbedingt müssen Sie den Verzicht auf Tabakkonsum nahelegen.

■ ■ Fallbeispiel zu Kapitel 21

1. Die Patientin leidet unter manifester Hypothyreose, die durch eine Hashimoto-Autoimmunthyreoiditis hervorgerufen wird. Sie behandeln die Patientin mit **T4**, das einschleichend dosiert wird. Zunächst wird eine Dosis von 25 µg/Tag gegeben. Diese Dosis wird dann wöchentlich um 25 µg gesteigert, bis eine Erhaltungsdosis

von ca. 1,5 µg/kg erreicht ist. Wichtig ist es, dass die Einnahme von T4 morgens auf nüchternen Magen mit Wasser erfolgt und der Patient mindestens 30 Minuten vergehen lässt, ehe er frühstückt. Während der Therapie achten Sie vor allem auf Symptombesserung. Sie kontrollieren regelmäßig (alle 6 Wochen) die Plasma-TSH-Konzentration. Sie sollte absinken und dann im unteren Normbereich liegen. Bei Hashimoto-Thyreoiditis wird keine immunsuppressive Therapie durchgeführt.

- Therapieziel ist eine Euthyreose. Bei T4-Überdosierung können Symptome einer Hyperthyreose auftreten. Leitsymptome der Hyperthyreose sind Gewichtsverlust, Wärmeintoleranz, psychische Erregung, Diarrhoe, Tremor und Tachykardie. In diesem Fall muss die T4-Dosierung wieder reduziert werden.

■ ■ Fallbeispiel zu Kapitel 22

- Der Patient bekommt eine relativ hohe Simvastatinindosis. **Simvastatin** hat eine nur geringe Bioverfügbarkeit und beeinträchtigt normalerweise nicht die Ubichinonsynthese in der Muskulatur. **Erythromycin** ist Inhibitor von CYP3A4 und OATP1B1. Dadurch wird die Simvastatinaufnahme in die Leber und die Metabolisierung gehemmt. Deshalb steigt die Bioverfügbarkeit von Simvastatin, und es kann aufgrund der Hemmung der Ubichinonsynthese in der Skelettmuskulatur zu einer Statin-Myopathie kommen. Um die Diagnose abzusichern, bestimmen Sie die Creatinkinase- und Myoglobinkonzentration im Plasma und die Nierenfunktion (Kreatininkonzentration bzw. Kreatininclearance), um Nierenversagen zu erfassen.
- Es handelt sich um eine klassische Arzneimittelinteraktion. In jedem Falle setzen Sie sofort das Erythromycin ab und ersetzen es durch ein Antibiotikum (am besten nach Antibiotogramm), das keine Interaktionen mit CYP3A4 und OAT1B1 verursacht. Hier bietet sich vor allem Amoxicillin als Alternative an, aber Sie müssen vorher

ausschließen, dass der Patient eine Penicillinallergie hat. Wenn der Patient noch keine laborchemischen Anzeichen einer Myopathie hat, müssen Sie das Simvastatin nicht absetzen, da die Bioverfügbarkeit nach dem Absetzen von Erythromycin rasch zurückgehen sollte. Liegen bereits laborchemische Anzeichen einer Myopathie vor, sollte Simvastatin bis zum Abklingen der Symptome abgesetzt werden. Man könnte versuchen, ggf. mit einer geringeren Simvastatinindosis (z. B. 40 oder 60 mg/Tag) auszukommen. Außerdem muss der Patient darüber aufgeklärt werden, welche Arzneistoffe und Nahrungsmittel (z. B. **Naringin** im Grapefruitsaft) eine Statin-Myopathie auslösen können.

■ ■ Fallbeispiel zu Kapitel 23

- Die Patientin hat die klassischen Symptome eines akuten Gichtanfalls. Sie beginnen sofort mit einer Therapie, da diese umso erfolgreicher ist, je eher sie begonnen wird. Am pragmatischsten ist der Beginn einer Therapie mit dem COX-Inhibitor **Ibuprofen**, die sehr wirksam und gut steuerbar ist. Die maximale Tagesdosis von Ibuprofen beträgt 2,4 g. Die Tagesdosis kann unterteilt in 0,4-, 0,6- oder 0,8-g-Tabletten gegeben werden. Ggf. muss der Patientin zusätzlich ein PPI wie **Pantoprazol** zur PUD-Prävention verschrieben werden. Die Therapie sollte für 5–10 Tage bis zum Abklingen der Symptome durchgeführt werden. Außerdem sollte das Gelenk hochgelagert und gekühlt werden. Alternativ zu Ibuprofen kann eine 5-tägige Therapie mit **Prednisolon** (30–35 mg/Tag) durchgeführt werden. Ein Cushing-Syndrom ist bei einer Kurzzeittherapie mit Prednisolon nicht zu erwarten. Die Gabe von **Colchicin** (*low dose*) ist eine weitere Option.
- Sie suchen nach Gichttophi (z. B. an den Ohren) und bestimmen die Plasmaharnsäurekonzentration. Außerdem suchen Sie mittels bildgebender Verfahren nach Uratablagerungen bzw. gichttypischen Erosionen. Mit ansteigender Plasmaharn-

säurekonzentration steigt die Wahrscheinlichkeit eines Gichtanfalls. Nach Abklingen der akuten Symptomatik erklären Sie der Patientin die Pathophysiologie der Gicht und stellen in Zusammenarbeit mit einer Diätassistentin die Ernährung um. Purinreiche Nahrungsmittel wie Fleisch und Innereien sollen reduziert werden, vegetarische Proteinquellen sollen integriert werden. Alkohol- und Softdrinkkonsum muss ebenfalls reduziert werden. Außerdem beginnen Sie mit einer urikostatischen Therapie (**Allopurinol**). Bei unzureichender Wirkung wird das Urikosurikum **Benzbromaron** hinzugefügt. In schweren Fällen kommt das Urikosurikum Febuxostat infrage. Der selektive URAT1-Inhibitor **Lesinurad** stellt eine weitere neue Therapieoption dar.

■ ■ Fallbeispiel zu Kapitel 24

1. Die Patientin befindet sich in der Postmenopause, da die letzte Regelblutung länger als ein Jahr zurückliegt. Als Folge der Menopause und der damit verbundenen Reduktion der Estrogenproduktion entwickelt sich nun eine altersentsprechende (physiologische) vulvovaginale Atrophie. Sie klären die Patientin darüber auf, dass es möglich ist, mit einer lokalen **Estrogentherapie** die Veränderungen rückgängig zu machen und damit die Qualität des Sexuallebens zu verbessern. Sie erklären der Patientin außerdem, dass bei Nichtbehandlung der Atrophie weitere Beschwerden wie unwillkürlicher Harnabgang, Juckreiz, Brennen sowie Infektionen des unteren Urogenitaltraktes auftreten können, die die Lebensqualität deutlich reduzieren können. Ferner teilen Sie der Patientin mit, dass es keine Evidenz für die Wirksamkeit von Traubensilberkerzenextrakte bei vulvovaginaler Atrophie gibt. Schließlich legen Sie dar, dass bei lokaler Estrogenbehandlung keine systemischen Effekte (z. B. erhöhtes Brustkrebsrisiko) zu erwarten sind.
2. Eine orale Hormonsubstitution käme infrage, wenn die Patientin unter starker

Nervosität, Schlaflosigkeit, Reizbarkeit, verringerter Leistungsfähigkeit, Gedächtnisstörungen, Herzrasen, Hitzewallungen, Schweißausbrüchen und Schwindel leidet. Letztlich ist der individuelle Leidensdruck ausschlaggebend, ob sich die Patientin für oder gegen eine systemische HET entscheidet. Es kann zu einer vergleichsweise geringen Erhöhung des Brustkrebsrisikos kommen. Allerdings wurde dieses Risiko in den Medien emotional überbewertet und hat zu Verunsicherung bei Frauen in der Peri- und Postmenopause geführt. Sie schlagen der Patientin vor, eine niedrig dosierte HET für ca. ein Jahr durchzuführen, um dann einen Auslassversuch zu machen. Bei nur kurzfristiger und niedrig dosierter Therapie sind HET-Risiken gering, vor allem, wenn die Patientin einen aktiven und gesunden Lebensstil pflegt (viel Bewegung, gesunde Mischkost (insbesondere ausreichende Calciumzufuhr), Meiden von Tabak sowie sehr fetten und süßen Speisen).

■ ■ Fallbeispiel zu Kapitel 25

1. Grundsätzlich müssen generalisierte Anfälle während der Schwangerschaft behandelt werden. Es bestehen ein erhöhtes Anfallsrisiko und eine entsprechend große Gefahr für die Mutter (Unfall-, Verletzungs- und Hypoxierisiko) und das ungeborene Kind (vor allem Hypoxierisiko im ZNS). Da die Patientin gut eingestellt ist, sollte sie prinzipiell mit Valproinsäure weiterbehandelt werden. Sie müssen die Patientin darüber aufklären, dass unter Valproinsäure ein erhöhtes Risiko für embryonale Fehlbildungen (ca. 7 %) besteht. Am häufigsten sind Neuralrohrdefekte. Da die teratogenen Wirkungen von Valproinsäure dosisabhängig sind, sollte die Patientin auf die kleinstmögliche Tagesdosis von Valproinsäure in retardierter Form eingestellt werden. Zusätzlich sollte zur Prävention von Neuralrohrdefekten **Folsäure** substituiert werden. Ferner ist eine sehr enge gynäkologische Betreuung während der Schwangerschaft erforderlich,

um möglichst frühzeitig etwaige Fehlbildungen erkennen zu können.

2. **Valproinsäure** ist wegen seiner sehr guten antiepileptischen Wirkung (ca. 75 % aller Patientinnen sind während der Schwangerschaft anfallsfrei) Arzneistoff der ersten Wahl. Zwar haben Carbamazepin und Lamotrigin ein erniedrigtes Fehlbildungsrisiko (ca. 2–3 %), aber dafür ist auch die Anfallsfreiheit geringer (ca. 70 % unter **Carbamazepin** und ca. 60 % unter **Lamotrigin**). Dies ist gegeneinander abzuwägen, da erhöhte Anfallsfrequenz über eine Hypoxie ebenfalls schädlich wirken kann.

■ ■ Fallbeispiel zu Kapitel 26

1. Die wahrscheinlichste Ursache für den Krampfanfall ist, dass **Lidocain** wegen fehlender Vasokonstriktion akzidentell in hoher Konzentration in die systemische Zirkulation gelangt ist und im ZNS inhibitorische Neurone gehemmt hat, sodass als Resultat Erregung mit Krampfanfall entstand. Diese Komplikation wäre vermeidbar gewesen, wenn dem Lokalanästhetikum **EPI** zugesetzt worden wäre. EPI hätte auch die Übersicht im Operationsgebiet verbessert.
2. Ein Antidot für Lokalanästhetika gibt es nicht. Oberstes Gebot ist es, die Atemwege freizuhalten und den Patienten durch geeignete Lagerung vor Verletzungen zu schützen. Die Beatmung mit einer O₂-Sonde in der Nase ist ebenfalls sinnvoll. Zur Unterdrückung des Krampfanfalls kann **Diazepam** rektal oder i.v. appliziert werden. Der Krampfanfall sollte selbstlimitierend sein, da Lidocain rasch abdiffundiert und in der Leber inaktiviert wird. Sicherheitshalber könnte der Patient nach dem Krampfanfall neurologisch untersucht werden, um auszuschließen, dass keine Grunderkrankung vorliegt, die Krampfanfälle begünstigt.

■ ■ Fallbeispiel zu Kapitel 27

1. Offenbar hat die Patientin eine anterograde Amnesie erlitten. Am wahrscheinlich-

ten ist die anterograde Amnesie auf die Gabe von **Midazolam** zurückzuführen, das sehr häufig Bestandteil von Narkosen ist.

2. Entscheidend ist die Aufklärung darüber, dass im Rahmen der Gabe von Midazolam eine anterograde Amnesie auftreten kann. Um Anschuldigungen zu begegnen, dass in der Zeit der anterograden Amnesie sexueller Missbrauch stattgefunden hätte, ist es sehr wichtig, stets eine weitere Person (Krankenschwester, Operationsassistentin) im Raum dabeizuhaben. Schließlich gehört die Dokumentation des Aufklärungsgesprächs sowie des Operationsablaufes zur proaktiven Verhinderung von Anschuldigungen.

■ ■ Fallbeispiel zu Kapitel 28

1. Es ist nicht ungewöhnlich, dass Patienten zu Beginn einer antidepressiven Therapie, bei Verschlechterung der Depression und/oder unzureichender Dosierung des Arzneistoffs Suizidversuche, z. B. mit den verschriebenen Arzneistoffen, begehen. Die Patientin zeigt Symptome, die auf Antagonismus an H₁R (Sedation), α₁AR (Hypotonie mit reflektorischer Tachykardie) sowie M_xR (Tachykardie, weite Pupillen, heiße trockene Haut, fehlende Darmgeräusche, palpatorisch große gefüllte Harnblase) zurückzuführen sind. Am ehesten entspricht die Symptomatik einer Intoxikation mit dem NSMRI Amitriptylin. Therapeutisch kann eine primäre Giftelimination (Magenspülung in Intubationsnarkose und Gabe von Aktivkohle oder sekundäre Giftelimination (nur Gabe von Aktivkohle, Plasmapherese) versucht werden. Tablettenreste bzw. Blut- und Urinproben werden dann auf den Nachweis von Amitriptylin untersucht. Eine erhöhte Plasmakonzentration von Amitriptylin sichert die Diagnose. Auf Bilanzierung des Flüssigkeits- und Elektrolythaushaltes ist zu achten.
2. Wichtig ist eine engmaschige ärztliche Überwachung, um suizidale Tendenzen rechtzeitig zu erkennen. Grundsätzlich

müssen alle Suizidgedanken ernst genommen werden. Bei großer Suizidgefahr muss Einweisung in eine psychiatrische Klinik erfolgen. Ferner ist zu überlegen, ob die Dosis des Arzneistoffs ausreichend ist oder erhöht werden muss. Bei ambulanter Betreuung der Patientin sind die Angehörigen mit einzubeziehen. Entscheidend ist, dass die Patientin keinen unkontrollierten Zugang zu Antidepressiva hat. Tabletten sollten unter Aufsicht eingenommen werden, und es sollten der Patientin keinesfalls „ökonomisch vorteilhafte“ Großpackungen von Antidepressiva in die Hand gegeben werden.

■ ■ Fallbeispiel zu Kapitel 29

1. Wahrscheinlich liegt eine akute Schizophrenie vor. Insgesamt dominieren Plus-symptome, aber wegen der Schwierigkeiten bei der Anamneseerhebung kann nicht beurteilt werden, inwiefern auch Negativsymptome vorliegen. Wegen der Schwere des Krankheitsbildes und der nicht auszuschließenden Suizidgefahr nehmen Sie Patientin stationär auf. Sie beginnen eine Therapie mit einem hochpotenten typischen Antipsychotikum wie Haloperidol (zunächst Tropfen, dann Tabletten). Dieser Arzneistoff sollte rasch die Positivsymptome bessern. Sie sollten i.v.-Gabe von Haloperidol vermeiden, weil lebensbedrohliche TdP auftreten können.
2. Man sollte versuchen, **Haloperidol** so niedrig wie möglich zu dosieren, um einen guten und mit dem Patienten ausgehandelten Kompromiss zwischen antipsychotischer Wirkung und UAW zu erzielen. Eine hohe Therapieakzeptanz des Patienten für Haloperidol ist wichtig, um eine gute Compliance zu gewährleisten. Anderenfalls droht Wiederaufflackern der Psychose. Als UAW können EPMS auftreten. In diesem Falle muss Dosisreduktion oder Umstellung auf ein atypisches Antipsychotikum erwogen werden. Außerdem kann orthostatische Dysregulation auftreten.

■ ■ Fallbeispiel zu Kapitel 30

1. **Donepezil** hemmt die AChE und verbessert dadurch die bei AD gestörte cholinerge Neurotransmission. Dies führt zu moderater Verbesserung kognitiver Funktionen. **Amitriptylin** führt über H_1R -Antagonismus zu Sedation, die bei Schlafstörungen genutzt werden kann. Der Arzneistoff antagonisiert jedoch auch in höherer Dosierung M_xR und hebt dadurch einen Teil der AChE-Inhibitorwirkung auf.
2. Sowohl Donepezil als auch Amitriptylin wirken nur symptomatisch und mit Polypharmazie nimmt das Risiko von UAW und Interaktionen (in diesem Beispiel im Sinne einer Wirkungsabschwächung) zu. Dieses Risiko ist bei älteren Patienten besonders groß. Daher ist kritisch zu überprüfen, ob auf die Verschreibung eines der beiden Arzneistoffe oder sogar beider Arzneistoffe verzichtet werden kann. Kognitive Leistungen lassen sich durch einen anregenden Alltag (z. B. Bewegungs- und Beschäftigungstherapie, gemeinsames Singen, Spiele, Interaktionen mit Familienangehörigen und Freunden, angemessene Lektüre von Zeitungen und Büchern) und die Therapie internistischer Grunderkrankungen verbessern. Schlafstörungen lassen sich verbessern, wenn darauf geachtet wird, dass Tagesschlafperioden möglichst kurzgehalten werden. Auch sollte überprüft werden, ob das Schlafzimmer optimiert werden kann (ausreichende Abdunkelung, bequemes Bett mit hochstellbarem Kopfteil, keine zu hohe Raumtemperatur, kein Verkehrslärm). Sollte man zu der Entscheidung kommen, dass der Einsatz von Arzneistoffen notwendig ist, so könnte man Donepezil ggf. durch den NMDAR-Antagonisten **Memantin** ersetzen und Amitriptylin sehr niedrig dosieren, damit nur H_1R , aber nicht M_xR antagonisiert wird.

■ ■ Fallbeispiel zu Kapitel 31

1. Es liegt ein Offenwinkelglaukom des linken Auges vor. Das Offenwinkelglaukom

ist die häufigste Glaukomform. Entscheidend für die Diagnose sind der fundoskopische und perimetrische Befund. Der IOD ist zwar noch im „Normbereich“, aber auch bei einem im Normbereich liegenden IOD kann ein Glaukom vorliegen. Ein Fortschreiten des Glaukoms kann verhindert werden, wenn der IOD um ca. 30–50 % gesenkt wird. Im konkreten Fall sollten IOD-Werte von 10–14 mmHg angestrebt werden. Zunächst beginnen Sie eine Therapie mit einem PGA wie **Latanoprost** und kontrollieren den IOD regelmäßig. Latanoprost wird einmal täglich (abends) lokal in das Auge appliziert und wirkt bei den meisten Patienten gut. Latanoprost besitzt keine systemischen UAW. Es ist wichtig den Patienten darüber aufzuklären, dass nur eine konsequente Therapie einen weiteren Verlust der Sehfähigkeit vermeiden kann. Ebenso bedeutsam ist es zur Erhaltung der Compliance die möglichen lokalen UAW von Latanoprost am Auge zu besprechen.

2. Falls sich der IOD nicht ausreichend senken lässt, kann man eine Kombinationstherapie aus PGA + β_x AR-Antagonist (**Timolol**) durchführen. Es gibt fixe Arzneistoffkombinationen, die die Anwendung erleichtern und somit die für den Therapieerfolg entscheidende Compliance. Durch zusätzliche Gabe eines β_x AR-Antagonisten lässt sich der IOD um weitere 20 % senken. Sollte diese Therapie noch immer nicht ausreichen, können zusätzlich CAH-Inhibitoren wie **Brinzolamid** sowie α_2 AR-Agonisten wie **Brimonidin** integriert werden.

■ ■ Fallbeispiel zu Kapitel 32

1. Die Kombination von Fieber und Neutropenie ist Hinweis darauf, dass der Patient einen bakteriellen Infekt hat. Sie versuchen die Infekteursache auszumachen. Sie entnehmen Blut zum Anlegen von Blutkulturen, um den Erreger zu identifizieren und fertigen ein Antibiotogramm an.

2. Um die Neutropenie zu beheben, sollte G-CSF gegeben werden. G-CSF fördert die Reifung neutrophiler Granulozyten im Knochenmark, die Freisetzung neutrophiler Granulozyten und verbessert die Funktion zirkulierender neutrophiler Granulozyten. Dadurch sollte sich die Neutropenie beseitigen lassen und die Infektabwehr verbessern. Wenn der Zustand des Patienten schlecht ist, sollte schon vor dem Vorliegen eines Antibiotogramms eine antibakterielle Therapie begonnen werden, die auf den vermuteten Erreger abzielt. Ist die akute Situation überwunden, so muss die Zytostatikatherapie noch einmal durchdacht werden. Infrage kommt eine Modifikation der Zytostatikagabe, weitere Gabe von G-CSF oder aber das Umsteigen auf zielgerichtete Arzneistoffe, die kein Risiko für Neutropenien beinhalten. Kandidaten sind VEGF-Inhibitoren.

■ ■ Fallbeispiel zu Kapitel 33

1. Die Anamnese ist typisch für das Vorliegen einer Borreliose. In Kärnten sind mit *Borrelia burgdorferi* infizierte Zecken häufig. Zecken übertragen das Bakterium durch Biss auf den Menschen. Häufig (wie in diesem Fall) hat der Patient den Zeckenbiss gar nicht bemerkt. Dann geben lediglich Angaben zu Aktivitäten in der Natur Hinweise auf einen Zeckenbiss. Der Patient hat eindeutig ein Erythema migrans, das für Borreliose pathognomonisch ist. Basierend auf diesem Befund muss sofort mit einer antibakteriellen Chemotherapie begonnen werden. Zusätzlich können Sie Labordiagnostik durchführen, die aber nicht immer eindeutig ist. Arzneistoff der Wahl ist **Doxycyclin**, das über einen Zeitraum von zwei bis drei Wochen oral verabreicht wird. Die wichtigsten Kontraindikationen (Schwangerschaft, Stillzeit, Alter < 8 Jahre) treffen auf den Patienten nicht zu. Sie befragen den Patienten, ob eine Tetrazyklinallergie bekannt ist. Als Folge der Tetrazyklintherapie

kann es zu einer Störung der GI-Flora mit Diarrhoe kommen. Außerdem müssen Sie den Patienten darüber aufklären, dass er während der Therapie direkte Sonneneinstrahlung zu meiden hat (zusätzlich Sonnenhut, lange Hemden, lange Hosenbeine), da es zu fototoxischen Reaktionen kommen kann. Als Alternative zu Doxycyclin können **Amoxicillin** oder **Cefuroximaxetil** verschrieben werden, wenn eine Tetrazyklinallergie vorliegt oder eine Sonnenexposition (z. B. wegen Berufstätigkeit) nicht vermieden werden kann.

2. Wird eine Borreliose nicht im Frühstadium erkannt und behandelt, kann es zu Neuroborreliose kommen, später auch zu Gelenkbefall und Karditis. In diesen Fällen ist stationäre Aufnahme und eine 3–4-wöchige Therapie mit einem i.v. verabreichten Cephalosporin der 3. Generation (z. B. **Ceftriaxon**) erforderlich.

■ ■ Fallbeispiel zu Kapitel 34

1. Es handelt sich mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit um einen Herpes zoster im Bereich der Interkostalnerven. Die Beschwerden, der klinische Befund und die Anamnese (Aktivierung des Zosters durch Stress) sind so typisch, dass eine weitergehende Diagnostik nicht erforderlich ist. Sie beginnen sofort eine Therapie mit **Aciclovir** (5 x 800 mg/Tag über 7 Tage). Sie klären die Patientin darüber auf, dass eine konsequente Therapie entscheidend dafür ist, die Infektion rasch zum Abheilen zu bringen, die akuten Beschwerden zu lindern und die Entstehung einer postherpetischen Neuralgie zu verhindern. Zur Linderung der Schmerzen verschreiben Sie der Patientin außerdem **Ibuprofen** (z. B. 4 x 400–600 mg/Tag). Die Patientin soll Kontakt mit Schwangeren meiden und während der akuten Zostererkrankung nicht schwanger werden. Bei ansonsten gesunden Patienten ist Aciclovir in aller Regel gut verträglich. Sie klären die Patientin über mögliche UAW von Aciclovir und Ibuprofen auf. Am ehesten sind

GI-Symptome zu erwarten. Die Patientin soll während der akuten Erkrankung Stress vermeiden und sofort zu Ihnen kommen, falls die Symptome an der erkrankten Stelle schlimmer werden oder falls neue Symptome auftreten. Eine Zostergeneralisierung ist unbedingt zu vermeiden. Diese Komplikation ist aber eher unwahrscheinlich, da die Aciclovirdosierung ausreichend ist und offensichtlich keine Immunsuppression vorliegt. Die Patientin soll ausreichend trinken, um einer Aciclovirkristallisation in der Niere entgegenzuwirken.

2. Ein Zoster generalisatus ist lebensbedrohlich und kann nicht ambulant behandelt werden. Die Patientin wird sofort in eine neurologische oder internistische Klinik überwiesen (je nachdem, welche Symptome vorliegen) und hochdosiert i.v. mit Aciclovir behandelt. Eine Überwachung der Nierenfunktion ist angezeigt, da Aciclovir renal eliminiert wird und in den ableitenden Harnwegen kristallisieren kann. Bei starken Schmerzen muss eine Schmerztherapie entsprechend dem WHO-Schema begonnen werden, die auch MOR-Agonisten und Koanalgetika integriert. Ferner muss geklärt werden, ob ein bisher nicht erkannter Immundefekt zu der Verschlimmerung geführt hat.

■ ■ Fallbeispiel zu Kapitel 35

1. Basierend auf der Anamnese und dem körperlichen Befund handelt es sich sehr wahrscheinlich um eine Vulvovaginalmykose durch *Candida albicans* als Folge einer Störung der Scheidenflora nach Antibiotikatherapie. Zur Diagnosesicherung führen sie einen Vaginalabstrich durch und untersuchen den Abstrich mikroskopisch, um den Erreger darzustellen. Außerdem bestimmen Sie mit einem Indikatorstreifen den pH-Wert des Vaginalsekretes, der 4,2 beträgt (Normbereich pH 4,0–4,4). Zusätzliche Gabe von Döderlein-Bakterien ist nicht erforderlich. Da die Mykose erstmalig aufgetreten ist,

ist weitergehende Diagnostik zunächst nicht erforderlich. Sie verordnen der Patientin eine Eintagestherapie mit **Clotrimazol** als Vaginalzäpfchen und Creme. Damit sollten die Symptome beseitigt werden. Sie können die Patientin dahingehend beruhigen, dass Lokalthherapie mit Clotrimazol auch in der Schwangerschaft ungefährlich ist. Außerdem nutzen Sie die Gelegenheit des Praxisbesuches, die Patientin auf intimhygienische Maßnahmen (z. B. Verzicht auf Intimsprays, Vermeidung des direkten Kontaktes der Vagina mit Waschlotionen, Tragen atmungsaktiver Unterwäsche; Vermeidung feuchter Kammern) hinzuweisen, die erneuten Candidamykosen entgegenwirken.

Service teil

Arzneistoffliste – 474

Sachverzeichnis – 488

Arzneistoffliste

Arzneistoff-Gruppe	Arzneistoff	Kapitel
Arzneistoffe mit Angriff im adrenergen System		5
α_x AR- und β_x AR-Agonisten	EPI (Epinephrin), NE (Norepinephrin)	1, 3, 5, 26
α_1 AR-Agonisten	Xylometazolin	1, 5
α_1 AR-Antagonisten	Doxazosin, Tamsulosin	5
α_2 AR-Agonisten	Moxonidin, Clonidin, α -Methyldopa, Brimonidin	5, 10, 15, 31
α_2 AR-Antagonisten	Mirtazapin	5, 28
β_1 AR-Antagonisten	Metoprolol, Bisoprolol, Atenolol	1, 5, 15–17
β_2 AR-Agonisten	Salbutamol (Albuterol in den USA), Fenoterol	1, 5, 7, 14
β_x AR-Antagonisten	Propranolol, Timolol	1, 5, 31
β_3 AR-Agonisten	Mirabegron	5, 12, 31
Arzneistoffe mit Angriff im cholinergen System		5
M_x R-Agonisten	Pilokarpin	5, 31
AChE-Inhibitoren	Neostigmin und Pyridostigmin (peripher wirksam), Edrophonium (Diagnostikum für Myasthenia gravis), Donepezil und Physostigmin (ZNS-gängig)	2, 3, 5, 13, 30
M_x R-Antagonisten	Atropin, Scopolamin, Biperiden, Tiotropium, Ipratropium, Butylscopolamin, Tropicamid (sehr unterschiedliche Anwendungsgebiete)	2, 4, 5, 8, 10, 13, 14, 23, 29, 31
Antidot für Intoxikation mit M_x R-Antagonisten	Physostigmin	4, 5
nAChR-Agonisten (depolarisierende Muskelrelaxanzien)	Suxamethonium (Succinylcholin)	5, 27
nAChR-Antagonisten (hyperpolarisierende Muskelrelaxanzien)	Alcuronium, Vecuronium	5
ACh-Freisetzungsinhibitoren	Botulinum-Neurotoxin	5
Arzneistoffe mit Angriff im serotonergen System		6
5-HT _{1B/D} R-Agonisten (Tryptane)	Sumatriptan, Naratriptan	6
5-HT _{2A} R-Antagonisten (Wirkkomponente atypischer Antipsychotika)	Clozapin, Risperidon	6, 29
5-HT ₃ R-Antagonisten (Setrone)	Ondansetron, Granisetron	6, 32
5-HT _{2A} R-Agonisten (Halluzinogene)	LSD, Psilocybin	6, 29
5-HT ₄ R-Agonisten	Prucaloprid	6, 13

Arzneistoff-Gruppe	Arzneistoff	Kapitel
Arzneistoffe mit Angriff im histaminergen System		7
H ₁ R-Antagonisten der 1. Generation	Diphenhydramin, Clemastin, Dimetinden	3, 7, 14
H ₁ R-Antagonisten der 2. Generation	Fexofenadin, Loratadin, Cetirizin	3, 7, 14
H ₂ R-Antagonisten	Ranitidin, Famotidin	7, 13
H ₃ R-Antagonisten	Pitolisant	7
H _x R-Agonisten	HA	7, 32
Antiallergika		7
Mastzellstabilisatoren	Cromoglicinsäure, Ketotifen	7, 14
H ₁ R-Antagonisten der 2. Generation	Fexofenadin, Loratadin, Cetirizin	3, 7, 14
IL-5-Inhibitoren	Mepolizumab (Antikörper)	14
IgE-Inhibitoren	Omalizumab (Antikörper)	14
BK ₂ R-Antagonisten	Icatibant	3, 7, 15
Notfallarzneistoff für anaphylaktischen Schock	EPI i.v. durch Arzt oder i.m. als Pen durch Patienten	3, 5, 7, 14
Arzneistoffe mit Angriff im dopaminergen System		8
<i>Antiparkinsonmittel</i>		
DA-Substitution	Levodopa	2, 8
Dopadecarboxylaseinhibitoren	Carbidopa, Benserazid	2, 8
D _x R-Agonisten	Bromocriptin (Ergolin), Pramipexol und Ropinirol (Non-Ergoline)	8
MAO-B-Inhibitoren	Rasagilin	8
COMT-Inhibitoren	Entacapon	8
M _x R-Antagonisten	Biperiden	4, 8, 29
<i>Arzneistoffe zur Behandlung von ADHS (indirekte Dopamimetika)</i>	Methylphenidat	8
<i>Prokinetika und Antiemetika</i>	MCP, Domperidon, typische Antipsychotika	8, 13, 29
<i>Typische Antipsychotika</i>	Haloperidol, Fluphenazin, Melperon, Chlorprotixen, Levomepromazin, Promethazin, Pipamperon	8, 29
<i>Arzneistoffe zur Verbesserung der Nierendurchblutung</i>	DA (D _x R-Agonist; in höherer Konzentration auch α _x AR- und β _x AR-Agonist)	8, 12
Arzneistoffe mit Angriff an der glatten Muskulatur		9, 15, 16
NO-Donatoren	GTN, NNP	9, 13, 15, 16
Antidote für Zyanidintoxikation unter NNP-Therapie	Natriumthiosulfat (Rhodanidbildung), Dimethylaminophenol (Methämoglobinbildung)	4, 9
sGC-Aktivatoren	Cinaciguat	9

Arzneistoff-Gruppe	Arzneistoff	Kapitel
sGC-Stimulatoren	Riociguat	9
PDE5-Inhibitoren	Sildenafil, Tadalafil	9, 13
Glattmuskuläre L-Typ-Calciumkanalblocker (Dihydropyridine)	Nifedipin (kurzwirksam), Amlodipin (langwirksam)	2, 15
Kaliumkanalöffner	Minoxidil	15
Thiaziddiuretika	Hydrochlorothiazid, Chlortalidon	15, 16
Schleifendiuretika	Furosemid, Torasemid	15, 16
α_1 AR-Agonisten	Xylometazolin, EPI sowie NE (auch β_x AR und α_2 AR)	1, 4, 5, 7, 26
α_1 AR-Antagonisten	Doxazosin, Tamsulosin	5, 15, 16
AT ₁ R-Antagonisten	Candesartan, Valsartan	15, 16
ET _A R-Antagonisten (Sentane)	Bosentan	15
NEP-Inhibitoren	Sacubitril	16
Analgetika		10
<i>MOR-Agonisten (Opioidanalgetika)</i>		
Schwache MOR-Partialagonisten (nicht BtMVV)	Tramadol	10
Mittelstarke MOR-Partialagonisten (BtMVV)	Buprenorphin	10
Volle MOR-Agonisten (BtMVV)	Morphin, Fentanyl, Remifentanyl, Hydromorphon	1–4, 10, 12, 13
MOR-Antagonisten für Intoxikation mit MOR-Agonisten und Verhinderung des Rückfalls in Heroinsucht	Naloxon, Naltrexon	4, 10
<i>Analgetika mit unterschiedlichen Wirkmechanismen (Nicht-Opioidanalgetika)</i>		
COX-Inhibitoren	Ibuprofen, Diclofenac	3, 7, 10, 11, 18
Analgetika mit nicht genau definiertem Wirkmechanismus	Paracetamol (Acetaminophen in den USA), Metamizol (Novaminsulfon)	10, 23
Antidot für Paracetamolintoxikation	Acetylcystein	4, 10
N-Typ-Calciumkanalblocker	Ziconotid (ω -Conotoxin)	1, 10
Partielle CB ₁ R-Agonisten	THC	10
Arzneistoffe zur Behandlung von Entzündungen und Autoimmunerkrankungen sowie zur Verhinderung der Transplantatabstoßung		11
COX-Inhibitoren	Ibuprofen, Diclofenac	10–12
COX-2-Inhibitoren (Coxibe)	Celecoxib	10–12, 18
Systemische Glucocorticoide	Prednisolon, Dexamethason	3, 6, 11, 13, 14, 32

Arzneistoff-Gruppe	Arzneistoff	Kapitel
Topische Glucocorticoide	Budesonid, Fluticason	2, 13, 14
AICAR-Transformylase-Inhibitoren	MTX (low dose)	11, 13
Inosinmonophosphatdehydrogenase-Inhibitoren	Mycophenolat	11
Purinantagonisten	6-MP (low dose); Azathioprin (6-MP-Prodrug)	11, 32
Alkylanzien	Cyclophosphamid (low dose)	11, 32
Dihydroorotatdehydrogenase-Inhibitoren	Leflunomid (Teriflunomid-Prodrug)	11
S1P ₁ R-Agonisten	Fingolimod	11
Calcineurin-Inhibitoren	Ciclosporin, Tacrolimus	11–13
mTOR-Inhibitoren	Sirolimus (Rapamycin)	11–13
Antioxidativ wirkende Arzneistoffe für multiple Sklerose	Dimethylfumarat	11
Pleiotrop wirkende Arzneistoffe für multiple Sklerose	Glatirameracetat	11
TNF-Inhibitoren	Infliximab und Adalimumab (Antikörper), Etanercept (lösliches TNFR-Fragment)	11, 13
IL-1R-Antagonisten	Anakinra	11
Inhibitoren der Interaktion von CD80/86 mit CD28	Abatacept (Fusionsprotein)	11
CD20-Inhibitoren	Rituximab (Antikörper)	11
CD52-Inhibitoren	Alemtuzumab (Antikörper)	11
IL-2(CD25)-Inhibitoren	Basiliximab, Daclizumab (Antikörper)	11
CD3-Inhibitoren	Muromonab (Antikörper)	11
IL-12- und IL-23-Inhibitoren	Ustekinumab (Antikörper)	11
Integrin- α -4-Inhibitoren	Natalizumab (Antikörper)	11
Interferone	IFN- β	11
Arzneistoffe zur Behandlung des chronischen Nierenversagens		12
Thiaziddiuretika	Hydrochlorothiazid, Chlortalidon	12, 13, 15, 16
Schleifendiuretika	Furosemid, Torasemid	12, 13, 15, 16
Kaliumsparende Diuretika	Triamteren	12, 15, 16
Calcimimetika (allosterische CaSR-Modulatoren)	Cinacalcet	1, 12
Phosphatbinder	Lanthancarboxonat	12
Aktives Vitamin D ₃ (1,25-(OH) ₂ -Vitamin D ₃)	Calcitriol	12, 20
V ₂ R-Antagonisten (Arzneistoffe für ADPKD)	Tolvaptan	12
Arzneistoffe für renale Anämie	Epoetin, Darbepoetin	12, 15, 18

Arzneistoff-Gruppe	Arzneistoff	Kapitel
Arzneistoffe zur Behandlung von Erkrankungen des GI-Traktes		13
PPI	Pantoprazol	2, 7, 10, 13, 18, 20, 33–35
H ₂ R-Antagonisten	Ranitidin, Famotidin	7, 13
Laxanzien	Bisacodyl (antiresorptives und sekretagoges Laxans), Macrogol (Osmolaxans, Polyethylenglycol)	10, 13
Prokinetika	MCP und Domperidon (D ₂ R-Antagonisten)	2, 7, 8, 3, 17
Antidiarrhoika	Loperamid (peripher wirkender MOR-Agonist)	13
Peripher wirkende MOR-Antagonisten	Methylnaltrexon (bei langfristiger Schmerztherapie mit MOR-Agonisten)	2, 10, 13
Spasmolytika (M _x R-Antagonisten)	Butylscopolamin	5, 10, 13, 23
Antibiotika gegen <i>Helicobacter pylori</i>	Clarithromycin, Amoxicillin, Metronidazol	13, 33
Adsorbenzien zur primären Giftelimination	Aktivkohle	4, 13
Orale Rehydrationslösungen	Glucose, Na ⁺ , K ⁺ , Cl ⁻ , Citrat (bei Diarrhoe)	1, 13
Arzneistoffe für entzündliche Darmerkrankungen	5-ASA (Mesalazin, bei Colitis ulcerosa), Sulfasalazin (bei M. Crohn)	11, 13
<i>Antiemetika</i>		6, 13, 32
M _x R-Antagonisten	Scopolamin	5, 6
5-HT ₃ R-Antagonisten	Ondansetron	6, 32
H ₁ R-Antagonisten	Clemastin, Diphenhydramin	6, 7
D ₂ R-Antagonisten	MCP, Domperidon	6, 8
NK ₁ R-Antagonisten	Aprepitant	8, 32
Arzneistoffe zur Behandlung von Atemwegserkrankungen		14
SABA	Salbutamol, Fenoterol	1, 2, 5, 14
LABA	Salmeterol, Formoterol	1, 2, 5, 14
SAMA	Ipratropium	5, 14
LAMA	Tiotropium	5, 14
PDE4-Inhibitoren	Roflumilast	14
PDE-Inhibitoren/Adenosinrezeptor-antagonisten	Theophyllin	2, 4, 13, 14
LTRA (Lukaste)	Montelukast	7, 13
ICS	Budesonid, Fluticason	11, 14
CFTR-Potentiatores	Ivacaftor	14
CFTR-Korrektoren	Lumacaftor	14

Arzneistoff-Gruppe	Arzneistoff	Kapitel
Arzneistoffe mit Angriff im RAAS		15, 16
ACEI (Prilate)	Ramipril, Enalapril	12, 15, 16
AT ₁ R-Antagonisten (Sartane)	Candesartan, Valsartan	12, 15, 16
MCRA	Eplerenon, Spironolacton	12, 15, 16
Antihypertensiva		15
<i>Arzneistoffe der Klasse A</i>		
ACEI	Ramipril, Enalapril	3, 12, 15, 16
AT ₁ R-Antagonisten	Candesartan, Valsartan	3, 12, 15, 16
<i>Arzneistoffe der Klasse B</i>		
β ₁ AR-Antagonisten	Metoprolol, Bisoprolol, Atenolol	1, 5, 15–17
<i>Arzneistoffe der Klasse C</i>		
Langwirksame glattmuskuläre L-Typ-Calciumkanalblocker	Amlodipin, Nitrendipin	2, 15
Kurzwirksame glattmuskuläre L-Typ-Calciumkanalblocker	Nifedipin (hypertensive Krise)	2, 15
<i>Arzneistoffe der Klasse D</i>		
Thiaziddiuretika	Hydrochlorothiazid, Chlortalidon	12, 15, 16
Schleifendiuretika	Furosemid, Torasemid	12, 15, 16
Kaliumsparende Diuretika	Triamteren	12, 15, 16
Reserveantihypertensiva	α ₁ AR-Antagonisten (Doxazosin), α ₂ AR-Agonisten (Moxonidin), Kaliumkanal-öffner (Minoxidil), MCRA (Eplerenon)	5, 15
Arzneistoffe zur Behandlung der hypertensiven Krise	NO-Donatoren (GTN, NNP), kurzwirksame L-Typ-Calciumkanalblocker (Nifedipin), α ₂ AR-Agonisten (Clonidin), Schleifendiuretika (Furosemid)	4, 5, 9, 12, 15
Arzneistoffe zur Behandlung der Herzinsuffizienz		16
Klasse A	ACEI (Enalapril), AT ₁ R-Antagonisten (Candesartan)	3, 15, 16
Klasse B	β ₁ AR-Antagonisten (Metoprolol)	1, 5, 15–17
Klasse D	Thiaziddiuretika (Hydrochlorothiazid), Schleifendiuretika (Furosemid)	12, 15, 16
Klasse MCRA	Eplerenon	12, 15, 16
Klasse I	HCN4-Kanalblocker (Ivabradin)	16, 17
Klasse NI	NEP-Inhibitoren (Sacubitril)	15, 16
<i>Positiv inotrop wirkende Arzneistoffe</i>		
PDE3-Inhibitoren	Enoximon	16
β ₁ AR-Agonisten	Dobutamin (auch α ₁ AR- und β ₂ AR-Agonist)	16

Arzneistoff-Gruppe	Arzneistoff	Kapitel
Antiarrhythmika		17
Klasse-Ic-Antiarrhythmika	Ajmalin	17
Klasse-II-Antiarrhythmika	Metoprolol	5, 15–17
Klasse-IV-Antiarrhythmika	Verapamil, Diltiazem	15, 17
Klasse-I-IV-Antiarrhythmika	Amiodaron, Dronedaron	2, 17, 21
HCN4-Kanalblocker	Ivabradin	16, 17
M _x R-Antagonisten	Atropin	4, 5, 17
Divalente Kationen	Magnesium	17
Arzneistoffe zur Behandlung von Blutgerinnungsstörungen		18
UFH	Heparin	18
Antidot zur Behandlung von Blutungen unter UFH	Protamin	4, 18
NMH	Enoxaparin	18
Heparinoide	Danaparoid	18
VKA	Phenprocoumon	2, 13, 18
Antidot zur Behandlung von VKA-Überdosierung	Vitamin K ₁ (Phytomenadion), langsamer Wirkungseintritt!	4, 18
Antidot zur Behandlung lebensbedrohlicher Blutungen unter VKA	Konzentrate der Gerinnungsfaktoren II, IX und X; sofortiger Wirkungseintritt!	4, 18
Fibrinolytika (Gewebeplasminogen-aktivatoren)	Alteplase	18
NOAK		
Thrombin-Inhibitoren	Dabigatran	18
Antidot zur Behandlung von Blutungen unter Thrombininhibitoren	Idarucizumab (Antikörper)	4, 18
Faktor-Xa-Inhibitoren (Xabane)	Rivaroxaban	18
Antidot für Blutungen unter Xabanen	Andexanet (Rezeptorattrappe)	4, 18
Antidot zur Behandlung lebensbedrohlicher Blutungen unter NOAK	Konzentrate der Gerinnungsfaktoren II, IX und X; sofortiger Wirkungseintritt!	4, 18
TAI		
Irreversible COX-1-Inhibitoren	Acetylsalicylsäure (ASS) (low dose, ca. 100 mg/Tag)	13, 18
Irreversible P2Y ₁₂ R-Antagonisten	Clopidogrel	13, 18
Glykoprotein-IIb/IIIa-Inhibitoren	Abciximab (Antikörper)	16, 18
PAR1-Antagonisten	Vorapaxar	18

Arzneistoff-Gruppe	Arzneistoff	Kapitel
Antidiabetika		19
<i>Insuline</i>		
Kurzwirkende Insuline	Humaninsulin, Insulin-lispro	19
Intermediär/langwirkende Insuline	Insulin-glargin, NPH-Insulin (neutrales-Protamin-Hagedorn)	19
<i>Arzneistoffe zur Therapie des Typ-2-Diabetes</i>		
DPP4-Inhibitoren (Gliptine, Inkretin-verstärker)	Sitagliptin	19
GLP-1R-Agonisten (Inkretinmimetika)	Liraglutid, Exenatid	19
Kaliumkanalblocker (Sulfonylharnstoffe)	Glibenclamid	2, 19
Biguanide (Insulinsensitizer)	Metformin	12, 19
α -Glucosidase-Inhibitoren	Acarbose	13, 19
PPAR- γ -Agonisten (Glitazone)	Pioglitazon	1, 19
SGLT-2-Inhibitoren (Gliflozine)	Empagliflozin	19, 33
<i>Arzneistoffe zur Therapie der Hypoglykämie</i>		
Glucose	Glucose p.o. oder i.v. (bei Bewusstlosigkeit)	19
Notfallarzneistoff für lebensbedrohliche Hypoglykämie	Glucagon i.m. (Injektion durch eingewiesenen Angehörigen oder Arzt)	19
Antiosteoporotika		20
Vitamin D	Colecalciferol	12, 20
Bisphosphonate	Alendronat, Risedronat	20
SERM	Raloxifen	20, 24
Calciumsalze	Calciumcarbonat	12, 20
Parathormon-Analoga	Teriparatid	12
RANKL-Inhibitoren	Denosumab (Antikörper)	20, 32
Arzneistoffe zur Behandlung von Schilddrüsenerkrankungen		21
Schilddrüsenhormone	T4 (langwirksam, T3-Prodrug), T3 (aktiv, kurzwirksam)	21
TPO-Inhibitoren (Thionamide)	Thiamazol, Carbimazol (Thiamazol-Prodrug)	21
Radiopharmaka	^{131}I odid (β -Strahler)	21
Iodid-Substitution bei Iodmangel	Kaliumiodid (niedrig dosiert, 100-200 $\mu\text{g}/\text{Tag}$)	21
Arzneistoffe zur Behandlung von Lipidstoffwechselstörungen		22
Anionenaustauscher	Colestyramin	4, 22
HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren (Statine)	Simvastatin, Atorvastatin, Pravastatin	2, 12, 22
PPAR- α -Agonisten (Fibrate)	Fenofibrat	12, 22
Cholesterinresorptionsinhibitoren	Ezetimib	22
PCSK9-Inhibitoren	Evolocumab (Antikörper)	22

Arzneistoff-Gruppe	Arzneistoff	Kapitel
Arzneistoffe zur Behandlung der Gicht		23
Urikostatika (XO-Inhibitoren)	Allopurinol, Febuxostat	23
Urikosurika	Benzbromaron (nichtselektiv), Lesinurad (selektiv für URAT-1)	12, 23
Mikrotubuli-Inhibitoren	Colchicin (low dose)	23, 32
IL-1-Inhibitoren	Canakinumab (Antikörper)	23
Sexualhormone		24
<i>Androgene, Antiandrogene</i>		
Androgene	Testosteron	24
5 α -Reduktase-Inhibitoren (Antiandrogene)	Finasterid	24
Androgenrezeptorantagonisten (Antiandrogene)	Cyproteron, Flutamid	24, 32
<i>Estrogene, Antiestrogene</i>		
Estrogene	Ethinylestradiol, Estradiol, konjugierte Estrogene	13, 15, 24
SERM	Raloxifen, Tamoxifen	20, 24, 32
ER-Antagonisten (Antiestrogene)	Clomifen	24
Aromataseinhibitoren (Antiestrogene)	Anastrozol	24, 32
<i>Gestagene, Antigestagene</i>		
Gestagene	Levonorgestrel, Desogestrel	24
Gestagenrezeptorantagonisten (Antigestagene)	Mifepriston (in Kombination mit Misoprostol (PGE-Derivat)) zum Schwangerschaftsabbruch	24
Antiepileptika und Benzodiazepine		25
Natriumkanalblocker	Carbamazepin, Phenytoin, Valproinsäure	2, 6, 10, 25, 28
Barbiturate (allosterische GABA _A R-Modulatoren)	Phenobarbital, Thiopental	25, 27
Benzodiazepine (allosterische GABA _A R-Modulatoren)	Langwirksam: Diazepam, Clonazepam; mittellangwirksam: Oxazepam; kurzwirksam: Midazolam, Triazolam	1, 10, 13, 25, 27
Z-Substanzen (Non-Benzodiazepine, allosterische GABA _A R-Modulatoren)	Zolpidem	25
Antidot bei Intoxikation mit Benzodiazepinen und Z-Substanzen	Flumazenil	4, 25, 27
T-Typ-Calciumkanalblocker	Ethosuximid	25
P/Q-Typ-Calciumkanalblocker	Gabapentin, Pregabalin	25
Inhibitoren glutamaterger Neurotransmission (pleiotrope Mechanismen)	Topiramat, Lamotrigin, Levetiracetam	10, 25, 28
Notfallarzneistoff für Status epilepticus	Diazepam (i.v., i.m., rektal)	25

Arzneistoff-Gruppe	Arzneistoff	Kapitel
Arzneistoffe, die in der Anästhesie eingesetzt werden		26, 27 (5, 10, 29)
Inhalationsnarkotika	N ₂ O (Stickoxydul), Sevofluran und Desfluran (Haloether)	27
Injektionsnarkotika	Thiopental, Midazolam, Ketamin, Propofol	27
MOR-Agonisten	Remifentanil (TIVA), Fentanyl	10
Hochpotente typische Antipsychotika	Droperidol (Neuroleptanalgesie)	29
Lokalanästhetika (Amidtyp)	Lidocain und Articain (kurzwirksam), Bupivacain (langwirksam)	26
Vasokonstriktorzusatz für die Lokalanästhesie	EPI (1 : 100.000 – 1 : 200.000)	5, 26
Hyperpolarisierende Muskelrelaxanzien (nAChR-Antagonisten)	Alcuronium, Vecuronium	3, 5
Depolarisierende Muskelrelaxanzien (nAChR-Agonisten)	Suxamethonium (Succinylcholin)	3, 5, 7
Arzneistoffe für Sinusbradykardie und AV-Block	Atropin (M _x R-Antagonist)	5, 17
Antidot zur Behandlung der malignen Hyperthermie	Dantrolen	4, 27
Antidot für Atemlähmung unter nAChR-Antagonisten	Neostigmin	5
Antidepressiva und Stimmungsstabilisatoren		28
<i>Trizyklische Antidepressiva (TZAD)</i>		
NSMRI	Amitriptylin, Imipramin	4–6, 13, 28
Non-NSMRI	Trimipramin, Opipramol	4–6, 13, 28
SSRI	Citalopram, Sertralin	6, 28
SSNRI	Venlafaxin	5, 6, 28
α_2 AR-Antagonisten	Mirtazapin	5, 28
MAOI	Moclobemid, Tranylcypromin	5, 6, 28
<i>Stimmungsstabilisatoren (mood stabilizer)</i>		
Monovalente Kationen	Lithium	12, 21, 28
Antiepileptika	Lamotrigin, Carbamazepin	25, 28
Antipsychotika		29
<i>Typische Antipsychotika</i>		
Niederpotente typische Antipsychotika	Levomepromazin, Promethazin, Pipamperon, Chlorprothixen	4, 8, 10, 13, 29
Mittelpotente typische Antipsychotika	Melperon	4, 8, 10, 13, 29
Hochpotente typische Antipsychotika	Haloperidol, Fluphenazin, Benperidol, Flupentixol	4, 8, 10, 13, 29, 30
Antidot für EPMS durch typische Antipsychotika	Biperiden	5, 29
<i>Atypische Antipsychotika</i>	Clozapin, Risperidon, Olanzapin, Quetiapin	6, 7, 19, 22, 29

Arzneistoff-Gruppe	Arzneistoff	Kapitel
Antidementiva		30
AChE-Inhibitoren	Donepezil, Galantamin (AD)	2, 4, 30
Allosterische nAChR-Modulatoren	Galantamin (AD)	1, 30
NMDAR-Antagonisten	Memantin (AD)	30
Ophthalmika		31
<i>Glaukom</i>		
CAH-Inhibitoren	Brinzolamid	31
PGA	Latanoprost	31
β_x AR-Antagonisten	Timolol (Wirkung auf β_2 AR relevant)	5, 31
α_2 AR-Agonisten	Brimonidin	5, 31
M $_x$ R-Agonisten	Pilocarpin (Engwinkelglaukom)	5, 31
Osmotische Diuretika	Mannitol (akuter Glaukomanfall)	31
<i>AMD</i>		
VEGF-Inhibitoren	Afliberzept (lösliches VEGFR-Fragment), Ranibizumab (Antikörperfragment), Bevacizumab (Antikörper, off-label)	31, 32
<i>Mydriatika</i>	<i>Tropicamid (kurzwirksam), Atropin (langwirksam)</i>	5
Arzneistoffe zur Behandlung von malignen Tumorerkrankungen		32
<i>Klassische Zytostatika</i>		
Alkylanzien	Cyclophosphamid, Carmustin	2, 32
Antidot für hämorrhagische Zystitis unter Cyclophosphamid	2-Mercaptoethansulfonat (MESNA)	4, 32
Platin-freisetzende Arzneistoffe	Cisplatin, Carboplatin	12, 32
DNA-Interkalatoren	Doxorubicin (Adriamycin), Bleomycin	32
TOPO-Inhibitoren	Irinotecan (TOPO-I), Etoposid (TOPO-II)	32
Folsäureantagonisten	MTX	11, 12, 32, 33
Antidot für toxische Wirkungen von MTX auf Körperzellen	Folinsäure	4, 32
Purinantagonisten	6-MP	11, 23, 32
Pyrimidinantagonisten	5-FU	32
Mitoseinhibitoren	Vinblastin	23, 32
<i>Wachstumsfaktoren zur UAW-Therapie klassischer Zytostatika</i>		
G-CSF	Filgrastim (auch bei Thiamazol, Metamizol und Clozapin)	3, 4, 10, 21, 29, 32
Keratinozyten-stimulierender Faktor	Palifermin	32

Arzneistoff-Gruppe	Arzneistoff	Kapitel
<i>Targeted therapeutics (zielgerichtete antineoplastische Arzneistoffe)</i>		
SERM	Tamoxifen	24, 32
Aromatase-Inhibitoren (Antiestrogen)	Anastrozol	24, 32
Zytokine	IL-2	7, 32
EGF-Inhibitoren	Trastuzumab (Antikörper)	32
VEGF-Inhibitoren	Bevacizumab, Ramucirumab (Antikörper)	15, 18, 31, 32
CD20-Inhibitoren	Rituximab (Antikörper)	32
PD1-Inhibitoren	Pembrolizumab (Antikörper)	32
Tyrosinkinase-Inhibitoren	Imatinib, Erlotinib, Sunitinib	32
Raf-V600E-Inhibitoren	Vemurafenib	32
Immunmodulatoren/Angiogenese-Inhibitoren	Lenalidomid	15, 18, 32
Differenzierungs- und Apoptose-Induktoren bei akuter myeloischer Leukämie	All-trans-Retinsäure (ATRA), Arsentrioxid (ATO)	32
PARP-Inhibitoren	Olaparib	32
Proteasom-Inhibitoren	Carfilzomib	32
HDC-Inhibitoren	Panobinostat	32
CDK-Inhibitoren	Palbociclib	32
Antibakterielle Chemotherapeutika (Antibiotika)		33
<i>Penicilline</i>		
Benzylpenicilline	Penicillin G (i.v.)	3, 33
Oralpenicilline	Penicillin V (p.o.)	33
Isoxazolylicilline	Flucloxacillin (p.o.)	33
Aminopenicilline	Amoxicillin (p.o.)	13, 33
Acylaminopenicilline	Piperacillin (i.v.)	33
Penicillin + Laktamaseinhibitor	Amoxicillin + Clavulansäure (p.o.), Piperacillin + Tazobactam (i.v.)	33
<i>Cephalosporine</i>		
Basiscephalosporine (1. Generation)	Cefaclor (p.o.), Cefazolin (i.v.)	33
Intermediärcephalosporine (2. Generation)	Cefuroximaxetil (p.o.), Cefuroxim (i.v.)	33
Breitspektrumcephalosporine (3. Generation)	Ceftriaxon (i.v.)	33
<i>Pseudomonas</i> -Cephalosporine (3. Generation)	Ceftazidim (i.v.)	33

Arzneistoff-Gruppe	Arzneistoff	Kapitel
<i>Weitere Antibiotikagruppen</i>		
Carbapeneme	Meropenem (i.v.)	33
Dihydrofolatreduktase-Inhibitoren	TMP (p.o.)	33
Chinolone	Ciprofloxazin, Moxifloxacin, Levofloxacin (p.o.)	13, 33
Epoxidantibiotika	Fosfomycin (p.o.)	
Makrolidantibiotika	Erythromycin, Clarithromycin, Azithromycin (p.o.)	2, 15, 33
Lincosamide	Clindamycin (p.o. und i.v.)	33
Tetrazykline	Doxycyclin (p.o.)	2, 33
Aminoglykoside	Gentamicin, Tobramycin (i.v.)	12, 33
Glykopeptidantibiotika	Vancomycin (i.v.)	12, 33
Nitroimidazole	Metronidazol (p.o.)	13, 33
Nitrofurane	Nitrofurantoin (p.o.)	33
MRSA-Antibiotika	Tigecyclin (p.o.), Daptomycin (i.v.)	33
<i>Antituberkulotika</i>		
Erstlinienarzneistoffe	INH, RMP, PZA, EMB	33
Reservearzneistoffe	Streptomycin (SM), Bedaqualin, Cycloserin, Prothionamid, p-Aminosäure (PAS)	33
Antivirale Chemotherapeutika (Virustatika)		34
<i>HSV, VZV, HCMV</i>		
DNA-Polymeraseinhibitoren	Aciclovir (HSV, VZV), Ganciclovir (HCMV)	12, 34
<i>HCV</i>		
RNA-Polymeraseinhibitoren	Ribavirin	34
NS5A-Inhibitoren	Ledipasvir	34
NS5B-Inhibitoren	Sofosbuvir (nucleotidisch) Dasabuvir (nicht-nucleosidisch)	34
Protease-Inhibitoren (PI)	Simeprevir	34
Interferone	Peginterferon α -2a	2, 34
<i>HIV</i>		
Entry-Inhibitoren (allosterische CCR5-Korezeptorantagonisten)	Maraviroc	1, 34
NRTI	Tenofovir, Abacavir	3, 34
NNRTI	Efavirenz, Nevirapin	34
Integrase-Inhibitoren (INI)	Raltegravir, Elvitegravir	34
Protease-Inhibitoren (PI)	Atazanavir, Darunavir, Ritonavir	2, 19, 22, 34
Fusionsinhibitoren (FI)	Enfuvirtid	34

Arzneistoff-Gruppe	Arzneistoff	Kapitel
Antimykotika		35
Polyenantimykotika	Nystatin, Amphotericin B	12, 35
Azolantimykotika	Fluconazol, Itraconazol, Clotrimazol	2, 17, 35
Echinocandine	Caspofungin	35
Sulfonamide + Dihydrofolatreduktase-Inhibitoren	Cotrimoxazol (TMP + Sulfamethoxazol) bei <i>Pneumocystis-jirovecii</i> -Infektion	33–35
Pyrimidinantagonisten	Flucytosin	35

Sachverzeichnis

A

Abacavir 45, 413
 Abatacept 128, 135, 141
 Abciximab 239
 Acarbose 245, 250
 Acetylcholinrezeptor 60
 Acetylcystein 51
 Aciclovir 148, 157, 158, 409, 410, 412, 413, 414, 471
 acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) 413
 Adalimumab 128, 177, 436, 461
 Addison-Syndrom 137
 ADHS-Therapie 429
 ADME-Parameter 21
 Adrenorezeptor 60
 Adriamycin 371, 379
 Aflibercept 362, 364
 Agonist 14
 – Konzentrations-Wirkungs-Kurve 15
 Ajmalin 222, 225
 Akinese 97
 Aktivkohle 139, 434
 Akute generalisierte exanthemische Pustulose (AGEP) 41
 Alcuronium 51, 62
 Aldosteron 212
 Alemtuzumab 128, 135, 136, 141, 142
 Alendronat 256, 258, 465
 Aliskiren 197
 Allergiepass 42
 Allopurinol 236, 282, 283, 439, 467
 Alopecia androgenica 288
 Alteplase 232, 236
 Aminosalicylsäure 166, 176
 Amiodaron 31, 33, 214, 217, 221, 222, 223, 225, 226, 265, 267, 438, 439
 – Plasma-HWZ 30
 Amitriptilin 75
 Amitriptylin 51, 330, 334, 450, 469
 Amlodipin 31, 198, 201
 Amoxicillin 170, 268, 389, 390, 392, 397, 399, 471
 Amphetamin 71, 214
 Amphotericin 443
 Amphotericin B 152, 158, 403, 420, 421, 422, 423
 Amyloid-Plaques 350, 354
 amyloid-precursor-protein (APP) 354

Anakinra 128, 142, 436, 461
 Analgetikum 113
 – Nicht-Opioide 117
 – Opioide 121
 Anämie 378
 Anastrozol 291, 373, 381
 Andexanet 50, 233, 236
 Angina pectoris 215
 Angiotensin-II 212
 Antagonist 14
 – Konzentrations-Wirkungs-Kurve 15
 Antiarrhythmikum 221
 Antibiotikum 386
 – Persister 387
 – Pharmakotherapie 388
 – Resistenz 389
 – Wirkung 387
 Antidepressivum 330
 – trizyklisches 333
 Antidot 428
 Antihypertensivum 195
 – Arzneistoffe 198
 – Klasse A 200
 – Klasse B 201
 – Klasse C 201
 – Klasse D 202
 Antipsychotikum 343
 – atypisches 344, 347
 – typisches 343, 345
 anti-targets 7
 Apremilast 135
 Aprepitant 81
 Arrhythmie 220
 Arteriosklerose
 – Pathogenese 270
 – Pharmakotherapie 270
 Articain 316
 Arzneimittel 5
 – Zulassung 6
 Arzneimittelallergie 40, 428
 Arzneimittellexanthen 41
 Arzneimittelvergiftung 48
 – 7W 48
 – Antidot 49, 53
 – Behandlung 49, 53
 – Giftelimination 52
 – Leitsymptome 49, 53
 Arzneyspezialität 5
 Arzneistoffe 4
 Arzneimitellallergie
 – Typ I 41
 – Typ II 41

– Typ III 41
 – Typ IV 41
 Aspergillus fumigatus 191, 420, 421, 422, 424
 ASS 119, 171, 217, 232, 234, 238, 268, 437, 450, 460, 464
 Astemizol 226
 Asthma 203
 – Pathophysiologie 180
 – Pharmakotherapie 181, 185
 – Schweregrade 184
 Atazanavir 409, 410
 Atemdepression 122
 Atenolol 148, 157, 461
 Atorvastatin 274
 Atropin 5, 27, 29, 49, 50, 62, 65, 66, 222, 360, 433, 438, 459
 Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätssyndrom (ADHS) 99
 Autoimmunerkrankung 126
 – Pathophysiologie 135
 – Pharmakotherapie 135
 Autoimmunopathie 126
 Azathioprin 128, 135, 139, 166, 176
 Azithromycin 390, 401

B

Basiliximab 129, 141
 Bedaquilin 392, 398
 Benigne Prostathyperplasie (BPH) 288
 Benperidol 345
 Benzbromaron 153, 282, 283, 380, 440, 467
 Benzodiazepin 310
 Bevacizumab 364, 373, 381
 biologicals 33, 141
 biosimilar 141
 Biperiden 49, 51, 62, 64, 98, 173, 360, 449, 460
 Bisacodyl 166, 174
 Bisphosphonat 117, 258, 455
 Bleomycin 379
 Blutgerinnung 230
 – Pharmakotherapie 231
 Blut-Hirn-Schranke (BHS) 26
 Borrelia burgdorferi 389, 393, 470
 Borreliose 389, 390
 Botulinum-Neurotoxin 62, 70, 117, 433
 Bradykinin 44, 197

Breite, therapeutische 16
 Brimonidin 361, 362, 470
 Brinzolamid 361, 362, 470
 Bromocriptin 93, 96, 98, 460
 Budesonid 166, 176, 182, 186, 462
 Bupivacain 315, 316, 317, 318
 Buprenorphin 110, 111, 113, 121, 123, 377, 458
 Bupropion 64
 Butylscopolamin 27, 62, 67, 68, 172, 280

C

CAH-Inhibitor 40
 Calciptriol 135
 Calcitriol 146, 155, 255, 436
 Calcium 258, 465
 Calciumcarbonat 256
 cAMP 66
 Campylobacter jejuni 169
 Canakinumab 282
 Candesartan 152, 198, 200, 210, 458, 464
 Candida albicans 249, 389, 419, 420, 421, 422, 423, 471
 Capromycin 390
 Captopril 213
 Carbamazepin 235, 304, 305, 401, 438, 468
 Carbidopa 27, 93, 98, 460
 Carbimazol 266
 Carfilzomib 373, 382
 Carmustin 379
 Caspofungin 420, 421, 422, 424, 443
 Cefaclor 399
 Ceftazidim 392, 397, 400
 Ceftriaxon 392, 400, 471
 Cefuroxim 390, 393, 397, 400
 Cefuroximaxetil 471
 Celecoxib 117, 119, 281
 Cerivastatin 274
 Cetirizin 86, 459
 Cetriaxon 390
 chemo brain 379
 Chemotherapeutikum 386
 CHF 221
 – Arzneimittel, auslösende 209
 – Pathophysiologie 208
 – Pharmakotherapie 209, 212, 213
 – Stadien 208
 Chlorprothixen 343, 345
 Cholesterin 270
 Chronotropie 220
 Ciclosporin 37, 129, 135, 140, 150, 154, 156, 176, 189, 235, 274, 401, 403, 423, 436
 Cinacalcet 146, 155, 436
 Ciprofloxacin 37, 172, 177, 390, 393, 400
 Cisaprid 226
 Cisplatin 151, 152, 155, 158, 371, 379
 Citalopram 226, 334
 CKD 144
 – Kreatininclearance 156
 – Pharmakotherapie 146, 154
 – Prävention 145
 – Pruritusbehandlung 156
 Clarithromycin 37, 170, 226, 390, 401
 Clavulansäure 399
 Clemastin 86, 447, 460
 Clindamycin 393, 401
 Clomifen 288, 289, 440
 Clonidin 50, 62, 71, 198, 203, 204
 Clopidogrel 37, 171, 217, 232, 239, 437
 Clostridium difficile 169, 172, 397
 Clotrimazol 420, 421, 423, 462, 472
 Clozapin 50, 76, 93, 95, 344, 345, 347, 442
 Colchicin 172, 281, 282, 439, 466
 cold turkey 122
 Colestyramin 139, 173, 268, 272, 275, 434
 Colitis ulcerosa 174
 Coma diabeticum 246
 – Therapie 250
 COPD 203
 – AHA-Symptome 188
 – Pathophysiologie 187
 – Pharmakotherapie 187, 188
 – Schweregrade 188
 Cortisol 137
 Cotrimoxazol 397, 422, 447
 Cremophor-EL 89
 Cromoglicinsäure 85, 90, 182, 185, 435, 437
 Cryptococcus neoformans 419, 420, 421, 422
 Cushing-Schwellendosis 137
 Cyclophilin 414
 Cyclophosphamid 49, 135, 140, 268, 379
 CYP
 – -Expression 24
 – -Induktor 35
 – -Inhibitor 35
 – -Isoenzym 34
 Cyproteron 289, 292

D

DA 92, 93
 – Stoffwechsel 95
 Dabigatran 51, 232, 236, 438
 Danaparoid 235
 Dantrolen 49, 324
 Daptomycin 390, 398
 Darbepoetin 146, 156
 Dasabuvir 409, 411
 Demenz
 – Pathophysiologie 350
 – Pharmakotherapie 350
 Denosumab 117, 256, 259, 455
 Depression
 – Hauptsymptome 328
 – Nebensymptome 328
 – Pathophysiologie 328, 332
 – Pharmakotherapie 328, 332
 Dermatophyt 420
 Desensibilisierung 11
 Desfluran 49, 321, 322, 324, 325, 441
 Desogestrel 296
 Diabetes 430
 – Pathophysiologie 242, 243
 – Pharmakotherapie 242, 244
 Diarrhoe 171
 Diazepam 49, 264, 305, 307, 310, 434, 439, 440, 468
 Diclofenac 110, 113, 117, 118, 239, 436, 461, 462
 Digitoxin 49, 212
 Digoxin 49, 212, 213, 221, 438, 463
 Dihydrotestosteron 288
 Diltiazem 202, 214
 Dimentinden 86
 Dimethylfumarat 129, 135
 Dimeticon 173
 Dimetinden 460
 Diphenhydramin 50, 85, 86, 435, 460, 465
 Docetaxel 380
 Domperidon 81, 173
 Donepezil 27, 29, 70, 226, 352, 469
 Dopamin ► DA
 Dosisfraktion, extrarenale (Q0) 157
 Dosis-Wirkungs-Kurve 13
 Doxazosin 62, 66, 67, 198, 202
 Doxorubicin 214, 371, 379
 Doxycyclin 275, 390, 393, 402, 470
 Dromotropie 220
 Dronedaron 31, 221, 222, 224
 Drug Related Eosinophilia with Systemic Symptoms (DRESS) 41
 Duloxetine 335

E

ECL-Zelle 74
 Econazol 423
 Ecstasy 78
 ED₅₀ 17
 Edipermophyton floccosum 420
 Edrophonium 459
 Efavirenz 409, 410
 Eisenmangelanämie 169
 Ekzema herpeticum 409
 Elimination, renale 148
 EMB 393, 404
 Empagliflozin 245, 249
 Enalapril 210, 213, 464
 Enfuvirtid 409, 410, 412
 Engwinkelglaukom 359
 Enoxaparin 233, 234, 438
 Entacapon 93, 98, 460
 Entamoeba histolytica 401
 Enterococcus cloacae 392
 Enzym 12
 Ephedrin 214
 EPI 62, 66, 67, 68, 85, 87, 89, 318, 434, 438, 458, 468
 Epilepsie
 – Pathophysiologie 302
 – Pharmakotherapie 302
 Eplerenon 197, 198, 202, 210, 464
 EPO 156, 436
 Epoetin 146, 156
 Erbrechen
 – Pathophysiologie 80
 – Therapie 81
 – Zytostatika-bedingtes 81
 – Zytostatika-induziertes 378
 Ergosterol 443
 Ergotamin 79, 459
 Erkrankung, thrombembolische 230
 Erlotinib 374, 381
 Erythromycin 174, 226, 274, 394, 401, 466
 Escherichia coli 249, 389, 392, 393, 394, 447
 Estradiol 287, 288, 289, 292
 Estrogen 297, 467
 Etacalcetid 155
 Etanercept 127, 129, 436
 Ethanol 309
 Ethinylestradiol 288, 290, 440
 Ethionamid 390
 Ethosuximid 305, 307
 Etoposid 372, 380
 Evolocumab 272, 276
 Exenatid 248
 Ezetimib 272, 275

F

Famotidin 88
 Fatigue-Syndrom 378
 Febuxostat 282, 284
 Fenofibrat 151, 272, 275
 Fenoterol 67, 185, 452
 Fentanyl 110, 111, 113, 121, 123, 158, 377, 455
 Fexofenadin 85, 86, 226, 446, 447, 459
 Fibrinolyse 230
 – Pharmakotherapie 231
 Fibrinolytikum 236
 Finasterid 288, 290, 440
 Fingolimod 127, 130, 135
 first-pass-Effekt 22, 25
 Flibanserin 76
 Flucloxacillin 394, 398
 Fluconazol 226, 420, 421, 423, 443
 Flucytosin 420, 421, 422, 443
 Flumazenil 49, 309, 310, 325, 434
 Fluorouracil 371
 Fluoruracil 379
 Flupentixol 345
 Fluphenazin 345
 flu-Syndrom 404
 Flutamid 291, 292, 374, 381
 Fluticason 186
 Folsäure 379
 Folsäure 467
 Formoterol 182, 185
 Forskolin 214
 Fosfomycin 389, 390, 394, 398, 400, 447
 Furosemid 153, 198, 210, 462, 464

G

Gabapentin 156
 Galantamin 64, 352, 442
 Galle 24
 Ganciclovir 412
 GC 329
 Gemfibrozil 274
 Generikum 5
 Gentamicin 148, 157, 394, 397, 402
 GERD (gastroösophageale Reflux-
 erkrankung) 165
 Gicht 431
 – akute 280
 – chronische 281
 – Pathophysiologie 278
 – Pharmakotherapie 280
 – Stadien 280
 Gift 4

Giftelimination
 – primäre 52
 – sekundäre 53
 Glatirameracetat 130, 135
 Glaubersalz 174
 Glaukom
 – Pathophysiologie 358
 – Pharmakotherapie 359, 360
 Glaukomanfall 360
 Glibenclamid 244, 248, 458
 Glucagon 245, 438
 Glucocorticoid (GC) 137
 Glutamat 302
 Gijbeere 37
 GPCR 7
 Grepafloxacin 226
 GTN 103, 104, 204, 216, 280

H

H₁-Rezeptorantagonist 86
 HA 84, 85
 – Freisetzung 89
 – Grundlagen, physiologische 84
 – Mastzellen 89
 – Typ-I-Allergie 89
 HAART 413
 Haemophilus influenzae 392, 393, 394, 401
 Haloperidol 51, 93, 225, 226, 343, 345, 346, 464, 469
 Harnwegsinfekt, der Frau 389, 390
 Hashimoto-Thyreoiditis 267
 HCV-Infektion 407
 Hefe 420
 Helicobacter pylori 170, 268, 429, 437
 – Tripeltherapie 170
 Heparin 217, 234, 438
 – unfractioniertes 233
 Hepatitis C 414
 Heroin 28, 50, 123
 Herpes
 – genitalis 408, 412
 – labialis 408, 412
 – zoster 408
 Herpes-Keratitis 412
 Herzinsuffizienz ► CHF
 Hilfsstoff 5
 Histamin ► HA
 Histaminrezeptor 84
 Histidin 86
 HIV-Infektion 407, 412
 HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor 273
 Hormonspirale 296
 Hydrochlorothiazid 153, 199, 202, 210, 464

Hydromorphon 455
 Hydroxytryptamin 74
 – Erbrechen 80
 – Grundlagen, physiologische 74
 – Karzinoidsyndrom 74
 – Migränetherapie 78
 – Modulation von serotonergen Synapsen 76
 – Modulation von Serotonin-rezeptoren 76
 Hypercalcämie 221, 258
 Hypercalcurie 258
 Hypercholesterinämie 270
 Hyperkaliämie 197, 200, 214, 221
 Hyperthermie, maligne 324
 Hyperthyreose 430
 – Pathophysiologie 265
 – Pharmakotherapie 265
 Hyperthyreosis factitia 266
 Hypertonie 221
 – Formen 194
 – Pathophysiologie 194
 – Therapie, praktische 203
 Hypoglykämie 237, 248, 249
 – Therapie 250
 Hypogonadismus 292
 Hypokaliämie 197, 202, 225
 Hypomagnesiämie 225
 Hyposensibilisierung 184
 Hypothyreose
 – Pathophysiologie 267
 – Pharmakotherapie 267

I

Ibuprofen 80, 110, 113, 117, 118, 150, 239, 281, 283, 436, 440, 448, 454, 460, 461, 466, 471
 – Plasma-HWZ 30
 ICS 419
 Idarucizumab 51, 232, 236, 438
 Idebenon 351
 IFN- β 130
 Imatinib 374, 381
 Imipramin 330, 334
 Immunophilin-Ligand 140
 inflammatory bowel diseases (IBD) 174
 Infliximab 131, 141, 166, 177, 436, 461
 INH 395, 403
 Inhalationsnarkose 320
 Inhalationsnarkotikum 431
 Injektionsnarkotikum 325, 431
 Insulin 246, 438
 – -aspart 246
 – -glargin 244, 247

– -glusilin 246
 – -lispro 244, 246
 Interferon 32
 Interleukin 374
 Iodid 263, 264, 267
 Iodixanol 150
 Iodmangelstruma 265
 Iohexal 150
 Ionenkanal 12
 Ipratropium 182, 185
 Irinotecan 49, 68, 172, 372, 380
 Itraconazol 226, 420, 422, 423
 Ivabradin 211, 213, 215, 222, 225, 438
 Ivacaftor 182, 191, 437

J

Johanniskraut 37, 235, 335, 438

K

Kaliumiodid 264, 268
 Kanamycin 390
 Karzinoidsyndrom 74
 Karzinom 369
 Ketamin 322, 325, 332, 441
 Ketoconazol 274
 Ketotifen 90
 KHK 221, 430
 – MONA-Schema 216
 – Pathophysiologie 215
 – Pharmakotherapie 216
 Kinetik
 – 0. Ordnung 21
 – 1. Ordnung 21
 Klebsiella pneumoniae 393, 394
 Kontaktekzem, allergisches 41
 Kontrazeptivum, hormonelles 292
 Konzentrations-Wirkungs-Kurve 13
 Kreatininclearance 145, 156
 Krise, hypertensive 204

L

LABA 90
 Lachgas 321
 Lactulose 174
 Lamotrigin 305, 307, 331, 338, 468
 Lanthancarboxonat 147, 155
 Latanoprost 361, 470
 Leber 24
 Ledipasivir 409, 411
 Leflunomid 131, 135, 139, 157
 Leitungsanästhesie 316

Lenalidomid 374, 377, 382, 442
 Lesch-Nyhan-Syndrom 280, 283
 Lesinurad 153, 283, 284, 467
 Leukämie 369
 Levodopa 27, 28, 94, 97, 460
 Levofloxacin 400
 Levomepromazin 343, 345, 441
 Levomethadon 111, 226
 Levonorgestrel 290, 292, 296, 440
 Lidocain 315, 316, 317, 318, 468
 Ligand 7
 Linaclotid 174
 Liraglutid 245, 248
 Listeria monocytogenes 394
 Lithium 51, 117, 148, 155, 157, 267, 331, 338
 Lokalanästhetikum
 – Gewebe-pH 315
 – Wirkmechanismus 314
 Loperamid 29, 167, 172, 264, 267
 Loratadin 86, 459
 Losartan 213
 low-density-lipoprotein (LDL) 270
 LSD 76
 LTRA 90
 Lumacaftor 183, 191
 Lymphom 369

M

Macrogol 123, 167, 174, 455
 Magnesium 185, 437
 Makuladegeneration
 – altersbedingte 363
 – feuchte 362
 – Pharmakotherapie 363
 Mammakarzinom 288, 297
 MAOI 71
 Maraviroc 409, 410, 412
 Mastoparan 89
 Mastzellenmodulation 88
 MCP 80, 81, 94, 123, 168, 173, 449, 459
 Melatonin 74
 Melperon 345
 Memantin 352, 353, 469
 Mepolizumab 183, 185
 Mercaptoethansulfonat 379
 Mercaptopurin 151, 177, 371, 379
 Mercaptosulfonat 49
 Meropenem 395, 397
 Mesalazin 166, 176
 Metamizol 50, 80, 110, 114, 116, 117, 120, 280, 436, 440, 455, 460, 464
 Metformin 149, 157, 244, 247, 458, 460, 463, 465

Methamphetamin 71
 Methotrexat 177, 372, 379, 461
 Methyldopa 204
 Methylenedioxyamphetamin 78
 Methylalntrexon 28, 123, 174, 455
 Methylphenidat 94, 100, 200, 429, 435, 454
 Metoprolol 49, 51, 63, 66, 157, 199, 201, 211, 213, 222, 264, 438, 450, 462
 Metronidazol 170, 172, 177, 388, 390, 395, 397, 400
 Mevalonsäure 273
 Midazolam 49, 310, 322, 325, 440, 468
 Mifepriston 291, 292, 440
 Migränetherapie 78
 Mikropille 295
 Milrinon 212, 213
 Minimale Hemmkonzentration (MHK) 388
 Minipille 296
 Minoxidil 199, 202
 Mirabegron 63
 Mirtazapin 63, 66, 330, 336
 Misoprostol 291, 292
 Mitoxantron 135, 140
 Moclobemid 330, 336
 MONA-Schema 216
 Monoaminoxidase-Inhibitor (MAOI) 336
 Montelukast 183
 Morbus
 – Basedow 265
 – Crohn 174
 – Parkinson 92, 96, 350
 Morphin 28, 30, 50, 89, 110, 111, 114, 121, 122, 151, 158, 216, 377, 434, 436, 438, 449, 458
 Moxifloxacin 390, 400
 MRSA 390, 398, 400
 MTX 131, 135, 138, 149, 151, 158
 Mukoviszidose
 – Pathophysiologie 190
 – Pharmakotherapie 190, 191
 Multiple Sklerose 134
 Muromonab 131, 136
 Muskarin 64
 Mycobacterium
 – leprae 393, 395, 396, 397
 – tuberculosis 393, 395, 396, 397, 398
 Mycophenolat 132, 136, 139, 436
 – -Mofetil 139
 Mykose 418

N

N₂O 321, 323, 441
 N-Acetylcystein 434
 Naloxon 50, 111, 122, 434
 Naltrexon 28, 111
 Nandrolon 292
 Naratriptan 76
 Naringin 274, 446, 466
 Natalizumab 127, 132, 135, 141
 Natriumthiosulfat 434
 NE 434
 Neoplasie 369
 Neostigmin 27, 49, 51, 63, 70, 459
 Nervensystem, autonomes 60
 New York Heart Association (NYHA) 208
 Niere 24
 Nierentransplantation 156
 Nierenversagen, chronisches
 ▶ CKD
 Nifedipin 30, 31, 199, 201, 204
 Nikotin 61
 Nitrofurantoin 390
 Nitroglycerin 217
 N-Methyl-D-Aspartat (NMDA) 352
 NNP 104, 204
 NO 102
 – Donator 103
 – Grundlagen, physiologische 102
 Noceboeffekt 5
 NO-cGMP-System 102, 196
 Non-NSMRI 333
 Normalinsulin 244, 452
 Notfallkontrazeptivum 296
 NPH-Insulin 244, 246
 NSMRI 333
 Nystatin 420, 422, 424, 443

O

O₂ 189, 217, 437, 441
 Obstipation 171, 173
 – Kaliummangel 173
 – MOR-Agonisten 174
 Offenwinkelglaukom 359
 Olanzapin 344, 347, 442
 Olaparib 375, 382
 Omalizumab 90, 183, 185
 Ondansetron 75, 226, 450
 Opioidrezeptor
 – Funktion 111
 – Pharmakologie 111
 Opipramol 334
 Orlistat 172
 Ösophagitis 165

Osteoporose 288
 – Pathophysiologie 254, 255
 – Pharmakotherapie 254, 255
 Oxazepam 311, 440
 Oxytocin 332

P

Paclitaxel 151, 217, 372, 380
 Palbociclib 375, 381, 442
 Palifermin 378
 Panobinostat 375, 382
 Pantoprazol 85, 87, 167, 168, 170, 435, 453, 461, 466
 Paracetamol 51, 80, 110, 114, 116, 117, 119, 434, 436, 448, 450, 461, 464
 – Hepatotoxizität 120
 – Intoxikation 53
 Parasympathikus 60
 PDE5-Inhibitor 105
 Pearl-Index 292
 Peginterferon 409, 411, 414
 – -α-2a 329
 Pembrolizumab 375, 382
 Penicillin 40
 – G 392, 395, 398
 – V 396, 399
 Pentobarbital 325
 Perimenopause 297
 PGE₂ 110
 Pharmakodynamik 4, 428
 Pharmakokinetik 4, 21, 428
 Pharmakologie 4
 Phenobarbital 235, 305, 307, 438
 Phenprocoumon 37, 51, 233, 235, 434, 464
 Phenytoin 235, 268, 304, 306, 438
 Physostigmin 50, 63, 434, 459
 Pilokarpin 63, 65, 67, 361
 Pioglitazon 244, 248
 Pipamperon 345
 Piperacillin 268, 396, 397, 399
 Pitolisant 85, 86, 435
 Placebo 5
 Plasma-HWZ 21, 30
 Plasmin 236
 Pneumocystis jirovecii 397, 408, 420, 421, 422, 423, 424, 434
 Pneumonie, ambulant erworbene 389, 390
 poor metabolizer 225
 Potenz 15
 Pramipexol 98
 Pravastatin 274
 Prednisolon 132, 137, 167, 176, 197, 281, 283, 437, 461, 466

Pregabalin 306, 307
 Prodrug 22
 Progesteron 288, 291, 292
 Prolaktin 96
 Promethazin 345
 Propofol 89, 309, 323, 326, 441
 Propranolol 49, 63, 66, 434
 Propylthiouracil 266
 Prostatakarzinom 292
 Protamin 49, 233, 234, 247, 438
 Proteus mirabilis 392
 Prothionamid 390
 Protonensekretion im Magen 87
 Prucaloprid 76, 174, 226
 Pseudomembranöse Enterokolitis 390
 Pseudomonas aeruginosa 191, 392, 393, 394, 395, 396, 397, 399, 403
 Psilocybin 76, 435
 Psoriasis 134
 Pyridostigmin 49, 70, 459
 PZA 396, 404

Q

Quetiapin 344, 347
 Quotient TD_{50}/ED_{50} 17

R

Raloxifen 257, 259, 288, 291
 Raltegravir 409, 411
 Ramipril 152, 199, 200, 450, 458, 462
 Ramucirumab 375, 381
 Ranibizumab 364
 Ranitidin 85, 88, 435
 RANKL/RANK-Interaktion 259
 Rapamycin 133
 Rasagilin 94, 98, 460
 Reboxetin 335
 red-man-Syndrom 424
 Remifentanyl 111, 115, 121, 124
 – Plasma-HWZ 30
 remodelling 197, 203, 210, 212, 215, 216, 221
 Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) 197
 Reserveantihypertensivum 202
 Retardpräparat 22
 Rezeptor 7
 – Acetylcholin- 60
 – Adreno- 60
 Rheumatoide Arthritis 134
 Rhodanid 434
 Ribavirin 409, 411, 414
 Rigor 97
 Riociguat 104, 106, 435
 Risperidon 75, 76, 344, 347, 442
 Rituximab 132, 135, 141, 375
 Rivaroxaban 50, 233, 236
 Rizinusöl 174
 RMP 396, 403, 438
 Roflumilast 37, 183, 189
 Ropirinol 98

S

SABA 90
 Sacubitril 196, 211, 213, 215
 Salbutamol 63, 66, 85, 183, 185, 460, 462
 Salicylismus 119
 Salmeterol 185
 Sarkom 369
 Schilddrüsenhormon 32
 Schimmelpilz 420
 Schizophrenie
 – Negativsymptome 341
 – Pathophysiologie 340, 341, 343
 – Pharmakotherapie 340, 341, 343
 – Positivsymptome 341
 Schlauchpilz 420
 Schmerz
 – akuter 112
 – chronischer 112
 – Opiodrezeptor 111
 – Pathophysiologie 110
 – PGE_2 110
 – Pharmakotherapie 112
 – Therapie 110
 – WHO-Stufenplan 112
 Schmerzentstehung 116
 Schmerzleitung 116
 Scopolamin 26, 27, 29, 50, 63, 64, 81, 434, 435
 Sechs-K-Regel 309
 Secukinumab 135
 Selektiver 5-HT/NE-Wiederaufnahme-Inhibitor (SSNRI) 335
 Selektiver 5-HT-Wiederaufnahme-Inhibitor (SSRI) 334
 Sepsis 390, 397
 SERM 259
 Serotoninsyndrom 77
 Sertraline 51, 75, 330, 334
 Sevofluran 49, 321, 323, 324, 441
 Sexualhormon 286
 – Pharmakotherapie 288
 sGC-Stimulator 106
 Sildenafil 50, 104, 106
 Simeprevir 411
 Simvastatin 37, 151, 272, 274, 466
 Sirolimus 133, 140, 158, 217, 436

Sitagliptin 245, 248
 SM 397, 398
 Sofosbuvir 409, 411, 414
 Sparfloxacin 226
 Spinalanästhesie 316
 Spirometrie 181
 Spironolacton 151, 155, 211, 213
 Spiroperidol 345
 Spitzenumkehrtachykardie 225
 Staphylococcus aureus 191, 392, 394, 397, 398
 Statin 431
 Status
 – asthmaticus 184
 – epilepticus 307
 steady-state-Plasmakonzentration 21
 Stickoxydul 321
 Stimmungsstabilisator 331
 Störung, bipolare 337
 Streptococcus pneumoniae 392
 Suizidrisiko 52
 Sulfamethoxazol 390, 397, 403, 447
 Sulfapyridin 177
 Sulfasalazin 40, 135, 177, 448
 Sulfonamid 40
 Sumatriptan 75, 76
 Sunitinib 267, 376, 381, 443
 Suxamethonium 49, 61, 63
 Sympathikus 60
 Sympathomimetikum, indirektes 71
 Synapse
 – cholinerge 69
 – noradrenerge 69
 Syndrom, metabolisches 243
 System
 – dopaminerges 92
 – serotonerges 75, 428

T

T3 262, 264, 268
 – Sekretionsregulation 263
 T4 262, 265, 267, 275, 439, 465
 – Sekretionsregulation 263
 Tachykardie, ventrikuläre 224
 Tacrolimus 133, 140, 150, 154, 156, 176, 235, 423, 436
 Tadalafil 106
 Tamoxifen 291, 376, 381
 tangles 350
 targeted therapeutics 370, 373, 381, 432, 454
 Tau-Aggregat 350, 353
 Tazobactam 397, 399
 TD_{50} 17
 Tendopathie 400

Tenofovir 409, 411
 Terbutalin 185
 Terfenadin 87, 226, 446
 Teriflunomid 135, 139
 Teriparatid 257, 259, 439
 Testosteron 288, 291, 292
 Tetracain 315
 Tetrazyklin 397
 THC 117
 Theophyllin 36, 50, 168, 184, 185,
 186, 189, 437
 Thiamazol 265, 266, 267
 Thiopental 89, 323, 325
 Thrombopenie 378
 Thrombozytenaggregationsinhibitor
 238
 Thrombozytenaktivierung 237
 – Pharmakotherapie 237
 Tigecyclin 390, 398
 Timolol 66, 360, 362, 470
 Tinea
 – capitis 420
 – pedis 420
 Tioconazol 423
 Tiotropium 27, 64, 65, 184, 188
 TMP 397, 403
 Tolvaptan 147, 154
 Topiramal 306, 307
 Torsade-de-pointes-Arrhythmie
 225
 Toxoplasma gondii 397
 Tramadol 111, 115, 121, 123, 377,
 436, 448, 455, 464
 Transplantatabstoßung 126
 – Pathophysiologie 135
 – Pharmakotherapie 135
 Transporter 12
 Tranlylcypromin 71, 75, 77, 336
 Tranlylpromin 330
 Trastuzumab 376, 381
 Tremor 97
 Triamteren 151

Triazolam 311, 440
 Trichomonas vaginalis 401
 Trimetaphan 64
 Trimethoprim 447
 Trimipramin 331, 334
 Tropicamid 67, 360
 Tuberkulose 390
 Tubocurarin 61
 Tumor
 – Pathophysiologie 369
 – Pharmakotherapie 369
 – Therapie, kurative 377
 – Therapie, palliative 377
 Tumorlysesyndrom 283
 Tumorthherapie 23, 370
 Typ-I-Allergie 89
 Tyramin 71

U

Ulkuserkrankung 169
 Unerwünschte Arzneimittelwirkung
 (UAW) 16
 Urolithiasis 258
 Ustekinumab 133, 135, 436

V

Valproinsäure 304, 306, 331, 332,
 337, 401, 468
 Valsartan 213
 Vancomycin 149, 157, 172, 397, 398,
 400, 403
 Vareniclin 64
 Vecuronium 51
 VEGF 381
 Vemurafenib 376, 381, 442
 Venlafaxin 331, 335
 Verapamil 202, 214, 222
 Verteilungsvolumen 23

VHF 223
 Vinblastin 151, 372, 378, 380
 Virusinfektion 406
 Vitamin
 – B₁₂ 453
 – D 465
 – D₃ 257, 258
 – K 233, 434
 Vitamin-B12-Mangel 169
 Vitamin-K-Antagonist 235
 Vorapaxar 239
 Vorhofflimmern ► VHF

W

Warfarin 235
 WHO-Rehydrationslösung 168,
 172
 WHO-Stufenplan zur Schmerz-
 therapie 112
 Wirkstoff 4
 – Entwicklung 6

X

Xamoterol 212, 213
 Xenon 324
 Xylometazolin 64, 67

Z

Ziconotid 115, 116, 433
 Zielstruktur, pharmakologische
 6, 7
 Zolpidem 308, 311, 440
 Z-Substanz 310
 Zyanidintoxikation 205
 Zytostatikum
 – Angriffspunkte 369