

Pharmakologie, Modul 10, 11, 12

Sattler, Stefan M.

Im Sommersemester 2006,
überarbeitet 4. September 2007, Graz

Inhaltsverzeichnis

I. Modul 10	XI
1. Allgemeine Pharmakologie	1
1.1. Einführung	1
1.2. Pharmakodynamik	1
1.2.1. Rezeptoreffekte	2
1.2.2. Agonist-Rezeptor-Interaktion	3
1.2.3. Therapeutische Breite	5
1.3. Pharmakokinetik	5
1.3.1. Membranen und Diffusion	7
1.3.2. Arzneistoffzufuhr	8
1.3.3. Verteilungsräume	8
1.3.4. Metabolisierung	10
1.3.5. Enzyminduktoren	10
1.3.6. Elimination	10
1.3.7. Blutspiegel	11
1.3.8. Sättigungs- und Erhaltungsdosis	11
1.3.9. Generica	12
1.4. Nebenwirkungen	12
1.4.1. Nebenwirkungen in der Schwangerschaft	13
1.4.2. Arzneimittelabhängigkeit	13
2. Antiphlogistische Therapie	15
2.1. Rheumatologische Erkrankungen	15
2.1.1. Entzündlich-rheumatische Erkrankungen	16
2.1.2. Degenerative Gelenk- und Wirbelsäulenerkrankungen	16
2.1.3. Weichteilrheumatismus	16
2.1.4. para-rheumatische Erkrankungen	16
2.1.5. Zahlen und Statistik	16
2.1.6. Medikamentöse Therapie	17
2.2. Nichtsteroidale Antiphlogistika = NSAR	17
2.2.1. Epidemiologie der NSAR	18
2.2.2. Prostaglandine	18
2.2.3. Cyclooxygenase (COX)	18
2.2.4. Klassifikation der NSAR	20
2.2.5. Präparate	21
2.2.6. Kardiovaskuläre Besonderheiten	22
2.2.7. Kontraindikationen (NSAR)	23
2.2.8. Zusammenfassung	23
2.3. Glucocorticoide	24
2.3.1. Nebenwirkungen	24
2.3.2. Einnahmeempfehlungen	25

2.3.3. Therapie	25
2.4. Basistherapeutika	25
2.4.1. Basistherapeutika, DMARDs	25
2.4.2. Basistherapeutika „neuere“	26
2.4.3. Biologicals	27
2.4.4. Cytokinhemmstoffe	27
2.5. Topische Präparate	27
2.6. Gicht	27
2.6.1. Gicht medikamentöse Therapie	28
3. Medikamente im Autonomen Nervensystem	29
3.1. Parasympathomimetika und Parasympatholytika	29
3.1.1. Cholinerge Neurotransmission	29
3.1.2. Parasympathomimetika	30
3.1.3. Parasympatholytika	31
3.1.4. Muskelrelaxantien	32
3.1.5. Nikotin	32
3.2. Sympathomimetika und Sympatholytika	33
3.2.1. Wirkungen der Katecholamine	34
3.2.2. Adrinerge Agonisten	34
3.2.3. β_2 -Sympathomimetika	34
3.2.4. α_2 -Mimetika	35
3.2.5. α -Sympatholytika	35
3.2.6. β -Rezeptor Antagonisten, β -Blocker	35
3.3. Hypertonie, Hypotonie	35
3.3.1. Medikamentöse Therapie der Hypertonie	36
3.4. Hypotonie	38
II. Modul 11	39
4. Therapie von Arrhythmien	41
4.1. Erregungsausbreitung am Herz	41
4.2. Antiarrhythmika	42
4.2.1. Klasse I (Natriumkanalblockade)	43
4.2.2. Klasse II (Adrenorezeptor (β Blocker)	44
4.2.3. Klasse III (Kaliumkanalblocker)	44
4.2.4. Klasse IV (Calciumkanalblocker)	45
5. Tumorthherapie	47
5.1. Komplikationen der Chemotherapie	47
5.1.1. Resistenzentwicklung gegen Zytostatika	48
5.2. Chemotherapie-Klassen	48
5.2.1. Alkylierenden Zytostatika	48
5.2.2. Antimetabolite	50
5.2.3. Naturstoffe	51
5.2.4. Zytostatisch wirksame Antibiotika	52
5.2.5. Verschiedene	53
5.2.6. Hormone	53
5.2.7. Isotope	55
5.2.8. Biologicals (Antikörper, Immunmodulatoren und Cytokine)	55

5.2.9. Tyrosin-Kinase-Inhibitoren	55
5.2.10. Bortezomib (<i>Velcade^R</i>)	55
6. Blutstillung und Hämostase	57
6.1. Antikoagulantien	57
6.1.1. Natürliche gerinnungshemmende Faktoren	57
6.1.2. Heparin	58
6.1.3. Heparinoide	60
6.1.4. Thrombin-Inhibitoren	60
6.1.5. Vitamin-K-Antagonisten (Cumarin-Derivate)	61
6.2. Fibrinolyse-System	63
6.2.1. Endogen	63
6.2.2. Exogen	63
6.2.3. Antifibrinolytika (Antiplasmin)	64
7. Knochenstoffwechsel	65
7.1. Parathormon	65
7.1.1. Hypoparathyreoidismus	66
7.1.2. Sekundärer Hyperparathyreoidismus	66
7.2. Calcitonin	67
7.3. Calciferole (Vitamin D)	68
7.3.1. Kalziumsalze	68
7.3.2. Vitamin-D-Präparate	69
7.4. Osteoporosetherapie	69
7.4.1. Bisphosphonate	69
7.4.2. Osteoporose	70
7.4.3. Hormone	70
7.4.4. Strontium Ranelat	71
8. Erythropoese	73
8.1. Eisenmangelanämie	73
8.2. Perniziöse Anämie (makrozytäre Anämie)	75
8.2.1. Folsäuremangel-Anämie (makrozytäre Anämie)	76
8.3. Renale Anämien	76
9. Diuretika	77
9.1. Einleitung	77
9.1.1. Prinzipien der Nierenfunktion	77
9.1.2. Gruppen	78
9.1.3. Indikationen für Diuretika	78
9.2. Osmodiuretika	78
9.3. Carboanhydrase-Hemmstoffe	79
9.4. Thiazide	79
9.5. Schleifendiuretika	80
9.6. Kaliumsparende Diuretika	80
9.6.1. Aldosteronantagonisten	81
9.7. Xanthinderivate	81
9.8. Wirkungsweise von Vasopression	81
9.9. Plasmaersatzmittel	81
9.9.1. Plasmaersatzstoffe	82

III. Modul 12	83
10. Diabetes Mellitus	85
10.1. Insulin	85
10.1.1. Insulinwirkungen	86
10.1.2. Insulintherapie	87
10.2. Therapie des Diabetes mellitus Typ II	89
10.2.1. Sulfonylharnstoffe	89
10.2.2. Glinide	90
10.2.3. Biguanide	90
10.2.4. α -Glucosidase-Hemmer	91
10.2.5. Glitazone (Thiazolidindione)	92
10.2.6. Neue Therapien des Diabetes mellitus	93
11. Schilddrüse	95
11.1. T3, T4	95
11.1.1. Biosynthese	95
11.1.2. Schilddrüsenhormonwirkungen	96
11.2. Athyreose	97
11.3. Thyreostatika	98
11.3.1. Hyperthyreose	98
11.3.2. Natriumperchlorat	98
11.3.3. Thioharnstoffe – Thiamide	99
11.3.4. Jod, Jodide	99
11.3.5. Radiojod I ¹³¹	100
12. Nebennierenrindenhormone	101
12.1. Wirkung der Glucocorticoide	102
12.2. Präparate	102
12.2.1. Pharmakokinetik	103
12.2.2. Glucocorticoide mit hohem first-pass Metabolismus	103
12.2.3. Dermatologische Glucocorticoide und ihre Wirkstärke	103
12.2.4. Wirkungsspektrum	104
12.3. Therapie	105
12.3.1. Nebenwirkungen	106
12.3.2. Kontraindikationen	106
12.3.3. ACTH (Synacthen) statt Glucocorticoide?	107
13. Opiode	109
13.1. Rezeptoren	109
13.2. Opiumalkaloide	109
13.2.1. Morphin	111
13.2.2. Wirkung	111
13.3. Schwache Opiate	112
13.3.1. Tramadol	112
13.3.2. Codein	112
13.3.3. Dihydrocodein	112
13.4. Starke Opiate	113
13.4.1. Morphin (<i>Vendal^R</i>)	113
13.4.2. Hydromorphon (<i>Hydal^R</i>)	113
13.4.3. Oxycodon (<i>OxyContin^R</i>)	113

13.5. Nebenwirkungen	114
13.6. Applikationsformen für Opiate	114
14. ZNS-Pharmakologie	115
14.1. Morbus Parkinson	116
14.1.1. Epidemiologie	116
14.1.2. Symptome	116
14.1.3. Ätiologie	116
14.1.4. Therapie	117
14.2. Wichtige Neurotransmitter	121
14.2.1. Exzitatorische Aminosäuren	121
14.2.2. GABA	121
14.3. Nootropica – Mb. Alzheimer	123
14.4. Neuroleptika – Schizophrenie	123
14.4.1. Anwendung	123
14.4.2. Schizophrenie	124
14.4.3. Pharmakodynamik	125
14.4.4. Einteilung der Neuroleptika	125
14.4.5. Geschichtliche Entwicklung	125
14.4.6. Typische Neuroleptika	126
14.4.7. Atypische Neuroleptika	127
14.4.8. Pharmakologische Wirkungen	128
14.5. Tranquillantien (Anxiolytika)	130
14.5.1. Angst	130
14.5.2. Übersicht: Anxiolytisch/sedativ-hypnotisch wirkende Medikamente	130
14.5.3. Benzodiazepine	130
14.5.4. Bevorzugte Liganden am α -GABA _A -Rezeptor	132
14.5.5. Ramelteon	132
14.5.6. 5-HT _{1A} -Agonisten	132
14.5.7. Antidepressiva	132
14.5.8. β -Blocker	132
14.5.9. Neuroleptikum	133
14.5.10. Sedierende H ₁ -Antihistaminika	133
14.5.11. Clomethiazol	133
14.5.12. Melatonin	133
14.5.13. Pflanzliche Sedativa	133
14.6. Epilepsie	133
14.6.1. Spezielle Symptome	135
14.6.2. Mechanismen der pathologischen Erregung	135
14.6.3. Wirkungen von Antiepileptika	135
14.6.4. Nebenwirkungen	136
14.6.5. Wechselwirkungen	138
14.6.6. Status Epilepticus	138
15. Pharmakotherapie intestinaler Erkrankungen	139
15.1. Speicheldrüsen	139
15.2. Darmfunktion	139
15.2.1. Anregung der intestinalen Motilität	139
15.2.2. Diarrhoe	140
15.2.3. Obstipation	141
15.2.4. Entzündliche Darmerkrankungen	141

15.3. Pharmakotherapie von Erkrankungen des oberen Gastrointestinaltrakts	142
16. Toxikologie	143
16.1. Einführung	143
16.1.1. Begriffe	144
16.1.2. Allgemeine Therapie	144
16.1.3. Giftwirkung	145
16.2. Spezielle Toxikologie	145
16.2.1. Atemgifte	145
16.2.2. Schleimhaut-reizende Gase: Reizgase	146
16.2.3. Methämoglobinbildner	147
16.2.4. Schwermetalle	147
16.2.5. Insektizide	149
16.2.6. Lösungsmittel	149
16.2.7. Krebserzeugende Substanzen	150
16.3. Giftpilze	150
16.4. Prüfung	150
IV. Anhang	151
A. SE Pharmatherapie der Herzinsuffizienz	153
A.1. Chronische Herzinsuffizienz	153
A.1.1. Klinische Symptome	153
A.1.2. Therapie	153
A.1.3. Stadieneinteilung	156
A.2. Akute Herzinsuffizienz	157
B. SE Pharmatherapie allergischer Erkrankungen	159
C. SE Atopie und Allergien	161
D. SE Atopisches Ekzem	163
E. SE Klinische Pharmakologie	165
E.1. Begriffe	165
E.2. Arzneitherapie	165
E.2.1. Fragen zur Arzneitherapie	166
E.2.2. Arten der Arzneitherapie	166
E.2.3. Lebensqualität	166
E.2.4. Risiko	166
E.3. Aufgabenbereich der klinischen Pharmakologie	167
E.4. Phasen der Arzneimittelentwicklung	167
E.4.1. Leitsätze	167
E.4.2. Klinische Studien - Ein und Ausschlusskriterien	168
E.4.3. Methoden klinischer Prüfungen	168
E.4.4. Gruppenarbeit	170
E.4.5. Statistik	170
E.5. Kriterien zur Beurteilung einer klinischen Studie	171
E.5.1. Beispiel: ASCOT Studie	171
E.6. Klassifikation von Nebenwirkungen	171
E.6.1. Häufigkeit von Nebenwirkungen	172

E.6.2.	Zusammenhang zwischen Nebeneffekten und Arzneigabe (WHO)	172
E.6.3.	Schweregrad der Nebenwirkungen	172
E.6.4.	Qualitätsbewertung medizinischer Information Evidence-Based medicine (EBM)	172
E.6.5.	Metaanalyse	172
F.	SE Phytotherapie	173
F.1.	Definition	173
F.2.	Anforderungen an Phytopharmaka	174
F.3.	Extraktzubereitungen	174
F.3.1.	Qualitätsbestimmende Faktoren	174
F.3.2.	Extrakte in der Phytotherapie	175
F.3.3.	Standardisierung von Phytopharmaka	175
F.3.4.	Nebenwirkungen	176
F.4.	Pharmakologische Bewertung	177
F.4.1.	Nachteile	177
F.5.	Heil- und Nahrungsmittel	177
F.6.	Anwendungsgebiete Phytopharmaka	177
F.6.1.	Antidepressiva	178
F.6.2.	Anxiolytika	178
F.6.3.	Sedativa	178
F.6.4.	Demenz	179
F.6.5.	Atemwegserkrankungen	179
F.6.6.	Dyspeptische Beschwerden	179
F.6.7.	Echinacea	180
F.6.8.	Knoblauch (<i>Allium sativum</i>)	180
F.6.9.	Mariendistel (<i>Silybum marianum</i>)	181
G.	SE Therapie arterieller Durchblutungsstörungen	183
G.1.	Fettstoffwechsel - Lipidsenker	183
G.1.1.	Lipidsenker - Übersicht	183
G.1.2.	Statine	185
G.1.3.	Anionenaustauscherharze	185
G.1.4.	Ezetimib	186
G.1.5.	Mögliche neue Transport-Hemmstoffe	186
G.1.6.	Fibrate	186
G.1.7.	Nicotinsäure	187
G.2.	Thrombozytenaggregationshemmer	187
G.2.1.	Acetylsalicylsäure (ASS)	187
G.2.2.	Ticlopidin, Clopidogrel	188
G.2.3.	Hemmung der Fibrinogenbindung	188
G.3.	Koronare Herzkrankheit - Angina pectoris	189
G.3.1.	NO-Donatoren	189
G.3.2.	L-Typ-Ca ²⁺ -Kanal Blocker	191
G.3.3.	Kardioselektive Betablocker	192
G.3.4.	Kaliumkanal-Öffner	192
G.4.	Periphere und Zentrale Durchblutungsstörungen	193
G.4.1.	Periphere Durchblutungsstörungen	193
G.4.2.	Cerebrale Durchblutungsstörungen	193
G.4.3.	Nootropika (Neurotropika)	193

H. SE Fallpräsentation: Angiologie	195
H.1. Angiologie	195
H.2. Venöse Thrombosen	195
H.2.1. Antithrombotika	195
H.2.2. Therapie - akute Thromboembolische Erkrankung	196
I. SE Therapie bakterieller Pneumonien mit Antibiotika	197
I.1. Antibakterielle Chemotherapie	197
I.1.1. Wirkungsbestimmende Faktoren	197
I.1.2. Anwendung	198
I.2. Pneumonie	198
I.2.1. Verlaufsformen	198
I.3. Bakterielle Pneumonie	199
I.4. Antibiotika	199
I.4.1. Makrolide	199
I.4.2. Ketolide	201
J. SE Antidepressiva	203
J.1. Definition der Depression	203
J.1.1. Depressive Episode	203
J.2. Medikamente - Übersicht	204
J.2.1. CRH-System	204
J.3. Neurotransmission	204
J.4. Antidepressiva - Klassen	205
J.4.1. Tricyclische AD (TCA)	205
J.4.2. Selektive Serotonin-Reuptake Inhibitoren (SSRI)	205
J.4.3. Weitere Antidepressiva	206
J.4.4. Monoaminoxidase Hemmer	206
J.4.5. Hypericum perforatum (Johanniskraut)	206
J.5. Manie	207
J.5.1. Therapie	207
J.5.2. Funktionsweise von Lithium	207
J.6. Klinik	207
K. SE Pharmakotherapie von Erkrankungen des oberen GIT	209
K.1. Säurebedingte Erkrankungen	209
K.1.1. Magensäuresekretion	209
K.1.2. Behandlung von säurebedingten Erkrankungen	209
K.1.3. Eradikation von <i>Helicobacter pylori</i>	211
K.1.4. Förderung protektiver Faktoren	213
K.2. Motorische Störungen	214
K.2.1. Prokinetika für den oberen Gastrointestinaltrakt	214
K.2.2. Behandlung pathologisch gesteigerter Motorik des oberen Gastrointestinaltrakts	215
L. Zusammenfassung	217
L.1. Allgemeine Pharmakologie	218
L.2. Antiphlogistische Therapie	218
L.3. Medikamente im ANS	218
L.4. Therapie von Arrhythmien	218
L.4.1. Klasse I Natriumkanalblocker	218
L.4.2. Klasse II Betablocker	219

L.4.3. Klasse III Kaliumkanalblocker	219
L.4.4. Klasse IV – Kalziumkanalantagonisten	219
L.5. Tumorthherapie	219
L.5.1. Alkylierende Zytostatika	219
L.5.2. Antimetabolite	219
L.5.3. Naturstoffe	219
L.5.4. Zytostatisch wirksame Antibiotika	219
L.5.5. Verschiedene	220
L.5.6. Hormone	220
L.5.7. Isotope	220
L.5.8. Biologicals	220
L.5.9. Thyrosinkinaseinhibitoren	220
L.5.10. Bortezomib	220
L.6. Blutstillung	220
L.7. Knochenstoffwechsel	220
L.8. Erythropoese	220
L.9. Diuretika	220
L.10. SE Therapie arterieller Durchblutungsstörungen	220
L.10.1. Lipidsenker	220
L.10.2. Thrombozytenaggregationshemmer	221
L.10.3. KHK	221
L.11. Diabetes Mellitus	221
L.12. Schilddrüse	222
L.13. Nebennierenrindenhormone	222
L.14. Opioide	222
L.15. ZNS-Pharmakologie	223
L.15.1. Mb. Parkinson	223
L.15.2. Mb. Alzheimer	224
L.15.3. Neuroleptika – Schizophrenie	224
L.15.4. Tranquillantien (Anxiolytika)	225
L.15.5. Epilepsie – Antiepileptika	225
L.15.6. SE Antidepressiva	226
L.16. GIT Pharmakologie	227
L.16.1. Speicheldrüsen	227
L.16.2. Darmfunktion	227
L.17. Toxikologie	229
L.18. Antibiotika	230
L.18.1. Antibiotika mit Angriffspunkt an der Bakterienzellwand	230
L.18.2. Hemmung der bakteriellen Proteinsynthese	231
L.18.3. Hemmung der bakteriellen Topoisomerase II	232
L.18.4. Folsäureantagonisten	232
L.18.5. Metronidazol	232
L.19. Antituberkulotika	233
L.19.1. Mittel gegen Lepra	234
L.20. Virusstatika	234
L.20.1. Wirkmechanismen	234
L.20.2. Herpesviren	234
L.20.3. Influenza	234
L.20.4. HIV Therapie	235
L.21. Antimykotika	235
L.21.1. Angriff an der Zellmembran	235

L.21.2. Angriff an der Zellwand	236
L.21.3. Hemmung der Funktion von Mikrotubuli (Spindelgift)	236
L.21.4. Störung der Nucleinsäuresynthese	236
L.22. Malaria	236
L.23. Antihelminthika	239
L.23.1. Wirkstoffe	239
L.24. Inhalations- und Injektionsnarkotika	240
L.24.1. Nachgewiesene Effekte von Narkosemitteln	240
L.24.2. Inhalationsnarkotika	241
L.24.3. Injektionsnarkotika	242

Teil I.
Modul 10

1. Allgemeine Pharmakologie

Contents

1.1. Einführung	1
1.2. Pharmakodynamik	1
1.2.1. Rezeptoreffekte	2
1.2.2. Agonist-Rezeptor-Interaktion	3
1.2.3. Therapeutische Breite	5
1.3. Pharmakokinetik	5
1.3.1. Membranen und Diffusion	7
1.3.2. Arzneistoffzufuhr	8
1.3.3. Verteilungsräume	8
1.3.4. Metabolisierung	10
1.3.5. Enzyminduktoren	10
1.3.6. Elimination	10
1.3.7. Blutspiegel	11
1.3.8. Sättigungs- und Erhaltungsdosis	11
1.3.9. Generica	12
1.4. Nebenwirkungen	12
1.4.1. Nebenwirkungen in der Schwangerschaft	13
1.4.2. Arzneimittelabhängigkeit	13

1.1. Einführung

Prüfungstoff: Inhalt der Vorlesung + Seminare + VMC (M12) Lehrbücher (braucht man eigentlich nicht):

- Aktories
- Mutschler
- Lüllmann
- Lüllmann - Taschenatlas

Die allgemeine Pharmakologie wird unterteilt in *Pharmakodynamik* und in *Pharmakokinetik*. Die Pharmakodynamik beschäftigt sich mit den Wirkungsmechanismen. Die Pharmakokinetik beschreibt die Summe der Vorgänge die mit einem Arzneimittel im Körper passieren.

1.2. Pharmakodynamik

Pharmacodynamics is what drugs do to the body; pharmacokinetics is what the body do the drugs.

- **Interaktion mit Rezeptoren**: Rezeptoren im weitesten Sinne sind alle zellulären Makromoleküle, an denen ein Arzneistoff bindet und Wirkungen auslöst

Acetylcholin	nikotinisch: (N)	Glutamat (ionotrop)	NMDA, AMPA, Kainat
Acetylcholin	muskarinisch: M ₁₋₅	Glutamat (metab.)	mglu ₁₋₄
Adenosin	A ₁ , A ₂ , A ₃	Histamin	H ₁ , H ₂ , H ₃
Angiotensin	AT ₁ , AT ₂	Serotonin (5-HT)	5-HT ₁₋₇
Bradykinin	B ₁ , B ₂	ATP (extrazell.)	P2X ₁₋₇ , P2Y _{1,2,4,6,11}
Cannabinoid	CB ₁ , CB ₂	Opioid	DOP (δ), KOP (κ), MOP (μ)
Catecholamine	α ₁ , α ₂ ; β ₁ , β ₂ , β ₃	Prostaglandin	DP _{1,2} , EP ₁₋₄ , FP, IP ₁₋₃ , TP
Chemokine	CCR ₁₋₅ , CXCR ₁₋₅	Leukotriene	BLT, CysLT ₁ , CysLT ₂
Cholecystokin	CCK ₁ , CCK ₂	Somatostatin	SST ₁₋₅
Dopamin	D ₁ , D ₂ , D ₃ , D ₄ , D ₅	Steroidhormone	GR, MR, PR, AR
Endothelin	ETA, ETB	Tachykinine	NT ₁ , NT ₂ , NT ₃
GABA	GABA _A , GABA _B	Vasopressin	V ₁ , V ₂ , V ₃

Abbildung 1.1.: Auswahl an Rezeptoren

- **Nicht Rezeptor-Effekte:** z.B. die Narkosemittel, aber auch hier werden spezifische Proteininteraktionen erkannt; oder Antacida (neutralisieren HCl im Magen), oder Cholestyramin (Ionenaustauscherharz), oder Mannit (nur osmotisch wirksam)

1.2.1. Rezeptoreffekte

Rezeptoren für Neurotransmitter, Hormone z.B. Acetylcholin-, Noradrenalin-, Histamin- Opioidrezeptoren

Beeinflussung von Enzymen z.B. Hemmstoffe der Acetylcholinesterase, des „angiotensin converting enzyme“

Interferenz mit spezifischen Transportvorgängen oder Ionenkanälen z.B. Diuretika interferieren mit Transportproteinen in der Niere, Lokalanästhetika hemmen Na⁺-Kanäle; Ca²⁺-Antagonisten hemmen Ca²⁺.

Bindung an essentielle Zellbestandteile oder an Substanzen des Zellstoffwechsels z.B. Zytostatika binden an DNA oder Mitosespindelproteine; Antibiotika binden an Bakterienzellbestandteile.

Praktisch alle Medikamente haben Nebenwirkung, da sich die Rezeptoren bzw. Zellbestandteile nicht nur an der gewünschten Region befinden. Man sollte bei jedem Medikament wissen, an welchen Rezeptor/Rezeptoren angreift.

Rezeptorklassen

Bei den Rezeptoren gibt es 4 Klassen:

Ligandgesteuerte Ionenkanäle (ms Bereich) Bsp: nikotinische Acetylcholin-Rezeptoren: Acetylcholin → Na⁺ strömt ein. oder: GABA_A Rezeptor: Gamma-Amino-Buttersäure → Cl⁻ Strömt ein, die Zelle wird dann weniger erregbar.

G-Protein-gekoppelte Rezeptoren Sitzen in der Zellmembran (7-Transmembran-Rezeptor). Neben dem Rezeptor sitzt das G-Protein (aus drei Untereinheiten). Die α-Untereinheit spaltet sich ab und bildet G_αGTP. Das Enzym wird mit dem Komplex G_αGTP aktiviert. Dieses System läuft über *Second Messenger System* ab (cAMP, cGMP, und weitere Signalmoleküle). Es können auch

	G _s cAMP↑	G _{i/o} cAMP↓	G _{q/11} IP ₃ /DAG
Acetylcholin		M ₂	M ₁ , M ₃
Catecholamine	β ₁ , β ₂ , β ₃	α ₂	α ₁
Adenosin	A ₂	A ₁	
Histamin	H ₂		H ₁
Dopamin	D ₁ , D ₅	D ₂ , D ₃ , D ₄	
Opiode		DOP (δ, OP ₁) KOP (κ, OP ₂) MOP (μ, OP ₃)	
Prostaglandine	DP ₁₋₂ EP ₂ , EP _{3*} , EP ₄ IP ₁₋₃		EP ₁ , EP _{3*} FP

Abbildung 1.2.: G-Protein-gekoppelte Rezeptoren

sekundäre Ionenkanäle stimuliert werden. Bsp.: Adenylatcyclase → cAMP → Proteinkinase A → Phosphorylierung eines Proteins (aktiviert). Es gibt zwei G-Proteine: G_I^1 und G_S^2 .
Phospholipase C: setzt IP_3 frei. z.B.: Acetylcholin: M_3 -Rezeptoren (glatte Muskulatur) und Catecholamine: α_1 -Rezeptoren (glatte Muskeltonus ↑)

Rezeptoren mit Enzymaktivität Rezeptoren mit intrinsischer Tyrosinkinase-Aktivität: Der Rezeptor selbst wird zum Enzym, wenn er stimuliert wird. Er sitzt in der Zellmembran und kann nach Aktivierung Proteine phosphorylieren (Insulinrezeptor, Wachstumsrezeptor)

DNS-Transkription-regulierende Rezeptoren (20-30 Minuten) Alle Steroidrezeptoren (Glukokortikoide, Mineralokortikoide, Gestagene, Östrogene, Androgene) und Nicht-Steroid-Rezeptoren. Diese Rezeptoren befinden sich in der Zelle.

Die Rezeptorzahl ist *nicht konstant* sondern kann sich verändern: Down-Regulation und Up-Regulation. *Pharmakodynamische Toleranzentwicklung* = Änderung der Rezeptordichte (z.B. Morphin-Typ: Opiat-gewöhnter kann mehr als die 10-fache Dosis vertragen). Bei der *Pharmakokinetischen Toleranzentwicklung* kommt es zur Enzyminduktion (Barbiturat-Typ). Unter *Tachyphylaxie* versteht man die Depletion von Transmittern oder ↓Biotransformation (indirekte Sympathomimetika, organische Nitrate)

1.2.2. Agonist-Rezeptor-Interaktion

Am Rezeptor kann ein Stoff als Agonist wirken, dieser dissoziiert wieder ab. Es gibt zwei Arten von Kurven: Dosis-Wirkungskurven (Wirkung/log(Dosis)) und Blutspiegellekurven. Wenn eine Substanz an einen Rezeptor bindet, wird eine Reaktion ausgelöst. Die Wirkung beginnt bei einer best. Konzentration und erreicht ihr Maximum.

Der sog. ED_{50} ist ein wichtiger Parameter. Sie dient zum vergleichen von verschiedenen Substanzen. Die *intrinsische Aktivität* ist ein Maß für die Wirkung, sprich die Veränderung der Zellfunktion, die aus der Bindung eines Liganden an einen Rezeptor resultiert.

¹inhibiting

²stimulating

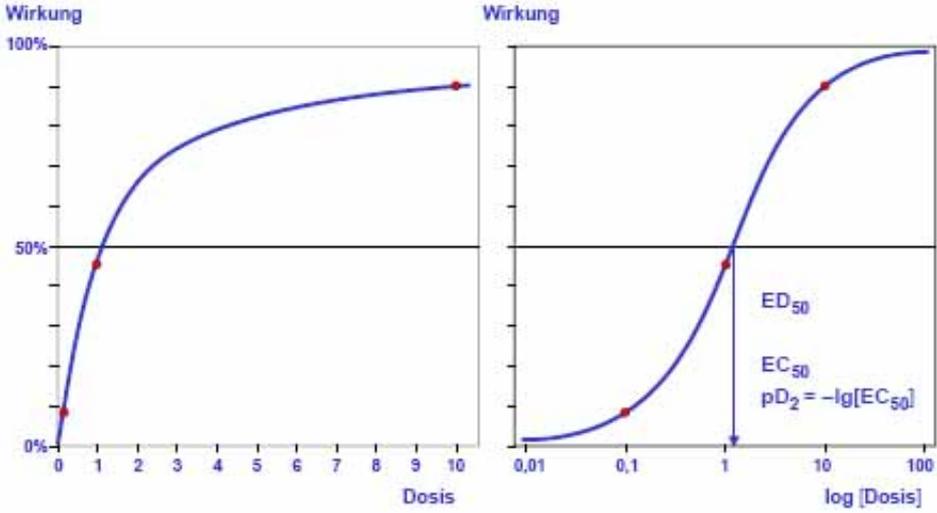
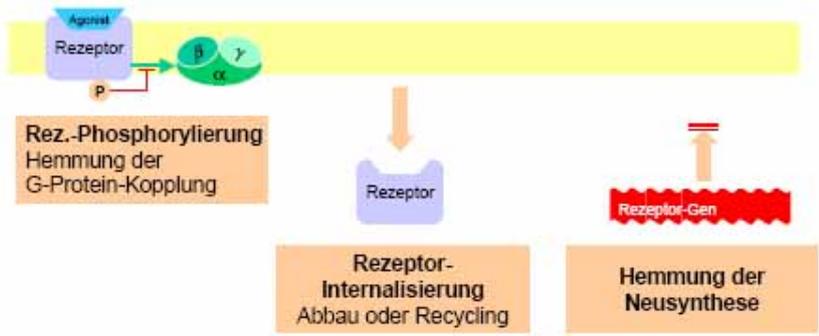


Abbildung 1.3.: Dosis-Wirkungs-Kurve

Erreicht ein Ligand seinen Wirkort, so bindet er an den dortigen Rezeptor und bildet mit ihm einen Pharmakon-Rezeptor-Komplex. Während die Affinität ein Maß für die Bindungsstärke zwischen den Bindungspartnern ist, stellt die intrinsische Aktivität ein Maß für die Stärke des Effekts, der aus dieser Bindung resultiert, dar. Aus der Dosis-Wirkungskurve kann die *intrinsische Aktivität* bestimmt werden:

- Ligand mit hoher intrinsischer Aktivität (Agonist)
- Ligand mit geringerer intrinsischer Aktivität (partieller Agonist)
- Ligand ohne intrinsische Aktivität (Antagonist)

Die Dosis-Wirkungskurve wird beim **kompetitiven Antagonisten** nach rechts parallel verschoben. Beim **nichtkompetitiven Antagonismus** (der Antagonist bindet irreversibel am Rezeptor) wird

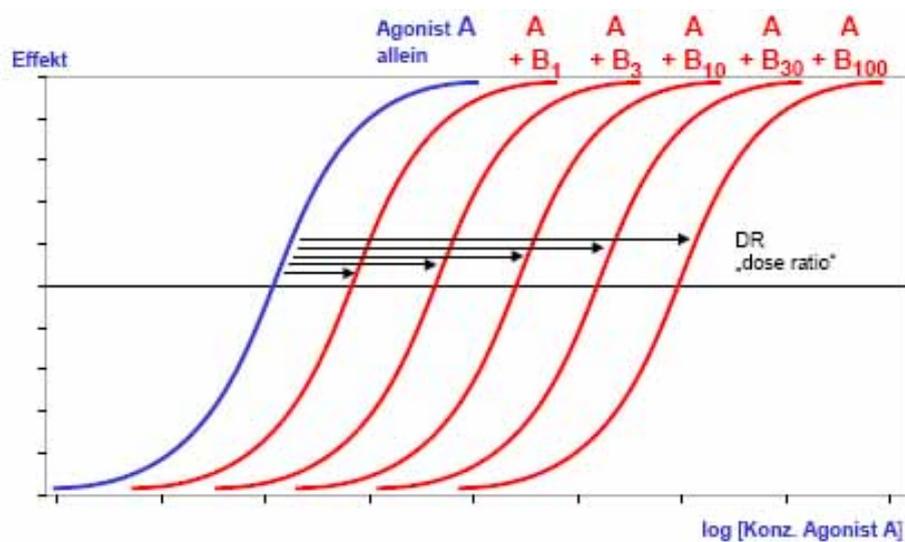


Abbildung 1.4.: Kompetitiver Antagonismus (Agonist A + Antagonist B)

das Maximum nicht mehr erreicht.

Der Rezeptor befindet sich **in Ruhe** im aktiven (5%) oder im inaktiven (95%) Zustand. Bindet ein Agonist, sind fast alle Rezeptoren aktiv. Bindet ein Antagonist an den Rezeptor ändert sich im Prinzip am Ruhezustand nichts (immer noch 5% sind aktiv); er verhindert die Bindung eines Agonisten und das Verhältnis bleibt gleich. Der **inverse Agonist** bringt alle Rezeptoren in Richtung inaktiv (wirklich alle!). Man entdeckte sie bei den Benzodiazepinen → der inverse Agonist löst Angst aus!

1.2.3. Therapeutische Breite

Die Dosis-Wirkungskurve kann für den therapeutischen Effekt (EC_{50}) und für den toxischen Effekt (TC_{50}) konstruiert werden. Der Abstand zwischen EC_{50} und TC_{50} soll möglichst groß sein (= *therapeutische Breite*, gut 100 bis 1000-fach).

1.3. Pharmakokinetik

Die meisten Medikamente sind Fremdstoffe für den Körper. Die meisten Medikamente sind lipophile Verbindungen. Sie müssen *biotransformiert* werden, um danach ausgeschieden werden zu können.

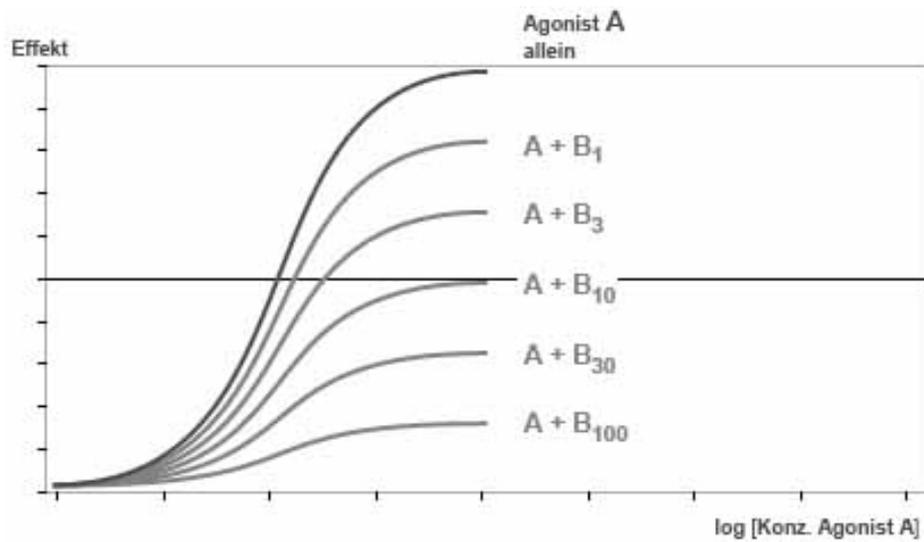


Abbildung 1.5.: Nichtkompetitiver Antagonismus (Agonist A + Antagonist B)

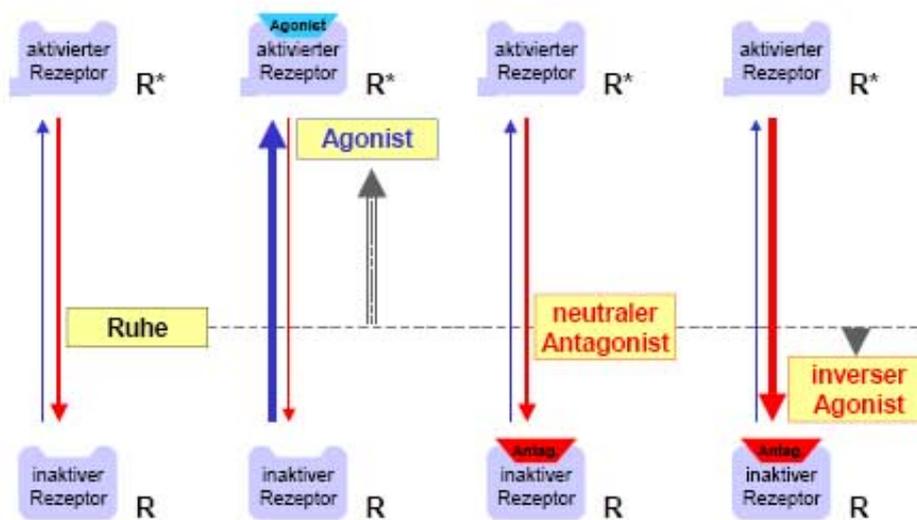
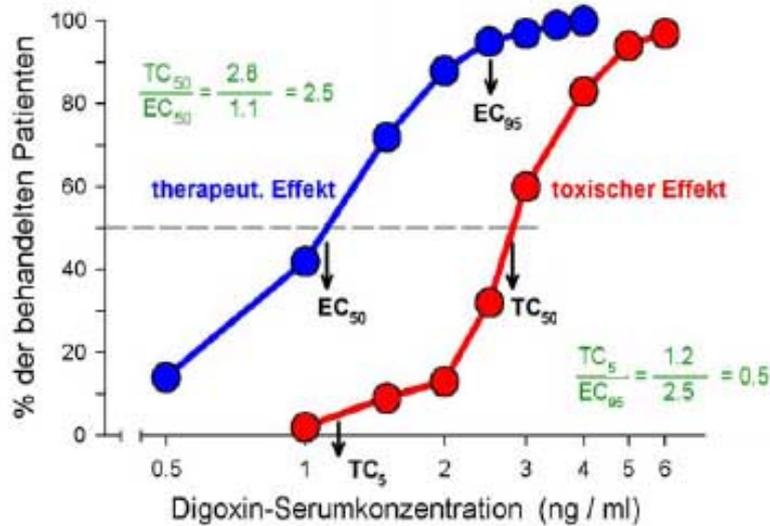


Abbildung 1.6.: allosterisches Selektionsmodell



Die Applikation, Resorption, Verteilung, Speicherung, Wirkung³ (Bindung an den Rezeptor), Biotransformation, Exkretion.

1.3.1. Membranen und Diffusion

Arzneistoffe müssen Membranen durchdringen.

- „diskontinuierlich“: Leber, Milz, rotes Knochenmark (sehr durchlässig)
- „kontinuierlich“: Herz, Skelettmuskel, glatter Muskel (wenig durchlässig)
- „fenestriert“: Pl. chorioideus, Magen-Darm-Mukosa, Niere, Drüsen (gut durchlässig)
- „kontinuierlich“ mit Gliazellen: Gehirn, Rückenmark (nahezu undurchlässig)

Neben der Blut-Hirn-Schranke, gibt es auch noch die Plazentaschranke. Diese ist allerdings viel durchlässiger → in der Schwangerschaft so wenig Medikamente wie möglich. In der Blut-Hirn-Schranke gibt es noch sog. ABC Transporter, die Stoffe wieder in das Blutgefäß hinein transportieren. (Imodium = Opiat, geht nicht durch die B-H-Schranke).

Kleine lipophile Moleküle diffundieren sehr leicht. Kleine hydrophile Moleküle (Ionen) können durch Kanäle Membranen durchdringen. In der Pharmakologie verwendet man oft 3/4-wertigen Stickstoff, um den ZNS-Effekt ein oder auszuschalten (lipophil, hydrophil).

Hydrophile Moleküle

Es gibt Moleküle, die besitzen Transporter (Carrier), um die Zellmembran zu durchdringen. Auch für Aminosäuren gibt es Carrier. Man bedient sich oft Vorstufen z.B. Dopamin wird über L-DOPA verabreicht, um die B-H-Schranke zu durchdringen. Lipophile Substanzen gehen leicht in das ZNS. Über den Verteilungskoeffizienten Öl/Wasser kann man die Lipophilie von Stoffen bestimmen.

- Glukose

³sie muss eine bestimmte Zeit anhalten

- L-DOPA
- Aminosäuren
- Monosaccharide
- Säuren-Basen

1.3.2. Arzneistoffzufuhr

- **per oral:** Stoffe werden primär im Dünndarm absorbiert (100-200 m^2). Für Notfallmedizin meistens ungeeignet (>30 min); Ausnahme: *Nitro Lingual Spray*.
- **pulmonale Resorption:** Inhalation (Hauptsächlich Asthma Therapie); Bronchien haben große Oberfläche. Problem: 90-95% gehen durch verschlucken verloren.
- **Transdermale Applikation** (TTS = *Transdermale Therapeutische Systeme*). Bsp.: Fentanyl, Buprenorphin. CAVE: Pflaster nicht zerschneiden oder Zerstören. Die Wirkung kann bis zu einer Woche aufrechterhalten werden.
- **nasale Applikation:** Resorption ist unzuverlässig!
- am **Auge;** Stoffe sind stark konzentriert
- **parenterale Applikation:** Substanz gelangt sofort in das Blutsystem. *i.v.:* sofortige Verfügbarkeit, *i.m.* und *subkutan:* verzögerte Verfügbarkeit, geringe Austauschflächen, Steuerbarkeit durch Änderung der Lipophilität, CAVE: lokale Reizungen, versehentliche Injektion ins Fettgewebe, lokale Veränderungen der Durchblutung beeinflussen Absorption, *intrapleural, intraperitoneal:* selten (ev. bei Zytostatika)

Präsystematische Elimination - „First-pass-Effekt“

Bei der per oralen Gabe, werden alle Wirkstoffe durch die Leber geschleust. Die Leber bewerkstelligt den Arzneimittelmetabolismus, ein Teil der Stoffe kann beim ersten durchlaufen bereits abgebaut werden: *First-pass-Effekt*. Der Anteil, der in den großen Kreislauf kommt, ist der *Bioverfügbare Anteil*. Wenn Tabletten einen Magenschutz haben, dürfen sie nicht zerkleinert werden! Bei sog. *Retartpräparaten* wird der Wirkstoff über einen best. Zeitraum abgegeben.

Bsp.: Midazolam wird vollständig in der Leber inaktiviert. Bei diesem Vorgang spielen *Cytochromenzyme* (CYP 1...9A...Z1...9, CYP3A4, CYP2D6,...) eine wichtige Rolle. P-Glykoproteine pumpen Arzneistoffe wieder zurück in das Darmlumen.

Die wichtigsten Cytochromenzyme:

- CYP3A4
- CYP2C
- CYP1A2
- CYP2D6 (genetischer Polymorphismus, Enzymmenge variiert von Person zu Person)

1.3.3. Verteilungsräume

5% Plasma, 15% Interstitium, 40% intrazellulärer Raum, 3% Körperflüssigkeiten, 7% inakzessibles Wasser, 30% Trockenmasse, Körperfett.

Lunge, Niere, Herz sind gut durchblutet, Darm, Leber, Gehirn weniger gut und Fettgewebe, Haut, Knochen ganz schlecht. *Plasmaproteinbindung* Wirksam ist nur der freie Anteil. Manche Substanzen sind stark an Proteinen gebunden, andere weniger stark.

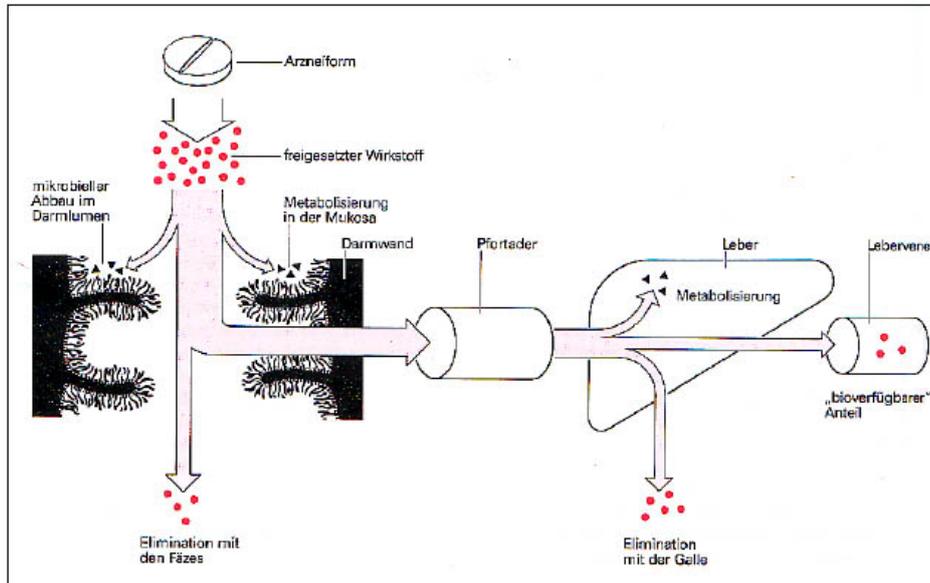


Abbildung 1.7.: First-pass-Effekt

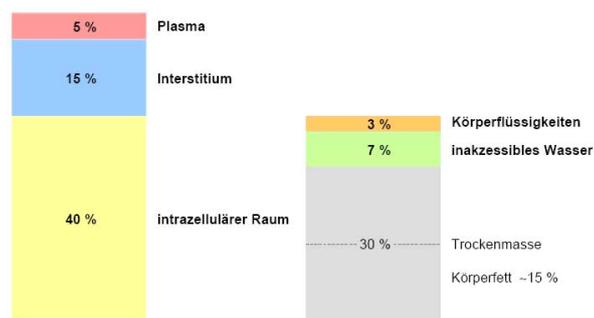


Abbildung 1.8.: Verteilungsräume

Akumulation in Geweben (unerwünscht)

- Fettgewebe: lipophile Substanzen, Chlorfenotan (DDT)
- Knochen: Blei, kalziumähnliche Substanzen, Strontium, Chelatbildner, Terazykline, Bisphosphonate
- Schilddrüse: iodähnliche Substanzen, Radioiod, Thiamazol

scheibares Verteilungsvolumen:

$$\frac{Dosis[mg/kg]}{Plasmakonz[mg/l]} = Verteilungsvolumen[l/kg]$$

ist das Verteilungsvolumen hoch: Die Substanz wird im Gewebe abgelagert. Ist das Verteilungsvolumen niedrig, bleibt die Substanz im Blut.

1.3.4. Metabolisierung

Sie dient in erster Linie dazu, den Stoff von lipophil zu hydrophil umgewandelt, um leichter ausgeschieden werden zu können. In der Leber übernehmen die CYP-Enzyme diese Reaktion:

- Phase-I-Reaktion: Oxidation, Reduktion, Hydrolyse
- Phase-II-Reaktion: **Konjugation** mit Glucuronsäure, Schwefelsäure, Essigsäure, Aminosäuren (Gly, Gln), S-Adenosylmethionin → Inaktivierung.

1.3.5. Enzyminduktoren

: Antiepileptika, Rifampicin, Alkohol (chronisch), Aminoglutethimid, Barbiturate, Carbamazepin, Chlorphenotan (DDT), Dioxin (TCDD), Griseofulvin, Phenytoin: *Enzymhemmung*: manche Stoffe können diese Enzyme hemmen, andere Stoffe, die vom gleichen abgebaut werden, bleiben länger erhalten. Stoffe: Azol-Antimykotika: Fluconazol, Itraconazol, Voriconazol, Makrolid-Antibiotika: Erythromycin, Clarithromycin u.ä. H₂-Antagonist Cimetidin und viele andere Arzneistoffe.

1.3.6. Elimination

Sie erfolgt renal oder biliär. Ganz wenig wird pulmonal ausgeschieden (Narkosegase). Über Milch, Speichel und Schweiß wird auch ausgeschieden. Größere Moleküle werden eher biliär ausgeschieden, kleinere über die Niere.

Man kann die Ausscheidung einer Säure/Base in der Niere beschleunigen, indem man den Harn basisch/sauer macht (bei Vergiftungen).

Zyklische Prozesse

Enterhepatischer Kreislauf. Wenn Stoffe mit der Galle ausgeschieden werden, können sie im Dickdarm aufgespalten werden und rückresorbiert werden. Stoffe verbleiben somit länger im Körper. Typisch bei Hormonen. Pille ist sehr niedrig dosiert. Wenn der EH-Kreislauf gestört ist, kann die Wirkung verloren gehen: Antibabypille+Antibiotika. CAVE: Johanneskrautextrakt ist Enzymindikator und kann die Pille unwirksam machen.

1.3.7. Blutspiegel

Es ist sehr einfach den Blutspiegel zu messen. Im *therapeutischen Bereich* erfolgt die optimale Wirkung. Aus der C-t Kurve kann die $t_{1/2}$ gemessen werden. $C = C_0 e^{-k_{10}t}$. Die Halbwertszeit ist von der Dosisunabhängig - sie ist immer Konstant.

Es kann auch vorkommen, dass eine Substanz zwei Halbwertszeiten haben kann. α und β Phase. Eine Substanz wirkt meist $2 * \text{Halbwertszeit}$.

Bei Infusionen halten sehr lange Zeit den Plasmaspiegel auf einem hohen const. Niveau. Die Infusion ist die beste Art der Medikamentengabe. Für die ambulante Dauertherapie möchte man ein Medikament, das man einmal täglich einnehmen muss. Nach 4 Halbwertszeiten ist der *Steady State* erreicht. Natürlich gibt es Fluktuationen.

Mathematisch gesehen entspricht der Verlauf einer Zeit-Konzentrationskurve nach Applikation eines Pharmakons in ein dem Blut vorgeschaltetes Kompartiment (d. h. bei vorhergehender Resorption) der Resultante zweier exponentiell gleichzeitig verlaufender Vorgänge, die durch die Absorption und die Ausscheidung bewirkt werden. Diese charakteristische Kurve ist als *Bateman-Funktion* benannt (nach dem gleichnamigen Physiker, der ursprünglich bereits 1910 die der Beschreibung der Kurve dienende mathematische Formel, für die Charakterisierung des Zerfalls radioaktiver Isotope ermittelte). Aus der Bateman-Funktion lassen sich die meisten relevanten quantitativen Kenndaten, (z.B. u.a. Absorptions- und Ausscheidungsgeschwindigkeit) rechnerisch ableiten.

Die Fläche unter der Blutspiegelkurve heißt AUC. Sie gibt Aussage über die Menge der Substanz, die

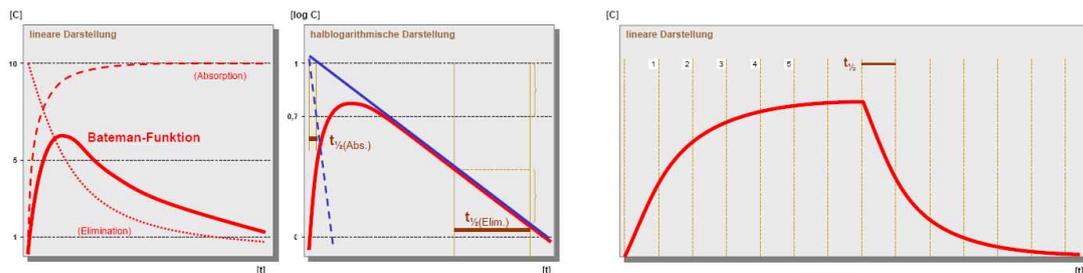


Abbildung 1.9.: Bateman-Funktion und Steady State

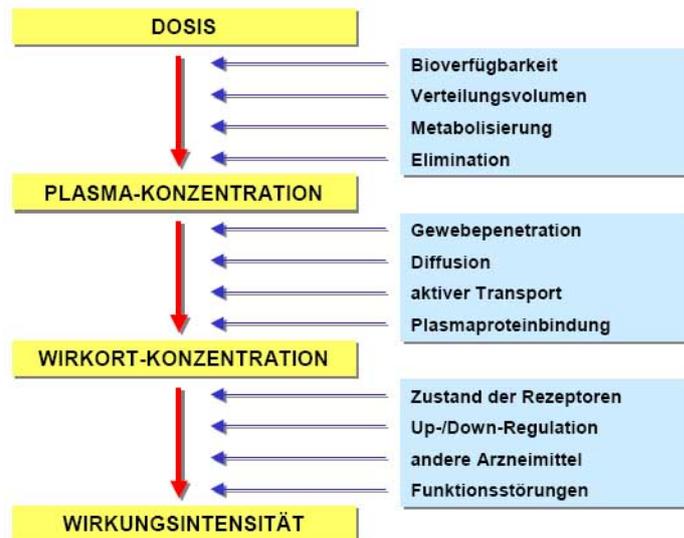
dem Körper zugeführt wurde. Man kann damit die unterschiedlichen Applikationsformen vergleichen. Wichtige Parameter:

- Therapeutischer Bereich: Wirkung nur solange der Blutspiegel im Bereich ist
- P_{max} Zeitpunkt des Maximalen Effektes
- C_{max} ist die maximale erreichte Konzentration.

Es kann i.v. und p.o. miteinander verglichen werden. Wenn die AUC bei beiden gleich ist, dann ist die gleiche Menge Arzneistoff in den Körper gekommen. Somit ist die Bioverfügbarkeit (Anteil der in den Großen Kreislauf gelangt, bei i.v. 100%), somit ist sie auch bei p.o. 100%. Es wird zwischen *absoluter* (Fract. i.v. durch p.o.) und *relativer Bioverfügbarkeit* (Fract. p.o. 1 durch p.o. 2) unterschieden. Wenn *Generica* mit dem org. Präparat verglichen wird, dann muss die AUC > 80% sein.

1.3.8. Sättigungs- und Erhaltungsdosis

Sättigungsdosis: Auffüllen auf ein best. Niveau. *Erhaltungsdosis*, aufrechterhalten der Sättigungsdosis.



1.3.9. Generica

Nachgebaute Produkte. Arzneispezialitäten mit gleichem Wirkstoff und Wirkstoffgehalt, gleicher Darreichungsform und Dosierung. Üblicherweise 90% Konfidenzintervalle für AUC und C_{max} zwischen 80-125%.

Es gibt nur 1 AUSNAHME für diese Kinetik 1. Ordnung: Ethanol. Von Ethanol wird unabhängig von der Blut-Alkoholkonzentration immer gleich viel abgebaut.

1.4. Nebenwirkungen

Wenn eine Substanz keine Nebenwirkungen zeigt, so besteht der Verdacht, dass sie auch keine Hauptwirkung hat. Hauptursache für Nebenwirkungen: die spezifischen Rezeptoren, an denen das Arzneimittel wirken soll, gibt es eben nicht nur im gewünschten Organ, sondern auch in anderen Geweben! Die Effekte in den anderen Geweben sind dann die Nebenwirkungen. Die häufigsten Nebenwirkungen allgemein:

- zentrale Störungen (Kopfschmerzen, Schwindel, Verwirrtheit)
- Magen-Darm-Beschwerden (Übelkeit, Gastritis, Ulkus, Obstipation)
- Leber und Nierenschäden (Leberenzyme steigen an)
- Blutbildveränderungen (Abnahme der Zahl der Blutzellen, Blutungen)

Eine Sonderform der Arzneimittelnebenwirkungen: *Allergische Reaktionen*: Das Arzneimittel als *Halb-antigen* verbindet sich mit körpereigenen Proteinen zum *Vollantigen*; es kann zur Sensibilisierung kommen (Bildung spezifischer Antikörper) und in der Folge (z.B. beim zweiten oder mehrmaligem Kontakt mit dem Arzneimittel) kommt es zu einer allergischen Reaktion: Äußert sich in verschiedensten Hauptreaktionen (Exantheme), Schock, Ödembildung an Haut und Kehlkopf, Zerstörung von Blutzellen, Organentzündung (Lunge, Niere).

Sehr oft allergische Reaktionen: z.B. bei Penicillinen u.a. Antibiotika.

1.4.1. Nebenwirkungen in der Schwangerschaft

Die Plazenta ist für die Arzneistoffe durchlässig; besonders empfindlich reagiert der Embryo zwischen der 3-12 Schwangerschaftswoche (es kann zu Missbildungen kommen). Arzneimittel nur bei zwingender Indikation anwenden, vor allem keine Selbstmedikation! (Die meisten embryonalen Schädigungen erfolgen aber durch Alkohol). Während der Stillperiode: Arzneimittel treten in die Muttermilch über, ebenfalls Medikamente sehr restriktiv verwenden oder bei Einnahme abstillen.

1.4.2. Arzneimittelabhängigkeit

Gewohnheitsbildung: z.B. bei Schlaf- oder Beruhigungsmittel, Kopfschmerzmittel. Psychische Abhängigkeit, Dosis muss nicht oder nur leicht erhöht werden. Aber für die Patienten bedeutet das Absetzen großes Problem. Es gibt fließende Übergänge zu Opiaten usw.

2. Antiphlogistische Therapie

Contents

2.1. Rheumatologische Erkrankungen	15
2.1.1. Entzündlich-rheumatische Erkrankungen	16
2.1.2. Degenerative Gelenk- und Wirbelsäulenerkrankungen	16
2.1.3. Weichteilrheumatismus	16
2.1.4. para-rheumatische Erkrankungen	16
2.1.5. Zahlen und Statistik	16
2.1.6. Medikamentöse Therapie	17
2.2. Nichtsteroidale Antiphlogistika = NSAR	17
2.2.1. Epidemiologie der NSAR	18
2.2.2. Prostaglandine	18
2.2.3. Cyclooxygenase (COX)	18
2.2.4. Klassifikation der NSAR	20
2.2.5. Präparate	21
2.2.6. Kardiovaskuläre Besonderheiten	22
2.2.7. Kontraindikationen (NSAR)	23
2.2.8. Zusammenfassung	23
2.3. Glucocorticoide	24
2.3.1. Nebenwirkungen	24
2.3.2. Einnahmeempfehlungen	25
2.3.3. Therapie	25
2.4. Basistherapeutika	25
2.4.1. Basistherapeutika, DMARDs	25
2.4.2. Basistherapeutika „neuere“	26
2.4.3. Biologicals	27
2.4.4. Cytokinhemmstoffe	27
2.5. Topische Präparate	27
2.6. Gicht	27
2.6.1. Gicht medikamentöse Therapie	28

2.1. Rheumatologische Erkrankungen

- Rheumatoide Arthritis = RA
- Arthrose (Osteoarthritis) = OA (Die Abnützung steht im Vordergrund)
- Kollagenosen (Bindegewebs Autoimmunerkrankungen)
- Osteoporose
- Vaskulitiden (seltene Gefäßerkrankungen)
- Myopathien

- Spondylarthropathien z.B. *Mb. Bechterew*
- Kristallarthropathien z.B. *Gicht*

Einteilung Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises

4 große Gruppen: Entzündlich-rheumatische Erkrankung, Degenerative Gelenk- und Wirbelsäulenerkrankungen, Weichteilrheumatismus, Stoffwechselerkrankungen mit rheumat. Beschwerden (para-rheumatische Erkrankungen)

2.1.1. Entzündlich-rheumatische Erkrankungen

- **chron. Polyarthritis = rheumatoide Arthritis (RA):** 3x häufiger bei Frauen
- **Spondylarthritiden:** (z.B. *Mb. Bechterew*, Psoriasis-Arthritis)
- **juvenile rheumatoide Arthritis**
- **Kollagenosen** (Bindegeweserkrankungen): z.B. SLE, Sklerodermie, Dermatomyositis, Sjögren-Syndrom
- **Vaskulitiden** (Gefäßentzündungen)

2.1.2. Degenerative Gelenk- und Wirbelsäulenerkrankungen

Arthrosen (Osteoarthritis, OA): z.B. im Hüft- bzw. Kniegelenk. Sie können als rein altersbedingte Veränderungen bzw. durch Vorschädigung (Fehlstellungen, übermäßige Gelenkbelastung) entstehen. Symptome: Rückenschmerzen, Kreuzschmerzen.

2.1.3. Weichteilrheumatismus

Anteilmäßig 55%. Hierbei handelt es sich um (nicht entzündliche) Erkrankungen der Muskeln, Sehnen und Gewebe z.B. durch Überlastung: z.B. Tennisellbogen, steifer Nacken, Carpaltunnelsyndrom, Fibromyalgiesyndrom.

2.1.4. para-rheumatische Erkrankungen

Stoffwechselerkrankungen mit rheumatischen Beschwerden (para-rheumatische Erkrankungen): **Osteoporose, Gicht.**

2.1.5. Zahlen und Statistik

- ca. 450 verschiedene Erkrankungen
- 80% der Bevölkerung hatten mind. 1x im Leben Rückenschmerzen
- 15% der Bevölkerung sind mind. 1x/Jahr wegen rheumatischer Beschwerden beim Arzt
 - 1% entzündlich rheumatische Erkrankung
 - 5% Rückenschmerzen
 - je 3% Arthrosen, weichteilrheumatische Beschwerden bzw. „Schmerzen des Bewegungsapparates“
- ca. 2 Mio. Menschen in Ö leiden im Laufe ihres Lebens an einer rheumatischen Erkrankung

2.1.6. Medikamentöse Therapie

- *Nicht opioid Analgetika*
- *NSAR* = nicht-steroidale-anti-Rheumatika (engl. NSAID, sind die wichtigste Gruppe = entzündungshemmend)
- *Opioidanalgetika*
- *Basistherapeutika*
- *Biologicals*: extrem teurer, spezifische Wirkung
- *Glucocorticoide*: Steroide (Gegenteil zu NSAR) / entzündungshemmend
- *Topische Therapie*: Salben, Pflaster
- *Phytopharmaka* pflanzliche Arzneimittel (wichtiger Placeboeffekt / mäßige Nebenwirkungen)

Rheumatische Erkrankungen - Pharmakotherapie

- *Symptomatika*: keine Heilung, nur Beeinflussung von Symptomen
 - Nichtsteroidale Antiphlogistika = NSAR, NSAIDs CAVE: Kombinationen versch. NSARs
 - Opioide (können Entzündung nicht hemmen)
 - Glucocorticoide
- *Basistherapeutika*¹ = *DMARDSs*²: versuchen kausal in das Krankheitsgeschehen einzugreifen (vor allem TNF α Antagonisten)
 - Traditionelle DMARDs
 - Cytokin Hemmstoffe (Immunbiologika, Biologicals)

Rheumatoide Arthritis - Pharmakotherapie

- *Symptomatika*
 - Nicht-steroidale Antiphlogistika = NSAIDs
 - Opioide
 - Glucocorticoide
- *Basistherapeutika = DMARDSs*
 - Traditionelle DMARDs
 - Cytokin Hemmstoffe (Immunbiologika)

2.2. Nichtsteroidale Antiphlogistika = NSAR

- *Nicht-selektive COX Hemmstoffe* (alte NSAR)
- *Coxibe* = selektive Hemmstoffe der COX-2
 - Vorteile
 - * Geringere Inzidenz von GI Nebenwirkungen

¹Medikamente, die nicht sofort wirken, sondern die rheumatische Entzündung, von unten her, „von der Basis“, angreifen.

²disease modifying anti rheumatic drugs

- * Ev. Kein „Analgetika-Asthma“
- Nachteile
 - * Plättchen: ev. Pro-aggregatorischer Effekt
 - * Preis

When I see a rheumatoid patient
walk in the front door, I'd like to
leave through the back door.

(Sir William Osler, 1849-1919)

2.2.1. Epidemiologie der NSAR

6% der Bevölkerung leiden an Arthrose o.ä., 13 Mio. Patienten nehmen NSAR = 5.8% des deutschen AM-Marktes, 2000 NSAR-assoziierte Todesfälle jährlich. Pro 1000 Patienten: 30-40 symptomatische Ulcera, 10-15 Hospitalisierungen, 1-2 Todesfälle, Kosten: ca 100 Mio Euro / Jahr

2.2.2. Prostaglandine

Wirkung der Prostaglandine

- Sensibilisierung von Nozizeptoren ↑ (verursachen den Schmerz nicht selbst)
- Fieber ↑
- Thrombocytenaggregation (TXA₂) ↑ = Thromboxan A₂
- Na⁺-Ausscheidung in der Niere ↑ (auch Wasserausscheidung nimmt zu)
- Schleimhautprotektion im GI-Trakt ↑
- Darmmotilität ↓
- Darmsekretion ↑

Prostagland E für Schmerz und Entzündung.

2.2.3. Cyclooxygenase (COX)

- Das Enzym Cyclooxygenase katalysiert die *Konversion von Arachidonsäure* und Sauerstoff zu *Prostaglandinen*
- Hemmung der Cyclooxygenase verhindert die Produktion von Prostaglandinen

Wirkmechanismen der NSAR (alte Theorie)

NSAR blockieren COX und somit die Prostaglandinsynthese. Prostaglandine vermitteln **Schmerz**, **Entzündung**, **Fieber** und **gastrointestinalen Schutz**.

Wirkmechanismen der NSAR (neue Theorie)

Es gibt eine COX-1 (konstitutiv) und eine COX-2 (induzierbar). Therapeutisch soll nur die COX-2 gehemmt werden, da diese PGs für **Schmerz**, **Entzündung** und **Fieber** bildet. Die COX-1 soll ungehindert bleiben. Die PGs dienen dem **Schutz der gastrischen Mukosa** und der **Haemostase** = Blutstillung.

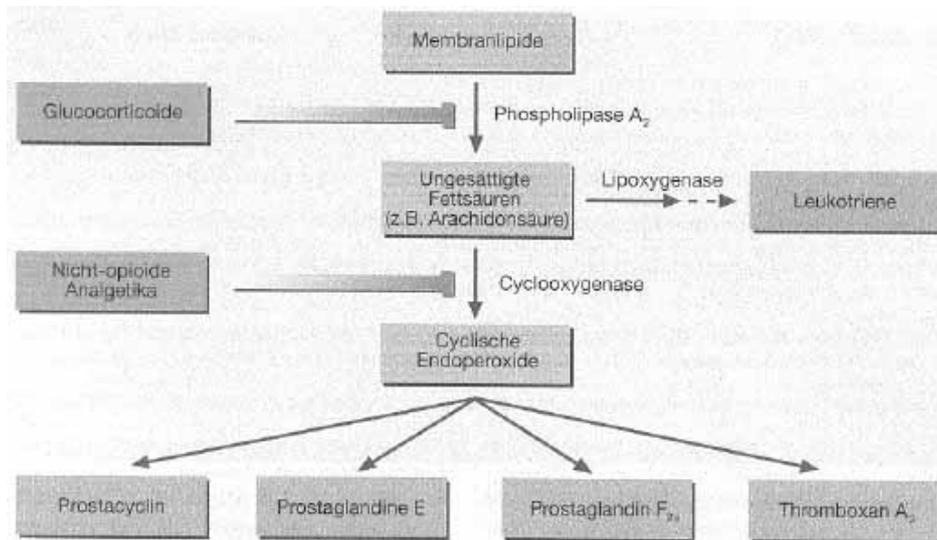


Abbildung 2.1.: Prostaglandinsynthese

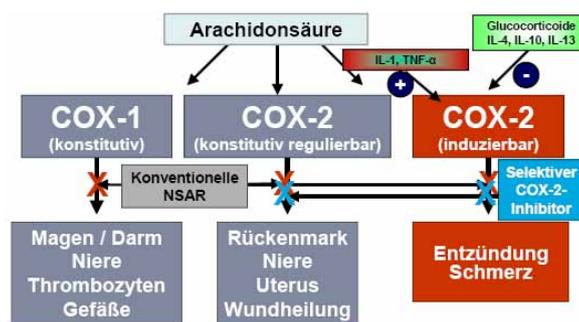


Abbildung 2.2.: Funktionen der PGs

<5-fach COX 2 sel.	5-50 fach COX-2 sel.	>50 fach COX-2 sel.
Diclofenac (bis 5h) [1-2]	Meloxicam (>20 h) [20]	Rofecoxib [17]
Mefenaminsäure (bis 5h)	Celecoxib [11]	Etoricoxib
Ibuprofen (bis 5h) [1-2]	Nimesulid [2-5]	
Naproxen (5-20 h)	Parecoxib	
Indomethacin (5-20 h)		
Dexibuprofen		

()...Wirkdauer, []...Halbwertszeit in Stunden

Konstitutive COX-2

Niere, weibl. reprodukt. Trakt, ZNS, vaskuläres Endothel, Darmschleimhaut, Wundheilung. selektive COX-2 Inhibitoren (**Coxibe**) hemmen beide COX-2!

2.2.4. Klassifikation der NSAR

Wirkungsqualitäten

- antiphlogistisch = entzündungshemmend
- analgetisch = schmerzlindernd oder -stillend
- antipyretisch = fiebersenkend

Nebenwirkungen

- Schädigungen der Magen- und Darmschleimhaut
- Wasser- und Salzretention
- Niereninsuffizienz, Leberversagen
- Asthma: durch COX Hemmung kommt es zu vermehrter *Leukotrien-Synthese* → Bronchokonstriktion.
- Wehenschwäche
- Herzanfall
- Schlaganfall
- Bluthochdruck
- Anämie
- Schwere Hautreaktionen

Beim alten Patienten kommt es zum häufigeren Auftreten von gastrointestinalen und renalen NW bei Patienten > 65 Jahre. Untersuchungen zeigen, dass bei über 65-Jährigen 20-30% aller Krankenhaus-aufnahmen und Todesfälle durch peptische Ulzera auf eine Behandlung mit NSAR zurückzuführen sind.

Medikation	Relatives Risiko
NSAR	5,0
Coxib	1,3
NSAR + PPI (Protonen Pumpen Inhibitor)	0,9
Coxib + PPI	0,1

Wechselwirkungen

- NSAR + Alkohol → ADH ↓ : Alkoholabbau wird vermindert, kein Acetaldehyd wird gebildet, **kein Kater**
- Paracetamol³ + Alkohol → Leber, Toxizität erhöht (gefährlich)
- NSAR + TCA (tricyclische Antidepressiva) → Spiegel ↑
- NSAR + Coumarine (beeinflussen Blutgerinnung z.B. Marcoumar) →
- NSAR + Diuretika → Wirkung ↓
- NSAR + ACE-Hemmer → Hyperkaliämie → Herzrhythmusstörungen, Nierenfunktionsstörungen. Die Wirkung der ACE-Hemmer wird durch NSAR aufgehoben.

2.2.5. Präparate

NSAR	Präparat	Dosis	Wirkung	Entzündung ↓	Schmerz ↓
Metamizol	<i>Novalgin^R</i>	0.5	4-6 Std.	-	++
Dexibuprof.	<i>Seractil^R</i>	0.2-0.4	6 Std.	++	+++
Ibuprofen	<i>Dolgit^R</i>	0.4	8 Std	++	+++
Diclofenac	<i>Voltaren^R</i>	0.05-0.1	6 Std.	+++	++
Naproxen	<i>Naprobene^R</i>	0.5	12 Std	+++	+++
Mefenamins.	<i>Parkemed^R</i>	0.5	6 Std	++	++
Meloxicam	<i>Movalis^R</i>	15 mg	24 Std.	++	++
Lornoxicam	<i>Xefo^R</i>	4-8 mg	12 Std.	++	++
Nimesulid	<i>Aulin^R</i>	100 mg	8-12Std.	++	+++
Celecoxib	<i>Celebrex^R</i>	0.2	12 Std	++	++
Rofecoxib	<i>Vioxx^R</i>	25 mg	24 Std.	++	++

- Keine wesentlichen Unterschiede in der Wirksamkeit zwischen den einzelnen NSAR
- Unterschiede in gastrointestinaler Toxizität **Ibuprofen < Aspirin < Diclofenac < Naproxen < Indometacin < Piroxicam**
- Erhöhung der gastrointestinalen Toxizität durch Glucocorticoide und SSRI
- Wechselwirkungen orale Antikoagulantien **Marcoumar®** - Cave: Blutungsrisiko nimmt zu.

Paracetamol

Handelspräparate oral bzw. rectal bzw. i.v.: **Benuron®**, **Mexalen®**, **Momentum®**, **Paracetamol®**, **Parakapton®**, **Perfalgan®**

- *analgetische* Eigenschaften wie NSAR
- *keine antiphlogistischen* Eigenschaften
- Maximaldosis 2 g (4 g) pro Tag
- hepatotoxisch bei Überdosierung
- regelmäßiger Alkoholkonsum erhöht Hepatotoxizität
- geringere Rate an UAW im Vergleich zu NSAR

– keine kardiovaskulären NW

³Tagesdosis 2g, Selbstmord 10g („mood improvement“)

- keine gastrointestinalen NW
- keine renalen NW (CAVE: bei regelmäßigem Konsum > 3 Jahre)
- Mittel der Wahl in der Schwangerschaft
- Mittel der Wahl für die Therapie der Arthrose v.a. in angelsächsischen Ländern

Over the Counter-Präparate

- Ibuprofen 400 mg **Aktren®**, **Kratalgin forte®**, **Momento forte®**
- Dexibuprofen 200 mg **Eumed®**
- Naproxen 200 mg **Aleve®**

Vorsicht, wenn OTC-Präparate mit vom Arzt verordneten NSAR kombiniert werden!

Nimesulid

Nimesulid ist ein moderat selektiver COX-2 Hemmer (5-50fache Selektivität). Nimesulid gehört zu den nicht sauren NSAR und ist der einzige Vertreter der Methansulfonamide. Nimesulid ist kein COXIB und wirkt antiinflammatorisch, analgetisch und antipyretisch. Es kommt zum raschen Wirkungseintritt, lange Wirkungsdauer.

Seit 1985 mehr als 450 Millionen behandelte Patienten - Wirksamkeits-/Verträglichkeitsstudien an 97.750 Patienten

Empfehlungen für den Einsatz von NSAR und Analgetika bei schmerzenden Arthrosen

- Keine Dauerbehandlung, nur befristet
- Keine Kombination von NSAR untereinander
- Anpassung der Dosierung an den Schmerzrhythmus
- Einzeldosis so niedrig wie möglich, aber so hoch wie nötig
- NSAR bei Patienten > 65/70 Jahre: Bevorzugung von Substanzen mit kurzer Halbwertszeit, Engmaschige Überwachung von Gastrointestinaltrakt und Nierenfunktion, Altersadaptierte Minderung der Tagesdosis

2.2.6. Kardiovaskuläre Besonderheiten

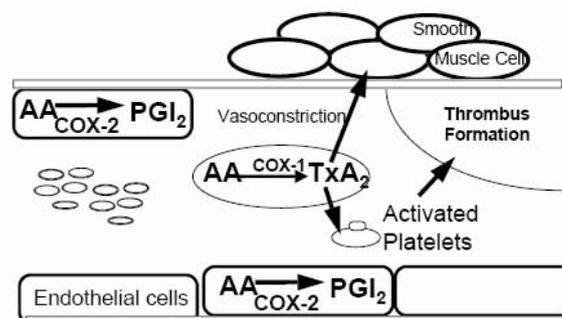


Abbildung 2.3.: Endothelzellen: COX - erzeugen Prostacyclin. Thromboxan A₂ aktiviert Thrombus und führt zu Gefäßkonstriktion. Prostacyclin: wirkt Thrombolytisch

Thromboxan A₂

- Stimuliert Plättchenaggregation
- Stimuliert Vasokonstriktion
- Stimuliert Zellproliferation glatter Muskelzellen
- Reguliert Adhäsionsmoleküle in Endothelialzellen
- Stimuliert endotheliale Zellmigration und Angiogenese

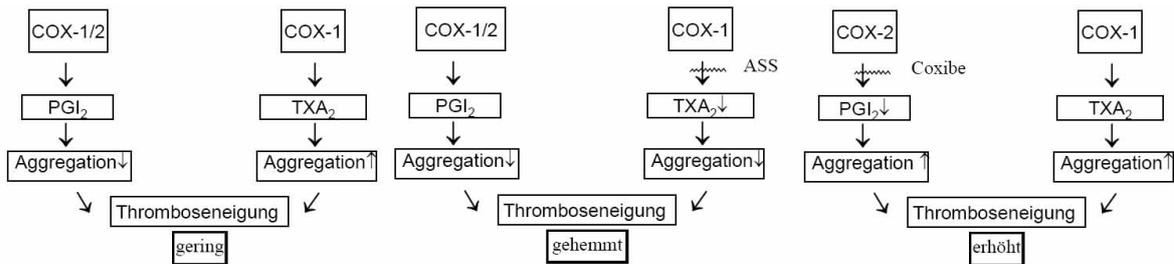


Abbildung 2.4.: Cyclooxygenasen und Thrombose

COX-2 Hemmer und Thrombozytenfunktion

	Meloxicam 15 mg QD	Celecoxib 200 mg QD	Rofecoxib 25 mg QD
TxB ₂ Hemmung	geringgradig	geringgradig	keine
Thrombozytenaggregation	keine	keine	keine
Blutungszeit	keine	keine	keine

Keine Wirkung der Coxibe auf Thrombozytenaggregation und Blutungszeit.

2.2.7. Kontraindikationen (NSAR)

- Kontraindikation von COX2-Hemmern bei Patienten mit KHK bzw. Schlaganfall
- für Etoricoxib Bluthochdruck
- Vorsicht bei Pat. Mit Risikofaktoren (Herz, BD, Blutfette, Diabetes, Rauchen etc.)
- wenn, dann in niedrigster Dosierung und so kurz als möglich

2.2.8. Zusammenfassung

- Zwei **COX Isotypen** wurden identifiziert:
- *COX-1*, verantwortlich für konstitutive PG Produktion, und *COX-2*, verantwortlich für PG Produktion bei induzierbaren Zuständen
- Man nimmt an, dass durch COX-2 Hemmung Schmerz, Entzündung und Fieber reduziert werden, während COX-1 Hemmung GI Nebenwirkungen auslösen kann
- Ältere NSAR hemmen im therapeutischen Dosierungsbereich sowohl COX-1 als auch COX-2
- Neuere Substanzen, wie Rofecoxib, Celecoxib und Meloxicam sind COX-2 selektive Hemmer

- COX-2 Hemmer weisen in therapeutischer Dosierung deutliche Vorteile gegenüber konventionellen NSAR auf:
 - keine Beeinträchtigung der Thrombozytenfunktion
 - Abbruch der Therapie wegen GI Unverträglichkeit selten notwendig
 - Häufigkeit von gastroduodenalen Ulzerationen reduziert (nicht in der CLASS-Studie)
 - signifikante Verringerung von schweren GI Komplikationen
- Bei Risikopatienten nach wie vor Magenschutz nötig
- Ohne ASS, niedrigere Rate an GI-NW (CLASS)
- Mit ASS, kein Vorteil gegenüber NSAR (CLASS)
- Verminderung GI-NW nicht extrapolierbar auf „overall safety benefit“ (VIGOR)
- Rel. Risiko kardiovaskulärer thrombotischer Ereignisse bei Rofecoxib höher als bei Naproxen (VIGOR)
- Studienabbruch wegen Herzinsuffizienz oder Hochdruck unter Rofecoxib höher als bei Naproxen (VIGOR)

Selecting an NSAID for an individual patient remains more an *art* than a *science*.

(Peter Brooks)

2.3. Glucocorticoide

- stark antiinflammatorisch wirkend
- schneller Wirkungseintritt
- akute kurzdauernde Behandlung oder Langzeittherapie (low dose)
- Therapie des entzündlichen Schubes z. B. der rheumatoiden Arthritis
- oft zur Überbrückung des länger dauernden Wirkungseintritts der Basistherapeutika
- oral
- intraartikulär (in die Gelenkkapsel, gefährlich: Entzündungen)
- UAW: Abhängig von der Dauer der Therapie und der Dosis

2.3.1. Nebenwirkungen

- Steigerung des Appetits und Gewichtszunahme
- Muskelschwäche
- Flüssigkeitsretention „Cushing-Syndrom“
- Störung des Zuckerstoffwechsels - Hyperglykämie
- Infektanfälligkeit
- Gastrointestinale Störungen - Ulcera
- Wundheilungsstörungen, ZNS, diabetogene Wirkung
- Osteoporose

2.3.2. Einnahmeempfehlungen

- Einnahme morgens auf einmal zwischen 6 und 8 Uhr, Nüchtereinnahme möglich
- Einnahme vor dem Aufstehen kann von Vorteil sein: Wirkungseintritt 30 min.
- low-dose-Therapie: Finden der Cortisondosis, die gerade noch ausreichend wirkt
- Patientenschulung: Voraussetzung für sichere Cortisontherapie

2.3.3. Therapie

- **Orale niedrig dosierte Dauertherapie** in Kombination mit DMARDs
- **Orale / parenterale Kurzzeittherapie:** Bei einem akutem Schub
- **Intraartikuläre Applikation:** Hohe entzündliche Aktivität in einzelnen Gelenken

2.4. Basistherapeutika

- sollen nach sicherer Diagnosestellung möglichst frühzeitig eingesetzt werden
- beeinflussen langfristig den Verlauf der Krankheit - krankheitsmodulierende Eigenschaften
- werden oft kombiniert mit Symptomatika
- Auswahl abhängig von Schweregrad der Erkrankung und Nutzen-Risiko-Verhältnis
- Wirkungseintritt oft erst nach einigen Monaten zu erwarten (Ausnahme: Methotrexat)

2.4.1. Basistherapeutika, DMARDs

- **Methotrexat** *Ebetrexat*® , *Methotrexat*®, eigentlich ein Immunsuppressivum (wirkt erst in höheren Dosen)
- **Sulfasalazin** *Salazopyrin*®, bei entzündlichen Darmerkrankungen
- **Chloroquin** *Resochin*®
- **Hydroxychloroquin** *Plaquenil* ®
- **Leflunomid**
- **Gold**
- **D-Penicillamin:** Komplexbildner
- **Ciclosporin**
- **Cyclophosphamid**
- **Azathioprin**

Methotrexat

„Folsäure Antagonist“: hemmt die Bildung von Nucleinsäuren. Hemmt Dihydrofolsäure Reduktase, dadurch Hemmung der Bildung von Nucleinsäuren. Hemmung der DNA / RNA Bildung (Wirkung im Kern) und der Bildung von IL-1.

Standard-Basistherapeutikum. Individuelle Dosierung im Bereich 7,5 - 25 mg/Woche. Einnahme nüchtern, vorzugsweise am Abend. NW, die auf den Tag der Einnahme beschränkt sind: Übelkeit, Unwohlsein, Schwindel. Wöchentliche! Einnahme. Im Handel:

- *Methotrexat Lederle* ® 2,5mg Tbl.
- *Ebetrexat* ® 5mg Tbl.

- *Ebtrexat*® 10mg Tbl.

CAVE: Wochentag der Einnahme exakt festlegen!

Immer Kombination mit Folsäure (oder Folinsäure (=Calciumfolinat, Leucovorin) *Folsan Tbl.*® 0,4mg, 5mg bzw. *Leucovorin*®)

- Inzidenz von leichten UAW
- Risiko der schwerwiegenden UAW bleibt unbeeinflusst
- Folsäure täglich (ca.1 mg) außer am Tag der Methotrexat-Einnahme oder 1x wöchentlich (5mg)
- Abstand von 24 h zur Methotrexat-Einnahme

Anwendung: "low dose" 1x wöchentlich bis 25 mg i.m. als Monotherapie oder zusammen mit anderen DMARDs oder Glucocorticoiden. Kontrolle des BB, Kreatinin, Leberenzyme, LuFu.

Nebenwirkungen: Blutbild, GI-Trakt, Nephro-, Hepato-toxische Wirkung, Pneumonie, Lungenfibrose, ZNS, PNS, Haut Compliance: 5 Jahre: 50 - 60 %, >10 Jahre: 30 - 40 %, Therapieerfolg bei 50 - 80 %.

Leflunomid (Arava^R)

- Therapieerfolg ev. ähnlich Methotrexat
- Vorteil: ev. weniger Nebenwirkungen (keine Lungenfibrose)
- Nachteile: keine Daten zum Einsatz in der Kombination mit anderen DMARDs, ev. Verstärkung der hepatotoxischen Wirkung von Methotrexat, lange HWZ (15d); bei Wechsel zu anderen DMARD: Auswaschphase (15 d Cholestyramin, Aktivkohle)
- bei Kinderwunsch (Frau/Mann): Aktiver Metabolit (A771726) < 0.02 mg/l → Auswaschen, wh. Kontrollen (Monate), Interferenz mit hormonellen Kontrazeptiva, min. 2 Jahre nach Absetzen

Cyclosporin

Immunsuppressivum. Hemmt Signaltransduktion in T-Lyphozyten (v.A. TH-1, Differenzierung zu Tc). Die AK Produktion (B-Lymphos) ist wenig geändert.

Sulfasalazin (Salazosulfapyridin)

20% resorbiert (Dünndarm) und biliär sezerniert, gespalten im Colon durch E.Coli in *Sulfapyridin*^R: resorbiert, acetyliert, nicht-acetyliertes Sulfapyridin: 12 h C_{max} , 5-ASA (= Mesalazin): 15% resorbiert. Wird bei entzündlichen Darmerkrankungen verwendet.

Azathioprin

Purinanalog, hemmt die DNA Bildung.

2.4.2. Basistherapeutika „neuere“

Interleukin-1 Antagonist:

- **Leflunomid** *Arava*®: Tägliche orale Einnahme
- **Anakinra** *Kineret*®: Verabreichung subkutan täglich

TNF-a-Blocker: Peptidarzneimittel

- **Etanercept** *Enbrel*®: Verabreichung subkutan 2x/Woche
- **Infliximab** *Remicade*®: Verabreichung als Infusion alle 6 bis 8 Wochen
- **Adalimumab** *Humira*®: Verabreichung subkutan alle 2 Wochen

2.4.3. Biologicals

- **Infliximab** (*Remicade^R*): chimere Antikörper
- **Etanercept** (*Enbrel^R*): löslicher Rezeptor
- **Adalimumab** (*Humira^R*): rein humaner Antikörper

Hilfe für jene Patienten, die auf herkömmliche Therapien nicht angesprochen haben.

2.4.4. Cytokinhemmstoffe

- Vorteile: „rational drug design“, gute Resultate in ersten Studien
- Probleme: wenig Daten zur Kombinations-Therapie, nur parenterale Applikation, Reaktion an der Einstichstelle, AK Bildung, Sensibilisierung, allergische Reaktion, Infektanfälligkeit (z.B.: TB), Kosten

2.5. Topische Präparate

NSAR (Diclofenac z.B. Deflamat, Voltaren, Ibuprofen z.B. Dolgit, Piroxicam z.B. Felden):

- Penetration durch Haut nachgewiesen, abhängig von Grundlage
- Prakt. keine NW gastrointestinal, ev. lokale Reizungen
- Zusätzlich positiv der Massage-Effekt
- Nachweise hpts. für weichteilrheumatische Erkrankungen
- Wirkungseintritt ca. 3 Tage
- max. 10-14 Tage

Wärmende bzw. kühlende Externa:

Salicylate, Capsaicin, Nikotinsäurederivate *wärmend* (z.B. Dolomenthoneurin, Algesal, Latesyl)
Menthol, Kampfer *kühlend* (z.B. Etrat Sportgel, Trauma Salbe kühlend)

Warme Bäder +/- Zusätze haben positive Wirkung (Aetherol. Juniperi z.B.), Fangopackungen, Wärmekissen, Thermophor, **Cave:** Allergisierung

- Hohe Akzeptanz der Patienten
- Zusatznutzen: Massageeffekt
- Praktisch keine NW bei sachgemäßen Gebrauch
- Nach dem einmassieren Hände waschen, nicht auf Schleimhäute (Augen)
- **Cave:** nicht unter Okklusion anwenden - Nebenwirkungen
- Hyperämisierende Präparate nicht gleichzeitig mit anderen Wärmeanwendungen verwenden

2.6. Gicht

- **Uratkristallablagerung** in der Gelenkflüssigkeit, Schleimbeuteln + Gewebe verursacht Entzündungen, Nierensteine
- Ca. 1% der Bevölkerung, „Männerkrankheit“ Verteilung 3:1 - 9:1
- **Risikofaktoren:** neben Hyperurikämie Übergewicht, Bluthochdruck, metabolisches Syndrom, Alkoholkonsum, Einnahme best. Diuretika (hemmen Harnsäureausscheidung), ASS
- Transplantationspatienten v.a. unter Cyclosporin-Therapie haben erhöhtes Risiko (80% Hyperuricämie, -13% Gicht)

2.6.1. Gicht medikamentöse Therapie

Akuttherapie

- Schmerzbekämpfung - NSAR (z.B. Diclofenac)
- **Colchicin** antientzündliche W, hindert Neutrophile an Einwanderung in Gewebe (kein Einfluß auf Harnsäure selbst): NW v.a. Durchfälle, Erbrechen (-80%, dosisabhängig), Myopathien, KM-Suppression; **Cave**: WW mit Simvastatin, Cyclosporin, Erythromycin
- Prophylaxe:
 - Gewichtsreduktion, kein Alkohol (v.a. Bier), Umstellung Antihypertensiva, purinreduzierte, kalorienarme Diät (v.a. keine Meeresfrüchte, Innereien, rotes Fleisch)
 - **Allopurinol** (z.B. *Gichtex^R*, *Urosin^R*): Xanthinoxidasehemmer, vermindert Synthese von Harnsäure (Uricostaticum). CAVE: z.T. schwere Hautreaktionen, Hypersensibilität, Hepatitis, Nierenversagen - dosisabhängig
 - **Uricosurica**: Probenecid, Benzbromaron (*Uricovac^R* - Lebertoxizität) in Ö n.i.H.
 - **Raspuricase**: fördert Abbau von Harnsäure (neu!)
- Therapie der Risikofaktoren wichtig !

3. Medikamente im Autonomen Nervensystem

Contents

3.1. Parasympathomimetika und Parasympatholytika	29
3.1.1. Cholinerge Neurotransmission	29
3.1.2. Parasympathomimetika	30
3.1.3. Parasympatholytika	31
3.1.4. Muskelrelaxantien	32
3.1.5. Nikotin	32
3.2. Sympathomimetika und Sympatholytika	33
3.2.1. Wirkungen der Katecholamine	34
3.2.2. Adrenerge Agonisten	34
3.2.3. β_2 -Sympathomimetika	34
3.2.4. α_2 -Mimetika	35
3.2.5. α -Sympatholytika	35
3.2.6. β -Rezeptor Antagonisten, β -Blocker	35
3.3. Hypertonie, Hypotonie	35
3.3.1. Medikamentöse Therapie der Hypertonie	36
3.4. Hypotonie	38

An dieser Medikamentengruppe kann man die Wirkungsweise sehr gut verstehen. Sympathikus und Parasympathikus bestehen aus zwei Neuronen. Im Parasympathikus gibt es *Acetylcholin* im Ganglion und auch im Endorgan. Der Sympathikus hat im Endorgan *Noradrenalin*. Die motorischen Nerven haben auch Acetylcholin als Überträgerstoff.

3.1. Parasympathomimetika und Parasympatholytika

Am Auge macht der Parasympathikus eine *Miosis* (Pupille wird eng.), an allen Speicheldrüsen wird die *Sekretion gesteigert*, am Herz eine *Bradykardie* und hat *neg. inotrope Wirkung*. Im Respirations-trakt bewirkt er gesteigerte Sekretion, *Bronchospasmus*, im GI gesteigerte Sekretion, Motilität steigt. Blutgefäße tragen ebenfalls die Muskarinen Rezeptoren \rightarrow *Vasodilatation*.

3.1.1. Cholinerge Neurotransmission

Acetylcholin wird in der Nervenzelle aus Cholin und AcetylCoA synthetisiert und in Vesikel gespeichert, bereit für die Freisetzung. Bei Stimulation wird ACh in den Synaptischen Spalt freigesetzt. Am Effektororgan gibt es:

- *Muskarinische Rezeptoren* (G-Protein) (M1, M2 und M3). Die M1 sitzen vorallem im ZNS, M2 Rezeptor am Herz (Bradykardie), M3 sonstige. Hier können nicht selektiv Rezeptoren blockiert werden: *Atropin* blockiert überall!

- *Nikotinische Rezeptoren* (ligand-gesteuerter Ionenkanal):
 N_M – Neuromuskulär – Antagonist Curare u.ä.;
 N_N – Ganglien, ZNS.

3.1.2. Parasympathomimetika

Acetylcholin ist für die Therapie ungeeignet, weil es zu kurz wirkt (ACh-Esterase). Man verwendet **Carbachol** und **Bethanechol** (*Myocholine Glenwood Tbl.^R*). Diese beiden durchdringen nicht die Bluthirnschranke und werden schlecht resorbiert, da sie einen quartären Stickstoff (hydrophil!) tragen. Bei einer Darmatonie werden solche Stoffe verabreicht.

Cholinerge Agonisten kommen auch in der Natur vor: **Muscarine¹**, **Pilocarpine**, **Arecoline** (geht gut ins ZNS). Das Wirkspektrum umfasst: Gefäße, GI, Harnblase, Gallenblase, Auge, Herz.

Beim *Glaukom* wird die M. ciliaris-Kontraktion iduziert (Miosis), das Kammerwasser kann wieder abfließen und der Augendruck nimmt ab. Indikationen:

- **ZNS** (kognitive Funktionen - Mb. Alzheimer Th.)
- **Herz** (Neg. chronotrop, neg. inotrop) **Kreislauf** (Vasodilatation)
- **Bronchien** (Verengung!! Sekrete)
- **Gastrointestinaltrakt** (HCl-Produktion, Frequenz- Tonussteigerung)
- **Drüsen** (Sekretionssteigerung)
- **Blase** (Tonussteigerung)
- **Auge** (Miosis)

Cholinesterasehemmer

Bei den Parasympathomimetika gibt es Substanzen die nicht direkt am Muskarinrezeptor angreifen, sondern *indirekt* wirken, die *Cholinesterase Hemmer*. Die Wirkung an allen M und N Rezeptoren wird gesteigert, da der ACh-Abbau abnimmt. Findet in der Mb. Alzheimer Therapie seine Verwendung. Bei einer Überdosierung: Massive Speichelsekretion, Magen-Darm-Krämpfe, Bronchospasmus, ZNS Effekte (Koma, AK-Stillstand).

Neostigmin (*Normastigmin^R*) wird zur Stärkung der Neuromuskulärenendplatte verwendet. Verwendet man bei einer Schwächung der Quergestreiften Muskulatur.

Irreversible Cholinesterasehemmer

Es kommt zu kovalenten Bindungen mit dem Enzym, und das Enzym ist damit funktionsunfähig. Solche Substanzen werden als Insektizide verwendet. Phosphorsäureester. Die Phosphatgruppe bindet sich an das Enzym. Es gibt zwei Therapiemöglichkeiten:

- **Atropin** i.v.: Mit diesem Antagonisten ACh zu blockieren.
- **Obidoxime**: Kann das Enzym regenerieren, aber nicht, wenn es gealtert ist.

Wirkorte : ZNS, Herz/Kreislauf (meist unerwünscht), GI-Trakt, Drüsen, Blase, Auge, Quergestreifte Muskulatur (motorische Endplatte).

¹Fliegenpilz

Indikationen für Parasympathomimetica

- Glaukom
- Iritis
- Darmatonie
- Blasenatonie
- Belladonna-Vergiftung
- Alzheimer-Demenz
- Myasthenia gravis (Autoimmunerkrankung)

Die letzten drei werden mit indirekten Parasympathomimetica (Hemmen den Abbau von ACh) behandelt.

Kontraindikationen

- *Asthma bronchiale* (Vasokonstriktion, Sekretförderung steigt an)
- *Coronarerkrankung* (rufen starke Bradykardie hervor)
- *Ulcus ventriculi/duodeni* (gesteigerte Magensäureproduktion)

3.1.3. Parasympatholytika

Muskarinrezeptorantagonisten. Sie heben die Wirkung des Parasympathikus und die M-Rezeptoren im ZNS auf. Die Hauptsubstanz ist *Atropin*. Kommt in der Natur vor.

Atropin : Kann in das ZNS gelangen, da es keinen quartären Stickstoff trägt. Will man nur in der Peripherie arbeiten verwendet man quartäre Amine. Dazu zählen: **Butylscopolamin** (*Buscopan^R*) als Spasmolytikum, **Ipratropium** (*Atrovent^R*) bei Obstruktiven Atemwegserkrankungen, spasmolytische Wirkung an der Bronchialmuskulatur. **Tiotropium** (*Spiriva^R*) wird bei COPD Patienten verwendet. **Benzatropin** (*Cogentin^R*) wird beim Mb. Parkinson (Akinese, Zittern, kleine Schritte) verwendet. **Tolterodin**, **Trospiumchlorid**, **Oxybutynin**: Bei Dranginkontinenz und Harndrang bei Reizblase.

Wirkorte

- ZNS (Reisekrankheit, Mb. Parkinson)
- Auge (Mydriasis)
- Herz/Kreislauf (Tachykardie)
- Bronchien (Vorbehandlung bei Narkose)
- Drüsen (bei Notfalloperation)
- Gastrointestinaltrakt (bei Choliken)
- Blase (bei Reizblase)

Indikationen

- Mb. Parkinson
- Reisekrankheit (Copolamin-Pflaster)
- Iritis (Lytikum und Mimetikum abwechseln, um ein Verkleben mit der Linse zu verhindern)
- COPD

- (Ulcus ventriculi/duodeni - historisch)
- Choliken
- Instabilität und Hyperreflexie der Blase

Kontraindikationen

- Coronare Herzkrankheit (Tachykardie)
- Benigne Prostatahyperplasie
- Glaukom (kann einen akuten Glaukomanfall auslösen)

Viele andere ZNS Pharamka gegen Depression usw. haben als Nebenwirkung eine cholinerge Blockade. Dadurch wird die Wärmeabgabe (Schwitzen) gehemmt und es kommt zum *Ansteigen der Körpertemperatur*.

3.1.4. Muskelrelaxantien

Muskelrelaxantien hemmen die neuromuskuläre Übertragung (auch periphere Muskelrelaxantien) an der motorischen Endplatte. Findet bei Operationen Verwendung. Auch bei der Intubation. Es gibt zwei Gruppen:

- *Nicht depolarisierende blockierende Stoffe (Tubocurarine)*: Curare-ähnliche Stoffe. Sind sehr große Stoffe, werden nicht resorbiert sondern müssen gespritzt werden. Haben weniger Nebenwirkungen und werden bevorzugt verwendet.
- *Depolarisierende blockierende Stoffe (Suxymethonium)*: Dauerpolarisation inaktiviert die Ionenkanäle.

Nicht-depolarisierende Muskelrelaxantien

Pancuronium (*Pavulon^R*), **Tubocurarine** (führt zur Histaminausschüttung), **Mivacurium** (*Mivacron^R*) (kurz Wirksame Substanz), **Rocuronium** (*Esmeron^R*) (kurz- bis mittelwirksame Substanz). Anwendung: Patienten dürfen nicht bei Bewusstsein sein, denn die Atemmuskulatur wird gehemmt.

Depolarisierende Muskelrelaxantien

Wirkt sehr kurz. Es geht aus den Muskeln viel Kalium verloren, es kommt zur Hyperkalämie. Nicht bei Muskelverletzungen anwenden, da es zu Kaliumverlust kommt.

Anwendung

- zur Intubation
- Im Rahmen der Kombinationsnarkose

Wenn am Ende einer Narkose, die Muskelrelaxantien nicht völlig abgebaut sind, kann durch Injektion von **Neostigmin** (Cholinesterasehemmer) die Wirkung von Curareähnlichen Relaxantien aufgehoben werden.

3.1.5. Nikotin

Nikotin wirkt Neuronal auf Ganglien. Positive Zentrale Effekte: Lernfähigkeit gesteigert. Negative Effekte: Sympathikustonus (Blutdruck).

Schädigende Effekte des Rauchens

- Herz-Kreislauf-System
- Bronchialkarzinom (1. Studie 1950, British Doctors Study)
- Erhöhung des Grundumsatzes
- Störungen der Magen-Darm-Funktion
- Störungen der Schwangerschaft
- Augenveränderungen

Entzugssyndrom: Reizbarkeit, Ungeduld, Feindseligkeit, Angst, Dysphorie oder depressive Stimmung, Schwierigkeiten sich zu konzentrieren, Unruhe, Verringerte Herzfrequenz, Appetitsteigerung oder Gewichtszunahme.

Es gibt eine neue Substanz: **Bupropion (Zyban)**, die in Transmitterfunktionen des ZNS eingreift. Es ist wirksamer als Nikotinkaugummi oder -pflaster.

3.2. Sympathomimetika und Sympatholytika

Das postganglionäre Neuron hat Noradrenalin als Transmitter. Was bewirkt die noradrinerge Innervation?

- *Auge*: Mydriasis
- *Haut*: Vasokonstriktion
- *Herz*: Tachykardie, pos. inotrop.
- *Bronchien*: Bronchodilatation
- *Blutgefäße*: Vasokonstriktion
- *Leber*: Glykogenolyse
- *GI*: Peristaltik-Hemmung, Miktionshemmung.

Synthese von Adrenalin/Noradrenalin engl. Epinephrine/Norepinephrin: Tyrosin (Tyrosinhydroxylase), DOPA (DOPA-decarboxylase), Dopamin (DOPA-hydroxylase), Noradrenalin (phenylethanolamin N-methyltransferase), Adrenalin.

Es gibt **4 Rezeptoren**: α_1 , α_2 , β_1 und β_2 . Noradrenalin wird nicht abgebaut sondern wieder aufgenommen „reuptake“. Der präsynaptische α_2 Rezeptor, kann die Freisetzung hemmen. Die Nervenendigungen enthalten mehrere Varikositäten, die perlenschnurartig aufgefädelt sind. Die adrenergen Rezeptoren sind *alle G-Proteingekoppelte Rezeptoren*.

→ Alle β Rezeptoren stimulieren die Adenylatzyklase und es wird cAMP gebildet.

→ Der α_1 Rezeptor aktiviert Phospholipase C.

→ Der α_2 Rez. hemmet die Adenylatzyklase.

Es gibt auch einen enzymatischen Abbau der Katecholamine. Zwei Enzyme: **MAO** (Monoaminoxidase), **KOMT** (Kathechol-O-Methyltransferase).

Wirkorte für Adrenalin

- Auge
- Herz/Kreislauf
- Niere/Renin
- Glatte Muskulatur (Bronchodilatation)
- Leber/Stoffwechsel (Glukose)

3.2.1. Wirkungen der Katecholamine

Adrenalin simuliert alle 4 Rezeptoren, *Noradrenalin* stimuliert alle bis auf β_2 Rezeptoren. *Isoprenalin* stimuliert nur β Rezeptoren.

Blutgefäße durch Vasokonstriktion Blutdruckanstieg (α_1); in niedriger Dosis durch (β_2) auch Vasodilatation

Herz β_1 Frequenz steigt – positiv chronotrop, Erregbarkeit erhöht – positiv bathmotrop, Leitungsgeschw. gesteigert – positiv dromotrop, Kontraktionskraft gesteigert – positiv inotrop (Allgemein Sauerstoffverbrauch stark erhöht, Gefahr von Arrhythmien)

Bronchomuskulatur (β_2) Bronchodilatation

glatte Muskulatur Tonussenkung, Pendelbewegungen vermindert, gravider Uterus wird ruhiggestellt (β_2) = Tokolyse.

ZNS Adrenalin bewirkt motorische Unruhe, innere Ruhelosigkeit, Tremor (injiziertes Adrenalin geht aber kaum durch die Blut-Hirn-Schranke)

Stoffwechselsystem (β_2) Glykogenolyse, Lipolyse – Anstieg der Glukose- und Fettsäurespiegel im Blut

3.2.2. Adrinerge Agonisten

Es gibt *direkt* (**Terbutalin**, **Adrenalin**) und *indirekt* (**Amphetamin**) wirkende. **Cocain** hemmt die Wiederaufnahme.

Adrenalin

Indikationen

- lokale Vasokonstriktion
- zur LA als Vasokonstriktor
- Notfallmedikament
- Selbstmedikation bei Allergikern (Insektenstiche, Bienenstiche)

Substanzen:

- **Oxymetazolin**: α_1 Vasokonstriktor, bei Schnupfen (*Nasivin^R*)
- **Etilefrin**: p.o. Gabe möglich (*Effortil^R*), bei Hypotonie
- **Terbutalin** (*Bricanyl^R*): Selektiver β_2 Agonist zur Bronchodilatation
- **Orciprenalin** (*Alupent^R*): typisches Asthmamedikament β_2 Agonist

3.2.3. β_2 -Sympathomimetika

Zur Therapie des Asthma bronchiale. **Ferioterol** (*Berotec^R*), **Salbutamol** (*Sultanol^R*). **CAVE** bei hohen Dosen können β_1 Nebenwirkungen auftreten.

Bronchodilatation

Kurz wirksam: **Terbutalin**, **Fenoterol**, **Salbutamol**; lang wirksam: **Fometerol** (*Symbicort^R*), **Salmeterol** (*Seretide^R*). Diese Substanzen bewirken die stärkste Bronchodilatation über cAMP, verminderte Exsudation. Diese Substanzen sind auch Dopingmittel.

Kokain

Amphetamine: stimulieren im ZNS und auch in der Peripherie. (Bsp. *Ecstasy*), das Hungergefühl verschwindet; haben allerdings schwere Nebenwirkungen. Führen bei Langzeitbehandlung zur pulmonalen Hypertonie, deshalb ungeeignet als Appetitzügler. **Methylphenidat** (*Concerta^R*) wird beim Hyperaktivitäts-Aufmerksamkeitsdefizit Syndrom eingesetzt.

Tyramin: Kommt im Käse, in Konserven,... vor. Wird im Magen durch die MAO abgebaut; nimmt man MAO Hemmer ein, wird Tyramin aufgenommen und der Blutdruck steigt an.

Indikationen für Sympathomimetica

- Iritis
- Glaukom, den Wirkmechanismus kennt man nicht
- Hypotonie
- AV-Block
- Asthma bronchiale
- Allergien
- Tokolyse

3.2.4. α_2 -Mimetika

Es gibt im ZNS, Medulla Rezeptoren. Sie können als Blutdrucksenker verwendet werden: **Clonidine** (*Catapresan^R*, *Isoglaucan^R*). Substanzen 2. Wahl als RR-Senker.

3.2.5. α -Sympatholytika

Rezeptor Antagonisten. Blockieren die α Rezeptoren, senken somit den Blutdruck. Heute verwendet man **Prazosin** (*Minipress^R*), **Terazosin** (*Terazosin^R*), **Dokazosin**. Senken sehr effektiv den Blutdruck, es kommt zu Orthostaseproblemen.

Wichtige *Indikationen* für α -Blocker: Hypertonie, Benigne Prostatahyperplasie (**Tamsulosin**, **Alfuzosin**); Phytopharmaka (Kürbiskerne), Phäochromozytom = Tumor der Nebennierenmarkzellen (mit β -Blocker).

Nebenwirkungen von α -Blockern: Tachykardie; Orthostase, Natrium- und Flüssigkeitsretention, Störungen der Ejakulation, Nasenverstopfung.

3.2.6. β -Rezeptor Antagonisten, β -Blocker

Breites Anwendungsgebiet bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Sie versetzen das Herz in einen Schonang, der Sympathikotonus fällt weg. Wirken neg. inotrop, neg. chronotrop, neg. dromotrop.

Erster Betablocker: **Propranolol** (*Inderal^R*), unselektiv. **CAVE:** Asthmaanfall. Heute verwendet man β_1 -Blocker, die nur das Herz hemmen. Diese werden sehr gut vertragen und sind auch sehr gute Blutdrucksenker: **Metoprolol** (*Beloc^R*), **Atenolol** (*Atenolol^R*). Sehr gut zur Prophylaxe bei Herzinfarkten. Die Ruhfrequenz kann bis auf 36 - 40 abfallen.

3.3. Hypertonie, Hypotonie

Nur 1/3 nimmt die Medikamente für Hypertonie ein, die anderen 2/3 nehmen sie gar nicht, oder anders dosiert ein. Normal:

- Optimal: 120/80

- Normal: 130/85

Auch ein Tumor in der Nebennierenrinde (Cohn-Syndrom) führt zu einer Hypertonie. Auch Glukokortikoide können eine Hypertonie hervorrufen. Lakritze (enthält eine Substanz, die auf den Stoffwechsel des Kortisols eingreift) wirkt blutdrucksteigernd. *Risikofaktoren* für negative Prognose der Hypertonie: Männliches Geschlecht, Rauchen Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie, Übergewicht, übermäßiger Alkoholgenuß.

3.3.1. Medikamentöse Therapie der Hypertonie

- **Monotherapie:** β -Blocker, Diuretikum, Kalziumantagonisten (Kalziumkanalblocker), ACE-Hemmer (Angiotensin converting enzyme), AT₁-Blocker (α -Blocker, klinische Studie zeigte den Anstieg von klinischen Endpunkten)
- **Zweierkombination:** Diuretikum + β -Blocker, Kalziumantagonist, ACE-Hemmer, AT₁-Antagonist; es gibt andere Zweierkombinationen bzw. Dreierkombinationen.

Diuretika in der Therapie der Hypertonie

Sie führen zu einer vermehrten Wasser und Salzausscheidung über die Niere: besser Saluretica. Sie sind sehr gut als Hypertensiva wirksam. Es wurde gezeigt **Chlorthalaton** (*Hyproton^R*) zeigte gute Resultate, ebenfalls **Hydrochlorothiazid** (*Esidrex^R*) steht jetzt zur Verfügung. Man unterteilt in: Thiazide (Hydrochlorothiazid) und Schleifendiuretika (z.B. **Furosemid**), Kaliumsparende **Spironolacton**, **Triamteren**, **Amilorid**.

Die Kinetik der Thiazide steigt langsam an und flacht über 24h ab. Bei Schleifendiuretika kommt es zu einem raschen Anstieg und am Ende in den antidiuretischen Bereich abfallen.

Als Monotherapie sind sie für die leichte Hypertonie geeignet. Als Kombinationstherapie bei schwerer H. Kaliumsparende in Kombination mit Thiaziden.

Nebenwirkungen: Kaliumverlust, Hyperglykämie, Hyperurikämie, Hypercholesterinämie, Störungen des Kalziumstoffwechsels, Allergien. Kaliumsparende: Hyperkaliämie, Diarrhoe, Gynäkomastie (nur Spironolacton).

Betablocker in der Therapie der Hypertonie

Propranolol, **Pindolol**, **Timolol**, **Metoprolol**, **Atenolol**, **Bisoprolol**, Alpha- und Betablocker: **Labetalol**, **Carvedilol** (Bedeutung bei Herzinsuffizienz). Sie sind wirksam bei supraventrikulären Arrhythmien, Herzinsuff., Coronaren Herzkrankheit. (Prophylaxe), aber nicht für den Anfall (NO), Weitwinkelglaukom, Behandlung von Tremorformen, Migränetherapie.

Sie vermindern den Sauerstoffbedarf des Herzens über neg. Herzqualitäten → AMV gesenkt, Blutdruck fällt. Blutdrucksenkung durch die Hemmung der Reninausschüttung. Die Ausschüttung erfolgt über den Sympathikus (über β_1 -Rezeptoren) und über Prostaglandine. Es gibt auch noch einen Zentralen Effekt.

Indikationen: Leichte bis mäßige Hypertonie (Hyperdynamische Zirkulation).

Nebenwirkungen: Bronchospasmus, Herzdekomensation, Raynaud-Phänomen (Periphere Durchblutungsstörung), Hypertriglyceridämie, Hypercholesterinämie, Schwindel, Müdigkeit, Erbrechen, Diarrhoe oder Obstipation. Nicht schnell absetzen: Hypertone Krise oder Angina pectoris bei plötzlichem Absetzen.

ACE-Inhibitor

Angiotensinogen $\xrightarrow{\text{Renin}}$ Angiotensin I $\xrightarrow{\text{ACE}}$ Angiotensin II wirkt auf AT₁ und AT₂.

Bradykinin → Prostaglandin I₂ (Vasodilatator)

Verminderung von Angiotensin II und Aldosteron.

Captopril: Ind. Hypertonie, Herzinsuffizienz. **Enalapril** (*Renitec^R*) ist der am meisten verwendete ACE-Inhibitor in Österreich.

Indikationen: Leichte bis schwere Hypertonie (Kombinationen mit Diuretika oder anderen Antihypertensiva).

Nebenwirkungen: Leukopenie, Panzytopenie, Husten (typisch, durch Akk. von Bradykardin, umstellen auf AT₁-Rez. Antagonist), Angioödem (Schwellung des Larynx, meist in den ersten 4 Wochen), Urticaria, Geschmacksverlust, **Hyperkaliämie**, Akutes Nierenversagen (bei bilateraler Nierenarterienstenose).

AT₁-Rezeptor Antagonisten

Es kommt zu vermehrter Reninausschüttung, da der Körper kompensieren möchte. Substanzen: **Losartan**, **Valsartan**. Man verwendet sich auch bei Herzinsuffizienz.

Indikationen: Leichte bis schwere Hypertonie (Kombinationen mit Diuretika oder anderen Antihypertensiva) Unverträglichkeit von ACE-Inhibitoren

Kalziumkanalblocker

N-Typ, Kalziumkanalblocker blockieren spannungsabhängige Kalziumkanäle und verhindern damit den Einstrom in die Zelle (Herz und Muskel). Kalzium + Calmodulin → Myosin light chain kinase (Co-Faktor, Phosphorylierung). Diese Phosphorylierung erlaubt die Interaktion mit Aktin. Es kommt dadurch zu einem verminderten Tonus der Arteriolen. Im Herzen bindet Ca⁺ an Troponin und es kommt zu einem pos. inotropen Effekt. Es kommt zur Hemmung der Reizleitung und Reizbildung.

Es gibt folgende Typen: **Nifedipin** (*Dihydropyridin*), **Verapamil**, **Diltiazem** (*Benzodiazepin*). Letztere gehen auch an das Erregungsleitungssystem des Herzen (Sauerstoffsparender Effekt, AP Prophylaxe). Nifedipin geht an das Gefäßsystem und geht bei therapeutischen Dosen nicht an das Reizleitungssystem (nicht zur AP Prophylaxe geeignet); über den Barorezeptorreflex kommt es zu einer Gegenregulation und somit zur Tachykardie.

Kalziumkanalblocker in der Therapie der Hypertonie: **Dihydropyridine** (**Nifedipin**, **Amlodipin**, **Isradipin**, **Nicardipin**, **Felodipin**), **Benzothiazepin** (**Diltiazem**), **Phenylalkylamin**, (**Verapamil**)

Indikationen: Leichte bis mittelschwere Hypertonie In Kombinationen bei schwere Hypertonie

Häufige oder besondere *Nebenwirkungen* Dihydropyridine: Tachykardie, Flush, Ödeme, Kopfschmerz
Diltiazem und Verapamil: Bradykardie, AV-Block, Obstipation, Leberdysfunktion

α-Blocker

Phenoxybenzamin (Irreversibel, über 24h Wirksam) nur bei NN Tu in Verwendung, **Phentolamin**, **Prazosin**, **Terazosin**, **Doxazosin** (zwei Namen:

emphSupression^R, *Prostadilat^R*).

Werden bei benignen Prostatahyperplasien angewandt.

Indikationen: Leichte bis mittelschwere Hypertonie **Phentolamin/Phenoxybenzamin:** Phäochromozytom

Häufige und besondere *Nebenwirkungen:* Sedation, Orthostase, Tachykardie, Flush, Miosis, Verstopfte Nase (Arteriolen stehen über ständigen Sympathikustonus über α₁), Flüssigkeitsretention

Zentral wirksame Antihypertensiva

- **Clonidin:** α₂ Agonist: führt zu einer Hemmung der Freisetzung von Noradrenalin. Unterdrückung der Entzugssyndrome bei Morphin bzw. Heroin -abhängigen.

- **Moxonidin:** α_2 Agonist
- **Guanabenz:** α_2 Agonist
- **Guanfacin**
- **Alpha-Methyl-Dopa:** Geht den selben Stoffwechselweg wie DOPA. Es entsteht Alpha-Methyl-Noradrenalin (falsches Noradrenalin). Es ersetzt in den Synapsen das Noradrenalin und hat aber nur 1/3 der Aktivität an den α_1 -Rez. und erhöhte β_1 Aktivität.
- **Reserpin:** Stammt aus einer Schlingpflanze. Es verhindert den Rücktransport von Noradrenalin in die Nervenenden, Noradrenalin wird in den Mitos von MAO abgebaut. Heute wird es in Kombinationspräparaten verwendet.
Effekte.: Sedation, Krampfschwelle ↓, Pharmakologisch Ausgelöste Depression, Parkinsonoid (durch Dopaminabnahme).

Indikationen: Mittelschwere Hypertonie Hypertonie mit Nierenbegleiterkrankungen

Häufige oder besondere *Nebenwirkungen:* Orthostase, Benommenheit, Trockener Mund, Schlaflosigkeit, Rebound-Hypertonie bei plötzlichem Absetzen, Bei alpha-Methyl-Dopa Positiver Coombs' Test, Hämolytische Anämie, Leberschädigung

Vasodilatoren in der Therapie der Hypertonie

- **Hydralazin:** Ist Mittel der Wahl bei Schwarzen bei Herzinsuffizienz.
- **Minoxidil:** Kaliumkanalöffner, es kommt zur Hyperpolarisation und damit zum verminderten Kalziumeinstrom (Antihypertensiva), NW: Vermehrter Haarwuchs
- **Diazoxid**
- **Natriumnitroprussid**

Indikationen: Hydralazin: in Kombinationen bei mittelschwerer bis schwerer Hypertonie Hypertonie mit Nierenerkrankung Minoxidil, Diazoxid, Natriumnitroprussid: schwere bzw. maligne Hypertonie
Häufige oder besondere *Nebenwirkungen*

- Hydralazin: Kopfschmerz, Tachykardie, Angina pectoris, Lupus erythematodes
- Minoxidil: Tachykardie, Angina pectoris, Flüssigkeitsretention verstärkter Haarwuchs
- Diazoxid: Hyperglykämie, Hyperurikämie, Flüssigkeitsretention
- Natriumnitroprussid: Schwäche, Schwitzen, Übelkeit, Muskelkrämpfe Zyamid-Vergiftung

3.4. Hypotonie

Bewegung als Mittel der Wahl, oder folgende Pharmaka: **Norfenefrin** (*Novadral*®), **Etilefrin** (*Effortil*®), **Midodrin** (*Gutron*®), Dihydroergotamin (*Dihydergot*®), **Fludrocortison** (*Astonin-H*®).

Teil II.

Modul 11

4. Therapie von Arrhythmien

Contents

4.1. Erregungsausbreitung am Herz	41
4.2. Antiarrhythmika	42
4.2.1. Klasse I (Natriumkanalblockade)	43
4.2.2. Klasse II (Adrenorezeptor (β Blocker)	44
4.2.3. Klasse III (Kaliumkanalblocker)	44
4.2.4. Klasse IV (Calciumkanalblocker)	45

Antiarrhythmika. Es gibt nur wenige Substanzen, die sich in der klin. Langzeittherapie bewährt haben. Bei *subjektiven Beschwerden* und *objektiver Bedrohlichkeit* von Arrhythmien ist eine Behandlung mit Antiarrhythmika indiziert. Die Herzrhythmusstörungen werden eingeteilt:

- Störungen der Erregungsbildung
- Störungen der Erregungsleitung
- Kombination aus beiden

Diagnose von Arrhythmien

- Anamnese (einschließlich und besonders hinsichtlich Medikamenteneinnahme)
- Allgemeine Untersuchungen (besonders hinsichtlich Störungen der Herz-, Lungen- und Schilddrüsenfunktion)
- EKG
- Labor (besonders hinsichtlich der Elektrolyte K, Ca, Mg); daneben Blutgase, Plasmaspiegel von Antiarrhythmika.

4.1. Erregungsausbreitung am Herz

Vorraussetzung sind

- Ionen (Na^+ , K^+ , Ca^{2+})
- Anionen: Cl^-
- Asymetrische Ionenverteilung über der Membran
- Ionenkanäle
- Ionenpumpen (Na^+K^+ -ATPase).

Es kommt zur Ausbildung eines Chemischen Gradienten. Das Ruhepotential beträgt -70 bis -90 mV (innen negativ, außen positiv). Bei der Depolarisation gibt es versch. Unterschiede, ob sie im Sinusknoten oder in der Muskulatur erfolgt. Das Aktionspotential wird in vier Phasen unterteilt.

1. Depolarisation
2. Overshoot

3. Plateau
4. Repolarisation

Im EKG usw. usf. - wenn noch immer nicht klar, siehe Physiologieskriptum bzw. Grundlagen der Physik!

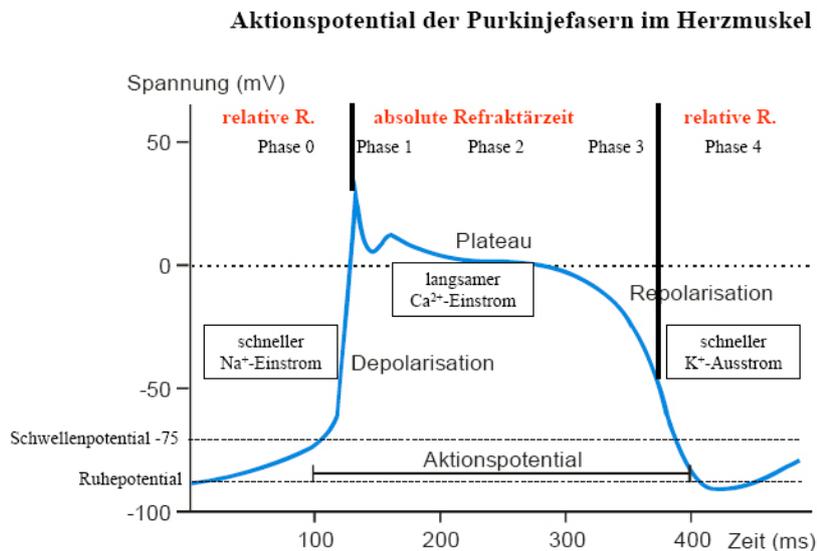


Abbildung 4.1.: Das ganze Beruht auf *Ionenströme*: (1) schneller Natriumeinstrom in der Phase 0 löst die Kontraktion aus (Nur in der Muskulatur). (2) die Plateaupause wird durch einen Kalziueinstrom getragen (3) die Repolarisation ist durch den Kaliumausstrom getragen. Damit stellt sich dann wieder das Ruhepotential ein.

Die Antiarrhythmika greifen hier an. Wenn ich den Natrium, oder Kaliumestrom hemme, beeinflusse ich sehr viel in der gesamten Herzfunktion. Die *Refraktärzeit* ist die Zeit, in der der Herzmuskel nicht erregt werden kann. Damit schütze ich das Herz vor Tachykarden Rhythmusstörungen.

Es gibt eine Form von Rhythmusstörungen: *Kreisende Erregungen*, die besonders gefährliche tachykarde RS sind; diese treten beim Herzinfarkt und bei Herzmuskelschädigungen auf. Meist bilden sich diese „Kreisbahnen“ um diese Narben herum. Diese führen dann zu Kammerflattern, -flimmern

4.2. Antiarrhythmika

- Sie ändern die Leitungseigenschaften der Herzmuskelzellen; das kann gut und schlecht für den Patienten sein.
- Sie sind negativ inotrop (Ausnahme Amiodaron). Dadurch ergibt sich ein Problem bei vorbestehender Herzinsuffizienz.
- Sie haben eine *lange Halbwertszeit*, somit ist kein ausprobieren mehrerer AA möglich.
- Es gibt 4 Klassen von AA

Beispiele für Herzrhythmusstörungen sind: Sinusarrhythmie, SVES, salvenartige SVES.



Abbildung 4.2.: (A) Blockade von Na^+ Kanälen: Verzögerung der Phase 0; (B) Blockade von Kalium Kanälen: Verlängerung des AP; (C) Blockade von L-Typ Kalziumkanälen, Blockade der Na-K-ATPase, Stimulierung von A_1 -Adenosin-Rezeptoren: Verminderung von „slow response“-Potentialen; (D) Blockade von β Rezeptoren: Abflachung von Phase IV (dominierende Wirkung am Sinusknoten) (Veränderungen Rot gezeichnet)

4.2.1. Klasse I (Natriumkanalblockade)

Pharmakodynamik

- Hemmung der schnellen spannungsabhängigen Na-Kanäle
- verringerter Na-Einstrom während der Depolarisation (Verzögerung der Phase 0)
- Verlängerung der relativen Refraktärzeit
- EKG: Verbreiterung des QRS-Komplex.
- Die Bindung an das Kanalprotein ist nur hoch affin, solange der Kanal geöffnet oder inaktiviert ist, löst sich aber, wenn der Kanal in seinen Ruhezustand eintritt.
- Die Wirkung der Substanzgruppe ist daher umso stärker, je öfter der Kanal in der Zeiteinheit „benutzt“ wurde, d.h. je höher die Herzfrequenz wird *use-dependent block*
- neg. inotrop

Kein Nachweis von lebensverlängernden Wirkungen durch die Dauertherapie mit Klasse-I-Antiarrhythmika! Seit der CAST-Studie kam es zu einem deutlichen Rückgang bei den AA der Klasse I.

Klasse Ia

- **Chinidin, Ajmalin**
- Anwendung: ventrikuläre und supraventrikuläre Tachyarrhythmien.
- Nebenwirkungen alle: Arrhythmien;
- Nebenwirkungen Chinidin: Hypotonie, sensorische Störungen, GIT-Störungen.

Klasse Ib

- **Lidocain**
- Parenterale Gabe, Wirkung nur 20 – 30 Minuten
- Anwendung: nur bei ventrikulären Rhythmusstörungen. Anwendung nur im Rahmen eines Herzinfarkts. Sonst. Lokalanästhetikum. Bindung im Innern des Natriumkanals von intrazellulär kommend
- Nebenwirkungen: Arrhythmien, ZNS-Symptome (Schwindel, Krämpfe, Koma, Verwirrung).

Klasse Ic

- **Flecainid** (*Tambacor^R*), **Propafenon** (*Rytmonorm^R*)
- Anwendungen: ventrikuläre und supraventrikuläre Tachyarrhythmien. Darf NICHT bei morphologisch geschädigtem Herzen zum Einsatz kommen (ist schlechter als Placebo!).
- Nebenwirkungen alle: Arrhythmien
- Nebenwirkungen Flecainid: wie Lidocain, GIT-Störungen, Flecainid nicht nach Herzinfarkt verwenden.
- Nebenwirkungen Propafenon: Sehstörungen, GIT-Störungen, extrapyramidale Störungen

4.2.2. Klasse II (Adrenorezeptor (β Blocker))

Beta-Blocker ohne intrinsische Aktivität (z.B. **Metoprolol**, **Esmolol** (*Breviblock^R*))

- Anwendung: ventrikuläre und *supraventrikuläre* Tachyarrhythmien und Sinustachykardie.
- Pharmakodynamik:
 - Verlangsamung der Depolarisation,
 - Hemmung der Katecholaminwirkung auf die Erregungsbildung und -leitung am Herz.
 - Sie senken die Sinusfrequenz (neg. chronotrop).
 - Verlangsamung der AV-Überleitung (negativ dromotrop)
 - Erregbarkeit wird vermindert (negativ bathmotrop)
 - Kontraktionskraft wird vermindert (negativ inotrop)
- Nebenwirkungen: Bradykardie, Asthma bronchiale.
- Interaktionen: NICHT KOMBINIEREN mit Kalziumantagonisten vom Verapamil- und Diltiazemtyp (neg. inotrop, chronotrop).

4.2.3. Klasse III (Kaliumkanalblocker)

- **Amiodaron** (*Sedacoron^R*), **Sotalol**
- ventrikuläre und supraventrikuläre Tachyarrhythmien. Diese Substanzen kommen heute zum Einsatz, wenn sonst nichts mehr wirkt. Sie haben schwere Nebenwirkungen (Arrhythmien).
- Pharmakoprofil:
 - Amiodaron: Blockade repolarisierender Kaliumströme, Verlängerung des Aktionspotentials und der absoluten Refraktärzeit
 - Sotalol: Zusätzlich nicht selektiver Beta-Blocker ohne intrinsische Aktivität
- Pharmakokinetik: Amiodaron HWZ 14 – 100 Tage(!)
- Nebenwirkungen:
 - *Hypo- oder Hyperthyreose*
 - Hornhautablagerungen
 - Photosensibilisierung dermatitis
 - Parästhesien
 - Tremor
 - Ataxie
 - Leberfunktionsstörungen
 - Arrhythmien
 - *Lungenfibrose* (1-6%)

4.2.4. Klasse IV (Calciumkanalblocker)

- Verapamil, Gallopamil, Diltiazem
- Anwendung: nur bei supraventrikulären Rhythmusstörungen.
- Pharmakodynamik:
 - Blockade des langsamen Ca^{2+} -Einstroms
 - Abnahme der Frequenz (negativ chronotrop), der Kontraktionskraft (negativ inotrop) und AV-Überleitung (negativ dromotrop)
 - periphere Vasodilatation (Senkung der Nachlast)
- Niemals mit Beta-Blocker kombinieren.
- Nebenwirkungen: Hypotension, AV-Block, Obstipation
- keine Dihydropyridine (Blutdruckabfall und reflektorische HF Erhöhung)

Klasse II und IV sind gut verträglich.

Bei *Bradykarden Rhythmusstörungen* wird ein Herzschrittmacher implantiert.

Adenosin: Indikation: Kupierung paroxysmaler supraventrikulärer Tachycardien; Nebenwirkungen: transiente Asystolie (< 5 Sekunden), Brustschmerz.

5. Tumorthherapie

Contents

5.1. Komplikationen der Chemotherapie	47
5.1.1. Resistenzentwicklung gegen Zytostatika	48
5.2. Chemotherapie-Klassen	48
5.2.1. Alkylierenden Zytostatika	48
5.2.2. Antimetabolite	50
5.2.3. Naturstoffe	51
5.2.4. Zytostatisch wirksame Antibiotika	52
5.2.5. Verschiedene	53
5.2.6. Hormone	53
5.2.7. Isotope	55
5.2.8. Biologicals (Antikörper, Immunmodulatoren und Cytokine)	55
5.2.9. Tyrosin-Kinase-Inhibitoren	55
5.2.10. Bortezomib (<i>Velcade^R</i>)	55

Hier ist es besonders wichtig auf dem neuesten Stand zu bleiben. Tumorthherapie ist nicht nur Pharmakotherapie. Die Pharmakotherapie macht aber den größten Anteil aus. Wirkmechanismen, Nebenwirkungen, Interaktionen. Ein Tumor muss eine best. Größe haben, um klinisch gefunden werden zu können. Wichtig ist, dass die Wirkung der *Chemotherapeutika* alle Kinetik 1. Ordnung entsprechen. Eine Dosis eines Zytostatikums tötet immer den selben Prozentsatz der Zellen ab.

5.1. Komplikationen der Chemotherapie

- **Übelkeit:** Kann so stark sein, dass sie behandelt werden muss.
- **Myelosuppression:** Suppression des Knochenmarks. Im Knochenmark gehen Zellteilungen sehr rasch vor sich und das Zytostatikum greift daher auch diese stark an. Es kann zur Ausprägung einer Anämie kommen.
- **Infektionen:** Granulozyten werden in der Bildung gestört (Granulozytopenie). Die Substanzen sind Immunsuppressiva. Manche werden auch als solche verwendet. Beim *Herpes Zoster* entstehen entlang von Nervenbahnen Bläschen. Diese Viren schlummern in uns und bei immunsuppressiver Behandlung kann diese Krankheit ausbrechen.
- **Haarausfall (=Alopezie):** Die Haarwurzel ist ein Gewebe, dass sich rasch teilt.
- **Schleimhautschäden:** Mundschleimhaut, GI-Schleimhaut
- **Amenorrhoe, Azoospermie:** Auch die Keimdrüsen sind Organe mit rascher Zellteilung.
- **Neurotoxizität:** Nicht immer
- **Teratogenität, Carcinogenität**
- **Hyperurikämie:** Können eine sekundäre Gicht auslösen: DNA wird abgebaut zur Harnsäure: Die Harnsäure steigt an. Man kann *Allopurinol* geben, der ein Hemmer der Xanthinoxidase ist, um diese Nebenwirkung zu verhindern.

Um dem Erbrechen gegenzuwirken verabreicht man **Ondansetron** (*Zofran^R*). Das **Cisplatin** induzierte Erbrechen ist mit diesen Substanzen gut behandelbar. Es gibt zwei Phasen des Erbrechens. Diese Substanzen helfen beim frühen Erbrechen 5-HT Rezeptoren (5-HT₁ bei Migräne), diese Substanzen greifen am 5 – HT₃ Rezeptor an. Beim Verzögerten Erbrechen wird **Aprepitant** *Emend^R* verabreicht.

5.1.1. Resistenzentwicklung gegen Zytostatika

- Eindringen in die Zelle verhindert durch Veränderungen der Zellmembran.
- Transport aus der Zelle wird erhöht: Produkt des *mdr¹* Gen.
- Inaktivierung: In der Tumorzelle abgebaut.
- Aktivierung nimmt ab: *Endoxan^R* muss erst in der Leber aktiviert werden, es kommt zu einer Resistenz des Tumors.
- Zielmoleküle vermehrt: Die Tumorzelle bildet vermehrt Cystein (alternative Bildungsstelle für das Zytostatikum)
- Enzymspezifität vermehrt: **Methotrexat** (Folsäureantagonist)
- Alternative Biosynthesewege
- DNA-Reparatur nimmt zu

5.2. Chemotherapie-Klassen

Kombinationstherapie ist typisch für die Chemotherapie von Tumoren, weil wir verschiedene Wirkmechanismen kombinieren und die Nebenwirkungen gleichmäßiger verteilen können.

5.2.1. Alkylierenden Zytostatika

Alkyliert wird die DNA. Vorallem wird *Guanin* alkyliert.

1. Es können zwei Guanine kovalent miteinander verbunden werden; Zellteilung ist verhindert.
2. Es kann ein falsches Basenpaar gebildet werden.
3. Es kann Guanin aus dem DNA-Strang heraus gebrochen werden; normale Zellteilung nicht mehr möglich
4. Es kann der 5er Ring des Guanin aufgelöst werden.

Stickstoff-Lost Derivate

Aus Senfgas abgeleitet. Zuerst Schwefel-Lost Derivate (sehr toxisch). Schwefel ersetzt mit zwei zytotoxischen Gruppierungen

- **Mechiorethamin**
- **Cyclophosphamid**: sehr häufig in Österreich (*Endoxon^R*) Wirksam erst nach Metabolisierung in der Leber - der Metabolit ist zytotoxisch. Ausscheidung über die Niere, und zwar als aktiver Metabolit. Wenn die Konzentration in der Blase hoch ist, dann kann das Bild einer hämorrhagischen Zystitis entstehen. Das Geschehen ist jedoch keimlos (steril).
Therapie mit mercaptoethansulfonsaurem Natrium (*Mesna^R*) - die SH-Gruppe verbindet sich mit dem Metaboliten und inaktiviert ihn.

¹ multidrug resistance, P-Glykoprotein

Nebenwirkung: haemorrhagische Cystitis: Wird erst in der Leber aktiviert, dieser Aktive Metabolit wird über die Niere ausgeschieden, somit kommt es in der Harnblase zu einer hohen Konzentration (Cystitis durch Angriff der Harnblasenschleimhaut). Patienten sollten viel Trinken, oder man verabreicht ein Antidot *HS-CH₂-CH₂-SO₃-Natrium*

- **Ifosfamid**
- **Trofosfamid**
- **Melphalan:** Besondere Wirkung bei Melanomen erwartet, aber nicht bestätigt. Ist aber bei anderen Tumoren wirkungsvoll!
- **Chlorambucil**
- **Bendamustin**

Ethylenimine

Sind heute in den Hintergrund getreten. Bei einigen seltenen Tumoren werden diese Substanzen eingesetzt: *Retinoblastom*. Ethylenimin-Derivate, wie **Mitomycin**, **Triaziquon** und **Thiotepa**, werden als alkylierende Zytostatikum seit etwa 50 Jahren zur Behandlung von Krebserkrankungen wie Brustkrebs, Blasenkrebs und Ovarialkarzinom eingesetzt. Die Bedeutung dieser Wirkstoffe hat jedoch deutlich abgenommen, zumal sie eine erhebliche Nebenwirkungen haben.

Alkylsulfate

Es gibt nur eine Substanz: **Busulfan** (*Myleran^R*). Diese Substanz ist in ihrer toxischen Wirkung selektiv; somit gibt es wenig Nebenwirkungen. Es kann zur Lungenfibrose (Busulfan–Lunge) kommen. Einsatz bei CML.

Nitrosoharnstoffe

Bewirken eine Alkylierung und DNA-Quervernetzung. In der Natur kommt Strozotcen vor; dieser Stoff zerstört selektiv den β -Zellen des Pankreas.

- **Carmustin** (BCNU = 1,3 Bischloretyl-Nitrosourea)
- **Lomustin** (CCNU = Chloretyl-Cyclohexyl-Nitrosourea): Substanz ist besonders lipophil: Zur Behandlung von *Hirntumoren*
- **Semustine** (Methyl-CCNU)

Triazen

Hat eine andere Selektivität: Behandlung von *Melanomen* und *Sarkomen*. **Dacarbazin**

Platinverbindungen

- **Cisplatin** ist die wichtigste Verbindung.
 - Diese wird vor allem beim Hodentumor angewandt.
 - NEBENWIRKUNGEN: Neurotoxizität (starkes Erbrechen); Othotoxizität (Gehör nimmt Schaden); Nephrotoxizität (Ödembildung: Hier kann man *Furosemid* geben, aber es kann auch hier zur Schädigung des Innenohrs kommen), Gewichtszunahme.
- **Carboplatin** ist weniger Neurotoxisch, aber dafür sehr stark myelotoxisch. Wirkung setzt langsamer ein als bei Cisplatin; Substanz ist somit weniger aktiv
- **Oxaliplatin:** Es kommt sehr stark zur peripheren Neuropathie.

5.2.2. Antimetabolite

Als Antimetaboliten werden Tumorthapeutika zusammengefasst, die als falsche Stoffwechselbausteine die Synthese von DNA und RNA hemmen. Antimetabolite beeinflussen die Synthese von Nucleotiden und Nucleinsäuren.

Folsäureantagonisten (Enzymhemmer)

Die Folsäure ist nicht wirksam, sondern wird reduziert zur Hydrofolsäure und weiter zur aktiven Form *Tetrahydrofolsäure*. Durch Tetrahydrofolsäure wird die fehlende Methylgruppe (von Serin) zur Thyminbildung bereitgestellt.

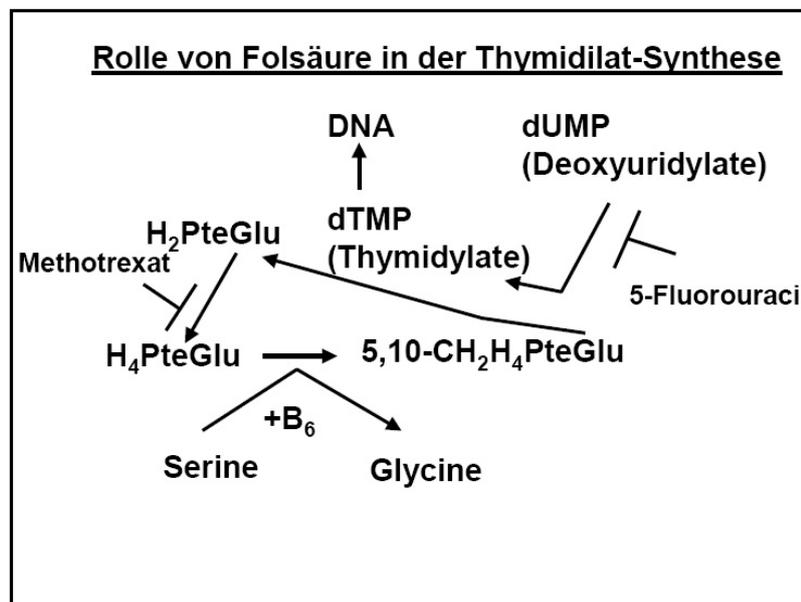


Abbildung 5.1.: Folsäuresynthese

- **Methotrexat** hemmt Dihydrofolatreduktase. Diese Hemmung ist Pseudoirreversibel (Kompetitive Hemmung). Die Bindung mit Methotrexat ist viel fester als die der Folsäure. Bei einer Überdosierung gibt man Tetrahydrofolsäure. Häufig wird Methotrexat lokal verabreicht und systemisch wird Tetrahydrofolsäure verabreicht.
- **Permetrexed** (*Alinta^R*) hemmt auch die Dihydrofolatreduktase. Sie ist in Österreich nur für die Behandlung des Mesothelioms zugelassen.

Pyrimidinanaloga

Analoga der Pyrimidinbasen in der DNA und RNA.

- **5-Fluorouracil**: Oral schlecht verfügbar. Parenteral oder lokale Verabreicht. Auch wirksam zur Behandlung von Warzen. Standard bei der Behandlung des *Coloncarzinoms*.
- **Capecitabin** *Xeloda^R*: Oral verfügbare Form (prodrug, muss erst über enzymatische Schritte freigesetzt werden; der letzte Schritt findet in der Tumorzelle statt) von 5-Fluorouracil.

- **Cytarabin:** Statt der Ribose liegt eine Arabinose (sterische Veränderung) vor. Dadurch wird die DNA Synthese gehemmt. Wird sehr häufig bei der Behandlung von Leukämien (AML) verwendet. Geringe Toxizität.
- **Gemcitabin:** Metabolismus zu Di- und Triphosphat; diese hemmen Ribonucleotid Reduktase und DNA-Synthese durch Einbau des falschen Nucleotids. Sie ist bei *Pancreascarzinom*, nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom und Harnblasenkarzinom wirksam.

Purinanaloga

- **6-Mercaptopurin:** Achtung 6-Mercaptopurin Dosis bei Gabe von Allopurinol senken.
- **6-Thioguanin**
- **Azathioprin:** Prodrug, es wird als Immunsuppressivum verwendet.

5.2.3. Naturstoffe

Vinca-Alkaloide – Mikrotubuli-Inhibitoren

Diese Substanzen binden an das Tubulin und hemmen die Polymerisation. Es wird die Funktion der Mikrotubuli gestört. (Ausbildung des Spindelapparates in der Mitose)

- **Vinblastin**
- **Vincristin**
- **Vindesin**
- **Vinorelbin**

Nebenwirkungen: Depression!!! Auch die Granula in den vegetativen Nerven wandern entlang von Mikrotubuli (wie auf Schienen). An der Nervenendigung setzen sie dann ihren Inhalt frei. Wenn die Mikrotubuli zerstört sind, dann hat das auch eine Störung des vegetativen NS zur Folge. Parasympathikus: Obstipation; nach langer Therapie wird auch der Sympathikus gestört. Test dieser Störungen über Reflexe: Achillessehnenreflex - weil auch das motorische System betroffen ist. Diese Moleküle passen in einen Serotoninrezeptor und es kommt zur Depression.

Ist ausgesprochen ätzend, Stammt aus einer Immergrünpflanze.

Taxoide – Mikrotubuli-Inhibitoren

Gewonnen aus der Rinde der kalifornischen Eibe, man sah später, dass man aus den Nadeln Vorstufen gewinnen konnte. Sie hemmen die Depolymerisation von Tubulin.

- **Paclitaxel:** Ovarial-, Mamma- und nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom
- **Docetaxel:** beim Mamma-Ca. Zusätzlich Hauttoxizität.

Toxoide führen zu einer vermehrten Bildung von Mikrotubuli, aber in ungeordneter Anordnung - ebenfalls Zelltod durch Funktionsverlust!

Podphyllotoxin – Topoisomerase-Inhibitoren

Aus dem Maiapfel (Fußblatt) gewonnen. Hemmt die Topoisomerase II². Beim Bronchial-Ca. Die Topoisomerase verhindert das Verdrillen der DNA: Ein Strang der DNA wird gesplaten, dadurch wird eine flache Aufwicklung ermöglicht. Die Hemmstoffe binden an die Topoisomerase-DNA Komplex und es kommt zwar zum Aufbrechen aber nicht mehr zum DNA-schluss.

²schwankt mit dem Zellzyklus

- **Etoposid:** nicht kleinzelliges Bronchialkarzinom
- **Teniposid**

Früher wurde es als Drasticum verwendet.

Camptothecin – Topoisomerase-Inhibitoren

Hemmen die Topoisomerase I. Topoisomerase I spaltet und verknüpft im Gegensatz zur Topoisomerase II nur einen DNA-Strang.

- **Topotecan**
- **Irinotecan**

INDIKATIONEN: Colonkarzinom, Ovarialkarzinom.

5.2.4. Zytostatisch wirksame Antibiotika

Dactinomycin

Charakterisiert durch zwei Ringstrukturen. IND. bei kindlichen Nierentumoren; bindet über van-der-Waal Kräfte an die DNA - die Stränge können nicht mehr getrennt werden. Diese Einbindung nennt man Interkalation.

Actinomycin D

Spielt bei der Behandlung von kindlichen Nierentumoren eine Rolle.

Anthracycline

Hohe Sauerstoffradikalkonzentrationen in der Nähe der DNA - dadurch Zerstörung der DNA. Sie hemmen die Topoisomerase II. Diese Substanzen führen in normaler Umgebung zur Bildung von Sauerstoffradikale: OH.

- **Doxorubicin**
- **Daunorubicin**
- **Epirubicin**

Diese Moleküle binden sehr stark an die Herzmuskeln. Daher muss ständig das Herz überwacht werden: Herzinsuffizienz. Diese HI sprechen sehr schlecht auf Pharmakotherapeutika an. Sie sprechen auf Digitalisglykosiden nicht mehr an. (ACE-Inhibitoren und Diuretika sind möglich). Einsatz bei Mamma-CA.

Epirubicin hat eine geringere toxische Herzwirkung.

Mitoxantron

Interkaliert in DNA. Diese Substanz hat eine Herztoxizität (geringer als Doxorubicin). Hat noch eine 2. Indikation: Additivtherapie bei *Multipler Sklerose*. Standardtherapie für MS ist Interferon- β .

Bleomycine

Indikationen nur im Bereich von Hauttumoren und Tumoren im Kopf-Hals Bereich. In allen anderen Organen werden sie rasch metabolisiert. Sie lagern sich an der DNA an und führen zur DNA-Fragmentierung.

5.2.5. Verschiedene

Hydroxy-Harnstoff

Diese Substanz ist in vielen Kombinationen enthalten. Diese Substanz greift an *Ribonucleosiddiphosphat-Reduktase*. Durch dieses Enzym wird aus Ribonucleosiddiphosphat Desoxyribonucleosiddiphosphat. Dadurch wird die DNA-Synthese gehemmt.

Procarbazin

Relativ häufig verwendet (COPP-Schema!). MAO-Hemmer (Antidepressivum), aber KM-schädigend. Es methyliert die DNA; Diese Substanzen haben Zentrale Wirkung - Interaktionen mit Alkohol und anderen ZNS-wirksamen Pharmaka (Schlafmittel!). Es wurde in den 60er Jahren als Hemmer der Monoaminoxidase-A entwickelt. Diese wirken als Antidepressivum. Bei der klinischen Prüfung fand man Knochenmarksschäden. Nicht mit ALKOHL kombinieren.

Mitotan (O,p-DDD)

O,p"-Dichlordiphenyl-dichlorethan. Sehr lipophil; ist DDT (Insektizid) sehr ähnlich. Besondere Affinität zur **Nebenniere** - Therapie von Tumoren der Nebenniere - sofern nicht operabel. DDT ist heute in vielen Ländern verboten. Diese Verbindungen sind ausgesprochen lipophil.

Miltefosin

Phospholipidartige Struktur. Wirkmechanismus nicht genau geklärt (vielleicht Proteinkinase C). Erbrechen und Diarrhoe durch Schädigung der Magenschleimhaut. Man wendet sich nur äußerlich bei der Karzinose der Haut (bei Brustkrebspatienten, die lokale Metastasen an der Haut ausbildeten). Neuerdings gibt es eine weitere Indikation für diese Substanz. Diese Substanz ist wirksam bei der Leshmanose (Tropenkrankheit).

Asparaginase

Bestimmte Tumore können Asparagin nicht synthetisieren → Blutasparaginspiegel senken, dadurch weniger Substrat für Tumor. Parenterale Gabe (sonst Verdauung) → AK-Bildung. Verliert schnell an Wirkung (Antikörper), eine Tumorresistenz entwickelt sich.

Es kommt zu Nebenwirkung: Hypoglykämien

Zoledronat

Gehört zur Substanzgruppe der **Bisphosphate**. Sie wird bei *Knochenkomplifikationen* bei Tumoren eingesetzt (Pathologische Frakturen durch Metastasen) und beim *Mb. Pajet*. Man erwartet eine Zulassung für die Osteoporosetherapie (1x im Jahr eine s.c. Injektion).

Thalidomid

Contagan^R. Es führte zu 10.000 Fällen von Fehlbildungen. Wirkt sehr gut beim *Erythema nodosum leprosum*. Die Antiangiogenese als Angriffspunkt für Thalidomid.

5.2.6. Hormone

Estrogene

Estrogene blockieren über eine hypothalamisch-hypophysäre „Feedback“-Hemmung die Testosteronproduktion, so dass die Hormonspiegel auf Kastrationsniveau vermindert sind.

- **Diethylstilbestrol-Diphosphat** (*Honvan^R*)
- **Estramustin** (*Estracyt^R*).

Standard bei der Prostata-Ca Therapie

Gestagene

Palliative Therapie des metastasierten Mammakarzinom.

- **Medroxyprogesteronacetat** (*Clinovir^R*)
- **Megestrolacetat** (*Megestat^R*)

Antiestrogene

Rezeptorantagonisten:

- **Tamoxifen** (*Nolvadex^R*)
- **Toremifen** (*Fareston^R*)

Frauen kommen in einen Postmenopausalen Zustand. Es gibt SERM (Selektive Östrogen Rezeptor Modulatoren)

Antiandrogene

Werden beim Prostata-Ca geben. Vor allem in Kombination mit den Gn-Agonisten.

- **Flutamid** (*Fugerel^R*)
- **Bicaltamid** (*Casodex^R*)

GnRH-Agonisten

Anfänglich kommt es zu einer erhöhten Androgenkonzentration und schließlich kommt es zur downregulation von Rezeptoren an den Ziel(Tumor)Zellen. Prostata-CA. GnRH im Hypothalamus bindet Gonadotropin FSH und LH von der Hypophyse bildet Testosteron. Wäre kontraproduktiv bei Prostata-CA, ABER: Testosteronanstieg nur in den ersten 14 Tagen, dann Testosteron unter Norm supprimiert (Rezeptoren werden internalisiert). 14 Tage geht es dem Patienten schlechter: Knochenschmerzen, Tumor wächst (Flare-up); Testosteronantagonisten geben!

- **Buserelin** (*Suprefact^R*)
- **Gonadorelin** (*Lutrelje^R*)
- **Triptorelin** (*Decapeptyl^R*)

Aromatasehemmer

Aminoglutethimid hat antiestrogene Wirkung durch die Hemmung der Aromatase (CYP19). Enzym bewirkt die Umwandlung von Androgenen in Estrogene. Es hemmt auch die Glucocorticoid- und Mineralcorticoidsynthese. ACTH Freisetzung wird erhöht; daher Cortisolgabe.

Es gibt auch spezifische Aromataseinhibitoren

- **Formestan**
- **Exemestan**
- **Letrozol**
- **Anastrozol**

5.2.7. Isotope

- ^{32}P
- ^{131}J
- ^{198}Au

5.2.8. Biologicals (Antikörper, Immunmodulatoren und Cytokine)

Interleukin 2

Steigerung der Proliferation aller T-Zellpopulationen. INDIKATIONEN: Nierenzellcarcinom, Melanom.

NW: Grippe-ähnliche Symptome, Müdigkeit, Erbrechen, Leukopenie, Thrombozytopenie, Anämie, Vasular leak syndrome (Hypovolämie, Blutdrucksenkung, periphere Ödeme, Dyspnoe, neuropsychiatrische Störungen), Leberdysfunktion (Bilirubinanstieg, Transaminasenanstieg, Gerinnungsstörungen), Hautausschläge, Verminderung der Nierendurchblutung, Hypothyreose.

Monoklonale Antikörper in der Tumorthherapie

- **Trastuzumab**, *Herceptin^R*: Mamma Ca., ist ein AK gegen den EGF-Rezeptor
- **Cetuximab**, *Erbix^R*: Coloca.
- **Rituximab**, *Rituxan^R*: AK gegen ein Oberflächenantigen von B-Zellen (CD20), wird beim Non Hodgkin-Lymphom eingesetzt
- **Bevacizumab**, *Avastin^R*: AK gegen den Vascular Endothelial growth Factor (VEGF).

5.2.9. Tyrosin-Kinase-Inhibitoren

Philadelphia-Chromosom (CML): *ABL-BCR* ist ein konstitutiv reaktive Tyrosinkinase.

- **Imatinib** (*Glivec^R*) Wurde entwickelt um ABL-BCR selektiv anzugreifen. Dies führt zur Heilung der CML (nur bei Philadelphia-Chromosom).
- **Gefitinib** Hemmung der EGFR-Tyrosinkinase
- **Erlotinib** Hemmung der EGFR-Tyrosinkinase beim Nicht kleinzelligen Bronchus Ca. und in den USA Zulassung für Prostata Ca.

5.2.10. Bortezomib (Velcade^R)

Hemmer der Proteasomenaktivität³. $\text{NF-}\kappa\text{B}$ wirkt als Transkriptionsfaktor, liegt im Zytoplasma an $\text{I}\kappa\text{B}$ gebunden vor. Zugelassen: Multiples Myelom (Plasmazelltumor, Produktion abnormer Proteine - Primärtherapie: Glukokortikoide, rasche Resistenz.).

³Metabolisieren für Zellteilung wichtige Stoffe

6. Blutstillung und Hämostase

Contents

6.1. Antikoagulantien	57
6.1.1. Natürliche gerinnungshemmende Faktoren	57
6.1.2. Heparin	58
6.1.3. Heparinoide	60
6.1.4. Thrombin-Inhibitoren	60
6.1.5. Vitamin-K-Antagonisten (Cumarin-Derivate)	61
6.2. Fibrinolyse	63
6.2.1. Endogen	63
6.2.2. Exogen	63
6.2.3. Antifibrinolytika (Antiplasmin)	64

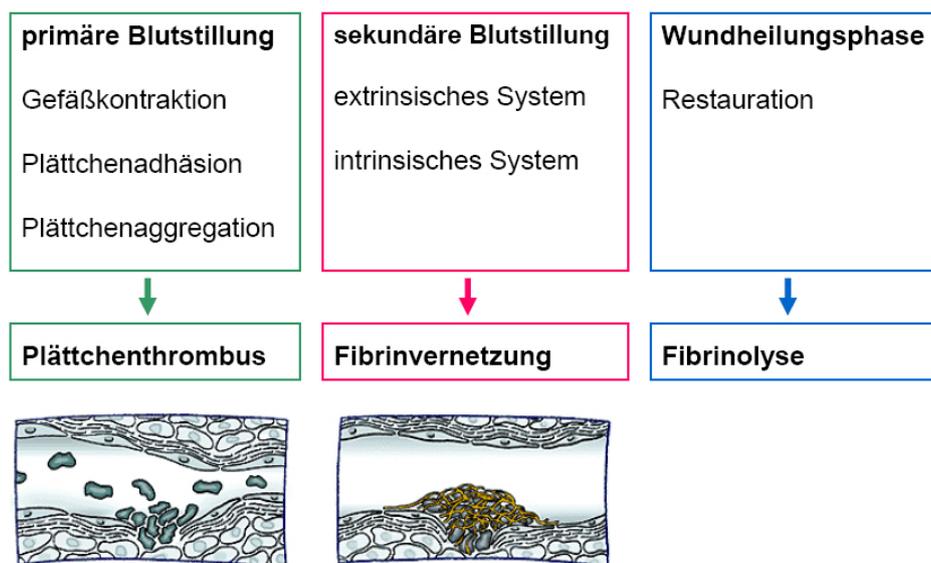
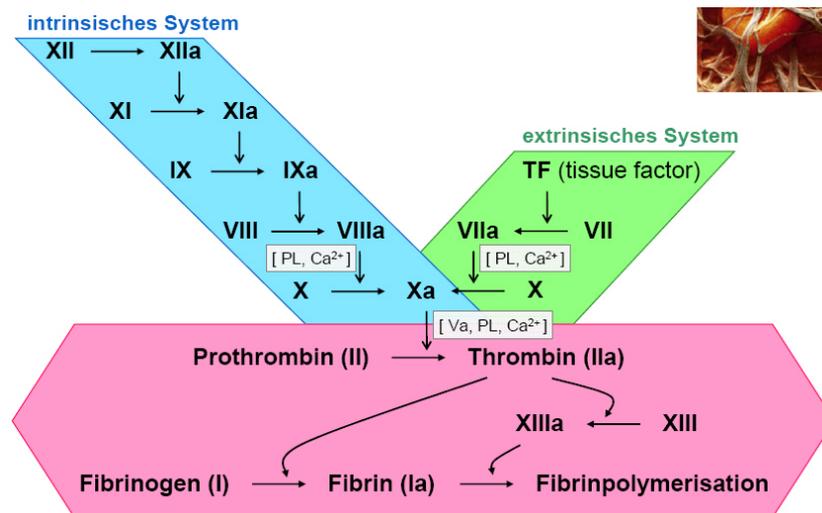


Abbildung 6.1.: Phasen der Blutstillung

6.1. Antikoagulantien

6.1.1. Natürliche gerinnungshemmende Faktoren

- Prostaglandin I₂ (Prostacyclin)
- Antithrombin II



- Heparan, Dermatan
- Protein C, Protein S

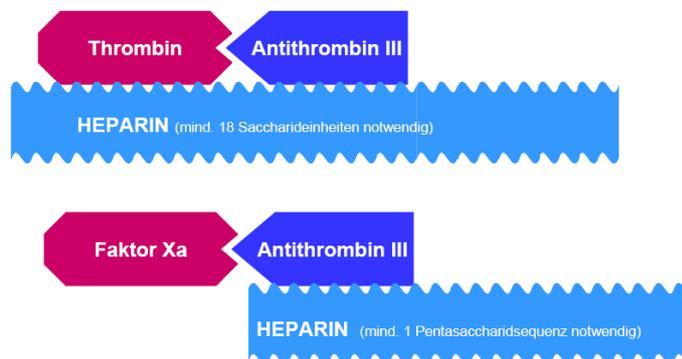
6.1.2. Heparin

UF-Heparin (MW \approx 6.000 – 30.000)

Aufbau: Glucuronsäure, Glucosamine, Schwefelsäuren! Sauerstes Molekül im Organismus - in der Lunge, in der Darmschleimhaut vorhanden. Heparin wird aus tierischen Geweben gewonnen - weil diese immer variable Mengen davon enthalten wird Heparin nach wie vor in Einheiten dosiert! 1.000 IE vermögen 1l Schafs- oder Rinderblut bei 37 °C eine Stunde lang ungerinnbar zu machen.

Dadurch, dass Heparin sauer ist, ist es so polar (hydrophil), dass es nicht durch die Darmwand aufgenommen werden kann. Positiver Effekt: es ist auch nicht plazenta-gängig. Heparin wird parenteral verabreicht, der Wirkungseintritt ist sofort.

Heparin wirkt wie eine Plattform, die die Begegnung von Thrombin und Antithrombin III fördert. Die beiden finden sich schneller, die Inaktivierung des Thrombins geschieht rascher. Zweitens wird der Faktor Xa an Antithrombin gebunden und inaktiviert (natürlicher Vorgang, der beschleunigt wird). Ein genetischer Mangel an Antithrombin III macht die Gabe von Heparin obsolet.



Gabe als Infusion oder auch subkutan vor OP zur Thromboseprophylaxe. Sollte nicht i.m. gegeben werden, weil dann riesige Hämatome entstehen.

Mol.-Gewicht	12000 – 15000	4000 – 6500 Da
Kontrolle des Effektes nötig	ja	nein
Thrombopenie	1 – 3 %	extrem selten
Blutungszwischenfälle	1 – 5 %	1 – 3 %
Anti-IIa-Aktivität	+++	0
Anti-Xa-Aktivität	++	+++
Anwendung	kont. i.v. Infusion	1 – 2 × tägl. subkutan Inj.

Abbildung 6.2.: Vergleich UFH - NMH

Toxizität

vor allem durch Überdosierung

- Blutungen - basisches Molekül (Protamin) geben (durch elektrostatische Bindung wird Heparin gebunden und inaktiviert)
- Thrombozytopenie - (HIT - Heparin induzierte Thrombozytopenie)
 - **HIT I** (5 - 10%) harmlos. Thrombozyten durch Heparin inaktiviert, Verklumpung; reversibel, bildet sich nach 3 - 4 Tagen zurück, ist normal.
 - **HIT II** (0,5 - 3%) sehr gefährlich, nach 5 – 10 Tagen, Thrombozytopenie auf immunologischer Basis, AK gegen Komplex aus Heparin und Plättchenfaktor IV, entsteht rund 14 Tage nach Beginn der Heparintherapie, starke Blutungsneigung UND durch irreversible Verklumpung der Thrombozyten auch Embolien (Peripherie, ZNS, ...)
Wechsel zu Hirudin ist möglich!!
- andere Allergien
- Anstieg der Lebertransaminasen
- Osteoporose
- reversibler Haarausfall
- Hemmung der Aldosteronsynthese

Die letzten Punkte betreffen nur eine Langzeittherapie.

Man hat ein direktes ANTIDOT: **Protamin**. Hemmung 1:1, cave: allergische Reaktionen (häufiger bei Fischallergien), i.v. Applikation. Das Protein wird aus Lachssperma gewonnen.

Heparin kann mit PF IV einen Komplex bilden. Dagegen können manche Patienten AK bilden. Es kann dadurch zu Thrombopenien und Mikrothromben (Bildung von Nekrosen) kommen. Beim einem Patienten mit dieser Reaktion kann auf Fondaparinux umgestellt werden.

Niedermolekulare Heparine

Heparin wird zur Thrombose- und Embolieprophylaxe oder auch -therapie eingesetzt (besonders bei Hüft-OPs). Durch die Fraktionierung von Heparin werden niedermolekulare Substanzen (NMH) geschaffen.

Vorteile gegenüber unfraktioniertem Heparin (NFH): sie sind zu klein, um Antithrombin und Thrombin gleichzeitig zu binden → Wirkung abgeschwächt. Reicht aber für Faktor Xa (bevorzugte Wirkung). Blutungsneigung ist wesentlich geringer, weil nicht der letzte Schritt der Fibrinogenese angegriffen wird (Korrekturmechanismen können eingreifen). Gefahr von HIT II geringer.

NMH können den Patienten mitgegeben werden, ständige Überwachung ist obsolet.

- **Dalteparin-Na** (*Fragmin^R*)
- **Certoparin-Na**
- **Nadroparin-Ca**
- **Tinzaparin-Na**
- **Enoxaparin-Na** (*Lovenox^R*)
- **Reviparin-Na**

Fondaparinux

NMH kann noch weiter reduziert werden: monomeres Heparin-Pentasaccharid: Reduziert *Faktor Xa*. Zeigt keine HIT Typ II.

6.1.3. Heparinoide

Hirudin

direkte Thrombinhemmung. Hirudin hemmt das Thrombin direkt. Präparate:

- **Lepirudin** (*Refludan^R*)
- **Desirudin** (*Revasc^R*)
- **Bivalirudin** (*Angiox^R*)

Hirudin wurde ursprünglich aus Blutegeln gewonnen. Hirudin ist in der Lage, die Plazenta-Schranke zum ungeborenen Kind zu überwinden sowie in die Muttermilch zu gelangen.

Hirudin bindet sich an die Fibrinogenbindestelle von Thrombin und hemmt über einen Ausläufer das aktive Zentrum, wodurch dessen Wirkung blockiert wird. Es kommt vor allem bei Patienten mit Heparininduzierter Thrombozytopenie Typ II (HIT II) zum Einsatz.

Pentosanpolysulfat

semisynthetisch (MW 10kDa), lineares Polysaccharid mit 1-2 Sulfatgruppen pro Xyloseeinheit, direkte Hemmung von Faktor Xa.

Danaparoid

Glykosaminoglykangemisch: Heparansulfat, Dermatansulfat, Chondroitin-4 und-6-sulfat. Hemmung von Faktor Xa:IIa = 30:1. geringe Kreuzreaktivität mit HIT-AK. nicht antagonistisierbar mit Protaminsulfat

6.1.4. Thrombin-Inhibitoren

direkte Thrombinhemmung, keine Gerinnungskontrolle notwendig **Ximelagaton** (*Exanta^R*): Hemmt direkt das Thrombin. Bioverfügbarkeit 20-25 Prozent, Orale Gabe. Wird umgebaut zu **Melagatran** (*Exanta^R*): i.v., s.c., Halbwertszeit 2-3 Stunden.

6.1.5. Vitamin-K-Antagonisten (Cumarin-Derivate)

Klee war die Grundlage der *Cumarine*. Viele Kühe bekamen Blutungen. Es stellte sich heraus, dass die Kühe verfaulten Süßklee gefressen hatten. In diesen war **Dicumarol** enthalten.

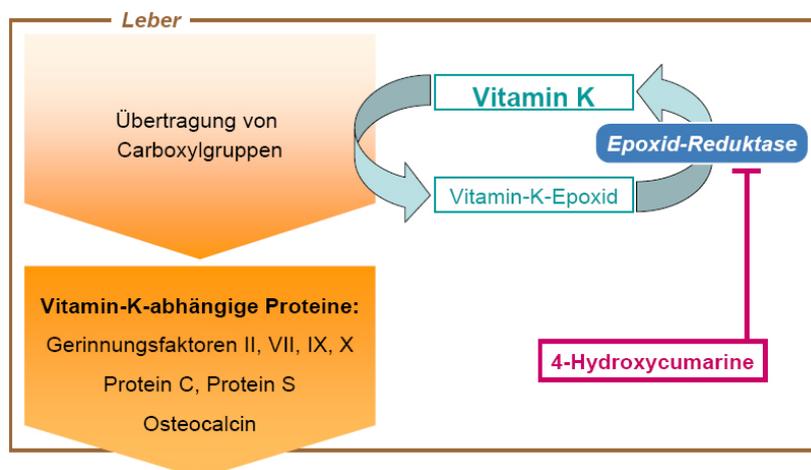
- **Cumarin**
- **Dicoumarol**

Diese beiden Stoffe haben Ähnlichkeit mit Vitamin K. Vitamin K ist wichtig für die Bildung von Gerinnungsfaktoren. Bei der Synthese der Gerinnungsfaktoren in der Leber, müssen Carboxylgruppen übertragen werden (Vitamin K abhängig). Dabei wird Vitamin K in Epoxid umgewandelt (Unbrauchbar). Es gibt ein Enzym (Vitamin-K-Epoxid-Reduktase), dass wieder Vitamin K herstellt. Die *Cumarine*:

- **Phenprocoumon** (*Marcoumar^R*)
- **Acenocoumarol** (*Sintrom^R*)
- **Warfarin** (*Coumadin^R*)

hemmen die Epoxid-Reduktase. Es werden weniger Gerinnungsfaktoren Synthetisiert: Faktor II (Prothrombin), VII, IX, X. Die Gerinnungsfaktoren nehmen nicht sofort ab. Gerinnungshemmung nach 24-36 Stunden.

Wie alle anderen: rund 99% Albuminbindung! Hemmt Wirkung von Vitamin K. Gerinnungsfaktoren brauchen eine Carboxylierung, damit das bivalente Ca^{2+} gebunden werden kann. Die 2. Carboxylgruppe wird unter Wirkung von reduziertem Vitamin K eingeführt. Vitamin K wird dabei oxidiert und inaktiviert. Die Reaktivierung erfolgt durch Reduktion, aber orale Antikoagulantien hemmen diese Reduktion - Vitamin K kann nicht wiederverwendet werden.



Faktoren II, VII, IX und X sind Vitamin K abhängig, ebenso wie Protein C und S. Da orale Antikoagulantien lipophil sind, sind sie auch plazentagängig! Sie verursachen Missbildungen und Totgeburten! (Heparin!).

Interaktionen

- veränderte Absorption: zB Cholestyramin (bindet orale Antikoagulantien)
- verändertes Verteilungsvolumen: zB Nephrose
- Induktion von Leberenzymen: zB Phenytoin, Rifampicin

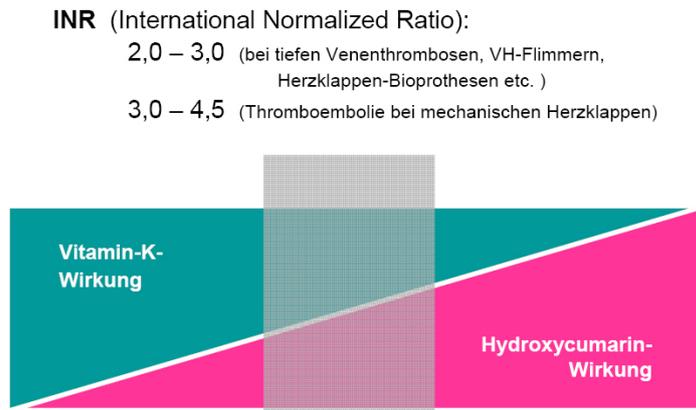


Abbildung 6.3.: Therapie mit Cumarinen

- Änderung im Vitamin K-Gehalt der Diät – überspielt Marcumar-Wirkung!
- Verdrängung aus Plasmaproteinbindung durch: zB Phenylbutazon (NSAR), Allopurinol - hohe Blutungsgefahr!
- gleichzeitige Verabreichung von aggregationshemmenden Pharmaka → Blutungsneigung! Strengste Überwachung!

Toxizität

- Blutungen
- Alopezie
- Abortus, Missbildungen KI: Schwangerschaft, Stillperiode
- allergische Symptome - Urticaria, Fieber, Dermatitis
- selten: kleine Nekrosen, v.a. an den Akren
- CAVE: Vielzahl von Wechselwirkungen!!!

HWZ von Protein C und S ist kürzer als die der Faktoren. Daher Wirkung zuerst auf Proteine → kurzzeitig gerinnungsfördernd! Fibrinthromben können sich bilden, die dann die kleinsten Gefäße verstopfen.

Wirkungseintritt nach ca. 10 - 60 Stunden, weil dann erst alle gerinnungsfördernden Faktoren (die bereits vorhanden sind) aufgebraucht sind. Im Notfall muss zur Überbrückung Heparin dazu gegeben werden, erst später nur Marcumar (nach 1 - 2 Tagen).

Überdosierung (oraler Antikoagulantien)

- Vitamin K geben - braucht auch Tage, bis Gerinnungsfaktoren wieder normal synthetisiert werden!
- **Notfall:** Faktoren zuführen (Infusion) - das ist sehr teuer! Faktor IX wird zB für Hämophilie B synthetisiert. Die Faktoren überleben frieren und tauen - II, VII, IX und X überleben! FFP (fresh frozen plasma)

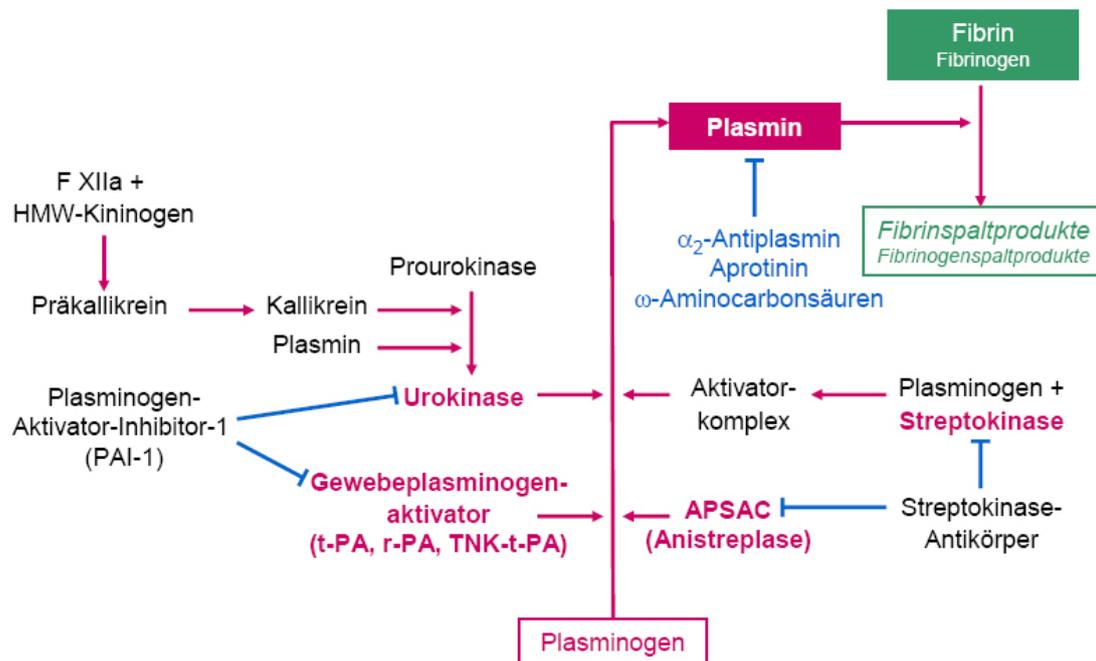


Abbildung 6.4.: Fibrinolyse-System

6.2. Fibrinolyse-System

6.2.1. Endogen

Fibrinolyse (Fibrinolyse) ist die Bezeichnung für die körpereigene Auflösung eines Blutgerinnsels (Thrombus) durch das Enzym Plasmin. Dabei spaltet Plasmin die Fibrinpolymere, welche den Thrombus zusammen halten, in kleine Fibrinabbauprodukte, und der Thrombus zerfällt. Urokinase wandelt Plasminogen in Plasmin um.

6.2.2. Exogen

Urokinase

Humanes Polypeptid: Gewinnung aus Nierenzellkulturen bzw. gentechnisch aus Zellkulturen. Die Aktivierung von Plasminogen zu Plasmin nur in Gegenwart von Fibrin. parenterale Anwendung. Enzym, das Plasminogen spaltet.

- Pro-Urokinase (scu-PA, r-proUK)
- Urokinase (tcu-PA, r-UK)
- Saruplase

Gewebeplasminogenaktivator t-PA

humanes Polypeptid: gentechnische Herstellung nur in Gegenwart von Fibrin aktiv. parenterale Anwendung.

- Alteplase (t-PA): rekombinanter t-PA, i.v. Infusion

- **Reteplase** (r-PA): rekombinante Deletionsmutante, i.v. Injektion; Vorteil: Bessere Pharmakokinetik!
- **Tenectaplaste** (TIK-t-PA): sehr resistent gegenüber Hemmung durch PAI-1, Fibrinspezifität 1x höher als t-PA, i.v. Gabe als Bolus.

Kann auch von der Feldermaus extrahiert werden: **Desmoteplase** (DSPA- α Desmodus rotundus Salivary Plasminogen Activator), Fibrinspezifität 200x höher als t-PA, ist in klinischer Prüfung

Streptokinase



hydrophobe Bindung an Plasminogen (kein Enzym) $T(1/2) = 25 \text{ min.}$

Neueres Präparat: **Anistreplase** (APSAC = Anisoyl-Plasminogen-Streptokinase-Activator-Complex) (aktives Zentrum von Plasminogen anisoyliert, keine Inaktivierung durch α_2 -Antiplasmin) $T(1/2) = 100 \text{ min.}$

CAVE: Antikörperbildung.

6.2.3. Antifibrinolytika (Antiplasmin)

- **Aprotinin** (*Trasylo^R*): Peptid. Hemmstoff des Plasmins.
- ω -**Aminocarbonsäure**: EACA potentiell teratogen, relative Wirksamkeit 1
- **p-Aminomethylbenzoesäure**: PAMBA, rel. Wirksamkeit 5.
- **Tranexamsäure**: AMCHA, rel Wirksamkeit 10.

7. Knochenstoffwechsel

Contents

7.1. Parathormon	65
7.1.1. Hypoparathyreoidismus	66
7.1.2. Sekundärer Hyperparathyreoidismus	66
7.2. Calcitonin	67
7.3. Calciferole (Vitamin D)	68
7.3.1. Kalziumsalze	68
7.3.2. Vitamin-D-Präparate	69
7.4. Osteoporosetherapie	69
7.4.1. Bisphosphonate	69
7.4.2. Osteoporose	70
7.4.3. Hormone	70
7.4.4. Strontium Ranelat	71

Alkalose und Azidose beeinflussen das gebundene Kalzium. Der größte Teil unseres Ca liegt im Knochen vor. Als Regulatoren haben wir

- **Parathormon**
- **Calcitriol** (Calziferol, Vitamin D)
- **Calcitonin**

Der Kalziumhaushalt wird über Hormone und Vitamin D geregelt: PTH, Calcitonin und Calcitriol. PTH steigert den Serum-Ca-Spiegel, Calcitonin hat eine teilweise antagonistische Wirkung und senkt den Serumspiegel. Calcitriol erhöht den Ca-Spiegel im Serum. Gesteuert werden die Hormone über den Plasmaspiegel.

7.1. Parathormon

Bei einem Absinken von Kalzium im Serum wird PTH aus der Nebenschilddrüse freigesetzt. Die Kalziumkonzentration wird erhöht durch

- Kalziumfreisetzung aus dem Knochen
- Wiederaufnahme von Kalzium in der Niere gesteigert
- Calcitriol-Synthese Steigerung, wodurch die Kalziumaufnahme im Darm ansteigt – Calcitriol + PTH setzen vermehrt Kalzium aus dem Knochen frei.

Es mobilisiert Ca im Knochen, senkt die Retention im Knochen und senkt die Ca-Ausscheidung über die Niere. PTH senkt den Serumphosphatspiegel. PTH hat keinen direkten Einfluss auf die Ca-Absorption im Darm, allerdings steuert PTH die Bildung von Calcitriol in der Niere und fördert die Absorption somit indirekt.

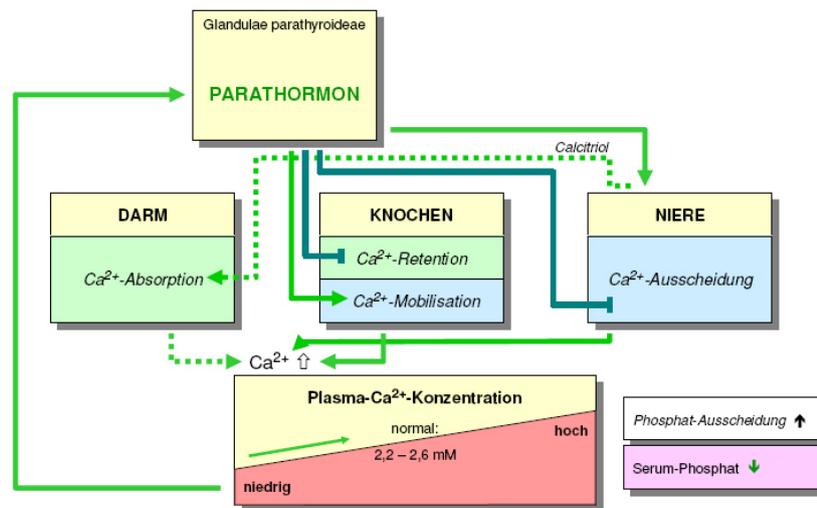


Abbildung 7.1.: Wirkungen des PTH

7.1.1. Hypoparathyreoidismus

Ein Mangel an PTH kann nach Operationen an der Schilddrüse (Kunstfehler) oder direkt an den Nebenschilddrüsen vorliegen. Kinder entwickeln manchmal einen Hypoparathyreoidismus, wenn die Mutter an einem Hyperparathyreoidismus leidet. Folgen:

- Hypokalziämie, Tetanie
- Hypomagnesiämie
- Hypophosphatämie

Teriparatid (PTH 1-34)

Aminosäuresequenz 1 - 34 von PTH. Es hat die Wirkung von PTH und ist für Osteoporose zugelassen. **Teriparatid** fördert die Osteoblastenaktivität. Wenn es in höheren Dosen verabreicht wird, kann es allerdings die Entstehung von *Osteosarkomen* (Tierversuche) bedingen. Es sollte daher (Herstellerempfehlung) nicht länger als 2 Jahre eingenommen werden. Für eine Dauertherapie empfiehlt man daher Vitamin D3 und AT 10 (Antitetanisches Peptid 10).

7.1.2. Sekundärer Hyperparathyreoidismus

- Hyperplasie der Nebenschilddrüse
- erhöhte Freisetzung von PTH
- verminderte Aktivierung von Vitamin D
- vermindertes Serum-Calcium
- verminderte Zahl von Calcium-Rezeptoren: Hemmen die Ausschüttung von Parathormon
- verminderte Zahl von Vitamin-D-Rezeptoren
- erhöhtes Serum-Phosphat
- renale Osteodystrophie
- vaskuläre Calcium-Deposition

Therapie des renalen sekundären Hyperparathyreoidismus

- Verminderung der Phosphatabsorption
 - CaCO_3
 - Al(OH)_3 Im Dünndarm herrscht ein basisches Milieu, die Reaktion wird also umgekehrt und das nun unlösliche Aluminium-Hydroxid bindet an Phosphat und bringt es zur Ausscheidung. Aluminium ist umstritten, weil es einen wichtigen Teil des Knochens entfernt → Osteomalazie. Bestimmte Formen der Demenz (besonders bei Dialysepatienten) werden auch mit Aluminium in Verbindung gebracht - es wird nicht mehr verwendet.
 - **Sevelamer**: Organisches Polymer mit vielen Aminogruppen; Bildet Komplexe mit HCl und wirkt als Antazidum im Magen.
- **Vitamin D** Paratausschüttung wird direkt gehemmt, Gefahr der Calciumablagerung.
- **Cinacalcet** Erhöht die Empfindlichkeit der Ca-Sensoren in den Hauptzellen der Nebenschilddrüse. Die Ausschüttung von PTH wird gesenkt. Bei sekundärem Hyperparathyreoidismus (zB Niereninsuffizienz-Dialyse Patienten) kann der Endmetabolit von Vitamin D nicht produziert werden. Dadurch sinkt der Serum-Ca-Spiegel und die PTH-Ausschüttung steigt an. Gleichzeitig wird aber auch Phosphat mobilisiert - die Mortalität dieser Patienten korreliert mit der Höhe des Phosphatspiegels! In diesem Fall wird also Cinacalcet gegeben, weil somit die Hyperphosphatämie verhindert werden kann.

7.2. Calcitonin

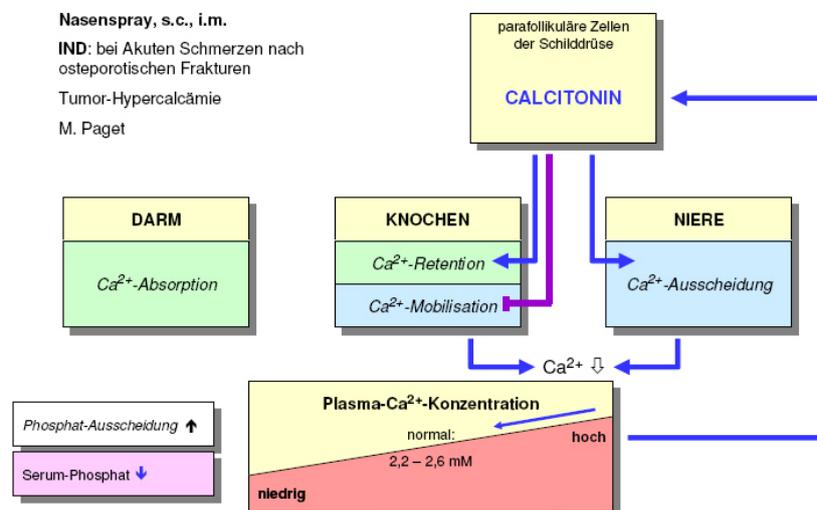


Abbildung 7.2.: Wirkungen Calcitonin

Calcitonin ist ein Peptidhormon, wird in den C-Zellen der Schilddrüse gebildet. Es dient dem Schutz des Skeletts, indem es die Osteoklastenaktivität hemmt.

Es steigert die Ausscheidung von Ca, aber auch von Phosphat, Kalium, Natrium und Magnesium über die Niere. Im Knochen bewirkt Calcitonin eine Ca-Retention und gehemmte Mobilisation (Umbau von Osteoklasten in Osteoblasten). Auf den Darm hat es keine Auswirkungen.

Calcitonin kann bei Osteoporose verabreicht werden weil es eine analgetische Wirkung hat (Nasenspray). Die klinische Evidenz für einen Knochenaufbau bei Osteoporose ist allerdings dünn (nur 3. oder 4. Wahl).

Calcitonin senkt den Kalziumspiegel im Blut.

7.3. Calciferole (Vitamin D)

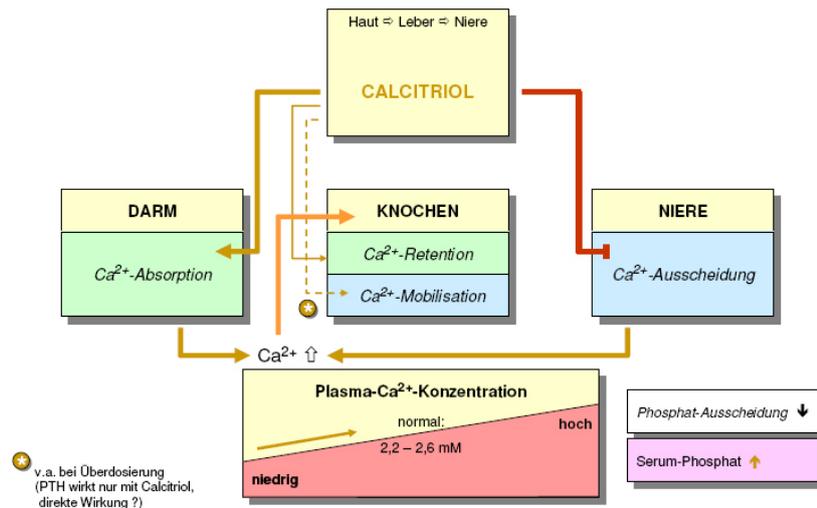


Abbildung 7.3.: Wirkungen Calcitriol

Calciferol wird durch UV-Licht in der Haut zu **Cholecalciferol** umgewandelt. In der *Leber* erfolgt eine doppelte Hydroxilierung zu **Calcidiol**, in der *Niere* wird nochmals hydroxiliert und das Endprodukt **Calcitriol** entsteht. Wenn Cholecalciferol eine Wirkung von 1 hat, dann hat Calcitriol eine Wirkung von 25!

Calciferol

- fördert die Absorption von Ca im Darm
- blockiert die Ausscheidung über die Niere
- fördert die Mineralisierung des Knochens (antirachitische Wirkung)
- in hohen Dosen führt es allerdings zu Ca-Mobilisation aus dem Knochen: Stimuliert Osteoklastenreifung und Aktivität

Vitamin-D-Rezeptoren liegen im Cytosol - der gesamte Komplex ist ein *Transkriptionsfaktor* für Ca-bindende Proteine (wichtig für Ca-Absorption im Darm).

7.3.1. Kalziumsalze

- Hypocalcämie
- Hyperventilationstetanie
- Osteoporose-Prohylaxe
- Hypoparathyreoidismus (mit D3)
- 1000 mg /d

- Oral: Calciumcarbonat (=40% Ca²⁺)
- Infusion: Calciumlactat (13%)
- Calciumgluconat (9%)

Kalziumsalze wirken obstipierend.

7.3.2. Vitamin-D-Präparate

- **Dihydrotachysterol AT10** Dauertherapie bei Tetanie und Hypoparathyreoidismus. Bessere Kinetik, rascherer Eintritt.
- **Cholecalciferol**
- **Calcitriol**
- **Calcifediol**
- **Ergocalciferol**
- **Alphacalcidilol**

Nebenwirkungen

Vitamin D Vergiftung kommt heute praktisch nicht mehr vor. Bei einer Überdosierung:

- Hypersensitivität
- falsche Diagnose
- Überdosierung
- meist akzidentell

Hypercalciämie, Hypophosphatämie, Hypercalciurie, Hyperphosphaturie, Polyurie, Durst, Muskelschwäche, Depression etc., Calcinose (Ca²⁺ Ablagerungen in Nieren, Harnwegen)

Indikationen

- Rachitisprophylaxe
- Vitamin-D-abhängige Rachitis
- Osteoporose (gemeinsam mit Ca)
- Hypoparathyreoidismus
- Nierenerkrankungen, die eine Hypokalziämie bedingen
- Tetanie
- Lebererkrankungen

7.4. Osteoporosetherapie

7.4.1. Bisphosphonate

- Etidronat
- Clodronat
- Pamidronat
- Alendronat

- Ibandronat
- Risedronat
- Hemmen die Aktivität von Osteoklasten.
- NW: lokale Schleimhatreizung
- Indikationen
 - Clodronat: osteolytische Knochenmetastasen, Hypercalciämie bei Knochenmetastasen
 - Alendronat: postmenopausale Osteoporose
 - Etidronat: Morbus Paget (Osteodystrophia deformans)
 - Ibandronat: tumorinduzierte Hypercalciämie (i.v.)

Alendronat

Schlechte orale Bioverfügbarkeit (weniger als 1% gelangen vom Darm ins Blut), aber vom absorbierten Anteil gelangen 50% in die Osteoklasten und blockieren diese für bis zu 10 Jahre! Die Osteoklasten besitzen eine Pumpe, mit der H^+ in die Umgebung abgegeben wird - wenn diese blockiert ist, so findet keine Osteolyse statt.

50% werden über den Urin innerhalb von 48 Stunden ausgeschieden. Systemische *Nebenwirkungen* gibt es daher kaum, aber lokal kann es zu einer *Ösophagitis* (einen Schluck Wasser trinken, nach dem einnehmen aufrecht sitzen) kommen, sogar bis zu *Ulceration*. Das Produkt sollte daher nicht im Liegen eingenommen werden. Mittlerweile ist es auch als „once-weekly“ Präparat erhältlich.

Eine wichtige Indikation ist Mb. Paget (Osteodystrophia deformans).

Ibandronat, Zolendronat (Zometa^R)

Bei tumorbedingten Hyperkalziämien, um Frakturen bei Metastasen zu vermeiden. Kann auch für den Mb. Paget angewandt werden. Osteoporose (1 s.c. Injektion 1x jährlich).

Aus der Beschreibung von PTH und Bisphosphonaten ließe sich schließen, dass eine Kombination von beiden ideal wäre - Versuche haben aber gezeigt, dass von der Kombination keine Vorteile zu erwarten sind und die Ergebnisse gleich jenen der alleinigen Therapie mit Bisphosphonaten sind. Für den Aufbau von Knochen ist ein ständiger Umbau nötig → die Osteoblastenförderung geht also nicht, wenn die Osteoklasten gehemmt werden.

7.4.2. Osteoporose

- Typ I: erste 10-15 Jahre postmenopausal, trabekulärer Knochen-Verlust, Wirbelkörper, Unterarm, Schenkelhals, Östradiolmangel
- Typ II: etwa ab 70 J., generalisierter Knochen-Verlust, Schenkelhals- und Wirbel-Frakturen
- idiopathisch: Kinder, Jugendliche
- Inaktivität: Bettlägrigkeit, Schwerelosigkeit
- iatrogen: Glucocorticoide, Heparin

Erhöhung der Knochendichte der Wirbelsäule und in der Hüfte durch *Alendronat*: in 36 Monaten um 7,8%

7.4.3. Hormone

Östrogene fördern die Ca-Absorption - SERM (selective estrogen receptor modulator), oder organselektiver Östrogenmodulator. Eine Hormonersatztherapie kann günstig auf die Osteoporose wirken. Es kommt zu einer Verminderung der Schenkelhalsfrakturen.

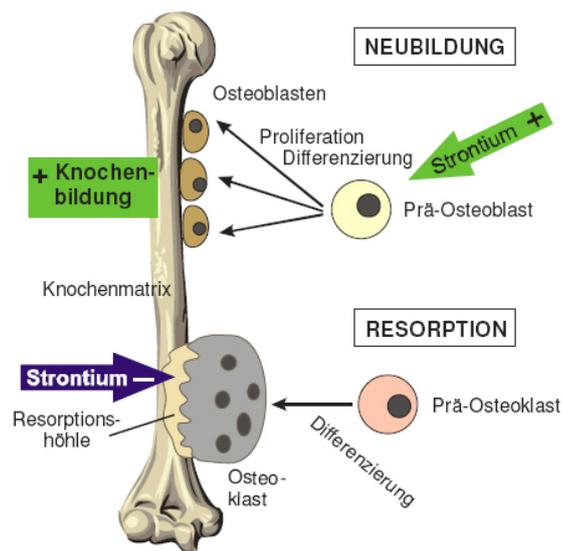
Raloxifen (Evista^R)

Wirkt agonistisch auf Knochen (wie Östradiol) und an der Mamma antagonistisch, daher ist die Gefahr für ein Mamma-CA nicht gegeben. Paloxifen wirkt auch nicht auf den Uterus und kann daher nicht als Hormonersatzmittel gegeben werden, sondern ausschließlich bei Indikation Osteoporose.

NW: Hitzewallungen, (thromboembolisches Risiko), vaginale Blutungen (3-5%), Brustschmerzen (2%)

7.4.4. Strontium Ranelat

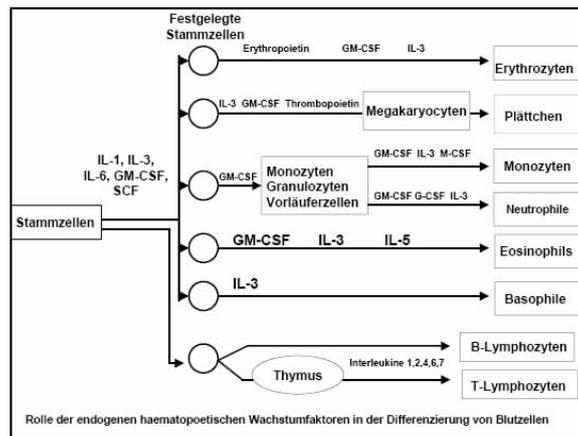
Strontium stabilisiert den Knochen. Strontium ist verwandt mit Ca, es hemmt die Entwicklung und Differenzierung von Osteoklasten (Abbau gehemmt) und hat somit eine direkte Wirkung auf den Knochenabbau. Gleichzeitig wird die Differenzierung und Proliferation von Präosteoblasten gefördert! Dadurch Hemmung der Knochenresorption und -neubildung (was mit Disphosphonat-Kombination nicht ging). Die Frakturrate nimmt signifikant ab. Diese Substanz macht keine Ösophagitis. Sie macht eine Erhöhung thrombotischer Ereignisse.



8. Erythropoese

Contents

8.1. Eisenmangelanämie	73
8.2. Perniziöse Anämie (makrozytäre Anämie)	75
8.2.1. Folsäuremangel-Anämie (makrozytäre Anämie)	76
8.3. Renale Anämien	76



8.1. Eisenmangelanämie

Männer haben einen höheren Bedarf an Eisen als Frauen - sowohl in den Erythrozyten als auch in den Speichern. Totalwerte: Männer: 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ Körpergewicht, Frauen: 37 $\mu\text{g}/\text{kg}$ Körpergewicht

Eisen wird über den Darm aufgenommen und gelangt über die Mucosa ins Blut (Ein Teil wird in den Mucosazellen als mukosales Ferritin gespeichert). Eisen verbindet sich dabei mit Apoferritin zu Ferritin. Mit dem aufgenommenen Eisen werden einerseits Erythrozyten ausgestattet (Hämoglobin), andererseits die Speicher im Gewebe aufgefüllt. Der tägliche Austausch zwischen Plasmaeisen und den Eisendepots beträgt etwa 2 mg, zwischen Plasmaeisen und Knochenmark (und in der Folge Erythrozyten) 20 - 30 mg. Die Aufnahme von Eisen ist altersabhängig unterschiedlich: Kleinkinder: 67 $\mu\text{g}/\text{kg}$, Kinder und Erwachsene: rund 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ - (Ausnahme: erwachsene Frauen 13 $\mu\text{g}/\text{kg}$) mittlere bis späte Schwangerschaft: rund 80 $\mu\text{g}/\text{kg}$.

Bei einer Eisenmangelanämie nimmt sowohl das Eisen in den Erythrozyten, als auch in den Speichern ab. Die Depletion betrifft zuerst die Speicher, dann erst setzt eine verschlechterte Erythropoese ein - es dauert, bis die Eisenspeicher wieder aufgefüllt sind. Eisen kann in 2wertiger oder 3wertiger Form zugeführt werden - zweiwertiges Eisen ist aber bei den pH-Verhältnissen im Dünndarm besser löslich und daher besser absorbierbar! Außerdem: spezifischer Aufnahme-Carrier für 2wertiges Eisen. Im Blut wird Fe (nach Aufoxidierung) in dreiwertiger Form an Transferrin gebunden transportiert. Die Aufnahme von Fe in die eisenverwertenden Zellen geschieht über Transferrin-Rezeptoren.

	Normal	Eisenmangel	Unzulängliche Erythropoese	Eisenmangel-anämie
Speichereisen				
Erythrozytäres Eisen				
Transferrin $\mu\text{g}/100\text{ ml}$	330 ± 30	360	390	410
Plasma Ferritin, $\mu\text{g}/\text{l}$	100 ± 60	20	10	<10
Eisenabsorption, %	5 – 10	10 – 15	10 – 20	10 – 20
Plasmaeisen $\mu\text{g}/100\text{ ml}$	115 ± 50	115	<60	<40
Transferrinsättigung	35 ± 15	30	<15	<10
Sideroblasten %	40 - 60	40 – 60	<10	<10
Erythrozyten	Normal	Normal	Normal	Microzytär-hypochrom

Zeitliche Änderungen (von links n. rechts) in der Entwicklung des Eisenmangels beim Erwachsenen

Abbildung 8.1.: Eisenmangel

Therapie

Die schlechte Bioverfügbarkeit von 3wertigem Eisen macht eine Verwendung von Präparaten mit 2wertigem Eisen sinnvoll (2wertiges wird auch besser vertragen). Die üblichen Präparate enthalten Stabilisatoren, zB Ascorbinsäure (verhindern Oxidation zu 3wertigem Eisen!).

- **Eisen(II)-Sulfat**, Ascorbinsäure, Natriumbicarbonat
- **Eisen(II)**, Fumarsäure
- **Eisen(II)-Gluconsäure**
- Fe(II), Glycin-Sulfat-Komplex
- Fe(II), Asparaginsäure

Parenterale Gabe von Eisen (wenn indiziert: chronisch entzündliche Darmerkrankungen): 3wertiges, komplexgebundenes Eisen wird verwendet.

Durchschnittliche Reaktion auf oral appliziertes Eisen: Je höher die Dosis, desto höher ist die absolute Absorption (in mg) und daher auch Hämoglobinbildung. Die relative Absorption sinkt jedoch je höher die Dosis. Vor allem die Retikulozyten reagieren stark auf oral gegebenes Eisen.

Nebenwirkungen: Magen-Darm-Störungen (bei bis zu 50% der Patienten): Übelkeit, Erbrechen, Durchfälle, Obstipation, Krämpfe. Einnahme mit Nahrung schwächt Nebenwirkungen UND Absorptionsrate!

Eisenvergiftung

Obwohl Transferrin im Blut normal nur zu etwa einem Drittel mit Eisen beladen ist, kann es nicht vor Überladung mit Eisen schützen. Wenn der Eisenspiegel unter $3,5\ \mu\text{g}/\text{l}$ ist, besteht für das Kind keine Gefahr (Transferrinbindungskapazität).

- 1 - 6 Stunden: hämorrhagische Gastroenteritis mit Diarrhoe, Erbrechen, Magenschmerzen, Koma und schließlich Schock

- 6 - 24 Stunden: Fieber, Leukozytose, metabolische Azidose, Blutgerinnungsstörungen, Leber- und Nierenschäden
- Wochen: Vernarbung im GI (Absorption gestört!) mit ileusartigen Beschwerden.

Gegenmaßnahmen: Milch! (Bildung von Eisenproteinkomplexen) Orale und parenterale Gabe von **Deferoxamin** (bindet Fe komplex).

8.2. Perniziöse Anämie (makrozytäre Anämie)

Vitamin B12 wird nicht aufgenommen (kaum zu wenig in der Nahrung, meist liegt eine Aufnahmestörung vor). Anzeichen der perniziösen Anämie:

- Glossitis (atrophe, rote Spiegelzunge), Diarrhoe
- ZNS-Störungen (Parästhesien, Muskelparesen)
- Thymidinsynthese wird beeinflusst

Unbehandelt führt die perniziöse Anämie zum Tod! Handelsübliche Präparate sind:

- **Cyanocobalamin**
- **Hydroxocobalamin**
- **Methylcobalamin**
- **5 Deoxyadenosylcobalamin**

Die Pharmaka können injiziert werden. Das Blutbild normalisiert sich relativ rasch, die ZNS-Störungen können lange erhalten bleiben (1/2 Jahr und länger). Außerdem muss lebenslang Vitamin B12 injiziert werden!

Bei Cyanidvergiftung darf nicht Cyanocobalamin verabreicht werden! Bestes Mittel: Hydroxycobalamin! Die Hydroxylgruppe wird gegen das Cyanid ausgetauscht und bleibt stattdessen im Organismus. Vitamin B12nimmt im Menschen an nur zwei enzymatischen Reaktionen teil:

- N5-Methyl-Tetrahydrofolat-Homocystein-S-Methyltransferase = Methionin Synthase und
- Methylmalonyl-CoA-Mutase

Die Reaktion der Methionin-Synthase[1] dient u. a. der Regeneration des Methylgruppenüberträgers S-Adenosylmethionin (SAM) bzw. der Bildung von Methionin. Dabei wird Homocystein zum Methionin remethyliert. Gelingt dies nicht, bildet sich vermehrt Homocystein, ein Zwischenprodukt beim Abbau der Aminosäure Methionin (erhöhte Homocysteinspiegel werden mit der Bildung von Arteriosklerose in Zusammenhang gebracht).

Als Methylgruppendonator fungiert dabei N5-Methyl-Tetrahydrofolat (N5-Methyl-THF). Fehlt Vitamin B12, so reichert sich N5-Methyl-THF an und es kommt zu einem sekundären Mangel an THF, welches für die Synthese der Purinbasen Adenin und Guanin und der Pyrimidinbase Thymidin erforderlich ist. Durch einen Mangel an diesen Nukleobasen ist die Synthese insbesondere von DNA aber auch RNA gestört. Dies äußert sich vorrangig in Organen mit hoher Zellteilungsaktivität wie dem Knochenmark. Es kommt zu einer mehr oder minder ausgeprägten Panzytopenie im Blut, wobei der Mangel an Erythrozyten - die Anämie - am offensichtlichsten ist. Die verbleibenden Erythrozyten werden mit Hämoglobin vollgestopft, so dass sie einen höheren Hämoglobingehalt als normale Erythrozyten haben. Auch sind diese Zellen etwas größer. Daher spricht man von einer hyperchromen, makrozytären Anämie. Durch die Gabe von Folsäure kann dieser Block umgangen werden, jedoch löst dieser Ansatz nicht den zugrundeliegenden Vitamin B12-Mangel, so dass die Behandlung der perniziösen (wörtl. „gefährlich“) oder megaloblastären Anämie bei Vitamin B12-Mangel mit Folsäure einen Kunstfehler darstellt.

(http://de.wikipedia.org/wiki/Vitamin_B12)

8.2.1. Folsäuremangel-Anämie (makrozytäre Anämie)

Folsäure auch Vitamin B9. Kann auch sekundär bei der perniziösen Anämie auftreten (Vitamin B₁₂ ist auch erforderlich für die Rückgewinnung von Tetrahydrofolsäure aus N-Methyltetrahydro-folsäure). Die Folsäuremangel-Anämie spricht gut auf Behandlung mit **Folsäure** an. Besonders während der Schwangerschaft sollte auf genügend Folsäure in der Diät geachtet werden - ein Mangel kann beim Embryo z.B. zum Ausbleiben des Neuralrohrschlusses führen.

8.3. Renale Anämien

Beruhend auf einem Mangel an EPO, welches in der Niere gebildet wird. Erythropoetin ist ein Glycoprotein - es fördert die Produktion von Erythrozyten. Zu hohe EPO-Werte führen zu einer Verdickung des Blutes: Hypertension und gesteigerte Viskosität (erhöhter Hämatokrit) sind die Folge. Behandlung der renalen Anämie: Gabe von EPO. Aus oben genannten Gründen jedoch Vorsicht bei der Dosierung.

Bei Nierenerkrankungen kann es zu einer normozytären, normochromen Anämie kommen, die auf einem Mangel an Erythropoetin beruht.

Erythropoetin wird von peritubulären Zellen der Rinde und des äußeren Marks der Nieren gebildet. Der Reiz für die Inkretion ist ein Abfall des Sauerstoffpartialdruckes im Gewebe. Erythropoetin ist strukturell ein Glykoprotein aus 165 Aminosäuren und einem Molekulargewicht von ca. 30000. Es kann in zwei Varianten ct und [3gen- technisch hergestellt werden. Das humane rekombinante Erythropoetin wird auch **Epoetin** genannt, zu seinem Missbrauch als Dopingmittel.

Im Knochenmark regt das Erythropoetin die Erythropoese an, so dass der Gehalt des Blutes an Erythrozyten und damit die Sauerstoff-Transportkapazität zunimmt. Ein Mangel an Erythropoetin kann durch intravenöse oder subkutane Zufuhr von Epoetin ausgeglichen werden. Diese Therapie verbessert den Allgemeinzustand von hämodialysepflichtigen Patienten, bei denen eine renale Anämie vorliegt. Epoetin stellt einen wichtigen Fortschritt in der Therapie dieser Patienten dar, denn es verbessert Befindlichkeit und Leistungsvermögen und reduziert die Frequenz von Bluttransfusionen.

Mit dem therapeutisch gewünschten Anstieg der Erythrozytenzahl geht eine Zunahme des Blutdrucks und der Gerinnungsneigung des Blutes einher (Verstopfung des arteriovenösen Shunt). Wegen dieser Nebenwirkungen wird keine völlige Normalisierung des Hämatokrit angestrebt. Die Steigerung der Blutviskosität kann auch zu zerebralen Durchblutungsstörungen Anlass geben, z.B. epileptische Krämpfe, Hirninfarkt. Im Anschluss an eine Injektion können grippeartige Symptome auftreten.

9. Diuretika

Contents

9.1. Einleitung	77
9.1.1. Prinzipien der Nierenfunktion	77
9.1.2. Gruppen	78
9.1.3. Indikationen für Diuretika	78
9.2. Osmodiuretika	78
9.3. Carboanhydrase-Hemmstoffe	79
9.4. Thiazide	79
9.5. Schleifendiuretika	80
9.6. Kaliumsparende Diuretika	80
9.6.1. Aldosteronantagonisten	81
9.7. Xanthinderivate	81
9.8. Wirkungsweise von Vasopression	81
9.9. Plasmaersatzmittel	81
9.9.1. Plasmaersatzstoffe	82

Mit Diuretika möchte man eine Nettoerduktion von *Wasser* und *Natrium* erzielen. Werden vorallem bei Ödemen und Hypertonie eingesetzt.

9.1. Einleitung

9.1.1. Prinzipien der Nierenfunktion

Glomerulus: Filtration bis MW 50.000, Primärharn: 170 l/Tag, Urinausscheidung: 1 - 1,5 l/Tag, (Siehe Abbildung 9.1)

- *Prox. Tubulus:* Na⁺,K⁺ aktiv/passiv resorbiert; H₂O, Glucose, Aminosäuren, Phosphat, Cl⁻ gehen mit; Aufnahme von HCO₃⁻
- *Henle Schleife:* Aszend. Henle Schleife: Na⁺,K⁺,Cl⁻ Kotransportsystem, Ca²⁺ Mg⁺² gehen mit, Interstitium = hyperosmolar - Gegenstromprinzip: H₂O diffundiert von deszend. Henle Schleife und Sammelrohr sind Vasopressinabhängig.
- *Frühdistal. Tubulus:* Na⁺,Cl⁻ Kotransport, Ca²⁺ Transport
- *Spätdistal. Tubulus, Sammelrohr:* Na⁺ Aufnahme, K⁺,H⁺ werden sezerniert (Aldosteronabhängig)

Die wichtigsten **Cotransporter:** Na-K-Cl Cotransport, Na-Cl-Cotransport, aldosteronabhängiger Na/K bzw. Na/H Austausch. Kalium sollte im Körper bleiben. (Abb. 9.2)

Regulation der Filtrationsrate (GFR): Tubuloglomerulärer Feedback; ist die NaCl Konzentration an der Macula densa hoch kommt es zur Verengung der aff. Arteriole und die GFR nimmt ab. Bei niedriger NaCl-Konz an der Macula densa kommt es zur Dilatation der aff. Arteriole und die GFR nimmt zu.

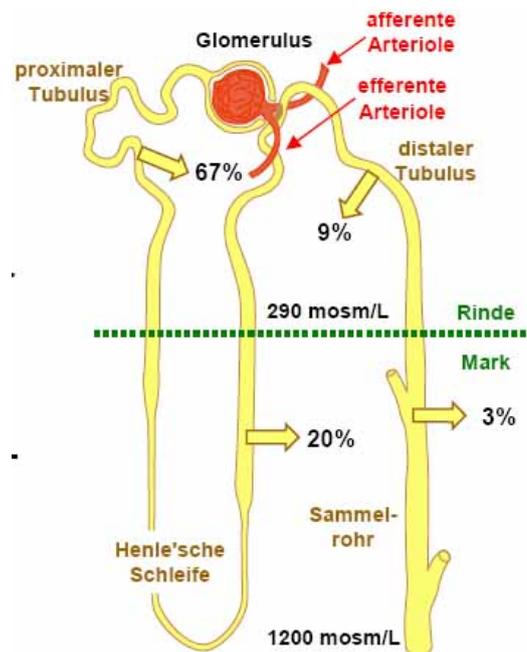


Abbildung 9.1.: Nephron

9.1.2. Gruppen

- Osmodiuretika
- Carboanhydrase-Hemmer
- Schleifendiuretika
- Thiazide
- Kaliumsparende Diuretika
- Xanthinderivate, Alkohol

9.1.3. Indikationen für Diuretika

- Ödeme (akute oder chronische): Hirnödeme,
- Hypertonie: durch vermehrte Wasser und Natriumausscheidung und Vasodilatation
- Herzinsuffizienz
- Forcierte Diurese bei Vergiftungen
- Glaukom
- Vermeidung der Höhenkrankheit
- Diabetes insipidus

Ödembildung: Sie entstehen immer im Kapillarbereich der Blutgefäße.

9.2. Osmodiuretika

Mannit und **Sorbit** werden im Glomerulus filtriert, verbleiben im Tubulussystem und können nicht resorbiert werden und ziehen dadurch Wasser an (hydrophile Moleküle).

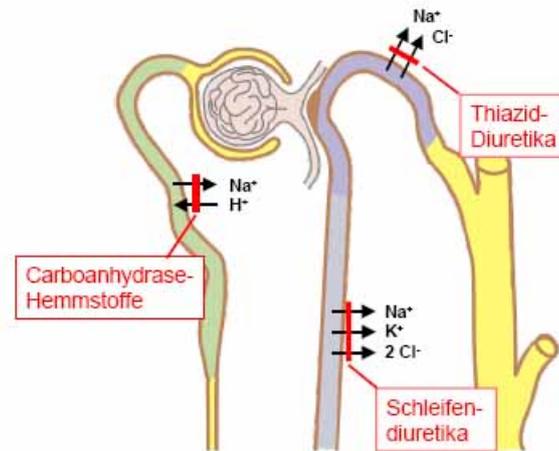


Abbildung 9.2.: Wirkungsweise von Diuretika

- Osmotisch Aktiv
- Wasser wird im Tubulus zurückgehalten.
- Es erfolgt wenig Natrium Ausscheidung.
- Die renale Durchblutung und die GFR werden gesteigert.
- Diese Substanzen müssen infundiert werden.

Indikation: Hirnödem (Kapillaren sind nicht durchlässig für Sorbit/Mannit), *auf keinen Fall* Lungenödem (Kapillaren sind durchlässig, Mannit würde die Ödeme verstärken), Forcierte Diurese, Akutes Nierenversagen (Harnfluss durch das Tubulussystem aufrecht zu erhalten).

9.3. Carboanhydrase-Hemmstoffe

Greifen im Proximalen Tubulus an. Hemmung der Carboanhydrase im proximalen Tubulus **Acetazolamid** (ein Sulfonamid). Na^+ , K^+ , und HCO_3^- Ausscheidung nehmen zu. Bicarbonat muss durch die Carboanhydrase in Wasser und CO_2 umgewandelt werden, anschließend werden beide rückresorbiert. Wenn das Bicarbonat im Tubulus verbleibt verbindet es sich mit Kalium und *Kalium* wird mitausgeschieden. Daher werden Carboanhydrase-Hemmer nur bei der Höhenkrankheit und Glaukom verwendet. Die GFR wird reduziert.

Indikation: Als Diuretikum nur geringe Bedeutung, Glaukom, Metabolische Alkalose und Höhenkrankheit.

Folgen: Hypokaliämie und metabolische Acidose

9.4. Thiazide

Hemmen im distalen Tubulus den Na^+-Cl^- -Cotransporter. Es kommt immer zu einer Hypokalämie. Es kommt zur Na^+ , Cl^- , K^+ und Mg^{2+} Ausscheidung. Die Ca^{2+} -Ausscheidung nimmt ab. Die GFR nimmt ab, weil sie teilweise die Carboanhydrase hemmen.

- *Substanzen:*
 - **Hydrochlorothiazid** (ein Benzothiadiazin)

- **Chlorthalidon**
- **Clopamid**
- **Indapamid**
- **Xipamid**

- *Pharmakokinetik*: Sie gelangen von der Tubulusseite her zur Wirkung. D.h. die Substanz muss erst in den Tubulus kommen: Durch Sekretion, Sie werden im Glomerulus nicht filtriert, weil die Eiweißbindung (98%) zu hoch ist. Sie haben lange, schwächere Wirkdauer („low-ceiling“). Bei Dosissteigerung nimmt die Wirkung nicht mehr zu, wenn ein bestimmter Plateauwert erreicht wurde, Schleifendiuretika sind high-ceiling-Diuretika) $\approx 5 - 8\%$ des filtrierten Na^+ .

Sie wirken erst nach Wochen ausreichend.

- *Indikationen*: Hypertonie (für eine Dauertherapie gut geeignet) und mäßige Herzinsuffizienz (Ödeme werden langsam ausgeschwemmt), Ca^{2+} haltige Nierensteine
- *Nebenwirkungen*: Hypovolämie, Hypokaliämie, Hyperglykämie

9.5. Schleifendiuretika

auch Forcierte Diuretika. Sie greifen am $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$ Cotransporter an (Henle Schleife), führen zur vermehrten Ausscheidung von Na^+ , Cl^- , K^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+} . Die GFR nimmt nicht ab. In 24 Stunden 10 - 20 Liter Flüssigkeitsverlust.

- *Substanz*:

- **Furosemid (Lasix^R)**
- **Bumetanid**
- **Torasemid**
- **Etacrynsäure**

- *Pharmakokinetik*: Glomerulär filtriert und proximal sezerniert. Bioverfügbarkeit 60%, Eiweißbindung 98%. Sie haben kurze aber intensive Wirkung („high-ceiling“) $\approx 30\%$ des filtrierten Natriums.

nach 5 - 6 Stunden nicht nur kein pharmakologischer Effekt mehr vorhanden ist, sondern im Gegenteil die Natriurese deutlich unterhalb des Basalwertes liegt; die Stärke dieses Rebound steigt proportional mit der Stimulation des RAAS

- *Indikationen*: Lungenödem, Forcierte Diurese bei Vergiftungen, Prophylaxe beim akuten Nierenversagen, (Hypertonie, nicht erste Wahl) und Herzinsuffizienz, Hyperkalziämie.
- *Nebenwirkungen*: Hypovolämie, Hypokaliämie, Hypokalziämie

9.6. Kaliumsparende Diuretika

Wirkungsmechanismus: Blockade der Na^+ Kanäle. Die Natrium Ausscheidung nimmt zu. Die K^+ -Retention nimmt zu. Sie werden nur in Kombination mit anderen Diuretika verwendet.

- *Substanzen*: **Triamteren**, **Amilorid** (beide blocken den Natriumkanal)
- *Pharmakokinetik*: Tubuläre Sekretion. Wirkung: 2-5% des filtrierten Na^+
- *Indikation*: Kombination (Führen in Monotherapie zur Hyperkaliämie) mit Schleifendiuretika und Thiaziden
- *Nebenwirkungen*: Hyperkaliämie

Es gibt noch eine weitere Substanzgruppe:

9.6.1. Aldosteronantagonisten

Wirkungsmechanismus: kompetitive Bindung an den Aldosteronrezeptor. Bildung von Na^+ -Kanälen und Na^+/K^+ -ATPasen wird reduziert (↓)

- *Substanzen:*
 - **Spironolacton** (p.o.)
 - **Kaliumcanrenoat** (i.v.)
 - beide enden in **Canrenon** (Wirksubstanz)
- *Pharmakokinetik:* Wirkung setzt verzögert ein: $\approx 2 - 5\%$ des filtrierten Na^+
- *Indikation:* Ödeme bei Leberzirrhose, Chronische Herzinsuffizienz (Hyperaldosteronismus, durch die schlechte Nierendurchblutung wird das RAAS aktiviert)
- *Nebnewirkungen:* Hyperkaliämie

Schleifen-, Thiazid und Kalium sparende Diuretika gelangen über sekretorische Systeme für Anionen bzw. organ. Basen im proximalen Tubulus in das Tubulolumen und hemmen von der Lumensteie die Iontentransportkanäle.

Diuretika hemmen das RAAS System. Daher muss die Kombination mit ACE-Hemmer vorsichtig begonnen werden.

9.7. Xanthinderivate

Theophyllin, Coffein, Theobromin: Vasodilatation in der Niere, GFR steigt, Natriumkonzentration im Interstitium und Tubulus sinkt.

Wenn man Diuretika mit NSAR Kombiniert werden, kann die Wirkung der Diuretika abgeschwächt werden. Teile der Diuretikawirkung erfolgen über Prostaglandine.

Alkohol: Während des Anstiegs Hemmung der Adiuretin (Vasopressin) Abgabe - diuretischer Effekt

9.8. Wirkungsweise von Vasopression

Wirkt Distal im Sammelrohr und ermöglicht die Wasserrückresorption: *V2-Rezeptoren* (in der Niere): H_2O -Rückresorption ↑, *V1-Rezeptoren:* Vasokonstriktion

Vasopressin-Analog **Desmopressin** wird zur Substitutionstherapie verwendet: ist stabiler, wirkt selektiv an V2 Rezeptoren;

Indikationen: Diabetes insipidus centralis, Enuresis nocturna

9.9. Plasmaersatzmittel

Dienen der Volumenauffüllung und Aufrechterhaltung des onkotischen Drucks; Therapie des peripheren Kreislaufversagens, wenn kein erheblicher Erythrozytenverlust vorliegt.

- Sie sollen einen kolloidosmotischen (onkotischen) Druck erzeugen.
- Sie sollen eine lange Verweildauer im Blut haben aber doch harnfähig sein.
- Sie sollen inert und temperaturunempfindlich sein.

NaCl , Ri-LAC,... ist nicht dauerhaft wirksam, weil diese Salze aus dem Gefäßsystem herausdifundieren kann. Daher ist es wichtig kolloidosmotische Substanzen ($\text{MW} > 40.000$) beizumengen (Plasmaexpander)

9.9.1. Plasmaersatzstoffe

- **Dextrane** (*Elorheo^R*) - Glucose 1,6-glykosidisch verknüpft, lange Halbwertszeit, mittlere MM 40.000 - 60.000 (CAVE: Dextran MM 1.000 vorspritzen *Praedex^R*, um allergische Reaktion zu vermeiden (AK werden abgefangen).) – Nicht mehr in Verwendung
- **Hydroxyethylstärke** (*Elohaes^R*, *Haes-steril^R*) mittlere MM 200.000 - 450.000
- **Gelatinepräparationen** (*Gelofusin^R*) mittlere MM 30.000 - 35.000
- **Humanalbumin** mittlere MM 69.000

Zusammensetzung wichtiger i.v. Infusionslösungen		
Lösung	gelöste Substanzen (mmol/L)	Osmolarität (mosm/L)
0,9%iges Kochsalz	NaCl (154)	308
0,45%iges Kochsalz	NaCl (77)	154
3%iges Kochsalz	NaCl (513)	1026
5%ige Glucose	D-Glucose (278)	278
Ringer	NaCl (147), KCl (4), CaCl ₂ (5)	317
Ringer-Lactat	NaCl (103), KCl (4), CaCl ₂ (2), MgCl ₂ (2), Na ⁺ -Lactat (28)	282

Behandlung der Dehydratation

- Hypotone Dehydratation: Na⁺ Bedarf, Ringer Lösung infundieren
- Isotone Dehydratation: isotone Salzlösungen = 0,9% NaCl, Ringer-Lactat
- Hypertone Dehydratation: 5% Glucose

Teil III.

Modul 12

10. Diabetes Mellitus

Contents

10.1. Insulin	85
10.1.1. Insulinwirkungen	86
10.1.2. Insulintherapie	87
10.2. Therapie des Diabetes mellitus Typ II	89
10.2.1. Sulfonylharnstoffe	89
10.2.2. Glinide	90
10.2.3. Biguanide	90
10.2.4. α -Glucosidase-Hemmer	91
10.2.5. Glitazone (Thiazolidindione)	92
10.2.6. Neue Therapien des Diabetes mellitus	93

10.1. Insulin

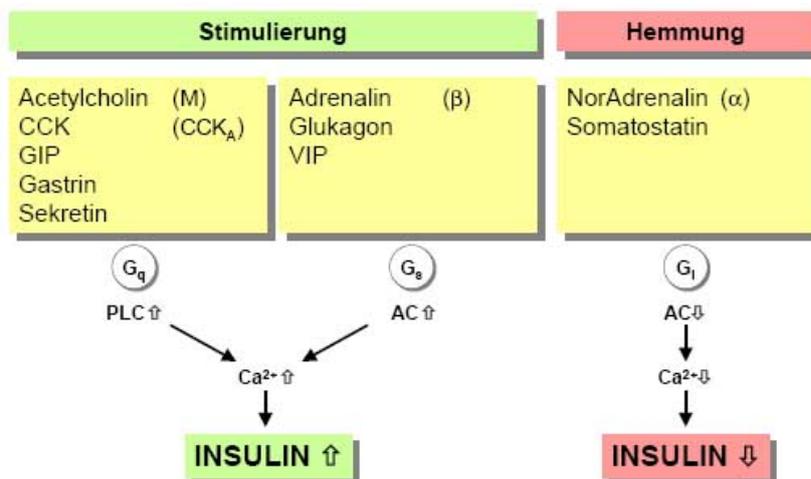


Abbildung 10.1.: Insulinregulation

Die Insulinausschüttung wird durch bestimmte Hormone und Neurotransmitter über Beta-Rezeptoren gesteigert und über Alpha-Rezeptoren (Noradrenalin) gesenkt. Noradrenalin deshalb, weil bei einer Sympathikusaktivierung das Wichtigste die Flucht und Kampf Reaktion ist. Im Zuge dessen möchte man Glukose erhöhen und daher wird das Insulin gesenkt.

GIP (gastric insulinotropic polypeptide), GLP (glucagon-like peptide). Diese beiden werden als *Inkretine* bezeichnet. Wenn man Glukose per os gibt, wird mehr Insulin freigesetzt, als i.v.. Diese beiden steigern die Insulinproduktion.

In den β -Zellen des Pankreas wird Glucose importiert. Glucose wird verstoffwechselt und der ATP Spiegel steigt an und die Kaliumkanäle werden geschlossen (von der Innenseite). Die Hemmung des Kaliumausstroms führt zur depolarisation der Zellmembran und zum Einstrom von Ca-Ionen. Dadurch kommt es zur Sekretion von Insulin.

Der Insulinrezeptor sitzt in der Zellmembran und ist mit einer Tyrosinkinase verbunden. Die Tyrosinkinase wird durch Insulin aktiviert und diese phosphoryliert alle Proteine. Die wichtigste Funktion ist, dass vermehrt GLUT-4 Transporter in die Zellmembran eingebaut werden (Erleichterung der Glucoseaufnahme).

10.1.1. Insulinwirkungen

↓ Hemmend	↑ Steigernd
↓ Glucosespiegel im Blut	↑ Aufnahme von Glucose und Aminosäuren
↓ Glykogenabbau (Muskel)	↑ oxidativer Glucoseabbau
↓ Umwandlung von Eiweiß zu Glucose	↑ Glykogenbildung (Leber)
↓ Lipolyse und Fettmobilisierung	↑ Bildung von Fetten aus Glucose
	↑ Aufnahme von Fettsäuren
	↑ Bildung von Acetyl-CoA aus Glucose
	↑ Speicherung als Triglyceride (Depotfett)

Tabelle 10.1.: Insulinwirkungen

Normal-Insulin: subkutan, Wirkung tritt erst nach etwa 30 Minuten ein (Spritz-Ess-Abstand). Das Problem ist, dass sich gewöhnliches Insulin im subkutanen Fettgewebe zu Dimeren und Hexameren verklumpt. Es fällt also aus. Es bildet sich eine Art Depot und es geht langsamer ins Blut.

Normal-Insulin ist das einzige, was intravenös gegeben werden darf im Falle eines diabetischen Komas. Alle anderen dürfen nur subkutan gespritzt werden. Beim diabetischen Koma muss man außerdem beachten, dass Insulin den Kaliumspiegel senkt. Das ist Anfangs kein Problem, weil wir beim Koma auch eine Hyperkaliämie beobachten. Bei zuviel Insulingabe besteht allerdings die Gefahr einer lebensbedrohlichen Hypokaliämie und daher muss man zusätzlich auch Kalium geben.

Verkürzung der Wirkdauer

Insulininjektion s.c., der Blutzucker beginnt nach 20-30 Minuten zu sinken.

- Beim **Lispro-Insulin** (*Humalog^R*) wurden zwei Aminosäuren (Lysin und Prolin) vertauscht, es kommt zu einer Verkürzung des Wirkungseintritts, es kommt zu einem früheren Wirkungsmaximum.
- Das **Aspart-Insulin** (*Novomix^R, Novorapid^R*) ist ebenfalls basischer, es kommt zu keiner Dimer- und Hexamerbildung. Der Wirkungseintritt wird verkürzt.

Normalinsulin darf i.v. gegeben werden.

Verlängerung der Wirkdauer

- Beim **Glargin-Insulin** wird der isoelektrische Punkt verschoben. Eine Ampulle hat einen pH von 4, wird diese injiziert, fällt dieses aus und wird aus diesem Präzipitat innerhalb von 24 h freigesetzt. Viele Patienten ziehen ein Kurz- mit einem Langwirksamen Insulin in einer Spritze auf. Glargin-Insulin darf NICHT mit kurzwirksamen in einer Spritze gemischt werden (pH-Wert)
- Es kann auch eine gesättigte Fettsäure (Myristinsäure (C14-Fettsäure)) angehängt werden: **Detemir-Insulin**. Die Bindung an Albumin ist verstärkt, dadurch hält die Wirkung bis zu 24h an. Zusätzlich sind immer kurzwirksame Insuline notwendig (bei Mahlzeiten).

Präparat	Wirkungseintritt	t _{max}	Wirkdauer
kurz wirksame Insuline			
Lispro-, Aspart-Insulin	10–15 min	0–1 h	4 h
Normal-(Alt)-Insulin (H, S, R)	30 min	1–4 h	5–8 h
mittellang wirksame Insuline			
NPH*-Insuline (H, S)	30–45 min	4–8 h	11–20 h
(Semi)Lente**-Insuline (H, S)	60–90 min	4–10 h	bis 16 h
Surfen***-Insuline (R, S)	60 min	2–6 h	10–16 h
lang wirksame Insuline			
(Ultra)Lente-Insuline (H)	3–4 h	8–28 h	24–28 h

* Neutrales Protamin-Insulin Hagedorn: Komplexbildung bei physiologischem pH

** Lente = Insulin-Zink-Komplexe (nur untereinander mischbar)

*** Surfen = basisches Aminoquinurid zur Komplexbildung

Abbildung 10.2.: Insulinpräparate

Mittelwirksame Insulinpräparate

- **Neutrales Protamin-Insulin Hagedorn.** Es wird ein Komplex mit Insulin, Zink und Protamin gebildet (Trimer). Es ist wichtig, dass Protamin und Zink nicht im Überschuss vorhanden sind. NPH ist das meistverwendete Insulin in Österreich. Bis zum Wirkungseintritt dauert es 30 bis 45 Minuten. Das Wirkungsmaximum (t_{max}) ist nach 4 – 8 Stunden erreicht. Die Wirkungs-dauer beträgt 11 – 20 Stunden.
- **Lente-Insulin** wird v.a. mit Zink zu einem Komplex gebracht wird. (Amorph bzw. als Kristall). Da die Absorption von der Oberfläche abhängt, hat ein kristallines eine geringere HWZ. Man unterscheidet Semi-Lente von Ultra-Lente. Semi-Lente - mit Zink, amorphe Suspension. Ultra-Lente - mit Zink, in kristalliner Form. Die amorphe Ausführung hat logischerweise die größere Oberfläche, was bedeutet, dass es schneller ins Blut geht und somit ist die Wirkung lediglich kurz bis mittellang. Das Kristalline hat eine längere Wirkungs-dauer, weil die Oberfläche kleiner ist. Heutzutage werden Semi-Lente nicht mehr wirklich verwendet.

Lente - 70% Ultra, 30% Semi, Dauer ca. 24 Stunden

10.1.2. Insulintherapie

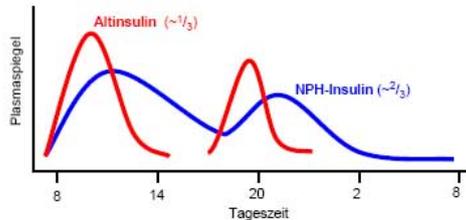
Bei der **konventionellen Insulintherapie** (Siehe Abbildung 10.1.2) wird morgens:abends ca. 2:1 gemischt. Dieses Schema ist starr und eignet sich für alte Menschen. Die Spätfolgen werden nicht so gut verhindert. Das Problem daran ist, dass man in keinster Weise kontrollieren kann, wie der Blut-glukosespiegel zum Beispiel um die Mittagszeit aussieht. Man muss mit dem Essen also trotzdem aufpassen, obwohl man Insulin zuführt. NPH und Alt kann man in einer Spritze aufziehen, weil der pH Unterschied egal ist. Es wird auch schon so verkauft.

Intensivierte Insulintherapie: Hierbei wird NPH oder Ultra Lente morgens und abends gegeben, das deckt etwa 1/3 des Tagesbedarfs an Insulin. Alt und Lispro wird zusätzlich drei bis fünf Mal täglich vor den Mahlzeiten gegeben, was die restlichen 2/3 des Bedarfs deckt. Durch diese Art der Behandlung

konventionelle Insulintherapie

NPH-Insulin + Altinsulin (z.B. 70:30)
morgens:abends ca. 2:1 (< 40:20 I.E.)

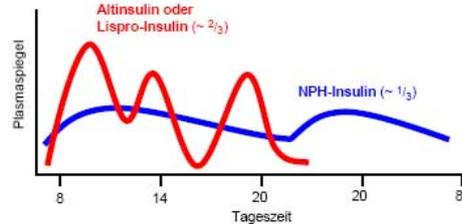
Nachteil: starres Schema



intensivierte Insulintherapie

NPH-Insulin od. Ultralente-Insulin morgens und abends
(ca. 1/3 des Tagesbedarfs)
Altinsulin od. Lispro-Insulin 3-5x tgl. vor den Mahlzeiten
(blutzuckerkontrolliert; ca. 2/3 des Tagesbedarfs)

Vorteil: 50-75% weniger Spätkomplikationen!



erreichen wir ein Ergebnis von 50 - 75% weniger Spätkomplikationen von Diabetes.

Heute verwendet man eher die intensivierete Insulintherapie.

Nebenwirkungen

- Hypoglykämie
- allergische Reaktionen
- Antikörperbildung (v.a. bei nicht-humanen) Insulinen (Vorsicht bei Insulin-Wechsel)
- lokale Lipodystrophie
- Gewichtszunahme.

Wechselwirkungen

WW mit allen AM mit Blutzucker senkender oder steigernder Wirkung. Es kommt zu Wechselwirkungen mit Sympathomimetika, diese vermindern die Insulin-Wirkung, Sympatholytika verstärken Insulin-Wirkung: besonders gefährlich, weil man leichter in ein hypoglykämisches Koma fallen kann (Beta-Blocker und Diabetes) und das gar nicht merkt, weil die typischen Symptome wie Tachykardie etc. wegfallen, der Patient und sein gesamtes Umfeld müssen darüber aufgeklärt werden!

Lanzeitdaten

Durch Insulin-Therapie kann eine Senkung des *HbA1c-Wertes* um etwa 10 % erreicht werden.

Klinische Studien zeigen, dass mit einer intensivierten Insulinbehandlung das Risiko *mikrovaskulärer Komplikationen* und der *Neuropathie* im Vergleich zur konventionellen Therapie vermindert werden kann.

Eine Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse durch eine Insulintherapie konnte bislang nicht nachgewiesen werden.

Die vorteilhafte Pharmakokinetik von Insulin Aspart und Lispro führt zu einer verbesserten *postprandialen Glukosesenkung* bei Diabetes mellitus Typ 2, jedoch nicht zu günstigeren HbA1c-Werten im Vergleich zu Normalinsulin.

Ob durch Therapie mit Insulinanaloga die Langzeitprognose günstig beeinflusst wird, ist nicht bekannt. Untersuchungen zu klinischen Endpunkten wie z.B. diabetesbedingten Komplikationen oder zur Letalität liegen nicht vor.

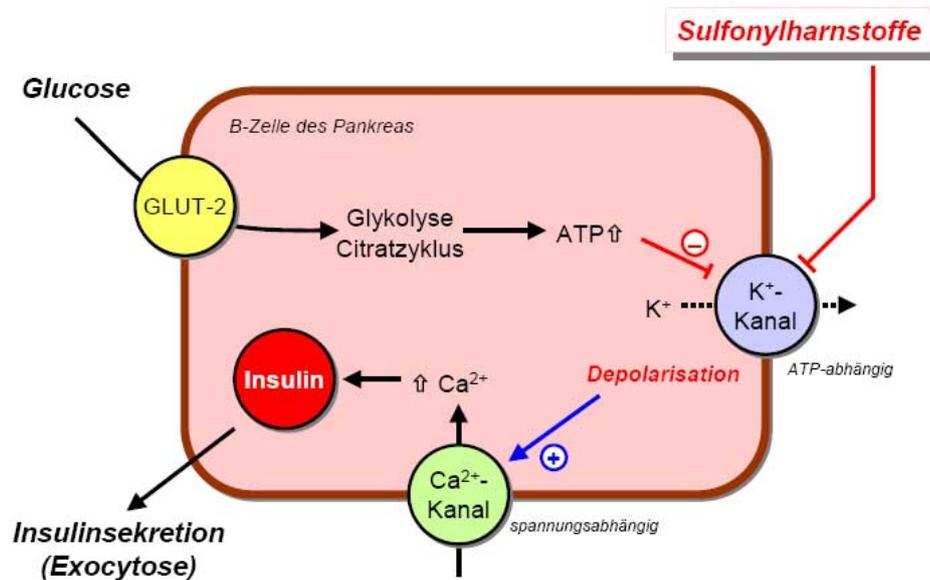


Abbildung 10.3.: Wirkmechanismus: Sulfonylharnstoffe

Pulmonale Resorption (Exubera^R)

Dieses Insulin ist kurz wirksam, ein lang wirksames muss dazu injiziert werden. Es ist sehr teuer, es muss 10x mehr inhaliert werden, um den gleichen Blutspiegel zu erhalten und es zeigt sich nichts Gefährliches an den Bronchien.

10.2. Therapie des Diabetes mellitus Typ II

- Diät, Gewichtsreduktion, Bewegung
- orale Antidiabetika
 - Sulfonylharnstoffe
 - Sulfonylharnstoffartig wirkende AD (Glinide)
 - Biguanide (Metformin)
 - α -Glucosidase-Hemmer
 - Glitazone (Thiazolidindione)
- Insulin

10.2.1. Sulfonylharnstoffe

Diese greifen am ATP-abhängigen Kaliumkanal von außen an! Sie hemmen den Kalium Ausstrom, was normalerweise das ATP von innen machen würde. Dadurch kommt es schneller zu einem Kalziumeinstrom und einer Insulinausschüttung.

- Tolbutamid
 - $t_{\frac{1}{2}} = 2,5 - 15,5$ h (genetisch variabel)
 - DO: 2 - 4 * 500 mg pro die

– EW-Bindg.: 93 – 97%

- **Glibenclamid** (*Euglucon^R*) (verwandt mit Sulfonamiden)

– $t_{\frac{1}{2}} = 2 \text{ h}$ (früh) – 20 h (spät)

– DO: 2 – 3 * 1,75 – 3,5 mg pro die

– EW-Bindg.: > 99%

- **Glimepinid** (am meisten verschrieben)

Nebenwirkungen, Wechselwirkungen

- Hypoglykämie
- gastrointestinale Störungen
- Appetitsteigerung (durch Insulinfreisetzung)

Es kommt zu WW mit allen AM mit BZ senkender oder steigernder Wirkung. Wechselwirkungen beobachtet man mit Antikoagulanzen, weil diese an der selben Stelle am Plasmaeiweiß binden und sich gegenseitig verdrängen können.

In *Klinischen Studien* zeigt sich: Die UKPDS 33 ergab bei intensivierter Behandlung mit Glibenclamid eine etwa 25 %ige Reduktion mikrovaskulärer Diabeteskomplikationen im Vergleich zur konventionellen Therapie. Die Verminderung makroangiopathischer Komplikationen durch die intensivierte Behandlung mit Sulfonylharnstoffen war nicht signifikant.

10.2.2. Glinide

sind sulfonylharnstoffartig wirkende Substanzen. Sie führen zum Ca-Einstrom und zur Insulinfreisetzung. Sie sind ausgesprochen kurzwirksam, sie wirken für eine Mahlzeit.

- **Repaglinid** (*NovoNorm^R*)
- **Nateglinid** (*Starlix^R*).
- $t_{\max} = 30 \text{ min}$ (Bioverf. 63%)
- $t_{\frac{1}{2}} = 1 \text{ h}$
- DO: 1 – 4 mg (vor den Mahlzeiten)
(max. 16 mg pro die)
- CAVE: (Hypoglykämie)
- hepatische Metabolisierung (> 90%) (CYP450 3A4 !)

Es liegen auch hier keine Langzeitdaten vor: Repaglinid senkt die Blutglukose nüchtern und postprandial sowie den HbA1c-Wert. Die HbA1c-Senkung entspricht derjenigen durch Glibenclamid, Gliclazid und Glibornurid. Ergebnisse zu harten klinischen Endpunkten aus Langzeituntersuchungen liegen nicht vor.

10.2.3. Biguanide

Metformin (*Glucophage^R*). Dieses Medikament war lange, wegen seiner lebertoxischen Nebenwirkung, sehr un-beliebt, aber es ist das einzige, das auch makroangiopathische Ereignisse verhindert, deshalb kehrt man wieder zu ihm zurück.

- Metformin wirkt nicht auf die Freisetzung von Insulin, sondern es hemmt die Gluconeogenese in der Leber und somit die Glucose Freisetzung.

- Gesteigerte Bindung von Insulin an den Rezeptor
- Gesteigerte Insulinwirkung auf die Glukosetransporter
- Verstärkte anaerobe Metabolisierung von Glukose
- Es hemmt die Glucoseaufnahme im Darm (geringerer Anstieg im Blut nach Nahrungsaufnahme).

Es erhöht die Sensibilität von Insulin, es muss also noch körpereigenes Insulin vorhanden sein, also nicht für Typ I geeignet.

Es kommt zu einer verstärkten anaeroben Metabolisierung von Glucose und somit zur Lactatacidose und hat auch heute noch eine Mortalität von 50%.

Nebenwirkungen, Wechselwirkungen

- Anorexie
- Emesis
- Diarrhoe
- Laktatazidose (nicht vorhersehbar, v.a. bei Alkoholikern), kaum Hypoglykämie.

Verstärkte anabole Metabolisierung von Glukose - Pyruvat wird nicht zu Acetyl-CoA sondern zu Lactat und es droht eine Laktatazidose, sehr schwer zu behandeln, Mortalität 50% (es wäre also empfohlen, die Azidose schon im Vorfeld zu vermeiden)

Es kommt zu *Wechselwirkungen* mit allen AM mit BZ senkender oder steigernder Wirkung, verminderte Alkoholtoleranz und Laktatazidosegefahr steigt.

Langzeitstudien

Die günstige Wirkung von Metformin auf die Stoffwechselfparameter Nüchternblutzucker und HbA1c bei Diabetes mellitus Typ 2 ist durch zahlreiche Studien belegt. Die UKPDS 34 hat bei übergewichtigen Typ-2-Diabetikern unter Metformin-Therapie die Senkung der Gesamtzahl diabetischer Komplikationen, die Reduktion von Myokardinfarkten sowie eine Senkung der diabetesbedingten und der Gesamtsterblichkeit belegt. Im Gegensatz zur Behandlung mit Sulfonylharnstoffen oder Insulin ist die Gewichtszunahme bei intensiver Behandlung mit Metformin nicht gesteigert.

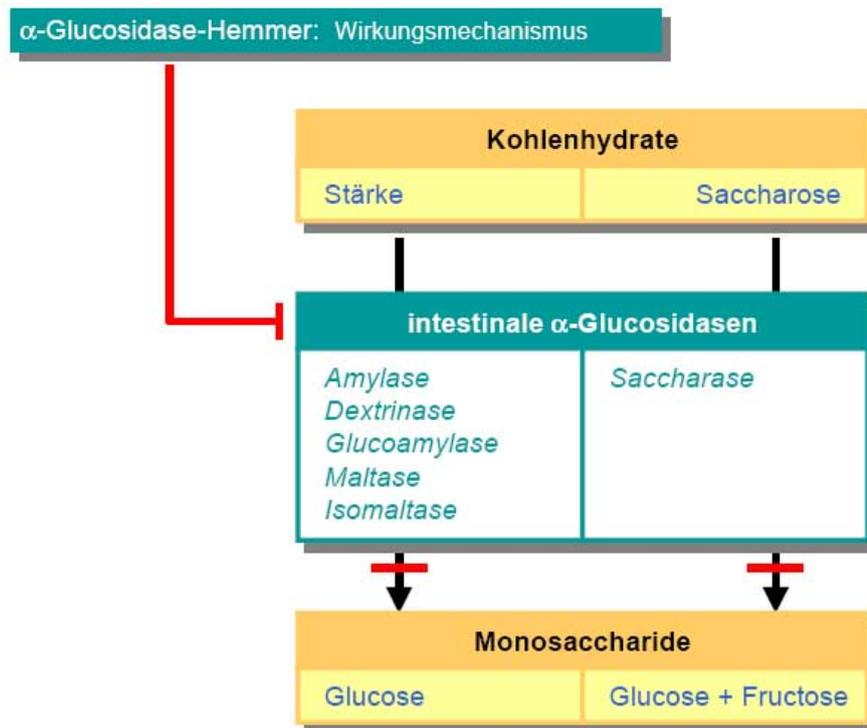
10.2.4. α -Glucosidase-Hemmer

Das Enzym α -Glucosidase spaltet im Darm die Kohlenhydrate, insbesondere die Stärke, auf. Stärke und deren Bruchstücke werden bei Hemmung also nicht absorbiert und gelangen nicht ins Blut. Man kann es als Zusatztherapie verwenden, den bereits vorhandenen Glukosespiegel kann man aber nicht senken. Es gibt wenige Nebenwirkungen, weil es nicht systemisch wirkt, sondern nur im Darmlumen. Nebenwirkungen sind Diarrhoe, Flatulenz... weil die Kohlenhydrate ins Kolon gelangen und dort von Bakterien vergoren werden.

Es gibt zwei Substanzen

- **Acarbose** (*Glucobay^R*)
- **Miglitol** (*Diabastol^R, Miglitol^R*)

Bei Hypoglykämie muss dem Patienten p.o. Glucose verabreicht werden, weil dann das kompensatorische Essen nichts mehr hilft.



Langzeitstudien

Gut belegt ist die dosisabhängige Senkung der postprandialen Hyperglykämie. Mehrere Untersuchungen zeigen auch, dass Acarbose signifikant den Blutglukose-Nüchternwert und das HbA1c reduziert. Die Beeinflussung klinischer Endpunkte wie zum Beispiel die Reduktion von Gesamt- oder diabetesbezogener Letalität oder diabetes-bedingten Komplikationen ist für Acarbose bislang nicht untersucht worden.

10.2.5. Glitazone (Thiazolidindione)

Diese Substanzen sind ganz neu, sehr teuer und nicht ungefährlich.

- **Rosiglitazon** (*Avandia^R*)
- **Pioglitazon** (*Actos^r*).
- **Troglitazon** (Lebertoxisch, wird nicht mehr verabreicht)

Sie wirken am PPAalpha-Rezeptor (Peroxisomen Proliferierender Aktivierender Rezeptor) – dieser bildet einen Dimer mit dem Rezeptor für Retinsäure (Vitamin A). Ein Glitazon bildet gemeinsam mit diesem Rezeptor – Transkription für insulin-sensitive Gene (GLUTs, Fettsäuretransporter, Lipoproteinlipase).

Glitazone werden beim Typ II Diabetes eingesetzt und dürfen *nicht* mit Insulin kombiniert werden. Meist in Kombination mit oralen Antidiabetika (Metformin).

Nebenwirkungen

- Leberfunktionsstörungen (Kontrolle!)
- H₂O Retention

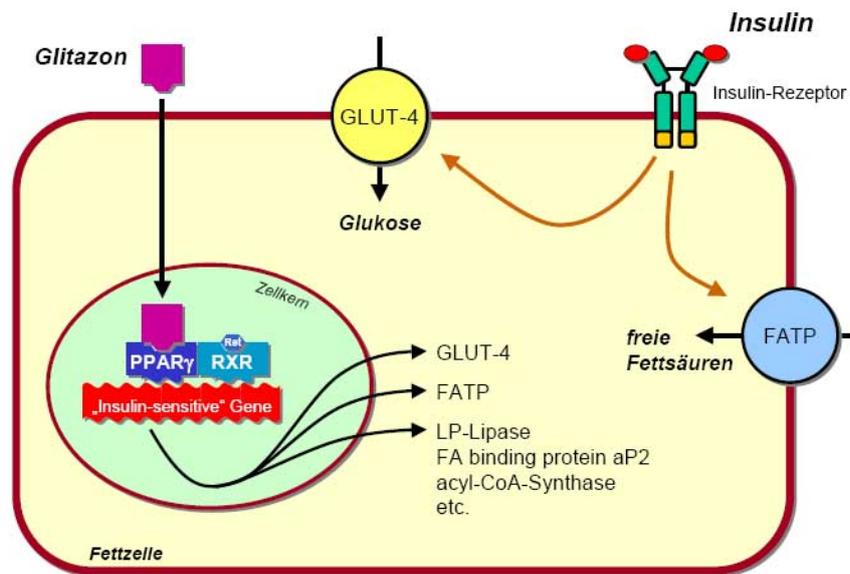


Abbildung 10.4.: Glitazone: Wirkmechanismus

- Gewichtszunahme
- Anämie.
- Gefahr einer Herzinsuffizienz, wegen der erhöhten Belastung durch die Wasserretention – diese Gefahr würde noch gesteigert werden, wenn man Insulin dazu gäbe.

Langzeitwirkung

Die Therapie mit Glitazonen führt zu einer Senkung der Nüchternblutglukose sowie einer signifikanten Senkung des HbA1c. Bei der Kombination von Glitazonen mit SH oder Metformin kommt es zu synergistischen Effekten mit stärkerer Absenkung von Blutglukose und HbA1c als unter Monotherapie. Die Beeinflussung klinischer Endpunkte, wie Gesamt- oder diabetesbedingter Letalität oder diabetesbedingter Komplikationen, ist für Glitazone bislang nicht untersucht worden.

10.2.6. Neue Therapien des Diabetes mellitus

Nicht Prüfungstoff bis April 2007!

- **Pramlintide** (*Symmlin^R*): Diabetes mellitus Typ 1 und 2
- **Exenatide** (*Byetta^R*): Diabetes mellitus Typ 2

Pramlintide

In Lösung stabiles Analog von Amylin, Amylin wird in den beta-Zellen des Pankreas produziert und mit Insulin ko-seziert.

Wirkungen: (1.) Hemmung der Glucagonsekretion, (2.) Verlangsamung der Magenentleerung, (3.) Appetithemmung¹, Diese Wirkungen fehlen im Zustand der Hypoglykämie!

¹Substanz führt zur Gewichtsabnahme

Exenatide

Verwandt dem Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1), synthetisches Exendin-4 (aus dem Speichel einer Echse). Die Halbwertszeit von GLP-1 im menschlichem Blut beträgt 2 Minuten; Spaltung durch Dipeptidylpeptidase IV. Exendin-4 hat eine Halbwertszeit von mehreren Stunden; kein Substrat für Dipeptidylpeptidase IV.

Wirkmechanismen von Exenatide

- Potenzierung der Insulinfreisetzung in einer Glukoseabhängigen Weise; additiv mit Sulfonylharnstoffen
- Hemmung der basalen und postprandialen Glukagonsekretion
- Hemmung der Magenentleerung
- Appetithemmung
- Erhöhung der Insulinsensitivität
- Erhöhung der Masse an Beta-Zellen

11. Schilddrüse

Contents

11.1. T3, T4	95
11.1.1. Biosynthese	95
11.1.2. Schilddrüsenhormonwirkungen	96
11.2. Athyreose	97
11.3. Thyreostatika	98
11.3.1. Hyperthyreose	98
11.3.2. Natriumperchlorat	98
11.3.3. Thioharnstoffe – Thiamide	99
11.3.4. Jod, Jodide	99
11.3.5. Radiojod I ¹³¹	100

11.1. T3, T4

Thyroxin

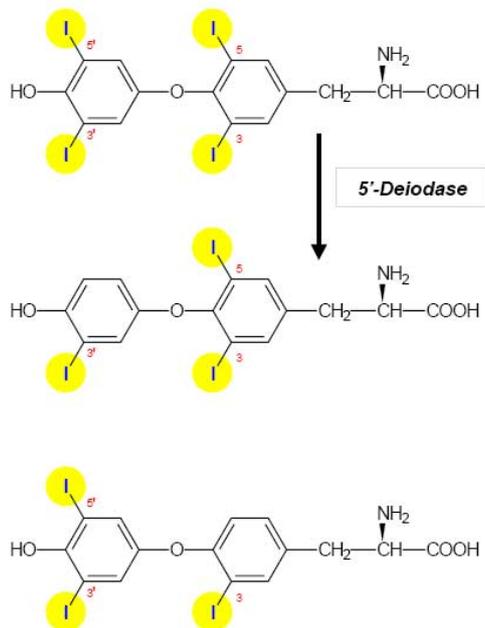
T₄
Levothyroxin
3,5,3',5'-Tetraiodthyronin

Triiodthyronin

T₃
Liothyronin
3,5,3'-Triiodthyronin

reverses Triiodthyronin

rT₃
3,3',5'-Triiodthyronin
(unwirksam)



11.1.1. Biosynthese

Iodid wird über einen aktiven Transport (Gradient 1:1000) aufgenommen und oxidiert. Iod geht spezifisch an Aminosäuren. T₃, T₄ wird in Follikel gespeichert.

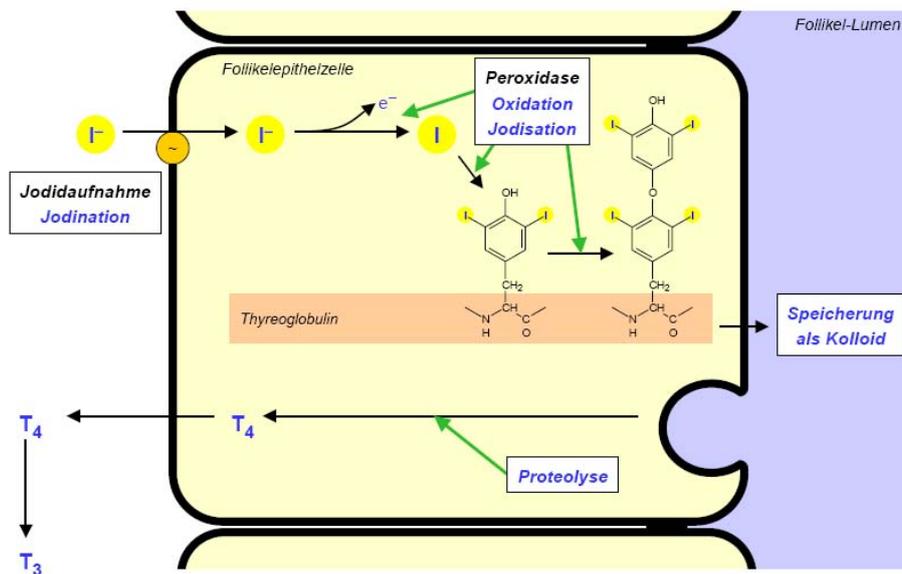


Abbildung 11.1.: Biosynthese

T₄, T₃ wirken auf den Hypothalamus (TRH), die Hypophyse setzt (TSH) frei. Bei der Hypothyreose kommt es zu einem Anstieg von TRH, TSH.

Der Rezeptor für T₃ ist ein nukläerer Rezeptor. Der Komplex T₃ + Rezeptor ist ein Transkriptionsfaktor. Es gibt die Anomalie der Athyreose (jedes 5.000 Kind wird ohne Schilddrüse geboren. Die ZNS Reifung lässt nach der Geburt nach. Klinisches Symptom: Obstipation)

11.1.2. Schilddrüsenhormonwirkungen

- STOFFWECHSEL
 - oxidativer Stoffwechsel ↑
 - Sauerstoffaufnahme ↑
 - Proteinumsatz ↑
 - Blutzucker ↑
 - Blutcholesterin ↓
 - Calcium-, Phosphatstoffwechsel ↑
 - Wachstum, körperliche Reife ↑
- NERVENSYSTEM
 - Beschleunigung von Denkprozessen
 - Unruhe
 - Reflexzeiten ↓
 - Synergismus zu Catecholaminen
 - geistige Reife ↑
- HERZ / KREISLAUF
 - Frequenz ↑

	Thyroxin (T4)	Triiodthyronin (T3)
Dosenäquivalenz bei täglicher Zufuhr	4	1
Wirkungsverlust bei oraler Zufuhr	30 – 60%	15%
klinischer Wirkungseintritt	nach Tagen	nach Stunden
Wirkungsmaximum nach	≈ 9 Tagen	≈ 2 Tagen
$T_{\frac{1}{2}}$ (Plasmaspiegel)	≈ 6,5 Tage	1 – 2 Tage
$T_{\frac{1}{2}}$ (Wirkungsverlust)	11 – 15 Tage	≈ 8 Tage

- Kontraktionskraft ↑
- Herzminutenvolumen ↑
- peripherer Widerstand ↓

Wir hätten einen Jodmangel, wenn wir Jod nicht über das Speisesalz aufnehmen würden. Es gibt Mischpräparate T3 und T4. **T3** wirkt wesentlich schneller, aber kürzer, während **T4** langsameren Wirkungseintritt hat, aber länger wirkt. Der Plasmaspiegel korreliert nicht mit der Wirkungszeit. T4 ist hydrophober und wird stärker an Plasmaproteinen gebunden.

Indikationen für T3, T4

- Hypothyreosen
- Substitution
- Rezidivprophylaxe
- Thyreoditis
- Begleittherapie zu Thyreostatika
- Funktionsprüfung

Kontraindikation

Herzerkrankungen, Diabetes mellitus (relative KI), NNR-Insuffizienz.

Interaktionen

- Resorptionshemmung durch Colestyramin, ASS
- Abbaubeschleunigung durch z.B. Phenobarbital
- Bindung an Globuline ↑ durch Östrogene
- Abbauverminderung durch Clofibrat
- Verdrängung aus Proteinbindung durch Phenytoin
- Umwandlung von T4 in T3 ↓ durch Propranolol

11.2. Athyreose

Geburtsfehler, es wurde keine Schilddrüse ausgebildet. Bei der Geburt ist das Kind noch normal, weil es vorher die SD-Hormone durch die Mutter bekam; dann lässt vor allem die geistige Entwicklung extrem schnell nach.

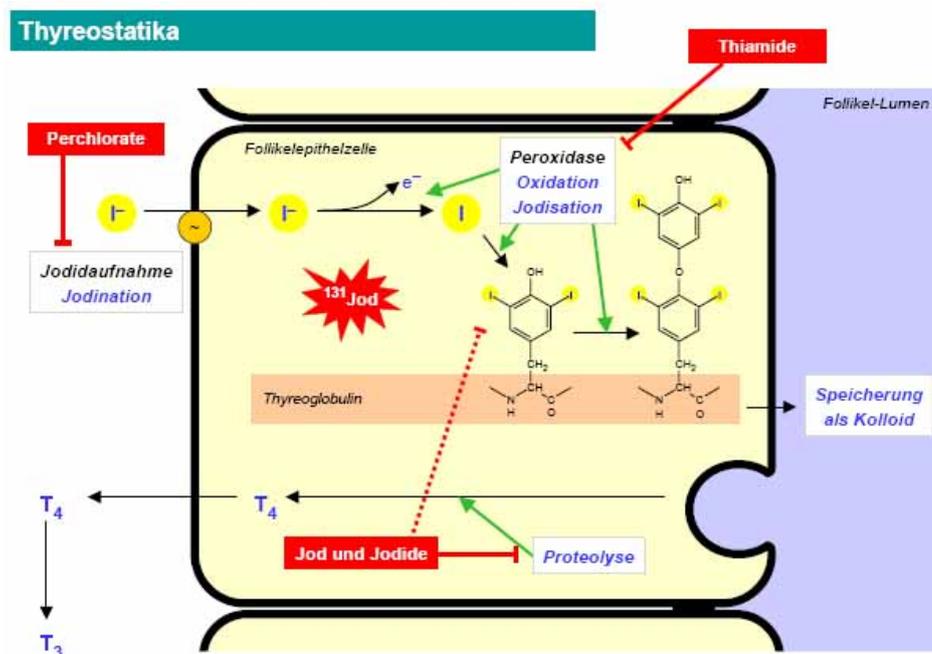
Durch Substitution von SD-Hormonen zu beheben - übersieht man das, entsteht ein irreversibler Schaden. Symptom: Obstipation!

11.3. Thyreostatika

11.3.1. Hyperthyreose

- Morbus Basedow (Graves' disease)
- Schilddrüsen-Adenom
- Jodexposition bei Strumapatienten (Struma basedowificata)
- Thyreotropin (TSH) sezernierende Tumore
- iatrogen (Überdosierung)

Wir können die Aufnahme von Jodid durch *Perchlorat* hemmen. Durch *Thiamide* (syn: *Thioharnstoffe*). In hohen Dosen bekommt man einen Hemmeffekt durch Jod und Jodidgabe, da sie auf die Proteolyse wirken. Mit Jod 131 kann man die hormonproduzierenden Zellen zu zerstören.



11.3.2. Natriumperchlorat

- INDIKATION: Versagen oder Unverträglichkeit anderer Thyreostatika, Prävention einer thyreotoxischen Krise durch Röntgen-Kontrastmittel (Kombination mit Thiamiden)
- NW: gastrointestinale Störungen, aplastische Anämie
- WW: Hemmung der Aufnahme von Radioiod, gegenseitige Hemmung der Aufnahme von/durch Jod/K-Jodid
- KI: große (v.a. retrosternale) Strumen, Schwangerschaft und Stillzeit

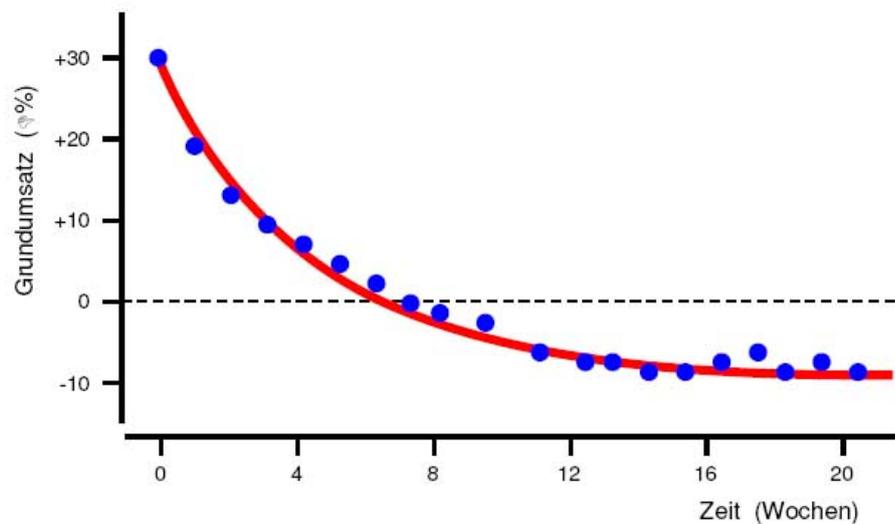
Ist ein Mittel der zweiten Wahl. Gabe nur wenn alle anderen kontraindiziert sind.

11.3.3. Thioharnstoffe – Thiamide

Hemmung der Jodid-Oxidation und des Jod-Einbaues

- Propylthiouracil
- Carbimazol
- Thiamazol
- Wirkungseintritt nach \approx 1-2 Wochen (Thyreoglobulinspeicher)
- NW
 - strumigene Wirkung (daher evtl. Komb. mit T4)
 - Agranulozytose (1%)
- KI
 - retrosternale Strumen
 - starker Exophthalmus
 - Schwangerschaft und Stillperiode: nur geringst-nötige Dosen

Wirkungseintritt nach 1-2 Wochen; Kombiniert man mit T3, T4 kann man die Ausschüttung von TSH verhindern.



Reduktion des erhöhten Grundumsatzes bei Hyperthyreose bei Therapie mit Carbimazol

Abbildung 11.2.: Thiamide: Einsatz der therapeutischen Wirkung

11.3.4. Jod, Jodide

- Hemmung der Hormon-Freisetzung
- Hemmung der Peroxidasen (Jodisation)

- IND
 - Vorbereitung einer Thyreoidektomie (zuerst Thiamide zur Euthyreose)
 - thyreotoxische Krise
- Wirkungsverlust nach längerer Gabe (> 15 d)
- NW
 - Jodismus bei längerer Anwendung
 - Reizung von Haut und Schleimhäuten
 - Gastroenteritis
 - Bronchitis
 - Conjunktivitis
 - (Dosis letalis: 2-3 g Jod, 30 ml Jodtinktur)
- KI
 - autonome Adenome
 - allergische Disposition
 - Lungentuberkulose
 - (Schwangerschaft, Kinder)

11.3.5. Radiojod I¹³¹

- β -Strahlung (90%; HWZ: 8 d; Reichweite 1-2 mm)
- γ -Strahlung (10%)
- nur stationär möglich (Strahlenschutz !)
- Fraktionierung nicht sinnvoll
- irreversibel, Wirkungseintritt in 2-4 Monaten
- IND
 - Hyperthyreose
 - Rezidivstrumen
 - endokriner Exophthalmus
 - (metastasierendes) Schilddrüsenkarzinom
- KI: Schwangerschaft

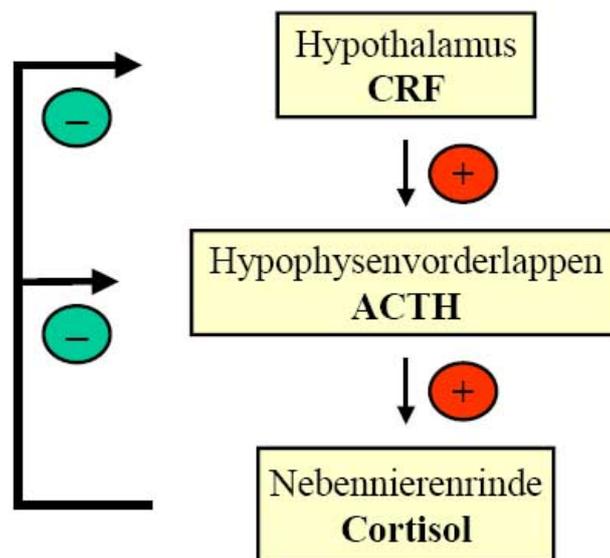
Wird wie das normale Jod in die Schilddrüse transportiert und dort in das Hormon eingebaut. Es sind β -Strahlung, die das Gewebe zerstört und die γ -Strahlung ist wichtig für die Detektion. Es wird dabei die gesamte Schilddrüse zerstört (irreversibel nach 2-4 Monaten).

12. Nebennierenrindenhormone

Contents

12.1. Wirkung der Glucocorticoide	102
12.2. Präparate	102
12.2.1. Pharmakokinetik	103
12.2.2. Glucocorticoide mit hohem first-pass Metabolismus	103
12.2.3. Dermatologische Glucocorticoide und ihre Wirkstärke	103
12.2.4. Wirkungsspektrum	104
12.3. Therapie	105
12.3.1. Nebenwirkungen	106
12.3.2. Kontraindikationen	106
12.3.3. ACTH (Synacthen) statt Glucocorticoide?	107

Die *Glucocorticoide* (Kohlenhydratmetabolismus) kommen aus der zona fasciculata/reticularis. Die *Mineralcorticoide* (Elektrolythaushalt) stammen aus der zona glomerulosa.



Sekretionsraten: Cortisol: 10–25 mg/Tag, in Stresssituationen wird viel mehr abgegeben. Aldosterion (0,125 mg/Tag) regelt die Natrium Rückresorption. Es gibt zu unterschiedlichen Tageszeiten unterschiedliche Werte. Cortisolsekretion ist in den frühen Morgenstunden besonders hoch.

12.1. Wirkung der Glucocorticoide

Der Steroidrezeptor befindet sich intrazellulär. Der Rezeptor wandert in den Zellkern und ändert die Transkription. Wenn der Rezeptor nicht aktiviert ist, ist er mit Heat-Shock-Proteinen verbunden.

Der maximale Effekt tritt nach 30–60 Minuten ein.

	CORTISOL	ALDOSTERON
Sekretionsrate	10 mg/Tag	0.125 mg/Tag
Konzentration im peripheren Plasma 8h	16 $\mu\text{g}/100\text{ml}$	0.01 $\mu\text{g}/100\text{ml}$
Konzentration im peripheren Plasma 16h	4 $\mu\text{g}/100\text{ml}$	0.01 $\mu\text{g}/100\text{ml}$

Tabelle 12.1.: Normale tägliche Sekretionsrate und Corticosteroidspiegel

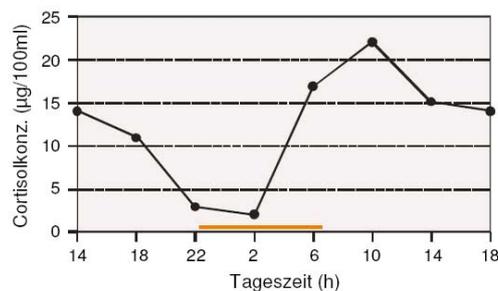


Abbildung 12.1.: Zirkadiane Variation der Cortisolsekretion

12.2. Präparate

Sind stärker wirksam und haben keine Mineralkortikoidwirkung. Daher werden Cortisol und best. Abwandlungen nicht verwendet.

- **Hydrocortison** (*Hydoftal^R*)
- **Fludrocortison** (Mineralkortikoid) (*Astonin^R*)
- **Triamcinolon** (*Solu-Volon^R*)
- **Dexamethason** (*Fortecortin^R*)
- **Prednisolon** (*Solu-Dacortin^R*)
- **Cortison**: Historisch, 40er Jahre
- **Aldosteron**
- **Betamethason** (*Betnesol^R*, *Diproforte^R*)

Die abgewandelten Produkte wirken stärker und länger.

	Handelsname	Plas.bdg. (%)	Plasma $t_{\frac{1}{2}}$ (h)	GLU	MIN
Cortisol	<i>Hydrocortone^R</i>	87	1.5	1	1
Fluocortolon	<i>Ultralan^R</i>	89	2	5	0
Methylprednisolon	<i>Medrol^R, Urbason^R</i>	62	3	5	0
Prednisolon	<i>Aprednison^R, Solu-Dac.^R</i>	87	3.5	4	0.6
Triamcinolon	<i>Delphicort^R, Volon^R</i>	42	4	6	0
Dexamethason	<i>Fortecortin^R</i>	75	4	30	0
Betamethason	<i>Betnesol^R, Celestan^R</i>	67	6	30	0
Flunisolid	<i>Pulmilide^R</i>			4000	
Beclometason	<i>Becotide^R</i>			19000	
Budesonid	<i>Pulmicort^R</i>			31000	
Fluticason	<i>Flixotide^R</i>			93000	

12.2.1. Pharmakokinetik

- Absorption: oral, i.v., (i.m., heute nicht mehr empfohlen), lokal
- Transport: 90% proteingebunden-CBG, Albumin
- HWZ: Cortisol Plasma: 90 min, Biologisch 8–12 h
- Metabolismus: Leber – Reduktion der C3 und C20 Ketogruppe, Konjugation mit Glucuronsäure
- Ausscheidung: Niere – 17- α -Hydroxysteroidmetabolite

	Plasma 1/2	Biologische 1/2
Cortisol	90 min	8-12 h
Prednisolon	3 – 4 h	18 – 36 h
Dexamethason	bis 5 h	36 – 72 h

Tabelle 12.2.: Halbwertszeiten

12.2.2. Glucocorticoide mit hohem first-pass Metabolismus

Bei allen entzündlichen Hauterkrankungen ist eine Kortisonsalbe die Standardtherapie. Man verwendet nur Substanzen, die nur lokal wirken. Werden diese Substanzen systemisch aufgenommen, werden sie sofort metabolisiert. Man verwendet z.B. folgende Substanzen:

- **Beclomethason¹** (*Becotide^R*)
- **Budesonid** (*Pulmicort^R*)
- **Flunisolid** (*Pulmilde-Dosieraerosol^R*)
- **Fluticason** (*Flixotide^R, Seretide^R*)

Sie sind alle stark wirksam, werden aber, sobald sie im Blut sind, sofort abgebaut.

12.2.3. Dermatologische Glucocorticoide und ihre Wirkstärke

- *Gruppe I:* geringe entzündungshemmende Wirkung
Hydrocortison, Hydrocortison acetat, Prednisolon
- *Gruppe II:* mittlere entzündungshemmende Wirkung
Clobetason butyrat, Flupredniden acetat

¹Dipropionat

Cushing-Syndrom

- "Cushingoider" Aspekt / Myopathie
- Diabetes
- Hypertonie
- Hautatrophie / Striae rubrae
- Osteoporose / Osteonekrose
- Katarakt
- Psychische Veränderungen
- Wachstumsstörungen



- *Gruppe III*: starke entzündungshemmende Wirkung
Betamethason dipropionat / valerianat, Desoximetason Diflucortolon valerat, Flucortolon pivalat, Fluticason propionate Hydrocortison butyrate, Methylprednisolon aceponat, Mometason furoat Prednicarbat, Triamcinolon acetonid
- *Gruppe IV*: sehr starke entzündungshemmende Wirkung
Clobetasol propionat

12.2.4. Wirkungsspektrum

- Stoffwechsel
 - Kohlenhydratstoffwechsel: Leber: Gluconeogenese und Glycogensynthese steigen, periphere Gewebe: Hemmung der Glucoseaufnahme
 - Proteinstoffwechsel: katabol
 - Fettstoffwechsel: Lipolyse
 - Blutzucker
 - negative Stickstoffbilanz Atrophie der Muskulatur, Haut
 - Umverteilung des Körperfetts („Cushing Typus“)
- Elektrolyt- und Wasserhaushalt: Diese Effekte sind kaum noch vorhanden. Es kann bei langer Behandlung zu Osteoporose (Ca↓) kommen.
- ZNS: Euphorie – Nervosität – Schlaflosigkeit – Psychosen – Krampfschwelle ↓
- Zellteilung und Wachstum: DNA Synthese und Zellteilung ↓, Knochenwachstum ↓; Magen (Ulcus), Haut (Striae, Atrophie).
- Entzündung und Immunsystem

Antiinflammatorische und immunsuppressive Wirkung

Sie vermindern:

- *frühe entzündliche Reaktionen*: Zytokinfreisetzung, Ödem, Kapillardilatation, Fibrinablagerungen, Migration der Leukozyten
- *späte entzündliche Reaktionen*: Kapillar-Fibroblastproliferation, Kollagenablagerung

Bei jeder Entzündung, die eine Organfunktion beeinträchtigt, kann man Glucocorticoide verabreichen. Bei Entzündungen werden Proteine vermehrt gebildet (meist entzündungshemmende Proteine). Für die Entzündungshemmung sind andere Faktoren (NF κ B) wesentlich. Dadurch hemmen sie die durch die Entzündung gesteigerte Proteinsynthese.

Permissiver Effekt der Glucocorticoide

= erhöhte Ansprechbarkeit der Adrenozeptoren auf Adrenalin und Noradrenalin unter Glucocorticoid-Therapie

- $\alpha 1 + \beta 1$ Adrenozeptoren \rightarrow Steigerung des Gefäßtonus und des Herzminutenvolumens = \uparrow Blutdruckanstieg (bei Schock erwünscht, in der Dauertherapie unerwünscht)
- $\beta 2$ Adrenozeptoren \rightarrow Steigerung der Bronchodilatation (bei Asthma bronchiale erwünscht)

12.3. Therapie

- Substitutionstherapie
- antientzündliche Therapie: Asthma, Allergien, rheumatische Erkrankungen
- Immunsuppression: Transplantation, Autoimmunerkrankungen
- Sonstiges: ZNS Ödem

Es gibt eine Vielzahl von **Erkrankungen**:

- Substitutionstherapie
- rheumatische und entzündliche Erkrankungen
- nephrotisches Syndrom
- allergische Erkrankungen
- Asthma und chronisch obstruktive Atemwegserkrankung
- Augenerkrankungen
- Hauterkrankungen
- M. Crohn und colitis ulcerosa
- Tumoren, akute lymphatische Leukämie, malignes Lymphom
- Zerebralödem (Dexamethason)
- Organtransplantationen
- Schlaganfall und Rückenmarksverletzungen
- Kindliche Lungenreifenstörung (Dexamethason)
- Antiemetikum bei Zytostatikatherapie (Dexamethason)

Art der Applikation: oral, i.v. Depotpräparate intraartikulär, perartikulär, lokal. Dosierungsschemata bei systemischer Therapie: circadiane Applikation, alternierende Applikation: intravenös hochdosiert für kurze Zeit, „Low-dose-Therapie“ insb. bei Rheuma über viele Wochen. Das Absetzen muss langsam erfolgen, über viele Wochen.

Sonderformen

- *Low-Dose-Therapie*: 5 mg Prednisolon z.B. Asthma bronchiale, COPD
- *Stoßtherapie*: 0.1 - 1 g Prednisolon 3 - 6 Tage z.B. Akute Abstoßung, Systemerkrankungen
- *Ultrahohe Stoßtherapie*: 1 - 4 g Dexamethason, oder 2 x 2 g Prednisolon z.B. Schädel-Hirn-Trauma, Schock

12.3.1. Nebenwirkungen

- Absetzen der Therapie
- Langzeittherapie (Mb. Cushing)

Absetzen der Therapie

Wiederauftreten der zugrundeliegenden Erkrankung, Glucocorticoid – Entzugssyndrom, Nebenniereninsuffizienz (akut/latent)

Langzeittherapie

- iatrogenes Cushing Syndrom
- diabetogen
- erhöhtes *Infektionsrisiko*: nicht Impfen, nicht bei schweren Infektionen anwenden.
- Störungen der Wundheilung, Atrophie der Haut
- Ulcera duodeni und ventriculi
- Myopathie
- Osteoporose
- Katarakte
- Glaukom
- Wachstumsstörungen

12.3.2. Kontraindikationen

Absolute Kontraindikationen

- Durchführung von Lebendimpfungen
- Akute Virusinfektion, insbesondere:
 - Hepatitis A, B oder C
 - Varizellen (Windpocken)
 - Frühphase von
 - * Herpes zoster
 - * Herpes simplex (besonders Herpes corneae)
 - * Meningoenzephalitiden
 - * Poliomyelitis

Relative Kontraindikationen

- Anamnestisch
 - Corticoidinduzierte Psychose
 - Gastrointestinales Ulkus
 - Aktive Tuberkulose
- Zweiterkrankungen
 - schwere Osteoporose
 - schwer einstellbarer Diabetes mellitus
 - schwer einstellbares Glaukom
 - schwere Infektionen

12.3.3. ACTH (Synacthen) statt Glucocorticoide?

- Vorteile:
 - Keine Nebennierenatrophie
- Nachteile:
 - Stimulierung der Aldosteron-, Androgen-, und Östrogen-Produktion
 - Corticoiddosis unsicher, Zunahme der Sekretion bei Hypertrophie
 - Maximale Corticoiddosis oft zu gering
 - Anaphylaktische Reaktionen

13. Opioide

Contents

13.1. Rezeptoren	109
13.2. Opiumalkaloide	109
13.2.1. Morphin	111
13.2.2. Wirkung	111
13.3. Schwache Opiate	112
13.3.1. Tramadol	112
13.3.2. Codein	112
13.3.3. Dihydrocodein	112
13.4. Starke Opiate	113
13.4.1. Morphin (<i>Vendal^R</i>)	113
13.4.2. Hydromorphon (<i>Hydal^R</i>)	113
13.4.3. Oxycodon (<i>OxyContin^R</i>)	113
13.5. Nebenwirkungen	114
13.6. Applikationsformen für Opiate	114

NSAR sind zwar entzündungshemmend, aber ihre Wirkung reicht nicht aus starke Schmerzen zu mindern. Eine Erhöhung der NSAR-Dosis ist nicht zulässig, ebenfalls soll auf eine Kombination zweier NSAR verzichtet werden.

Der getrocknete Saft aus Mohn ist *Opium*. Opium ist sehr lange als Arzneimittel bekannt. Die einzige KI ist das Fehlen von Schmerzen.

Alexander Wood erfand die Subkutanspritze und seine Frau war abhängig...

Der Stufenplan wird von unten nach oben (Tumorerkrankungen) bzw. von oben nach unten (post OP) gegangen. Der Schmerz macht molekularbiologisch Veränderungen im Rückenmark. Es entwickelt sich ein Schmerzgedächtnis. Man kann auch auf die 2. Stufe verzichten und stattdessen die starken Opioide niedrig dosiert verabreichen.

13.1. Rezeptoren

Ein Hautstück mit Nozizeptoren (Schmerzrezeptor). Der Schmerz wird über A δ Fasern zum Rückenmark geleitet. Ein Neuron wirkt motorisch auf den Muskel (Reflex). Durch den aufsteigenden Strang werden thalamische Kerne, das limbische System und die Großhirnrinde aktiviert. Im limbischen System entsteht auch Euphorie. Abhängigkeit entwickelt sich nicht bei Schmerzpatienten.

Es gibt ein kleines Interneuron, wenn Schmerzen ankommen werden dort körpereigene Opioide (Endorphine) frei, um die Weiterleitung des Schmerzes zu dämpfen. Es gibt Opioidrezeptoren, die eine absteigende Bahn aktivieren.

13.2. Opiumalkaloide

Es gibt zwei Gruppen:

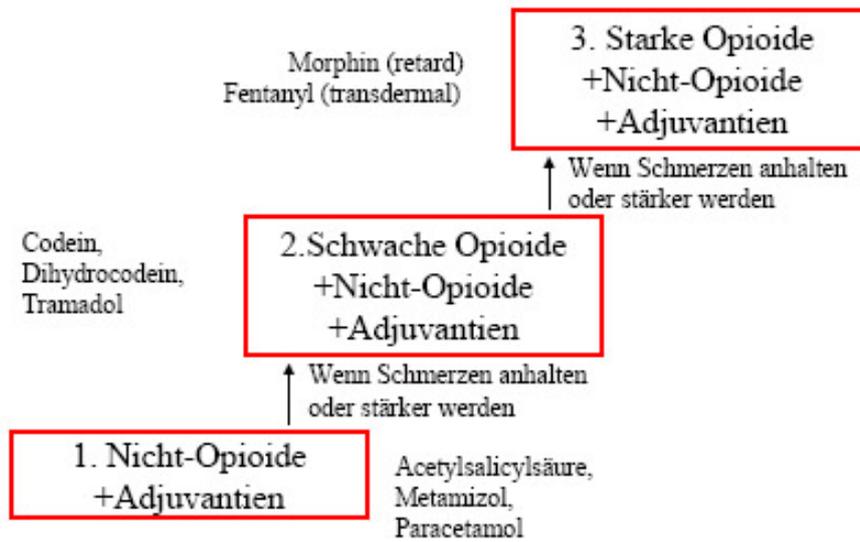
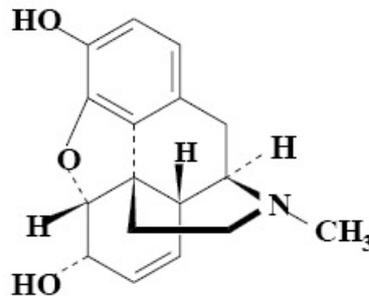


Abbildung 13.1.: WHO-Stufenschema

	Alkaloid	%
Phenanren-Typ	Morphin	10,5
	Codein	0,5
	Thebain	0,2
Bezylisochinolin-Typ	Papaverin	1,0
	Noscapin	6,0
	Narcein	0,3

13.2.1. Morphin

Die Methylgruppe am Stickstoff ist Wirkstoffbestimmend! Durch kleine Veränderung kann es zum Antagonisten werden. Es wird in der Leber metabolisiert. Bei schlechter Nierenfunktion kommt es zur



Ansammlung von Abbauprodukten, die 6x so wirksam sind. Diese Seitenketten sind bei bestimmten Präparaten nicht vorhanden.

13.2.2. Wirkung

- Hemmen über Opiatrezeptoren (G_i , hemmet Adenylatzyklase, hemmt den second messenger)
- Hemmen die Freisetzung von Substanz P
- Hemmen die Adenylat-Cyclase
- Öffnen K-Kanäle
- Hemmung von Ca-Kanäle
- Aktivieren absteigende Bahnen, die über Noradrenalin eine Hemmung hervorrufen.

Endogene wie exogene Opiate hemmen die Entstehung von Schmerz. Hemmen die Entwicklung eines Schmerzgedächtnisses und reparieren ein entstandenes Schmerzgedächtnis

Es gibt 3 Rezeptoren: μ , κ , δ . Analgesie über alle 3, Sedierung und Atemdepression über μ und κ . Sucht über den μ Rezeptor. Es gibt einen Rezeptorantagonist: **Naloxon** (*Narcanti^R*) bzw. **Naltrexon**. Naloxon ist sehr kurz wirksam.

Opioide machen funktionelle Veränderungen und keine Organschädigungen. Sie machen eine Euphorie.

Zentrale Wirkungen

Die Atemdepression ist ein Phänomen der Anflutgeschwindigkeit. Je schneller ein Opioid ins ZNS gelangt, desto stärker ist die Atemdepression. Auch andere NW sind Geschwindigkeitsabhängig. Heroin ist eine lipidlöslichere Substanz als Morphin und durch die schnelle Anflutung ist die Euphorie stärker ausgeprägt. Daher gibt es für die Therapie „slow release“ Präparate.

Periphere Wirkungen

Tonussteigerung der glatten Muskulatur:

- Verzögerte Magenentleerung
- Obstipation
- Harnverhaltung

dämpfend	analgetisch sedativ-hypnotisch atemdepressiv antitussiv reflexhemmend antiemetisch
erregend	analgetisch emetisch Miosis

Tabelle 13.1.: Zentrale Wirkungen; die emetische Wirkung ist zu Beginn der Therapie stark ausgeprägt:
Gabe von Antiemetika (Serotonin 3 Rezeptor AG)

- Kontraktion der Gallenblase und des Gallengangs

Kontraindikation: Gallenleiden!! → kein fettes Essen.

Die Thoraxrigidität entsteht bei schneller Morphininjektion und kann mit Muskelrelaxantien Antagonisiert werden

Die Dosis kann ad infinitum gesteigert werden.

13.3. Schwache Opioide

- Tramadol
- Codein
- Dihydrocodein

13.3.1. Tramadol

- *Tramal^R*
- μ -Rezeptor Agonist
- Noradrenalin Reuptake Hemmer (Interaktion!)
- 50 – 100 mg alle 4 – 6 Stunden
- Vielfältige Darreichungsformen
- 2 x 100 mg *Tramal^R* retard + 50 mg Tropfen

Tramadol ist ein sicheres Emetikum.

13.3.2. Codein

0,5 g ASS + 30 mg Codein. *Dolocod^R* z.B. bei einem pochenden Zahn. *Toximer^R*. Opioide sind nicht teratogen.

13.3.3. Dihydrocodein

- μ -Rezeptor Agonist
- Metabolismus zu Morphin
- Bei 10% der Bevölkerung keine Wirkung (CYP P450-2D6 Mangel)

- Obstipation häufig über längere Zeit
- Nur retardierte Darreichungsform
- 2 x 60 mg *Codidol^R*

13.4. Starke Opiate

- **Pethidin** *Alodan^R*
- **Hydromorphon** *Hydal^R*
- **Piritramid** *Dipidolor^R*
- **Fentanyl** *Fentanyl-Janssen^R*
- **Morphin** *Vendal^R*
- **Alfentanil** *Rapifen^R*
- **Nicomorpin** *Vilan^R*
- **Sufentanil** *Sufentanil^R*
- **Oxycodon** *Oxycontin^R*
- **Remifentanil** *Ultiva^R*
- **Methadon** *Heptadon^R*

13.4.1. Morphin (*Vendal^R*)

- μ -Rezeptor Agonist
- Mo-3-Glucuronid und Mo-6-Glucuronid
- Mo-6-Glucuronid pharmakologisch aktiv und kumuliert bei Niereninsuffizienz!
- Vielfältige Darreichungsformen
- 2 x 30 mg *Mundidol^R* + 10 mg Morapid Rescue

13.4.2. Hydromorphon (*Hydal^R*)

- μ -Rezeptor Agonist
- Keine aktiven Metaboliten
- Keine Dosisanpassung bei Organinsuffizienz
- Nur orale Darreichungsform

13.4.3. Oxycodon (*OxyContin^R*)

- μ - und κ -Rezeptor Agonist
- Codein Derivat
- Keine aktiven Metaboliten
- Keine Dosisanpassung bei Organinsuffizienz
- Nur orale Darreichungsformen

In den USA am meisten verkauft.

13.5. Nebenwirkungen

- Atemdepression
- Kreislaufdepression
- Übelkeit
- Sedierung
- Spasmen
- Juckreiz
- Obstipation (chronisch)
- Sehstörungen (chronisch)

Sucht ist definiert: Physische Abhängigkeit, Psychische Abhängigkeit, Toleranz.

13.6. Applikationsformen für Opiate

- oral
 - Lösung
 - Filmtabletten
 - Retard-Filmtabletten
 - Retard-Granulat
- rectal: (Retard-Suppositorien)
- i.v./s.c.: Injektionslösung
- transmucosal: Sublingualtabletten
- transcutan: TTS-Pflaster

Vorteile der Retardierung von Opiaten:

- bequeme Dosierung
- weniger Nebenwirkungen
- keine Atemdepression
- keine Euphorie

14. ZNS-Pharmakologie

Contents

14.1. Morbus Parkinson	116
14.1.1. Epidemiologie	116
14.1.2. Symptome	116
14.1.3. Ätiologie	116
14.1.4. Therapie	117
14.2. Wichtige Neurotransmitter	121
14.2.1. Exzitatorische Aminosäuren	121
14.2.2. GABA	121
14.3. Nootropica – Mb. Alzheimer	123
14.4. Neuroleptika – Schizophrenie	123
14.4.1. Anwendung	123
14.4.2. Schizophrenie	124
14.4.3. Pharmakodynamik	125
14.4.4. Einteilung der Neuroleptika	125
14.4.5. Geschichtliche Entwicklung	125
14.4.6. Typische Neuroleptika	126
14.4.7. Atypische Neuroleptika	127
14.4.8. Pharmakologische Wirkungen	128
14.5. Tranquillantien (Anxiolytika)	130
14.5.1. Angst	130
14.5.2. Übersicht: Anxiolytisch/sedativ-hypnotisch wirkende Medikamente	130
14.5.3. Benzodiazepine	130
14.5.4. Bevorzugte Liganden am α -GABA _A -Rezeptor	132
14.5.5. Ramelteon	132
14.5.6. 5-HT _{1A} -Agonisten	132
14.5.7. Antidepressiva	132
14.5.8. β -Blocker	132
14.5.9. Neuroleptikum	133
14.5.10. Sedierende H ₁ -Antihistaminika	133
14.5.11. Clomethiazol	133
14.5.12. Melatonin	133
14.5.13. Pflanzliche Sedativa	133
14.6. Epilepsie	133
14.6.1. Spezielle Symptome	135
14.6.2. Mechanismen der pathologischen Erregung	135
14.6.3. Wirkungen von Antiepileptika	135
14.6.4. Nebenwirkungen	136
14.6.5. Wechselwirkungen	138
14.6.6. Status Epilepticus	138

14.1. Morbus Parkinson

14.1.1. Epidemiologie

- häufigste neurodegenerative Erkrankung
- \approx 1% bei Alter > 65a
- \approx 4 bis 5% bei Alter > 85a
- \approx 4 Millionen Erkrankte weltweit
- 1% der 60 jährigen
- 3% der 80 jährigen
- Männer 2 x so häufig wie Frauen

14.1.2. Symptome

- Motorik: Akinesie, Tremor, Rigor: Muskelsteifigkeit - Zahnradphänomen
- Psyche: Depression - Schlafstörung - Demenz
- Vegetativum / Endokrinium: Seborrhö - Hypersalivation - Obstipation
- schleppender Gang bei reduziertem Mitschwingen der Arme
- Schwierigkeiten, frei vom Stuhl aufzustehen
- gestörte Feinmotorik
- Artikulationsschwierigkeiten; leise, monotone Stimme
- reduzierte Mimik („Maskengesicht“, offenstehender Mund)
- Mikrographie (in Schreibrichtung kleiner werdende Handschrift)
- schleichender Beginn der Symptomatik bei initialmeist einseitiger Ausprägung
- Verschlechterung der Symptomatik unter physischer und/oder psychischer Belastung

14.1.3. Ätiologie

- sporadisch idiopathisch
- postencephalitisch
- genetisch
 - Park1 - α -Synuclein - autosomal dominant
 - Park2 - Parkin - autosomal rezessiv
 - Park3 - Ubiquitin Carboxy-terminal hydrolase L1 (UCH-L1) - autosomal dominant
- exogen/toxisch
 - Oxidativer Stress
 - Neuroleptika
 - Methyl-Phenyl-Tetrahydropyridin (MPTP - MPP+)

Durch starkes Schwitzen, schloss man auf eine Parasympathikusstörung. Zur Therapie wurde Atropin verwendet.

Ursache: Degeneration dopaminerger Neurone in der *Substantia nigra pars compacta*. In der Substantia nigra haben wir Nervenendigungen, die Dopamin freisetzen; Dopamin wirkt hemmend auf das extrapyramidale motorische System. Der Gegenspieler ist Acetylcholin (vom Muskarin-Typ)

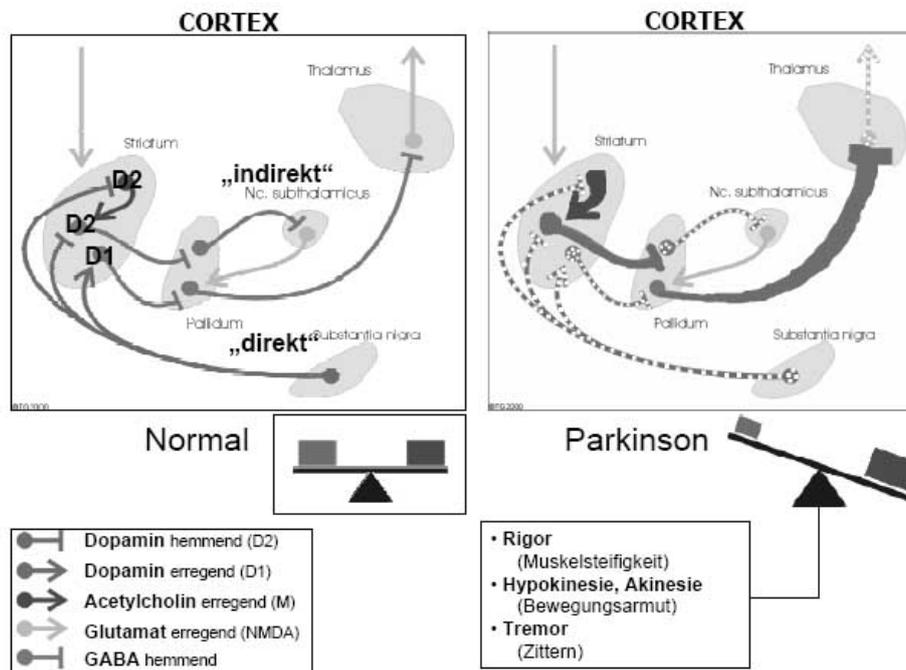


Abbildung 14.1.: Extrapyramidale Basalganglienschleife

Es kommt meist ideopathisch (durch das Alter) zur Degeneration, aber auch CO, Mg, MPTP Vergiftungen können Mb. Parkinson auslösen.

Beim *Parkinsonoid* kommt es zur selben klin. Symptomatik, aber es ist reversibel, da es durch Medikamente ausgelöst wird: Reserpin, Neuroleptika (zur Therapie zur Schizophrenie).

Normalerweise haben wir ein Gleichgewicht zwischen den stimulierenden Muscarin Rezeptoren und den Dopamin Rezeptoren. Es gab einen Schwedischen Pharmakologen, der die Verteilung von Dopamin im Rattengehirn untersuchte: 80% kommt im Striatum vor. Der Wiener Neurologe *Birkmayer* maß Dopamin und stellte eine Verminderung fest - Korrelation mit dem Schweregrad des Parkinsons.

Dopamin ist viel zu hydrophil; um ins Gehirn zu gelangen muss man die Vorstufe DOPA verabreichen. DOPA zeigte einen überraschenden therapeutischen Effekt.

14.1.4. Therapie

- Dopamin - Stimulation
 - L-Dopa
 - DA Agonisten
 - MAO-B Inhibitoren
 - COMT-Inhibitoren
- Acetylcholin - Inhibition
- Muscarin Antagonisten
- Glutamat - Inhibition
 - Amantadin
- Chirurgisch

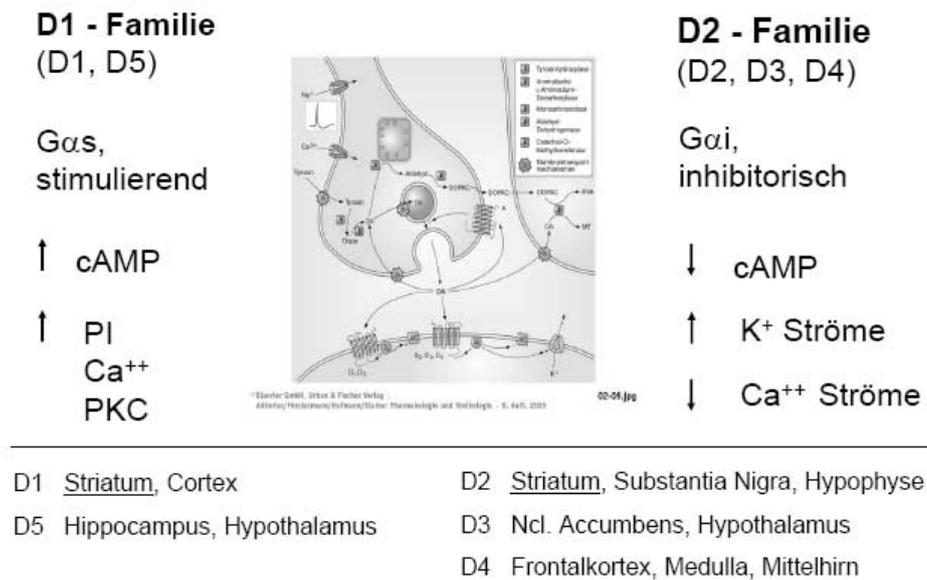


Abbildung 14.2.: Dopamin Rezeptoren

- Pallidotomy
- subthalamic stimulation
- Neuronal restoration
 - Transplantation
 - stem cells
 - viral vectors

L-Dopa

Geht in den normalen AS Pool; nur 2-5% gehen in das ZNS. Man entwickelte periphere *Decarboxylaseinhibitoren*:

- **Carbidopa**
- **Benserazid**

Aufgrund ihrer Carboxylgruppen, können sie nicht ins ZNS – Es kommt zur Zunahme der ZNS Anteile von L-Dopa um das 4-fache.

Wenn man einen Patienten auf DOPA + Decarboxylasehemmer einstellt, lässt die Wirkung mit der Zeit nach, da wir nur Symptome bekämpfen. „On-off“ Syndrom = Wirkungsschwankungen bei schrittweiser Dosiserhöhung.

Es kommt bei der Gabe zu zahlreichen *Nebenwirkungen*.

- Dopamin ist auch Rezeptor der Chemorezeptoren im Brechzentrum. Wenn es dort zu einer vermehrten Synthese von DOPA kommt, erbricht man – bei langsamer Dosiserhöhung ist dieser Effekt abgeschwächt.
- Es gibt auch eine Wirkung auf den Kreislauf: Tachykardie und Hypotonie (nicht beeinflusst durch Dopadecarboxylasehemmer): DOPA wird zu Dopamin, wenn ich keine Dopadecarboxylasehemmer gebe. Die Ursache der Blutdrucksenkung liegt vermutlich in den Rückenmarkskernen des Sympathikus.

- Dopamin kommt auch im Hippocampus vor; daher kommt es zu Halluzinationen, psychiatrische Symptomatik.
- Dyskinesien (Schmatzen, Kaubewegungen, Schluckbewegungen)
- Dopamin ist auch ein wichtiger Neurotransmitter in der Hypophyse und hemmt die Prolactinausschüttung.
- Nausea, Anorexie, Emesis
- Arrhythmien

Dopaminrezeptoragonisten

Es gibt direkte *Dopaminrezeptoragonisten*:

- **Bromocriptin** wurde Ursprünglich zum Abstillen eingesetzt (PRL-Ausschüttung gehemmt),
- **Pergolid**
- **Lisurid**
- **Apomorphin** Emetikum (5 mg führt zum Erbrechen)
- **Ropinirol** (NW: führen zu plötzlichen Schlafanfällen)
- **Pramipexol** (NW: führen zu plötzlichen Schlafanfällen)
- **Cabergolin**.
- **Rotigotin** ist neu! Hat eine strukturelle Ähnlichkeit mit Dopamin. Es kann als Transdermales Therapeutisches System (TTS) eingesetzt werden und ist als Monotherapie zugelassen.

Muskarinrezeptorantagonisten – Anticholinergika

Es gibt hier zwei wichtige Substanzen, die vorwiegend auf ZNS Muskarinrezeptoren und in der Peripherie weniger stark wirken, nicht aber ZNS-selektiv sind.

- **Biperiden** (*Akineton^R*)
- **Benzotropin** (*Cogentinol^R*)
- **Atropin** (älteste Behandlungsmöglichkeit mit Belladonna-Extrakten)
- gut ZNS-gängig, weniger periphere NW
- NW: peripher: parasympatholytisch; zentral: Verwirrtheit, Halluzinationen
- WW: Wirkungsverstärkung durch Neuroleptika, Amantadin, TCA
- leichte Fälle, Tremor, vermindert Speichelfluß, in Kombination mit L-DOPA

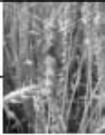
Es gibt 3 Kontraindikationen: KHK, Glaukom, benigne Prostatahyperplasie

MAO-B Hemmung

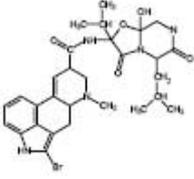
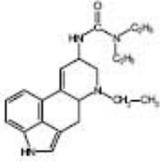
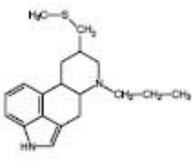
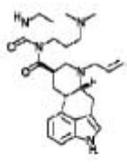
Ein Substrat der MAO-B ist Dopamin. Hemmt man MAO-B, wird die Wirkung von Dopamin verlängert. Substanz: **Selegilin** (*Movergan^R*). Selegilin wird z.T. zu Amphetamin umgebaut. Amphetamin ist ein indirektes Sympathomimetikum; es setzt Adrenalin, Noradrenalin frei.

Sie führen zu Schlaflosigkeit und Verwirrtheit.

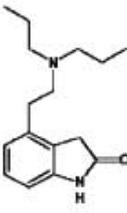
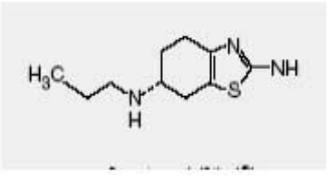
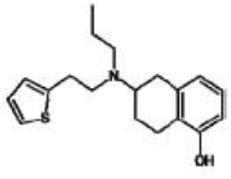
Dopamin Agonisten



Mutterkornalkaloide

Bromocriptin	Lisurid	Pergolid	Cabergolin
			
D ₂ -Agonist; HWZ: 3h gut ZNS-gängig	D ₂ - und 5-HT-Agonist HWZ: 2h	D ₁ - und D ₂ - Agonist Stärker wirksam HWZ: 27h	D ₂ -Agonist; HWZ: 65h (!!!)
NW: periphar und zentral! orthostatische Hypotonie Dyskinesie; Halluzinationen Arrhythmien, Emesis etc.	NW: Hypotonien etc. Psychosen	NW: Arrhythmien, dopaminerg	NW: dopaminerg
<p>SELTENE NEBENWIRKUNGEN: LUNGENFIBROSE VASOSPASPMEN</p>			

Dopamin Agonisten

Ropinirol	Pramipexol	Rotigotin
		
D ₂ , D ₃ Agonist HWZ: 6h	D ₂ , D ₃ Agonist HWZ: 8-12h	D ₁ , D ₂ und D ₃ Agonist TTS – Matrixpflaster (2-16mg/24h) Konst. Blutplasmaspiegel
NW: peripher und zentral ! orthostatische Hyotonie, Nausea, Emesis, Halluzinationen Dyskinesie	NW: Hypotonien selten, Nausea, Emesis, Schlaflosigkeit, Halluzinationen Dyskinesie	NW: dopaminerg Schläfrigkeit Nausea, Emesis, Hautreizungen am Applikationsort
<p>WW: mit DA-Antagonisten wie Neuroleptika, Metoclopramid</p>		

NMDA-Antagonisten

Amantadin (*PK-Merz^R*) wurde gegen die Influenza A entwickelt. Man stellte fest, dass diese Substanz auch bei Parkinson eingesetzt werden kann. Diese Substanz ist ein NMDA-Rezeptorantagonist.

- NMDA-Antagonismus: Hemmung glutamaterger Stimulation cholinergischer Interneurone
+ Dopamin-Wiederaufnahmehemmung
+ Dopamin-Agonismus
- NW: Sehstörungen, Konfusion, Miktionsstörungen (ältere PatientInnen), Halluzinationen, Anschwellen von Extremitäten
- meist nicht langfristig wirksam; zur Kombination

COMT-Hemmer

- **Entacapon**
- **Tolcapon** ist ziemlich lebertoxisch aber wirksamer

Sie werden nur in Kombination mit L-DOPA + Decarboxylasehemmer gegeben.

14.2. Wichtige Neurotransmitter

14.2.1. Exzitatorische Aminosäuren

- Glutaminsäure
- Asparaginsäure

Glutaminsäure ist in seiner Konzentration etwa 1000mal höher im ZNS als die biogenen Amine (Dopamin). Glutamat hat 4 verschiedene Rezeptortypen. Wichtig ist nur der N-Methyl-D-Aspartat (NMDA-Rezeptor). Dieser Rezeptor ist bei Nichtdepolarisation nicht erregbar, weil er durch Mg Ionen verstopft ist. Erst bei leichter Depolarisation kann Glutaminsäure einen massiven Calciumeinstrom bewirken. Dieser kann so stark werden, dass das Neuron daran zugrunde geht (v. A. bei Ischämie¹). Glutamat kann auch in Gliazellen aufgenommen werden.

14.2.2. GABA

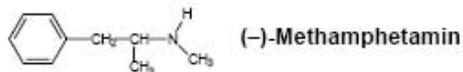
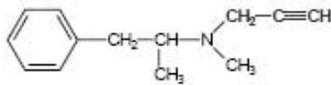
Die GABA wird durch Decarboxylierung von Glutaminsäure gebildet. GABA ist ein hemmender Neurotransmitter und greift an 2 Rezeptoren an:

- **GABA A**: Ist ein Chloridkanal. Es kommt zur Hyperpolarisation durch vermehrten Chlorideinstrom und die Zelle wird weniger erregbar. Wichtigste Substanzgruppe sind die *Benzodiazepine*: **Diazepam** (*Valium^R*) (braucht endogenes GABA für Wirkung)
- **GABA B**: **Baclofen**: Zentrales Muskelrelaxans, z.B. bei Multipler Sklerose. Wirkt hemmend auf den Ca-Ausstrom und fördernd auf den K-Einstrom.

¹NMDA-Antagonisten wären gut für die Insulttherapie geeignet, aber die vorhandenen Präparate sind zu schwach wirksam.

MAO-B Inhibitoren

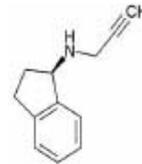
Selegilin



irreversible Hemmung der MAO-B

NW:
Entstehende (-) Amphetamin
schwächer analeptisch als (+) Amphetamin
(Ängstlichkeit, Schlaflosigkeit)
Nausea, Emesis

Rasagilin



irreversible Hemmung der MAO-B
Besserung der Fluktuationen bei L-DOPA
Kombi-Therapie
Keine Amphetamin Metaboliten!

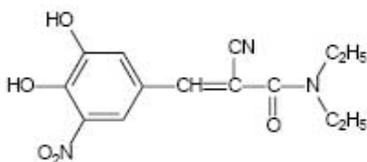
NW:
Dyskinesien, Kopfschmerzen

WW: mit SSRIs (Fluoxetin), TCAs

zur Kombination mit L-DOPA + Decarboxylaseblocker oder als Initialtherapie

COMT Inhibitoren

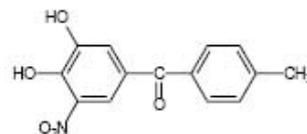
Entacapon (Comtan®)



reversible Hemmung der COMT

NW: dopaminerg
Gastrointestinal, Diarrhoe, Nausea
rot-brauner Urin

Tolcapon



reversible Hemmung der COMT

NW: wegen Leberschädigungen vom
Markt genommen

2006 wieder zugelassen

LEBERWERTE MONITORING !!!

14.3. Nootropica – Mb. Alzheimer

Werden beim Mb. Alzheimer eingesetzt. Die cholinergen Bahnen vom *Nucleus basalis Meynert* gestört sind. Das β -Amyloid spielt eine zentrale Rolle, Amyloid-Plaques sind charakteristisch für diese Erkrankung. Es zeigt sich bei familiären Formen eine Mutation im Amyloid Precursor Protein. Die Abspaltung des Amyloid vom Precursor geschieht durch *β -Amyloid Cleaving Enzyme*; auch hier kann es Mutationen geben. Man verwendet zur Therapie zentrale Cholinesterasehemmer:

- **Donepezil** (*Aricept^R*)
- **Rivastigmin** (*Exelon^R*)
- **Calantamin** (*Reminyl^R*)

NMDA-Rezeptorantagonist

- **Memantin** (*Ebixa^R*, *Auxura^R*): Beim schweren bis mittelschweren Mb. Alzheimer (NMDA-Rezeptorantagonisten)

Es kommt in der Peripherie zum Überwiegen der parasympathischen Aktivität. Vielleicht auch: Selegilin, Co-Dergocrin, Gingko biloba, Vitamin E.

14.4. Neuroleptika – Schizophrenie

14.4.1. Anwendung

- KURZEIT:
 - akute Manie
 - psychot. Depression
 - akutes Delir
 - Drogen induzierten Psychosen
- LANGZEIT
 - Schizophrenie
 - chron. organisches Psychosyndrom
 - Paranoia
 - bipolarer Depression
 - Gilles de la Tourettes Syndrom
 - Huntington's Krankheit
 - Mb. Alzheimer (agitiert)

Neuroleptika sind Substanzen, die

- eine antipsychotische Wirkung besitzen
- ohne Bewußtsein und intellektuelle Fähigkeiten zu beeinflussen
- Hemmung psychischer Erregbarkeit
- relative Indifferenz zur Umwelt (Distanzierung von der Psychose)
- Sedierung und vegetativ dämpfende Wirkung
- rezidivprophylaktisch

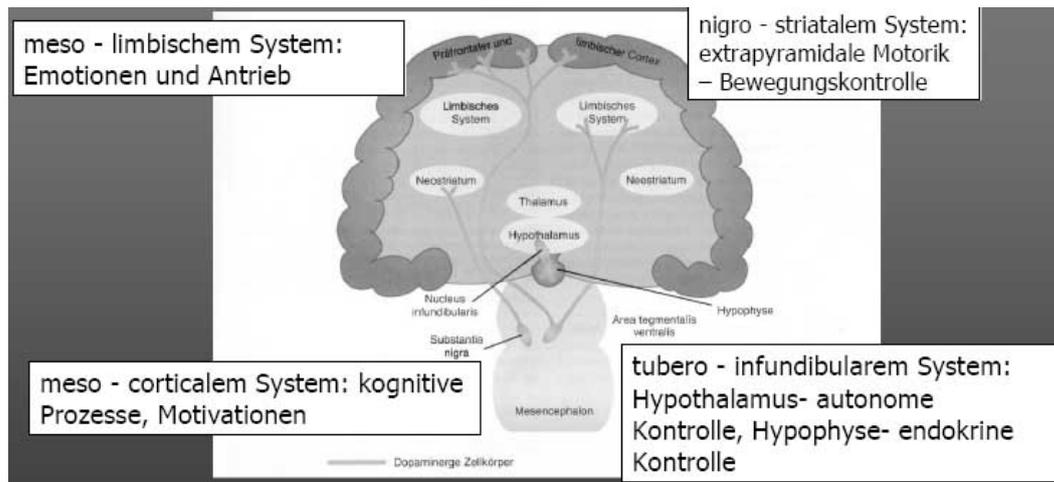


Abbildung 14.3.: Pathophysiologie der Schizophrenie

14.4.2. Schizophrenie

Positive Symptome

- Inkohärentes Denken
- Wahnvorstellungen
- Halluzinationen: Gehörshalluzinationen,

Negative-Symptome

- Verflachung d. Affektes
- Rückzug aus Sozialkontakten
- Verarmung der Sprache

Die biochemische Grundlage ist rel. unklar. Früher glaubte man es liegt an zu vielen Methylgruppen, die zu Halluzinationen führen können. Heute: dopaminerge Transmission im Limbischen System, wobei die genaue Dysfunktion nicht bekannt ist.

Die richtige Schizophrenie kann mit *Dopaminrezeptorblockern* therapiert werden. Es besteht die Möglichkeit mit diesen Substanzen einen Parkinsonanfall auszulösen.

Genetische Komponente der Schizophrenie liegt unzweifelhaft vor.

- Ep. Lebenszeit 1:100
- Nahezu überall auf der Welt ähnlich
- Inzidenz/Jahr/Erwachsene 1:10000
- Erkrankungsbeginn: Männer 20-25J, Frauen 25-30J

Vorkommen von Dopamin im ZNS

- *nigro-striatales System*: extrapyramidale Motorik - Bewegungskontrolle
- *meso-limbisches* und *meso-corticales System*: Emotionen und Verhaltensweisen
- *tubero-infundibuläres System*: Hypothalamus: autonome Kontrolle, Hypophyse: endokrine Kontrolle

14.4.3. Pharmakodynamik

- Neuroleptika sind Antagonisten an folgenden Rezeptoren: D₁, D₂, D₃, D₄, 5-HT, H₁, M₁, α₁
- Wirkungsmechanismus noch nicht endgültig geklärt
- Allen gemeinsam:
 - Blockade D₂-artiger Rezeptoren (D_{2/3/4})
 - antipsychotisch (mesolimbisch/mesokortikales System)
 - Motorik (UAW; nigrostriatales System)
 - Endokrinologisch (UAW; tuberoinfundibuläres System)
 - 5-HT₂-Rezeptor-Blockade → Wirkung auf Negativsymptome?
 - Zusätzlich z.T. Blockade von H₁, α₁, M₁-Rezeptoren → verantwortlich für NW

14.4.4. Einteilung der Neuroleptika

nach den pharmakologischen Eigenschaften

- A) *Typische Neuroleptika*
 - mit niedriger Potenz (=extrapyramidal-motorischen Störungen.) mit hoher Potenz (=extrapyramidal-motorischen Störungen.)
- B) *Atypische Neuroleptika*
 - geringstes Risiko für EPS
 - Risperidon, Olanzapin, Quetiapin, Zotepin, Sertindol, Amisulpirid, Clozapin, Aripiprazol

14.4.5. Geschichtliche Entwicklung

Reserpin stammt aus der Wurzel einer indischen Schlingpflanze (*Rauwolfia serpentina*): Dieser Wirkstoff entleert die Speicher von NA, Serotonin und Dopamin. Diese Substanz ist als Blutdrucksenker aus der Mode gekommen: Periphere Parasympathische UAWs. Als ZNS Wirkung kommt es zur Depression, Senkung der Krampfschwelle und Parkinsonoid.

Phenothiazene (=Chlorpromazin) wirkt sedierend und potenzierend auf die Wirkung von Schlaf- und Narkosemittel. Man führte die Substanz in die Anästhesie ein. Französische Internisten beschrieben das *neuroleptische Syndrom*:

- Psychomotorische Verlangsamung
- emotionellen Ruhigstellung
- affektive Indifferenz

Man bezeichnete sie als chemische Zwangsjacke.

Clozapin war das erste *atypische Neuroleptikum*. Es wurde als Antihistaminikum entwickelt; es zeigte sich, dass es ein exzellentes Neuroleptikum ist. Es hat einen sehr großen Nachteil: Es verursacht in 2% der Fälle eine Agranulozytose.

Man suchte nach weiteren Substanzen und fand **Olanzapin, Aripiprazol**

Es gibt ein Rattenmodell: Man durchtrennt auf einer Seite (li) eine dopaminerge Bahn und verabreicht der Ratte Dopamin – sie dreht sich in die rechte Richtung; Verabreicht man Amphetamin, dreht sich die Ratte nach links. Aus der Geschwindigkeit der Drehbewegung kann die Dosis-Wirkungskurve des Medikaments bestimmt werden.

14.4.6. Typische Neuroleptika

- Phenothiazine
- Thioxanthene
- Butyrophenone
- (Diphenylbutylpiperidine)

Phenothiazine

Typisch ist eine Propylgruppierung. Die Eigenschaften werden durch die Seitenketten bestimmt. Die aliphatische Seitenkette hat weniger Wirkung, wirkt aber sedierend. Piperazin-substituierte wirken stärker, aber weniger sedierend.

- **Triflupromazin** (*Psyqui^R*), **Levopromazin**: aliphatische Seitenkette
- **Fluphenazin**, **Perphenazin**: Piperazin-substituiert

Thioxanthene

- **Chlorprothixen** (*Truxal^R*): aliphatische Seitenkette
- **Flupenthixol** (*Fluanxol^R*): Piperazin-substituiert

Butyrophenone

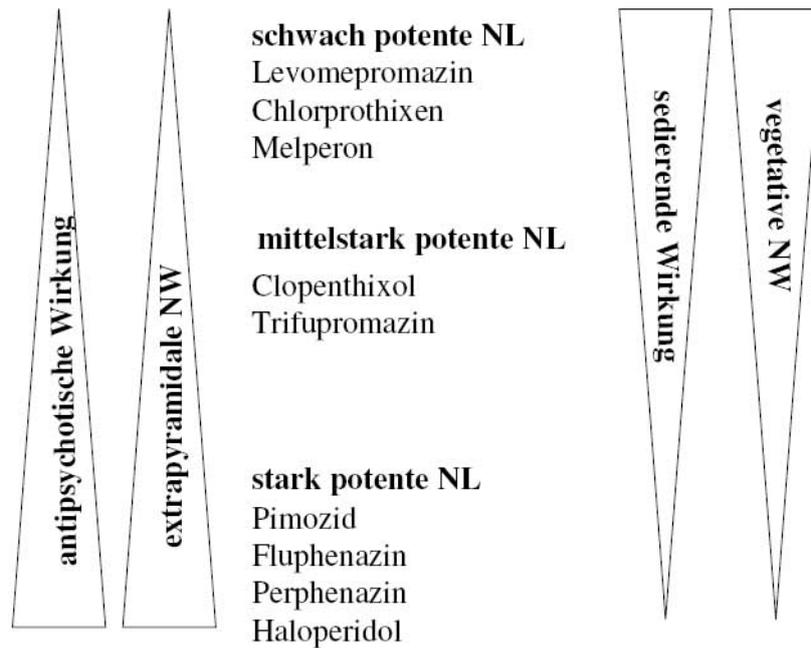
- **Haloperidol** (*Haldol-Janssen^R*); gibt es auch in Tropfen und werden von Patienten lieber genommen.
- **Melperon** (*Buroni^R*) Wenn man Patienten mit Mb. Alzheimer Neuroleptika gibt, gefährdet man den Patienten (Schlaganfall). Die Substanzen sind daher dafür nicht zugelassen.

Diphenylbutylpiperidine

- **Pimozid**: HWZ: 55 h

Niedrig Potent (Basis-Neuroleptika)

- Substanztyp:
 - Thioxanthene: **Chlorprothixen**
 - Phenothiazine: **Levomepromazin**
- Eigenschaften:
 - Sedierend (H1)
 - Anxiolytisch
- Nebenwirkungen:
 - Anticholinerg
 - Alpha-adrenolytisch
 - Oft cardiotoxisch (QT_c verlängernd)
 - Potenzstörungen

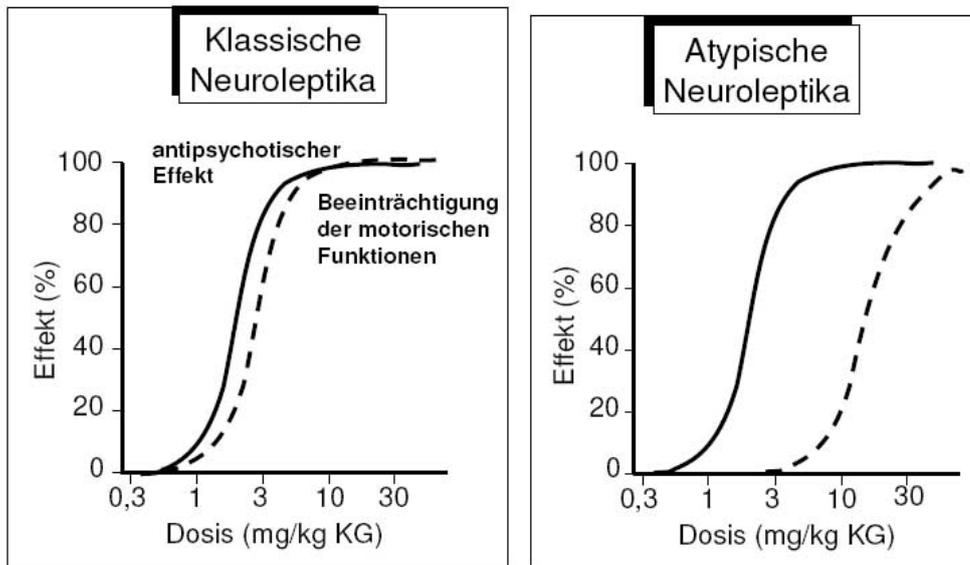


Hoch potent (Antipsychotika)

- Substanztyp:
 - Butyrophenone: **Haloperidol**
 - Phenodiazine: **Perphenazin, Fluphenazin**
 -
- Eigenschaften:
 - antipsychotisch (D2)
 - (anxiolytisch)
- Nebenwirkungen:
 - starke extrapyramidale Nebenwirkungen
 - Spätdyskinesien
 - Alpha-adrenolytisch

14.4.7. Atypische Neuroleptika

- (Sulpirid)
- **Amisulpirid** (Solian)
- **Clozapin** (Leponex)
- **Olanzapin** (Zyprexa)
- **Quetiapin** (Seroquel)
- **Risperidon** (Risperidal)
- **Aripiprazol**



- Ziprasidon
- Zotepin

Sie unterscheiden sich von den typischen Pharmakologisch und Klinisch.

- *Pharmakologisch*: blockieren nicht nur Dopaminrezeptoren, sondern auch besonderes Serotoninrezeptoren.
- *Klinisch*: Besser bei Negativsymptomatik, weniger extrapyramidale Nebenwirkungen – die Wirkung auf die Dopaminrezeptoren des limbischen Systems sind stärker als auf die des Striatums.

Aripiprazol

Ist ein partieller Agonist an Dopamin Rezeptoren.

14.4.8. Pharmakologische Wirkungen

- *Neuroleptische Wirkung*
- *sedierende Wirkung*: nicht mit den Substanzen verbunden, gilt nur für alte Substanzen
- *Schlafverlängerung*: aliphatische Seitenketten
- *Krampfschwelle wird gesenkt*: Neuroleptika können bei einem Epilepsiepatienten, eine Neueinstellung erfordern, sie können aber auch Epileptische Anfälle bei Menschen auslösen, die bis jetzt keine hatten.
- Wirkungen auf die *extrapyramidale Motorik*
 - Parkinsonoid: reversibel, Muskarinrezeptorantagonist
 - akute Dystonie (unfreiwillige Muskelbewegungen: Hals, Augenmuskel, Gesicht): reversibel, Muskarinrezeptorantagonist
 - Akathisie (Motorische Unruhe): reversibel, Dosisreduktion
 - perioraler Tremor („rabbit syndrome“): reversibel, Muskarinrezeptorantagonist
 - tardive Dyskinese: nicht reversibel

- *Malignes Neuroleptisches Syndrom* (ähnlich Serotonin Syndrom): Muskelstarre, führt zum Tod einzelner Muskelzellen, zur Freisetzung von Myoglobin – Nierenschaden, die Patienten haben Fieber durch diese Muskelanspannung, haben eine autonome Instabilität: Blutdruck- und Pulsschwankungen. Behandelt wird es durch Absetzen und Gabe von **Dantrolen**, **Bromocriptin**, **Amantadin**.
- Effekte auf *Hypothalamus-Hypophyse* (Förderung der Prolactin Freisetzung, Hemmung der ACTH Ausschüttung, daraus resultiert eine Stressanfälligkeit)
- *Antiemetische Wirkung* (D-Rez. *Area Postrema*)
- Hirnstamm – *vasomotorische Reflexe gehemmt*
- Effekte auf das *autonome Nervensystem* (α_1 Blockade, M_1 -Blockade), atropinartige Wirkung, nicht so ausgeprägt wie bei den TCA!
- *Kardiovaskuläre Effekte* – es kann zum Kreislaufkollaps kommen
- *Gewichtszunahme* – Appetitsteigerung (8-10 kg / Monat)
- *Allergische Reaktionen*, es kann auch zu einem cholestatischen Ikterus kommen

Bei typischen NL korreliert die Ausprägung der antipsychotischen Wirkung (und daher die übliche Dosierung) linear mit ihrer Affinität zu D2 Rezeptoren (je höher die Affinität, desto größer die Wirkung und desto geringer die tägliche Dosis). Durch die Blockade dieser Rezeptoren entstehen aber nicht nur die erwünschten, sondern auch unerwünschte Wirkungen, wie EPS (im nigrostriatalen System) oder Hyperprolaktinämie (im tuberoinfundibulären System). Daher korreliert mit der klinischen Wirksamkeit auch die Inzidenz dieser unerwünschten Effekte.

Für atypische NL treffen diese beiden Korrelationen nicht zu, d.h. die antipsychotische Wirkung ist nicht direkt mit der Affinität zum D2 Rezeptor verbunden und wird daher nicht notwendigerweise von EPS oder Hyperprolaktinämie begleitet.

Absorption und Verteilung

Es gibt Depotpräparate (decanoat ester): Ein Patient fühlt sich bedroht und baut ein paranoides Gedankengebäude auf, daher ist es super, wenn er nicht jeden Tag was schlucken muss... z.B. **Haloperidol** (alle 4 Wochen), **Risperidon** (*Risperdal Consta^R*)

Sie haben eine geringe Compliance: Gewichtszunahme, extrapyramidalen Symptomatik.

Arzneimittelinteraktionen

Sind von großer Bedeutung – verstärkte Wirkung auf

- Sedativa, Alkohol, Opiate, Analgetika
- Antihypertensiva
- Anticholinergica

Andere Anwendungen

- Antiemetika
- Singultus (Schluckauf)
- Anästhesie (heute kaum mehr eine Rolle, früher gab es die *Neuroleptanalgesie*: Droperidol + Fentanyl)
- chronische Schmerzzustände

Die Folien im VMC enthalten zu den einzelnen Präparaten wesentlich mehr Informationen!

14.5. Tranquillantien (Anxiolytika)

14.5.1. Angst

emotioneller Zustand mit unangenehmen Gefühlen der unbestimmten Furcht, innerer Spannung, Unfähigkeit, klare Gedanken zu fassen oft mit vegetativen Symptomen (Schwindel, Herzklopfen, Übelkeit, Zittern, Hyperventilation)

14.5.2. Übersicht: Anxiolytisch/sedativ-hypnotisch wirkende Medikamente

- Barbiturate (seit \approx 100 Jahren): nur mehr **Thiopental** u. **Methohexital** zur i.v. Narkose
- Benzodiazepine
- nur anxiolytisch: 5-HT_{1A}-Agonisten: **Buspiron**
- nur sedierend:
 - niedrig dosierte Antidepressiva oder Neuroleptika
 - ältere Sedativa: sedierende **H₁-Antihistaminika**, **Meprobramat**, **Clomethiazol**
 - **Ramelteon**
- pflanzliche Sedativa: Baldrian, Hopfen, Melisse, Passionsblume, [Kava]

In diesem Bereich sind die GABA_A Rezeptoren wichtig. GABA befindet sich in 30% aller Synapsen. Es gibt verschiedene Untereinheiten von denen die funktionellen Unterschiede aber noch nicht geklärt sind. Anhand der Anzahl der Untereinheiten dürften 800 verschiedene Varianten möglich sein.

An den GABA_A Rezeptoren binden die Benzodiazepine, das sind die wichtigsten Beruhigungsmittel, Barbiturate, Ethanol und Neurosteroid.

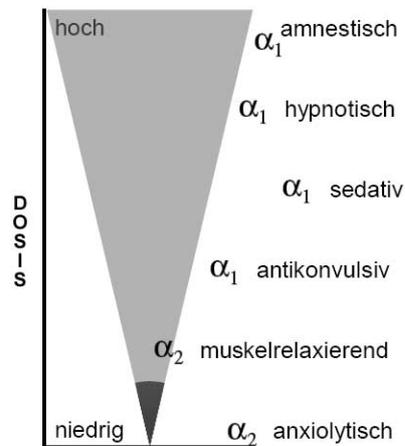
14.5.3. Benzodiazepine

Sie bestehen aus einem Benzolring und einer Diazepinstruktur in einem 7er Ring.

- **Diazepam** (*Valium^R*)
 - R1 – Methylgruppe (Metabolismus)
 - R5 – Chloridsubstitution
 - lipophil – hohe Spiegel im ZNS, bleibt lange dort
- **Oxazepam**
 - Metabolit vom Diazepam ohne R1 Methylgruppe
 - an R3 ist eine Hydroxylgruppe angehängt
 - dadurch wird das Molekül hydrophiler
 - Glucuronsäure kann angehängt werden → Ausscheidung über die Niere
 - kürzer und schwächer wirksam als Diazepam
- **Bromazepam** (Schlafmittel)
- **Clonazepam** (Antiepileptikum)
- **Flunitrazepam** (*Prohypo^R*)
- **Alprazolam** (*Xalor^R*) gegen generalisierte Angststörungen
- **Triazolam** (kurz wirksam)
- **Midazolam** (Narkosemittel)

Flumazenil ist der Antagonist der Benzodiazepine; hemmt ihre Wirkung. Es wird bei drohender Atemlähmung verabreicht, die durch Benzodiazepine ausgelöst wurde.

Wirkungen



- Hippocampus – amnestisch
- Formatio reticularis – hypnotisch, sedativ, anterograde Amnesie, die Lernfähigkeit ist herabgesetzt
- Cortex, Basalganglien – antikonvulsiv, antiepileptisch
- Rückenmark, Kleinhirn – muskelrelaxierend
- limbisches System – anxiolytisch (angstlösend)

Metabolismus

Diazepam wird zu Nordazepam und weiter zu Oxazepam umgewandelt.

Beim Diazepam sind also noch lange wirksame Substanzen nachweisbar. Gibt man eines der anderen hat man eine kürzere Wirkung, weil der Abbauweg kürzer ist. Bei älteren Patienten sollte man lieber eines der kurz wirksameren geben.

Indikationen

Benzodiazepine sind KEINE Kausaltherapie. Bei der Langzeitanwendung kommt es zu Toleranz und Abhängigkeitsentwicklung.

kurz Schlafstörungen, akute Angstzustände, Sedierung im Notfall, Narkoseprämedikation, Narkoseeinleitung (Midazolam), Krampfanfälle, Status epilepticus (Clonazepam, Diazepam), Muskelrelaxation.

lang Einschlafstörungen, Langzeit-Anxiolyse, antiepileptische Dauertherapie (Clonazepam), Neuroepileptika-induzierte Akathisie, jede chronische Anwendung bei älteren Patienten (Lorazepam, Oxazepam), kurzwirksame auch bei Nierenfunktionsstörung besser.

Nebenwirkungen

- Sedierung, bis zur Somnolenz
- Müdigkeit
- verminderte Vigilanz; in Kombination mit Alkohol auch atemdepressiv!

- Verstärkung der ZNS-dämpfenden Wirkung anderer Medikamente: Muskelrelaxation führen zu Muskelschwäche (Sturzgefahr!), Koordinationsstörungen

Kontraindikationen

- Myasthenia gravis,
- anterograde Amnesie,
- (geringes) psychisches Abhängigkeitspotential
- KI: Patienten mit Suchtanamnese

Zu *physische Abhängigkeit*: Es kommt zum Rebound bei abruptem Absetzen! Triazolam (sehr kurze Wirkdauer), Erregungszustände beim Aufwachen, Toleranzentwicklung (eher gering); manchmal bei Dosissteigerung, *paradoxe Erregungszustände*, v.a. bei Älteren, Hautreaktionen, Schwindel, Obstipation, Appetitsteigerung, Libidoverlust, relative KI: Leber- und Nierenerkrankungen

14.5.4. Bevorzugte Liganden am α -GABA_A-Rezeptor

Diese Stoffe wirken sedativ-hypnotisch:

- **Zolpidem** (in den USA am meisten verwendete Schlafmittel). Diese Substanzen binden bevorzugt an die α_1 Subunit. Sie wirken nicht anxiolytisch oder muskelrelaxierend.
- **Zopiclon**
- **Zaleplon** hat kurze HWZ, diese Substanz kann auch um 12 Uhr Nachts eingenommen werden (nach 4 HWZ ist eine Substanz aus dem Körper eliminiert).

14.5.5. Ramelteon

- Agonist an Melatonin-MT1- und MT2-Rezeptoren
- Indikation: Einschlafstörungen - Reguliert Schlaf-Wach-Zyklus im Nucleus suprachiasmaticus

14.5.6. 5-HT_{1A}-Agonisten

- Buspiron
- Ipsapiron
- Gepiron
- Tansospiron

14.5.7. Antidepressiva

- Trazodon
- Nefazodon
- nur gering antidepressiv wirksam

14.5.8. β -Blocker

z.B. **Propranolol**: nicht anxiolytisch, wirken nur gegen vegetative Symptome.

14.5.9. Neuroleptikum

Melperon / *Buronal^R* (chem.: Butyrophenon). Wirkt nur schwach antipsychotisch, aber akut sedierend und ist anxiolytisch wirksam.

14.5.10. Sedierende H₁-Antihistaminika

Sedierend. Nur in Kombinationspräparaten:

- **Doxylamin**
- **Meclozin**. Als Antihistaminikum wird es nur mehr als Augentropfen verwendet (Allerg. Konjunktivitis).
- **Diphenhydramin**
- **Hydroxyzin**

14.5.11. Clomethiazol

muss man nicht mehr wissen; zur Behandlung von Agitiertheit bei deliranten Zuständen

14.5.12. Melatonin

Ist ein Serotoninderivat. Die Wirksamkeit ist fraglich.

14.5.13. Pflanzliche Sedativa

siehe Seminar!!!

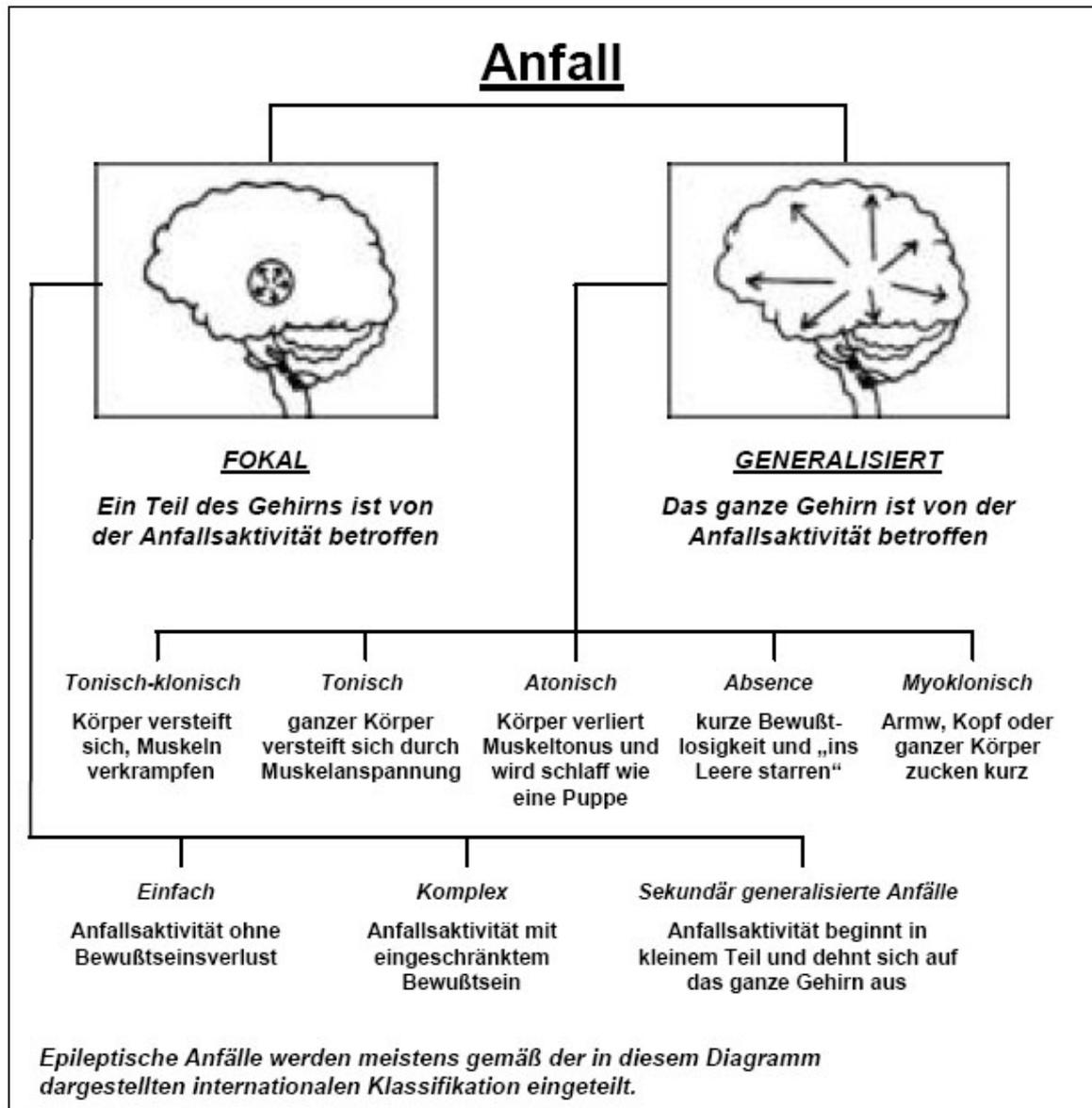
14.6. Epilepsie

Heute, wie vor 30 Jahren, können wir 70% der Epileptiker anfallsfrei halten. Man unterscheidet

- *Generalisierte Anfälle*: Der Patient hat irgendwo im Gehirn einen Fokus, wo ständig eine pathologische Erregung stattfindet: Tumor, Narbe, Blutung, Abszess. Test: Hyperventillation unter EEG!
 - Es kommt zu *tonisch-klonischen Krämpfen*: Der Patient fällt in Bewusstlosigkeit, die Muskulatur ist maximal angespannt. Dieser tonische Krampf (Zungenbiss) löst sich nach kurzer Zeit und es kommt zum klonischen Krampf. Voraus geht sehr oft eine Aura: Visuelle Empfindung, Gehörshalluzination, oder Geruch.
 - *Atonische Anfälle*: Körper verliert Muskeltonus und wird schlaff wie eine Puppe.
 - *Absence*: Kurze Anfälle von Bewusstlosigkeit (Bruchteile von Sekunden); Solche Kinder lernen schlecht in der Schule (bis 100 Anfälle pro Tag). Diese Kinder fallen nicht vom Fahrrad (sehr kurz).

Diese beiden Formen können im EEG gut erkannt werden. Bei den Absencen kommt es zum typischen spike-and-wave Muster. Der Fokus liegt Subkortikal und projiziert. Die erste Form wurde als *Grand Mal* und die Absencen wurden als *Petit Mal* bezeichnet.

- *Fokale Anfällle*: Es kommt zu
 - einfachen
 - komplexen



- sekundär generalisierten Anfällen (Bewusstseinseinschränkung bis Bewusstlosigkeit)

Jackson-Anfälle: Erregung der Extremitäten wie in den Zentralwindungen (Homunculus). Im Temporallappen kommt es zu psychomotorischen Anfällen.

14.6.1. Spezielle Symptome

- Gelgenheitsanfälle
- Fieberkrämpfe
- isolierter Anfall, isolierter Status Epilepticus
- Toxische Effekte

Ein Anfall ist nicht Grund für eine Behandlung.

14.6.2. Mechanismen der pathologischen Erregung

- *Intrinsische Burst-Mechanismen*: Serie von Na^+ -abhängigen Aktionspotentialen, aufgesetzt auf Ca^{++} -abhängiger Depolarisation \uparrow extrazelluläres K^+ führt zur fortgesetzten Depolarisation.
- *neuronale Enthemmung*: Hemmung im wesentlichen GABAerg
- *Feedforward-Erregung*: glutamaterg - v.a. über NMDA-, aber auch AMPA-Rezeptoren

14.6.3. Wirkungen von Antiepileptika

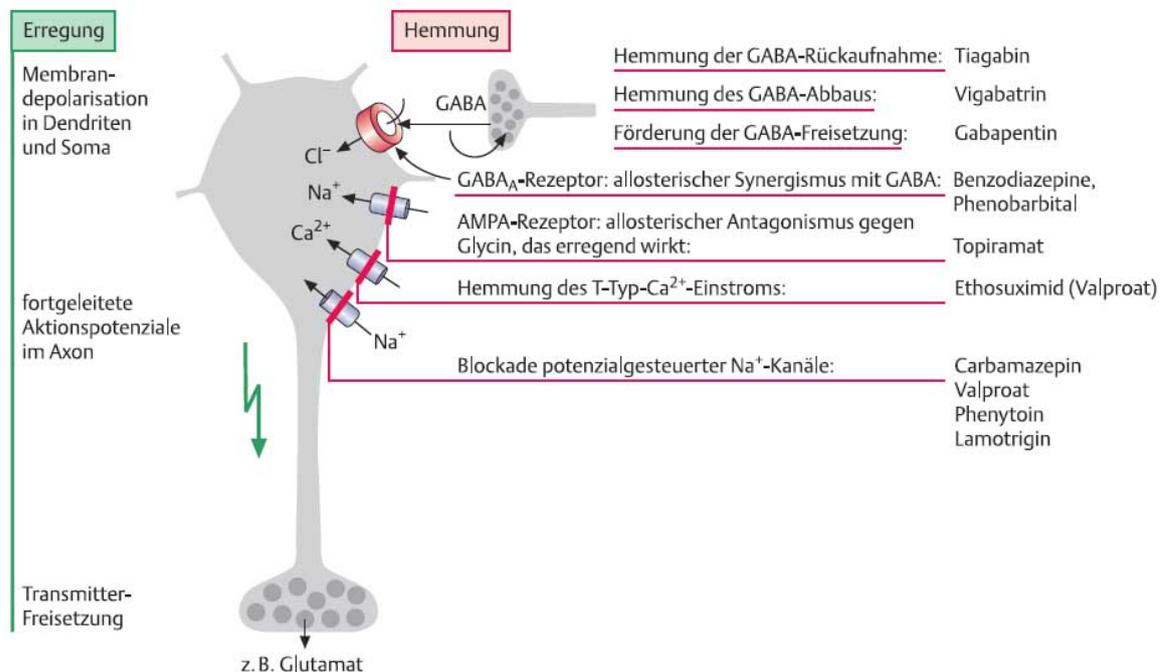


Abb. 21.9 Antiepileptische Wirkprinzipien. Zusammenstellung von Möglichkeiten, einer Übererregung von Nervenzellen entgegenzuwirken. Den aufgeführten Prinzipien sind Substanzen

beispiele zugeordnet. Es sei angemerkt, dass der Wirkmechanismus von Antiepileptika vielfach nicht wirklich geklärt ist.

- gegen intrinsische Burst-Mechanismen
 - Blockade von spannungsabhängigen Na^+ -Kanälen:
 - * **Phenytoin**
 - * **Carbamazepin**
 - * **Phenobarbital** (lang Wirksam)
 - * **Primidon** (wird zum Phenobarbital)
 - * **Valproat** (wichtigste Substanz, für generalisierte Anfälle und Absence)
 - * **Lamotrigin** (greift selektiv an die Na-Kanäle, wird auch zur Verhinderung Depressiver Episoden eingesetzt)
 - * **Felbamat** (ziemlich toxisch, wird nicht eingesetzt)
 - * **Topiramamat** (sehr wirksam)
 - * **Gabapentin** (wurde als GABA Agonist synthetisiert)
 - Blockade von spannungsabhängigen Ca^{++} -Kanälen:
T-Typ (v.a. im Thalamus!):
 - * **Valproat**
 - * **Ethosuximid** (Wirkt nur beim Petit Mal)
 - L-Typ: **Topiramamat**
 - Verstärkung von K^+ -Strömen (fördert Hyperpolarisation) **Carbamazepin** (ist Lebertoxisch)
- gegen Enthemmung
 - Verstärkung der GABA-Wirkung:
 - * **Benzodiazepine**
 - * **Phenobarbital**
 - * **Primidon**
 - * **Topiramamat**
 - * **Valproat**
 - * **Vigabatrin**
 - * **Tiagabin**
 - * **Gabapentin** (Verstärkt die GABA Synthese)
 - * **Pregabalin** wirkt nur über die Bindung an Kalziumkanäle, nicht am GABA Rezeptor
- gegen Feedforward-Erregung
 - Blockade von Glutamat-Rezeptoren: **Topiramamat** (AMPA/KA)
 - indirekt durch Blockade von Na^+ -Kanälen

14.6.4. Nebenwirkungen

Alle machen neurologische Symptome. Allgemein häufig sind Müdigkeit, Schwindel, Ataxie.

- **Phenytoin** (macht eine Enzyminduktion): Osteomalazie, Hyperglykämie, Hirsutismus (rel. Östrogenmangel, Pille kann unwirksam werden), Gingiva²hyperplasie, Folsäuremangel es kommt dadurch zur megaloblastären Anämie, periphere Neuropathien, teratogen (CAVE: Epilepsie und Schwangerschaft)
- **Carbamazepin**: Leukopenie, Leberschäden (nicht bei Oxcarbazepin!)

²Zahnfleisch

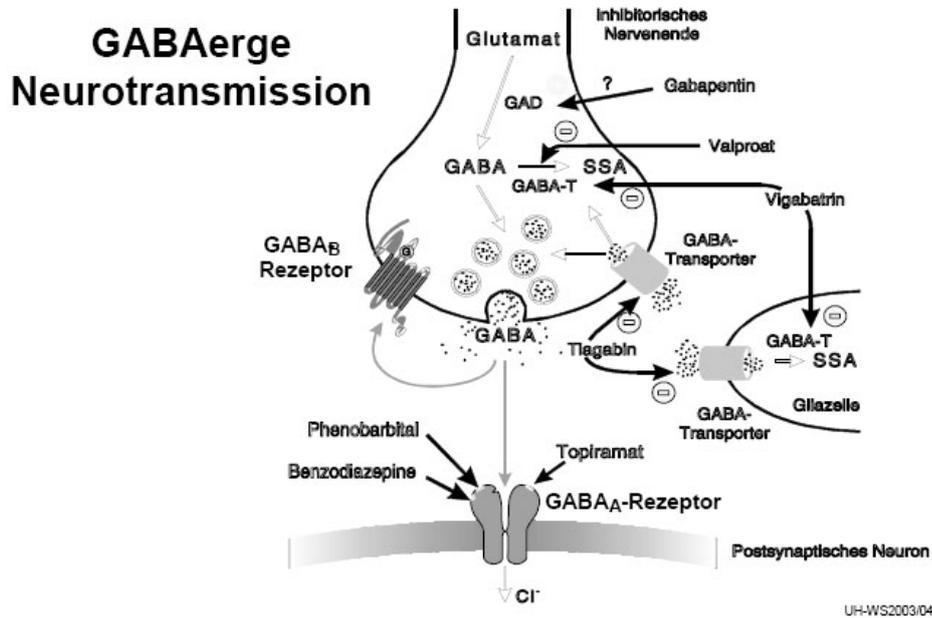


Abbildung 14.4.: GABAerge Neurotransmission

NC(CCC(=O)O)C=C

Erhöhung des GABA-Spiegels

Verstärkung der GABA-Wirkung am GABA _A -Rezeptor	irreversible Hemmung der GABA-Transaminase	Erhöhung der GABA-Synthese	Hemmung des GABA-Transporters = Hemmung der Rückaufnahme
<p>Benzodiazepine: Diazepam Status epil. Clonazepam Myoklon.Anf. Barbiturate: (Phenobarbital) Primidon Topiramate</p>	<p>Vigabatrin γ-Vinyl-GABA</p> <chem>NC(CCC(=O)O)C=C</chem> <p>komplex-partielle Epi. Valproat</p>	<p>Gabapentin</p> <chem>NC1CCC2CCCC2C1C(=O)O</chem> <p>zusätzlich Modulation der Glutamat-Synthese part. + general. Anf.</p>	<p>Tiagablin</p> <chem>CC1=CC=C(C=C1)C2=CC=C(C=C2)C3=CC=C(C=C3)C4CCN(C4)CC(=O)O</chem> <p>part. Epilepsien +/- sek. Generalisierung</p>
<p>KI: Absenzen!! (außer Valproat)</p>			

UH-WS2003/04

Abbildung 14.5.: Verstärkung der GABAergen Transmission

- **Valproat:** Tremor, Nausea, Leberschädigung, teratogen: Neuralrohrdefekte
- **Vigabatrin, Tiagabin:** Gesichtsfeldausfälle. Das West-Syndrom bei Kindern: BNS-Krämpfe (Starre der Augenmuskulatur, Halsmuskulatur, Armbewegung), Lernschwäche, Hohe Spikes im EEG; spricht als einzige Epilepsieform auf Glucocorticoide an.
- **Ethosuximid:** Leberschädigung
- idiosynkratisch: Exanthem (v.a. bei Lamotrigin), Fieber, Lymphadenopathie, Leberparenchymnekrosen (v.a. bei Kindern durch Valproat)

14.6.5. Wechselwirkungen

Wenn die Epilepsie diagnostiziert wurde, wird eine Anfallsprophylaxe betrieben. Man wählt eine Substanz und schaut, ob man die Anfälle unterdrücken kann, ansonsten wird das Antiepileptikum gewechselt (ausschleichend therapieren). Nur wenn das zweite in der Monotherapie nicht wirkt, wird eine Kombinationstherapie angewandt. 2 Substanzen, die unterschiedliche Wirkmechanismen haben (z.B.: Natrium-Kanal und GABA System)

- *Enzyminduktion* (v.a. Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepin, Felbamat)
 - Toleranzentwicklung mit notwendiger Dosissteigerung
 - beschleunigter Abbau anderer Pharmaka (Kontrazeptiva, Cumarinderivate)
- *Konkurrenz um metabolische Inaktivierung* (v.a. Phenytoin, Valproat, Felbamat)
 - *Anstieg des Plasmaspiegel* von Sulfonamiden, Chloramphenicol, Antiphlogistika, Benzodiazepine, Cimetidin
- *hohe Plasmaproteinbindung* (v.a. Phenytoin, Valproat, Tiagabin) → WW mit oralen Antidiabetika, Sulfonamiden, Cumarinderivaten, Antiphlogistika

14.6.6. Status Epilepticus

Grand mal-Anfälle treten in so kurzen Abständen auf, daß der Patient dazwischen das Bewußtsein nicht wieder erlangt. Dauer: mindestens 30 min. Dadurch kann es zum Tod durch Erschöpfung kommen.

Therapie: Substanzen, die schnell in das ZNS eindringen:

1. **Diazepam** 10 - 20 mg i.v. (ev. auch rectal) oder **Clonazepam** 2 mg i.v. (max. 20 mg / 24 h);
2. **Fosphenytoin** (Phenytoin - langsamer Wirkungseintritt!)

15. Pharmakotherapie intestinaler Erkrankungen

Contents

15.1. Speicheldrüsen	139
15.2. Darmfunktion	139
15.2.1. Anregung der intestinalen Motilität	139
15.2.2. Diarrhoe	140
15.2.3. Obstipation	141
15.2.4. Entzündliche Darmerkrankungen	141
15.3. Pharmakotherapie von Erkrankungen des oberen Gastrointestinaltrakts	142

Speicheldrüsen und Darmfunktionsstörungen. Flüssigkeitsbilanz: in den Darm / 24 h: 2 l Nahrung + 7 l „Säfte“ = 9 l = 100%; davon werden in 24 h resorbiert: 99,3%; Ausgeschieden mit dem Kot: 0,1 l = 0,7%. Darmaufbau sollte aus der Anatomie/Physiologie bekannt sein.

15.1. Speicheldrüsen

- *Stimulation*: Parasympathomimetika: **Arecolin, Pilocarpin**
- *Hemmung*: Parasympatholytika: **Atropin, Scopolamin** (früher als Antiemetikum), **Ipratropium** (COPD), **Pirenzepin**.

15.2. Darmfunktion

- Motilität
- Laxantien
- Antidiarrhoika

15.2.1. Anregung der intestinalen Motilität

- *Motilitäsanregung* durch Erhöhung der cholinergen Aktivität Muscarin-Agonist: **Carbachol** und Acetylcholinesterasehemmer:
 - **Distigmin**
 - **Neostigmin**
 - **Pyridostigmin**
- *Laxantien* haben indirekte Wirkung (der wichtigste Reiz für peristaltische Wellen wird durch Darmfüllung erzeugt)

Pathologisch gesteigerte Motilität

Bei *Spasmen* der Darmmuskulatur, haben wir die Möglichkeit einen

- M-Antagonisten zu verabreichen (**Butylscopolamin**) oder
- myotrope Spasmolytika (**Mebeverin**, die Wirkungen sind mäßig).

Bei *Achalasie* (Spasmen des unteren Oesophagus sphinkters durch Schädigung der nitrergen Neuronen des ENS) werden

- Nitrate (**Glyceroltrinitrat**, **Isosorbitdinitrat**, **Sildenafil**) und
- Ca-Kanalblocker (**Nifedipin**) angewendet.

Prokinetika

- **Metoclopramid** (*Paspertin^R*) Hemmenden D2-Rezeptoren werden blockiert,
- **Domperidon**, ruft keine extrapyramidale Störungen hervor.

15.2.2. Diarrhoe

Behandlung von **Diarrhoe** (= Entleerung flüssiger Stühle > 3 x tgl. bzw. > 600 g/d). Genese: sekretorisch / osmotisch / motorisch; Therapie: Grundkrankheit behandeln.

Reisediarrhoe (selbstlimitierende Diarrhoe)

- Orale Rehydratation
- **Loperamid** (=Opioid)
- **Ciprofloxacin** (1 Tbl. ausreichend, Reiseapotheke)
- **Co-trimoxacol**
- **Doxycyclin**
- **Orale Rehydratationslösung** (WHO):
 - NaCl (3,5 g)
 - Trinatrium-Citrat-Dihydrat (2,5 g)
 - Kaliumchlorid (1,5 g)
 - Glucose (20 g)
 - Wasser ad 1000 g
 - 50 – 120 ml/kg über 6 h verteilt (mindestens dem enteralen Flüssigkeitsverlust entsprechend)

Antidiarrhoika (Obstipantien)

- **Loperamid** (KI: Kinder unter 2 Jahre)
- **Carbo medicinalis** (nicht mehr verwendet)
- **Tanninalbuminat**
- **Fructus ceratoniae** = Johanniskorn;
- Bei chologener Diarrhoe: **Colestyramin** (Ionenaustauscher)
- Enkephalinase¹-Hemmstoff: **Racecadotril**

¹Bauen die körpereigenen Opiode ab

15.2.3. Obstipation

Voraussetzung für Therapie

- hartnäckige Obstipation über mehrere Tage
- Darmentleerung vor OP oder diagnostischen Interventionen
- schmerzhafte Analleiden
- Vermeiden der Bauchpresse

Obstipation: adäquate Ernährung, psychische Führung des Patienten, Laxantien als ultima ratio. Hypokaliämie als Hinweis auf einen Laxantienabusus.

Es gibt mehrere Arten:

- Füll- und Quellmittel: **Leinsamen, Agar-Agar, Kleie, Methylcellulose, Macrogol** (*Movicol 3350^R*) mit Na-Sulfat und Elektrolyten (=Polyethylenglycol, bindet Wasser)
- Gleitmittel: **Glycerin**
- Stuhlaufweichende Mittel: **Docusat-Natrium**
- Salinische und osmotische wirkende Laxantien: **Na₂SO₄** (Glaubersalz), **MgSO₄** (Bittersalz), **Sorbit, Lactose, Lactulose**; Das Sulfation hält Flüssigkeit im Darm zurück.
- Antiabsorptiv und sekretagog wirkende Laxantien
 - **Bisacodyl**: wirkt erst nach 6 - 10 Stunden, wirkt erst nach Resorption und biliärer Ausscheidung
 - **Natriumpicosulfat**: resorbiert via Blut in das Colon (2 - 4 Stunden)
 - **Ricinöl**: Ricinolsäure (12-Hydroxy-Ölsäure), es kommt zur NO Freisetzung in der Darmmukosa
- Darmirritierende Laxantien: **Folia Sennae, Rhizoma Rhei, Cortex Frangulae, Cascara Sagrada, Aloe** (Es kommt zu einer Schwarz bzw. Dunkelfärbung der Darmschleimhaut)
- Opioid Antagonist: **Alvimopan**: μ -Rezeptor-Antagonist, Minimale Resorption, Wirkung ist auf GI-Trakt beschränkt.

Risiko aller dickdarmwirksamen Laxantien: K⁺-Verluste bei chronischem Gebrauch, Colon-Atonie, Laxantien-Abhängigkeit

15.2.4. Entzündliche Darmerkrankungen

Colitis ulcerosa

nur Kolon-Befall, Proktitis 50%

Therapie:

- Aminosalicylate
- Glucocorticoide
- Immunsuppressiva (**Azathioprin**)
- Anti-TNF α -Antikörper (**Infliximab**)

Mb. Crohn

gesamter GI-Trakt befallen

Therapie:

- Glucocorticoide
- Aminosalicylate
- Immunsuppressiva
- Anit-TNF α -AK
- Antibiotika

5-Aminosalicylsäure

- **Mesalazin**
- **Olsalazin**
- **Sulfasalazin** (5-Aminosalicylsäure-Präparate = ASA)

Hemmung der COX und LOX, Senkung von Immunglobulinen und Zytokinen, Sauerstoffradikalfänger.
Nebenwirkungen: Allerg. Reaktionen, Diarrhoe, Pankreatitis, Blutbildveränderungen, Haarausfall.

Glucocortikoide

Prednisolon, **Methylprednisolon**, **Betamethason** als Tabletten, Klysma oder Rektalschaum, **Budesonid** (wird nur in geringen Mengen resorbiert).

15.3. Pharmakotherapie von Erkrankungen des oberen Gastrointestinaltrakts

Sie Seminar Seite 209 im Anhang.

16. Toxikologie

Contents

16.1. Einführung	143
16.1.1. Begriffe	144
16.1.2. Allgemeine Therapie	144
16.1.3. Giftwirkung	145
16.2. Spezielle Toxikologie	145
16.2.1. Atemgifte	145
16.2.2. Schleimhaut-reizende Gase: Reizgase	146
16.2.3. Methämoglobinbildner	147
16.2.4. Schwermetalle	147
16.2.5. Insektizide	149
16.2.6. Lösungsmittel	149
16.2.7. Krebserzeugende Substanzen	150
16.3. Giftpilze	150
16.4. Prüfung	150

Ist ein bisschen langweilig. Heterogen, viele Substanzen. Vergiftungen können jegliche Krankheits-symptome simulieren. Häufig sind Geldgier und Dummheit für Vergiftungen verantwortlich.

16.1. Einführung

Ist die Lehre von den Vergiftungen. Vorbeugung: Hygiene, Behandlung: Innere Medizin; Mechanismus: Pharmakologie.

Bezeichnung	Toxizität (μ /kg)
Botulinustoxin A	0,00003
Tetanustoxin	0,0001
Ricin (Peptid)	0,02
Corotoxin	0,2
TCDD (Dioxin); Zigarettenrauch	1
Tetrodotoxin	10
Aflatoxin (Schimmelpilz, nicht bei uns)	10
Curarin	500
Nikotin	1000
Natriumcyanid	10000

Tabelle 16.1.: Toxizität versch. Stoffe

Aufgabengebiete der Toxikologie

- Arzneimitteltoxikologie
- Gewerbetoxikologie

- Klinische Toxikologie
- Nahrungsmitteltoxikologie
- Kosmetiktoxikologie
- Toxikologie von Luftverunreinigungen
- Umwelttoxikologie
- Forensische Toxikologie

16.1.1. Begriffe

- Gifte: unbelebte Stoffe, die erfahrungsgemäß zu Gesundheitsschädigung führen können, wenn sie dem menschlichen Körper absichtlich oder unabsichtlich zugeführt werden. Häufigste Vergiftung ist Selbstmord mit Arzneimittel. *sola dosis facit venenum* z.B. Wasser, O₂, Vitamine; 5% aller akuten Krankenhausaufnahmen sind Vergiftungen. Wichtige Stoffe: Drogen. Heute: Benzodiazepine, Drogen, Tahlilium (= Rattengift, abgenommen), Pilze.

Wie erkennt man Vergiftungen? *unspezifische Symptome*: Übelkeit, Erbrechen; *spezifische Symptome*: Durchfälle (reiswasserähnlich, blutig), Augen (weite/enge Pupillen), Haut (Farbe), ZNS (Krämpfe)
 Beibringung: Speisen und Getränke, vergiftete Handschuhe, Blumen, Bäder, Briefe, Kerzen, Lippenstift; Ärzte bringen Menschen um mit: Adrenalin, Insulin, Digitoxin, Aconitin, Strophanthin (Selen)

Prophylaxe

- Originalgefäße
- Speisen, Getränke¹, Arzneimitteln nicht im Dunkeln aufnehmen
- Kinderschutz
- Arbeitsplatz (MAK, BAT, TRK)
- Umwelt (MIK = maximale Immissionskonzentration)

MAK-Definition: oberer Grenzwert in der Luft, der während der Arbeit nicht schädigt.

MIK-Definition: Dauernde Einwirkung: Mensch, Tier, Pflanze 24 h am Tag.

16.1.2. Allgemeine Therapie

- Kinetik: primär/sekundär
- Organfunktionen
- Antidota

Giftaufnahme	Therapie
oral	Magenspülung, Kohle
Inhalation	Entfernen aus Atmosphäre, hyperbarer Sauerstoff
percutan	Entfernen der Kleidung, Waschen
Auge	Spülen
s.c., i.m., i.v.	Abschnüren, Adrenalin lokal
Darm	Laxantien
Systemisch	forsierte Diurese, extrakorporale Elimination
Spezielle Möglichkeiten	Neutralisation, Verdünnung

¹Waschpulver in Bierflaschen

Atemfunktion: freilegen, beatmen; Herz-Kreislauffunktion: Beine hoch, Infusionen; Hirnfunktion, Wasser- und Elektrolythaushalt.

16.1.3. Giftwirkung

- Exposition: kurze Zeit - große Dosis = lange Zeit - kleine Dosis; akute Vergiftung, chronische Vergiftung (Radium)
- Kinetik: Aufnahme (Ort und Form der Applikation, gelöst-ungelöst, i.v.-p.o., inhalativ, große Oberfläche, resorptive - lokale Wirkung), Verteilung, Biotransformation, Elimination (Umbau, Speicherung, Ausscheidung)
- Pharmakodynamische Phase: Dosis-Wirkungskurve. LD50 (= Ist die Dosis eines Stoffes, bei der 50% eine Kollektivs versterben)

16.2. Spezielle Toxikologie

Wir machen nur einige wichtige Stoffgruppen durch.

- Atemgifte
- Methämoglobinbildner
- Schwermetalle
- Insketizide
- Lösungsmittel

Vorkommen, Vergiftungsmöglichkeiten, Toxizität, Wirkungsmechanismus, Verlauf der Vergiftung, Therapie.

16.2.1. Atemgifte

Kohlenmonoxid

MAK: 50 ppm, far-, geruch- geschmacklos, gleiche Dichte wie Luft, keine Warnwirkung;

Unfälle: Leerlauf in geschlossener Garage, Verkehrsbeamte bei starkem Verkehr (20% COHb); Tunnelarbeiter, Hochofenarbeiter, Feuerwehrleute, Schadhafte Heizungsanlagen (kann durch Wände diffundieren).

Wirkungsmechanismus: Affinität zum Hb-Fe 300-fach höher als von Sauerstoff, bei 0,067% CO in der Luft sind 50% des Hb blockiert – Ergebnis: schwere Hypoxie; Rauchen: Nichtraucher (4% COHb), Raucher (5-9%), starker Raucher (14%).

Symptome (Abhängigkeit von der Konzentration): Sehstörungen, Kurzatmigkeit, Herzklopfen, Gliederschlaflheit, Haut wird rosafarben, über 70% Tod in wenigen Minuten.

Es kann zu weiteren Schädigungen: ZNS, Linksherzversagen, Leberschädigung, Enzephalopathien, Parkinsonismus, Epilepsien, Periphere Lähmung. (chronisch)

Therapie: rasch CO-freie Luft, künstliche Atmung, reiner Sauerstoff + 5% CO₂, NaBi, Dexamethason.

KOHLendioxid

Anhydrid der Kohlensäure, 0,03% in der Luft, MAK: 5.000, Entsteht bei Feuer und Fäulnis, Feuerlöscher, Jauchegrube, Weinkeller, Silos

Wirkung: Acidose, es kommt zu Sauerstoffmangel

Symptome: Hyperventilationk, 12% sofort tödlich,...

Sofort frische Luft

Blausäure

10 ppm, KCN, NaCN; wirksam ist das Anion. Amygdalin (Mandel, Kirschkern); Der Geruch ist sehr stark, 10% können Blausäure nicht riechen.

Vorkommen: Schwelgas (Tabakrauch), Galvanisierung

Mord, Selbstmord, Hinrichtung.

Wirkung: Blockiert die Atmungskette (z.B. Cytochromoxidase, Fe-III), 3-wertiges Eisen wird blockiert, es kommt zu einer Erstickung des Gewebes (Gehirn).

Entgiftungssystem: Rhodanese in der Leber: $CN + S -> SCN$

Symptome: Warmes Gefühl, Lufthunger, Hyperpnoe, Kollaps, Apnoe, Rote Haut, Bittermandelgeruch, CAVE: Mund-Zu-Mund-Beatmung, Erbrechen kann Lebensrettend sein (wenn oral aufgenommene Salze), Tod tritt innerhalb von 10 - 20 Minuten ein.

Therapie: Kaliumpermanganat, Natriumthiosulfat, Symptomatisch die Acidose NaBi, Lungenödem: Lasix, Methämoglobinbildung (Oxidationsstoffe: Amylnitrit), Fe-3+ im Methämoglobin bildet CN, Kobaltverbindung, Vitamin B12.

Schwefelwasserstoff

Kommt in Abwässern vor (Fäulnis), im Labor (zur Trennung), Gerbereien, lähmend auf das Geruchsorgan (hohe Dosen), Riecht nach faulen Eiern (0,025 ppm); Entstehung: starke Säuren - Metallsulfide; *Wirkungsmechanismus:* Nicht bekannt, Hemmen Enzyme. Es kommt zu einem Sauerstoffmangel, Lungenödem

Verlauf: Bewusstseinsverlust 300 ppm sind tödlich, 1000 sofort. Chronischer Kontakt führt zu Korneaschäden.

16.2.2. Schleimhaut-reizende Gase: Reizgase

Chemisch sehr unterschiedlich, fällen Eiweiß aus (Mukosa); Krankheitsbilder werden von der Wasserlöslichkeit der Stoffe bestimmt: Hohe Wasserlöslichkeit wirken im oberen Bereich, Schleimhaut, Glottisödem (Latenzzeit bis 24 h) (NH₃, HCl, Acrolein), Mittlere Wasserlöslichkeit (SO₂, Cl₂...), Schlechte Wasserlöslichkeit, exudativen Entzündungen, Verdickung der Alveolarmembran, Lungenödem (O₃, NO₂, COCl₂ (Phosgen), CdO (Metalloxyd))

Sofortmaßnahmen: Schwere Bettruhe, stationäre Aufnahme

Formaldehyd

Technisches Härtungsmittel. In Deutschland werden 500.000 t pro Jahr für die Kunststoffhärtung verwendet. Im Rattenversuch zeigten sich vermehrt Tumoren. Es macht keine chronischen Vergiftungen. Es gilt als potentiell Kanzerogen (am Menschen nie nachgewiesen). Trinken ruft eine schwere Läsion des Verdauungstraktes hervor.

Schwefeldioxid

Verbrennung von Kohle und Heizöl, SO₂ kann zu SO₃ werden. Die Grenzwerte sind nur im Sommer einzuhalten (in Graz). Hat starke Subjektive Reizwirkung.

Nitrose Gase

Entsteht bei der Chemischen Produktion; Autoabgase enthalten 1000 ppm, Tabakrauch 300 ppm. MAK: 5 ppm, In Los Angeles im freien bereits 3 ppm.

Ozon

In der Stadt gefährlich, da der Grenzwert nahe am Krankmachenden Wert liegt.

16.2.3. Methämoglobinbildner

Hb bindet O₂ leicht reversibel. Drei-wertiges Eisen: Fähigkeit der Bindungsänderung verloren, Sauerstoff nicht möglich. Met-Hb: schokoladebraun; In Ery: ständige Reduktion des Enzymsystems; Üblich: 1% Met-Hb; Bei Früh- und Neugeborenen: sehr gefährdet (v.A. Nitrat im Trinkwasser) – Reduktasen im Blut nicht ausgebildet.

Symptome: Blässe der Haut, 60-80% Met-Hb kommt es zum Tod.

Es gibt 4 Gruppen.

Oxidationsmittel

- Kaliumchlorat: Feuerwerkskörper, Zahnpasten, Zündhölzer, Bleichmittel
- Natriumchlorat: „Unkrautex“, wurde zu Abtreibungen verwendet (oft mit tödlichem Ausgang)

Nitrite

Im Körper wird Nitrat zu Nitrit. Na und K Nitrit; NO₂, NO, Amylnitrit, Nitroglycerin. *Wirkung:* gekoppelte Oxidation. Nitrit: Brunnenwasser, Gemüse, Farbstoffindustrie, Pökelsalz

Aromatische Amino- und Nitroverbindungen

- Anilin: Farbindustrie, Lösungsmittel
- Nitrobenzol
- Sulfonamide

Diese Verbindungen bewirken eine „Autokatalytische Oxidation“: Es wird Arylhydroxylamid gebildet, dass letztlich Fe-III entsteht.

Redoxfarbstoffe

Methylenblau und Thionin können HbO₂ zu Met-Hb oxidieren und Met-Hb reduzieren; Gleichgewicht bei 8% Met-Hb Gefahr beseitigt zu Therapie geeignet: Thionin..

16.2.4. Schwermetalle

Früher: Schwermetalle in der Therapie sehr häufig Metallvergiftungen; heute in Umwelttoxikologie Aufnahme kleiner Dosen über lange Zeit. Wir sollten Schwermetalle auch in der Therapie vermeiden.

Wirkungen: Reagieren mit -SH Gruppen – Proteindenaturierung. Im Organismus wird diese Phänomen als Organotropie bezeichnet. Jedes Metall hat charakteristische Krankheitsbilder.

In Spuren sind Metalle lebenswichtig (Co (Cobalamin-Enzyme), Se, Cu (Cytochrom-Oxidase), Mn (Peptidasen), Fe (im Hämoglobin), Zn (Carboanhydrase)) - Ein Mangel ist bei unserer Ernährung nicht da; nicht lebenswichtig, primär toxisch: Blei, Cadmium, Quecksilber, Arsen.

Therapie: Chelatbildner (Umklammern ein Metall, Komplex kann ausgeschieden werden)

- Dimercaprol, BAL (As, Hg, Au, Sb (Antimon), Bi)
- DMPS = Dimaval (Hg)
- EDTA (Pb, U, Mn, Cu, Cd)
- D-Penicillamin (Pb, Cu, Co, Zn, Hg, Au)

- Desferrioxamin (Fe-III, Al)
- Ditiocarb (Ni)

Sind selber toxisch

Blei, Pb

MAK: 0,1 mg/m³. Verwendung: Medizinale Vergiftungen zurückgegangen, Bleiessig, Bleisalben, Puder, Bleipflaster, bleierne Brustwarzenhütchen, gegen bösartige Geschwülste, Bleiwasser für Augenschläge.

Natürliche Emission $18 \cdot 10^3$, vom Menschen stammen ca. 20 mal soviel.

Blei wurde für Bleileitungsrohre in Wohnhäusern, Bei weichem und kohlen säurehaltigen H₂O, Huminsäuren des Bodens, Neue Bleirohre: Schutzschicht muss sich bilden, Glasuren bei Keramik aus südlichen Ländern; Farben (Mennige) ist verboten; (verbotene) kosmetische Präparate.

Kinetik: Einbau in den Knochen (Halbwertszeit = 30 Jahre), dann erst steigt die Blutkonzentration; kann im Harn gemessen werden. Die Akute Vergiftung geht einher mit Choliken, Bleienzephalopathie. Bei chronischer Belastung, kann es zu ähnlichen Symptomen kommen.

Wirkungen Blut, ZNS, Haut,...; Es kommt zu basophil granulierten Erythrozyten.

Verlauf und Therapie: Schleichender Beginn, Therapie: EDTA.

Bleitetraäthyl

MAK: 0,01 ppm; Organische Bleiverbindungen sind hoch lipidlöslich (ZNS-Symptome): Psychomotorische Erregungszustände...

Quecksilber, Hg

natür. Emission: 30.000 t/a, Anthropogene Emission: 15.000 t/a; Wir nehmen mit der Nahrung 5-20 µg/l. Fische 1 mg/kg.

Früher gegen Lues, Diuretika, Merfen (für Schleimhäute). Ökologie: Hg kommt aus der Industrie, wird in der Natur zu H₃C-Hg umgebaut und lagert sich im Plankton ab.

Wirkungen: ZNS, Polyurie,..., *Therapie:* BAL, Dimalval, D-Penicillamin

Chronische Vergiftung: Zitterschrift (Tremor), Sprachstörungen, Depressionen, Konzentrationsschwäche.

Organische Quecksilbervergiftung sind noch giftiger, in 30% tödlich

Arsen, As

keine MAK, krebserzeugender Arbeitsstoff; Seit 1000 Jahren als Rattengift verwendet, wurde für Hauterkrankungen verwendet.

Verlauf: Erbrechen, Übelkeit, Durchfälle, Eiweiß und Elektrolytverlust, reiswasserähnliche Durchfälle, 1-3 Tage: Tod; Chronisch: ZNS, Leber, Haut, Haarausfall, Therapie: BAL.

MnO₂

Zwangswainen, Zitterschrift, Zwangslachen, Gehstörungen

Cadmium

Cancerogener Arbeitsstoff, keine MAK, Leuchtfarben (auch im LEGO), Batterien, Reifenabrieb, Legierungen; Akut: lokale Reizwirkungen

Chrom

kanzerogen (6-wertig), gab es lange Zeit in der Medizin.

16.2.5. Insektizide

Es gibt 2 Gruppen

DDT

potentiell Kanzerogen. DDT stört den Kalziumstoffwechsel (Bei Seevögel brechen die Eierschalen); Durch DDT sinken die Malariaerkrankungen enorm.

PCB, Polychlorierte Naphtaline und Biphenyle

Wirken auch auf Seevögel

Organische Phosphorsäureester

Sind irreversible Hemmer der Cholinesterase; sind biologisch abbaubar, aber akut toxisch. Parathion (E605). Einsatz als Kontaktinsektizide.

16.2.6. Lösungsmittel

- Alkohole
- Organische Lösungsmittel
- Hogenierte Wasserstoffe
- Säuren und Basen
- Tenside (in Waschmitteln)

Alkohole

Haben narkotische Wirkung (abhängig von der Kohlenstoffanzahl).

Methanol: Lösungsmittel für Beizen, Lacke, Polituren, Haushaltsdesinfektion; Vergiftungen durch Verwechslungen. 30 - 100 ml sind tödlich. Es kommt zur tödlichen Azidose; Sehstörungen: Nervus optikus.

Organische Lösungsmittel

Entfettung, Reinigung, Lackindustrie, Klebstoffindustrie

Benzol: Reinigungsmittel, Lösungsmittel für Gummi, Harze, Kleber; Waffenfabriken, Zusatz bei Pb-freiem Benzin; Benzol ist kanzerogen. 1000 ppm: Rauscherscheinungen, euphorischer Komponente, Kopfschmerz, Schwindel, Übelkeit, Erbrechen. In höheren Dosen: Krämpfe, Bewusstlosigkeit, Herzrhythmusstörungen, Tod durch zentrale Atemlähmung, Kreislaufversagen, wird Vergiftungen überstanden – rasche Erholung.

Benzin: Technische Gemische flüssiger Alkane, (Nervendegeneration); Akute Vergiftung: Zeichen der Narkose.

Halogenierte Wasserstoffe

Toxizität: CCl_4 (Tetrachlorkohlenstoff, schwere Leberzerstörung); bildet Freie Radikale, Es entsteht ein Trichlorkohlenstoffradikal, es kommt dadurch zur Lebernekrose (wenige Stunden). ??????: Kunstseideherzeugung, Film-, Schuh- und Hutindustrie

Wirkung: Schleimhautreizung, Kopfschmerz, Übelkeit, Herzklopfen, Erbrechen, Koliken, Leberschwellung, Ikterus, Nierenschädigung. *Trichloräthylen*: Schwere Leberschäden, Nierenschäden, ZNS Schäden.

Halogenierte Cholenwasserstoffe

Chloropren: Aborte, Frühgeburten, fetale Missbildungen. Acidose. *Vinylchlorid*: Kunststoffherzeugung (PVC), Sklerodermien, Leberzirrhose, Hämangiosarkom.

Säuren und Basen

eh klar!

Seifen und Tenside

Oberflächenaktiv, machen im Organismus Hämolyse. Nierenschädigung, Verstopfung der Glomeruli

16.2.7. Krebserzeugende Substanzen

1779 erkannte man, dass Raucher: Aromatische KW im Ruß: Scrotum Hodensack... Chemische Gruppen

- *Aromatisch KW*: Autoabgase, Tabakteer; sind lokal wirksam.
- *Aromatische Amine*: Systemisch Wirksam, Diphenylamin, Dimethylaminoazobenzol (Färben von Butter und Fanta).
- *N-Nitrose-Verbindungen*: Ausgeprägte Organotropie, systemisch Wirksam, Pyramidon
- *Alkylierende Verbindungen*: Epoxide, β -Laktam; Stickstoff-Lost (Atemgift)
- *Naturstoffe*: Aflatoxine (*Aspergillus flavus*), Pyrrolizidin (Alkaloide verschiedener Pflanzen), Safranin (Farbstoff)

16.3. Giftpilze

Ist nicht Prüfungstoff.

16.4. Prüfung

Wichtig sind die Definitionen, Atemgifte zuordnen können; Wirkungsmechanismus (Hb-Bindung); Therapie: Beatmen, CO₂-Wirkmechanismus, Zyanide-Wirkungsmechanismus (Zytochrome!), Th: Met-Hb; Schwefelwasserstoff (systemisch) – Reizgase (Namen der Gifte!).

Met-Hb Bildner: Oxidationsmittel, Nitrit, Aromatischeaminoverb., Redoxfarbstoffe. Schwermetalle (primär toxisch...). Therapie: Chelatbildner (nur allgemein).

Insektizide (Chlorierte Kohlenwasserstoffe (wenig giftig, aber ökologisches Problem) und Phosphorsäureester). Methanol, Benzol, Benzin (Lungenschädigung), Halogenierte Kohlenwasserstoffe: Leberschädigung, Nierenschädigung.

Teil IV.

Anhang

A. SE Pharmatherapie der Herzinsuffizienz

Contents

A.1. Chronische Herzinsuffizienz	153
A.1.1. Klinische Symptome	153
A.1.2. Therapie	153
A.1.3. Stadieneinteilung	156
A.2. Akute Herzinsuffizienz	157

A.1. Chronische Herzinsuffizienz

Das Herz kann die geforderte Leistung nicht mehr erbringen. Die leichte Form der HI weist keine subjektiven Beschwerden auf und kann nur mit einer Untersuchung festgestellt werden (vgl. NYHA-Schema). Auslöser einer HI ist eine *chronische Belastung* (Hypertonie, Klappenfehler,...).

- Bei der HI nimmt das *HZV*, der *Blutdruck* und die *O₂-Versorgung* **ab**.
- Dadurch kommt es durch das Ansprechen der *Barorezeptoren* und *Chemorezeptoren* zur *Sympathikusaktivierung* – die Herzfrequenz steigt und der Herzmuskel beginnt zu hypertrophieren.
- Es kommt zur *Herzdilatation* – das HZV steigt wieder etwas an
- Der O₂ Bedarf des Herzmuskels steigt ebenfalls an
- Dieser Kompensationsmechanismus ist nicht gut, weil das Herz jetzt noch mehr Arbeit hat, obwohl es mit der wenigen schon nicht zurecht kam.
- Durch *Vasokonstriktion* kommt es zu Blutdruckanstieg (noch mehr Arbeit für das Herz)
- Da der Blutdruck zu niedrig ist kommt es zur ADH Freisetzung (Volumenzunahme und dadurch noch mehr Arbeit, mehr O₂ Bedarf)
- Aktivierung des RAAS-Systems: Vasokonstriktion zur Blutdrucksteigerung, Wasserretention – beides erhöht den O₂ Bedarf
- Alle Maßnahmen des Körpers helfen zur momentan etwas, belasten aber das Herz auf Dauer aber noch mehr!

A.1.1. Klinische Symptome

- erhöhter Ruhepuls (latente tachykarde HI)
- Stauungserscheinungen in der Lunge (links Herzversagen), in den (Bein)venen Ödeme (rechts Herzversagen)

A.1.2. Therapie

- Diuretika (Verminderung der Volumsbelastung) – siehe auch Kapitel 9
- Hemmung des Sympathikus (Verminderung der Vasokonstriktion)

= *Entlastungstherapie*, ändert nichts an der Situation des Herzmuskels

- Steigerung der Kontraktionskraft (setzt direkt am Herzen an)

ACE Hemmer

Das *Angiotensin-Converting-Enzyme* wandelt Angiotensin I als Kinase II in Angiotensin II um. Angiotensin II bewirkt Vasokonstriktion, Aldosteronfreisetzung (Wasserretention), Sympathikusaktivierung (dieser setzt wieder Renin frei). ACE-Hemmer:

- vermindern Angiotensin II
- Vasokonstriktion, Sympathikusaktivierung, Aldosteronfreisetzung verhindern.
- Bradikinin wird durch ACE abgebaut und bewirkt Vasodilatation, Bronchokonstriktion
- wird ACE gehemmt werden die Wirkungen des Bradikinins unterstützt (gut!); kann aber als verstärkt Bronchokonstriktion als NW auftreten (lästiger Reizhusten, ABSETZEN)
- **Captopril, Enalapril, Lisinopril, Peridonpril, Quinalapril, Ramipril** (siehe Kapitel 3.3.1 Hypertonie)
- Standardtherapie, verbessern Symptomatik und Überlebensrate unabhängig von der ätiologie der HI
- Indikation: Jede Form der HI (auch schon leichte)

AT₁-Antagonisten

Der AT₁ Rezeptor ist der Rezeptor, an dem Angiotensin II greift. Wird dieser blockiert, erhält man den gleichen Effekt wie mit ACE-Hemmern. Die abbauhemmende Wirkung der ACE-Hemmer für Bradikinin fällt weg (daher kein Reizhusten)

Sie sind teurer und werden nur gegeben, wenn ACE-Hemmer nicht vertragen werden.

Präparate: **Candesartan, Irbesartan, Losartan, Valsartan**. Sie gleich gut wie ACE-Hemmer, haben aber weniger NW.

Herzglykoside

Herzglykoside sind gefährliche Arzneimittel, da sie eine geringe therapeutische Breite haben. Sie werden daher nur bei schweren Formen der HI eingesetzt.

- **Digoxin** und **Digitoxin** sind die wichtigsten Vertreter
- Steroidgrundgerüst, Laktanring (pos. inotrope pharmakologische Wirkung), Zuckermoleküle (relevant für die Kinetik)
- **Digitoxin** ist das lipophilste, gut resorbierbar – kann auch oral verabreicht werden, es braucht aber länger bis das Wirkungsmaximum eintritt, hat sehr lange Wirkungsdauer.

Lipophile werden über die Leber ausgeschieden.

- **Digoxin** ist hydrophil, hat etwas kürzere Wirkungsdauer.

Hydrophile werden über die Niere ausgeschieden. **CAVE:** Patienten mit Niereninsuffizienz keine hydrophilen Präparate verabreichen

Wirkmechanismen. Angriffspunkt ist die Na^+/K^+ -ATPase. Ziel ist es, den Herzmuskel durch vermehrtes interzelluläres Kalzium zu stärken. Beim Na/K Transport wird allerdings Ca^{2+} aus der Zelle transportiert (mit Kalium).

- Durch Digitalis steht intrazellulär mehr Ca^{2+} zur Verfügung (\rightarrow pos. inotrop)
- Herzglykoside wirken nicht am Skelettmuskel, aber an anderen Organen (gefährlich)
- Am Herzen: positiv inotrop, schneller Auswurf, Reizleitung AV-Dauer sinkt (negativ dromotrop); K^+ Spiegel sinkt; es kann zu Arrhythmien kommen: Extrasystolen, durch volles sarkoplasmatische Retikulum „schwappt“ auch spontan Ca^{2+} aus.
- Es kommt zur reflektorischen Drosselung des Sympathikus
- Parasympathikusqualitäten kommen zur Wirkung:
 - Depolarisation – zentrale Vaguskerne, Barorezeptoren
 - Sensibilisierung von M-Cholinrezeptoren
 - Bradykardie (bei Überdosierung – Stillstand)
 - AV-Zeit \uparrow (neg. dromotrop)
 - Vasokonstriktion \downarrow
 - Vor- und Nachlast \downarrow
- Verbesserung für Arrhythmien, die aus dem Vorhof kommen (tachykarde Arrhythmien)
- Herzglykoside werden heute wieder häufiger verwendet, die Lebenserwartung steigt dadurch.
- **CAVE:** Durch geringe therapeutische Breite relativ gefährliche Arzneimittel; teilweise schon ernste Nebenwirkungen, bis die volle Wirkung erreicht ist.

Nebenwirkungen. Bei Patienten, die Nebenwirkungen auftreten, sind diese folgendermaßen verteilt:

- Herzrhythmusstörungen 90%
 - AV-Blocks (Bradykardie)
 - Kammerektopien (Extrasystole, Kammertachykardien)
 - Hypercalciämie, Hyperkaliämie
 - Myokardhypoxie (ATP \downarrow), Myokarditis
 - **CAVE:** Bei Patienten mit bestehendem AV-Block kontraindiziert!
- GI-Nebenwirkungen 50 – 60%
 - Anorexie (Appetitlosigkeit)
 - Nausea (Übelkeit)
 - Emesis (Erbrechen)
 - Diarrhoe (selten)
 - **CAVE:** Kaliumspiegel beachten
- Neurotoxische Nebenwirkungen 10 – 15%
 - Kopfschmerzen, Müdigkeit, Schlaflosigkeit, Aphasie, Halluzinationen (ältere Patienten)
 - Sehstörungen (typisch): Skotome (Gesichtsfeldausfall), Xanthopie (Gelb + Grün erscheinen besonders intensiv, Wirkung hält lange an)

Medikation einer *Herzglykosid-Vergiftung*

- Absetzen

- Kalium (0,3% KCl in 5% Glucose i.v.); Kaliumspiegel beachten (man darf nicht in einer Hyperkaliämie kommen), EKG
- AK-Fragmente gegen Digoxin oder Digitoxin, Wirkung mit Latenz (längere Bindung der Herzglykoside an die Na⁺/K⁺ATPase)
- Symptomatisch: Atropin, temporärer Schrittmacher, Lidocain, Phenytoin

Betablocker

β_1 ohne ISA (vermindern den O₂-Bedarf des Herzmuskels); Nicht selektive (α und β Blocker z.B. **Carvedilol**).

- Entlasten das Herz
- β_1 -Blocker blockieren die pos. inotrope Wirkung, allerdings nicht in gefährlichem Ausmaß
- β_1 ohne ISA sind selektiv (**Metoprolol, Atenoprolol, Bisoprolol**)
- α_1 Rezeptoren bewirken eine Vasokonstriktion
- In Kombination mit ACE-Hemmern; auch bei schweren Fällen.

Diuretika

- **Hydrochlorothiazid** (+ Triamteren). Thiazide wirken eher schwach – Langzeittherapie
- **Furosemid, Torasemid, Piretanid** (Schleifendiuretika sind stark und schnell)
- Kaliumsparende Diuretika: Aldosteronantagonisten (**Spiroolacton**), braucht 1 – 2 Tage für Wirkung.
- Akut bewirken sie eine Abnahme des Blutvolumens, dadurch sinkt der ventrikuläre Füllungsdruck und die Stauungszeichen gehen zurück.
- In der Langzeittherapie wird die Nachlast gesenkt
- Nicht als Monotherapie; in Kombination mit ACE-Hemmern oder β -Blocker

A.1.3. Stadieneinteilung

New York Heart Association

NYHA I keine Symptome, auch bei Belastung nicht; Ruhetachykardie, asymptomatische Frühform; schon Behandlungswürdig

NYHA II bei schwerer Belastung Symptome: Dyspnoe

NYHA III Symptome bei leichter Belastung

NYHA IV Dauerhafte Symptomatik, sogar im liegen

Wann wird jetzt welches Medikament verabreicht?

ACE-Hemmer bei allen Stufen

AT₁-Blocker alternativ, wenn ACE-Hemmer nicht vertragen werden (auch Kombination möglich)

Diuretika bei leichten Formen nicht, außer wenn die Grunderkrankung eine Hochdruckerkrankung ist. Kaliumsparende wenn der K⁺-Spiegel zu niedrig ist.

β -Blocker Nicht als Monotherapie, ab Stadium II. Stadium I nur bei Hypertonie oder Herzinfarkt

Herzglykoside Bei leichten Formen nur, wenn tachysystolisches Vorhofflimmern

A.2. Akute Herzinsuffizienz

Herzversagen. Ziel ist die Senkung der Vor- und Nachlast, Vorbeugung bzw. Bekämpfung eines Lungenödems und die Steigerung der Kontraktionskraft (pos. inotrop)

- Oberkörper Hochlagern
- Sauerstoffgabe 6 – 8 l/min
- **Morphin** 5 – 10 mg i.v. Senkung des pulmonalen und systemischen Blutdrucks, Dämpfung des Atemnotgefühls
- **Furosemid** 20 – 40 mg i.v. (Ausschwemmung)
- **Nitroglycerin** sublingual (bzw. Nitroprussid i.v.) Gefäßerweiterung (NO-Molekül), Senkung der Vor- und Nachlast.
- Defibrillation bei Kammertachykardie

Bei bereits eingetretener Schocksymptomatik und niedriger Auswurfsaktion muss der systolische Blutdruck wieder auf 90 – 100 mmHg angehoben werden:

- **Dobutamin:** $\beta_1 > \beta_2$, α_1 -Antagonist; keine Vasodilatation, weniger Tachykardie
- **Dopamin:** $D_{1/5} > \beta_1 > \alpha_1, \beta_2$ -Agonist; zusätzlich renale und mesenterale Vasodilatation
- **Adrenalin:** $\alpha_1, \beta_1, \beta_2$ (Achtung: Tachykardie). „Stimuliert“ die Wirkung des Sympathikus in gewisser Weise – beim Notfall angebracht

Dobutamin: Guter β_1 -Agonist, steigert den Blutdruck! Ganz anderer Rezeptor als Dopamin! In der Peripherie heben sich β_2 und α -Wirkung gegenseitig auf – Die Wirkung beschränkt sich auf das Herz. Herzversagen kann sekundär zum Nierenversagen führen (Sympathikus – Vasokonstriktion in Peripherie senken auch Nierendruckblutung). Das wird durch **Dopamin** verhindert.

Reicht die klassische Medikation nicht aus:

Phosphodiesterase-III-Inhibitoren

- Vermindern den Abbau von cAMP
- **Amrinon, Mibrinon, Enoximon.**
- Nur stationär und vorsichtig im Akutfall einsetzen. Parenteral
- wirken pos. inotrop
- Problem: Sie führen häufig zu Arrhythmien; bei der chronischen HI nicht geeignet.

Calcium-Sensitizer

- Neu!, bereits verwendet
- **Levosimendan** (*Simdax^R*)
- Erhöhung der Affinität von Troponin C für Ca^{2+}
- Stabilisierung der Ca^{2+} induzierten Konformation von kardialem Troponin C
- positiv inotrop
- Erschlaffung könnte verzögert sein, daher auch nur im Akutfall.
- Aktiviert ATP-aktive K^+ -Kanäle in Gefäßwänden – entlastet den Herzmuskel
- Nebenwirkungen: Im Gegensatz zu Dobutamin keine Durchblutungsstörungen und weniger nachwirkende Blutungen, Kopfschmerzen etc. waren aber etwas erhöht (ev. wegen Vasodilatation, die auch in Hirngefäßen auftritt)

B. SE Pharmatherapie allergischer Erkrankungen

C. SE Atopie und Allergien

Immunantwort gegen exogene Substanzen: Keine Immunantwort - Ignoranz, (richtige) Antwort - Toleranz, (falsche) Antwort - Allergie.

Sensibilisierung: Immunreaktion gegen eine Fremdschubstanz (nachweisbar mit Hauttest, Serologie, zellulären Tests)

D. SE Atopisches Ekzem

häufige (Kindheit: bis 20%, Erw: 1-3%, chronische, meist chron. rezidivierende entzündliche ekzematöse Hauterkrankung mit starkem Juckreiz und Xerosis cutis bei genetischer Disposition und multifaktorieller Triggerung.

Bei Neugeborenen sind die „konvexen Bereiche“ betroffen, beim Erwachsenen umgekehrt.

Erlanger Atopie-Score: Eigen- und Familienanamnese bzgl. atopischer Erkrankungen (Nase, Lunge, Haut), Stigmata, ges. IgE

Komplikationen: Bakterielle Superinfektion: impetiginisiertes Ekzem; Ekzemtrigger durch Superantigene; Mangelernährung durch Diätfehler; Eczema molluscatum, Eczema herpeticatum; Unerwünschte Arzneimittelnebenwirkungen.

Therapiemodell: Hautpflege (einschmieren!!!), Dermatologische Basistherapien, Glukokortikosteroide. **Therapieprinzipien**: Hautpflege, Immunsuppressiva, Antibiotika; Pflegesalben - durch konsequente Rückfettung Rezidivrate minimierbar; bei Exazerbation: lokale Steroide intermittierend z.B. nur jeden 2. Tag, dann auf jeden 3. Tag reduzieren (niedrige dosierte Dauertherapie ist obsolet).

Kortikosteroidtherapie: Atrophie der Epidermis/Dermis, Pupura, Teleangiektasien, Striae distensae, Hypertichose.

Prophylaxe: 6 Monate stillen, Baumwollkleidung, keine Felltiere, Milbenbelastung reduzieren, keine Zitrusfrüchte, meiden von Irritantien (z.B. heiße Vollbäder).

Bsp: Apfel-Birke-Nuss Syndrom: enthalten gleiche Stoffe.

H1-Blocker-UAW: Sedierung, Kardiotoxizität, Gewichtszunahme, Augendruckerhöhung **Kausale Therapie**: Allergen meiden, Toleranz erreichen (spezifische Immuntherapie)0

E. SE Klinische Pharmakologie

Contents

E.1. Begriffe	165
E.2. Arzneitherapie	165
E.2.1. Fragen zur Arzneitherapie	166
E.2.2. Arten der Arzneitherapie	166
E.2.3. Lebensqualität	166
E.2.4. Risiko	166
E.3. Aufgabenbereich der klinischen Pharmakologie	167
E.4. Phasen der Arzneimittelentwicklung	167
E.4.1. Leitsätze	167
E.4.2. Klinische Studien - Ein und Ausschlusskriterien	168
E.4.3. Methoden klinischer Prüfungen	168
E.4.4. Gruppenarbeit	170
E.4.5. Statistik	170
E.5. Kriterien zur Beurteilung einer klinischen Studie	171
E.5.1. Beispiel: ASCOT Studie	171
E.6. Klassifikation von Nebenwirkungen	171
E.6.1. Häufigkeit von Nebenwirkungen	172
E.6.2. Zusammenhang zwischen Nebeneffekten und Arzneigabe (WHO)	172
E.6.3. Schweregrad der Nebenwirkungen	172
E.6.4. Qualitätsbewertung medizinischer Information Evidence-Based medicine (EBM)	172
E.6.5. Metaanalyse	172

Ein Chirurg, der die falsche Seite des Skalpells verwendet, schneidet glücklicherweise nicht den Patienten sondern sich selbst in die Finger, würde das gleiche auf Arzneimittel zutreffen, wo wären sie schon vor langer Zeit sehr intensiv untersucht worden.

E.1. Begriffe

Pharmakon: Ist eine Substanz oder Produkt, das verwendet oder zur Verwendung vorgesehen ist, physiologische Systeme zu modifizieren, mit dem Ziel die Pathologischen Zustände des Patienten zu verbessern.

Klinische Pharmakologie: In der klinischen Pharmakologie werden Substanzen am Menschen unter dem Gesichtspunkt des unmittelbaren Wert für die Therapie untersucht. Die Untersuchung neuer, prospektiver Heilmittel am Menschen unterliegt strengen, Regeln, die ethischen und statistischen Gesichtspunkten Rechnung tragen müssen.

E.2. Arzneitherapie

Muss wirken und bei richtiger Anwendung sicher sein.

E.2.1. Fragen zur Arzneitherapie

- Soll ich mit einem Medikament eingreifen¹ und wenn ja -
- Welche Veränderungen im Zustand des Patienten/der Patientin hoffe ich zu erreichen?
- Ist das ausgewählte Medikament das am Besten geeignete, um den Zustand des Patienten zu verbessern?
- Wie weiß ich, wann dies erreicht ist?
- Kann ich das Medikament so applizieren, dass es in der richtigen Konzentration am Wirkort vorliegt?
- Welche anderen Effekte könnte das Medikament haben und sind sie gefährlich?
- Wann höre ich mit der Arzneitherapie auf?
- Was ergibt die Abwägung „*benefit versus risk*“ oder „*efficacy in relation to safety*“?
- Was ergibt die „*Cost-Benefit*“-Abwägung?

E.2.2. Arten der Arzneitherapie

- **Kurativ:** Heilung der Krankheit (Antibiotika, aber auch unterstützende kurative wie Narkosemittel)
- **Suppressiv:** chron. rheum. oder entzündl. Erkrankungen (Analgetika, NSAR, Antihypertensiva)
- **Präventiv:** St.p. Myokardinfarkt sekundärprophylaxe (Malariaprophylaxe)

Wenn wir den Effekt der Medikamente auf das Wohlbefinden der Patienten beurteilen können wir dazu **Life expectancy** und **Quality of life** beurteilen.

E.2.3. Lebensqualität

Die *Lebensqualität* kann in 4 Gruppen beurteilt werden (1983): Physikalische Mobilität, Frei von Schmerz und Verzweiflung, Fähigkeit zur Selbstversorgung und die Möglichkeit zu normalen sozialen Interaktionen. Diese Feststellung erfolgt über Fragebögen: Schlaf, Physikalische Mobilität, Energie, Schmerz, Emotionale Reaktionen, Soziale Isolierung. Oder z.B. Bezahlte Anstellung, Auf den Haushalt zu achten, Soziale Leben, Familienleben, Sexualität, Hobbies, Urlaub.

E.2.4. Risiko

Das *Risiko* wird in 2 Dimensionen eingeteilt: Die Wahrscheinlichkeit oder Möglichkeit eines adverse event und der Schweregrad dieser adversen Ereignisse. Es gibt drei (3) Risikograde:

- Inakzeptable
- Akzeptabel
- Vernachlässigbar

Die Öffentlichkeit will „benefit“ ohne „risk“ und ohne die ungesunde Lebensweise ändern zu müssen - eine eher irrationale Position.

¹Bsp. Fieber senken bei Erkältung

E.3. Aufgabenbereich der klinischen Pharmakologie

Pharmakologie • Pharmakodynamik: Wirkungsweise der Arzneimittel

- Pharmakokinetik: Schicksal der Arzneimittel im Körper
- Toxikologie

Therapeutische Evaluation • Welchen Nutzen hat ein Arzneimittel?

- Wie wird es am besten appliziert?
- Formale therapeutische Prüfungen
- Anwendungsbeobachtungen

E.4. Phasen der Arzneimittelentwicklung

Es gibt 3 Phasen vor der Zulassung und 1 Phase nach der Zulassung.

- Alles beginnt mit der *Präklinischen Forschung*: Pharmakodynamik: welche Effekte werden durch die Testsubstanz verursacht?. Es gibt Toxikologische Untersuchungen am Tierversuch (mind. 1 Nagetier und 1 Nichtnagetier): Einzeldosis (akute Toxizität) und Wiederholte Dosis (subakute/chronische Toxizität). Die Dauer der Toxizitätsstudien hängt auch von der Anwendungsdauer am Menschen ab. Zusätzlich werden spezielle Toxikologische Untersuchungen durchgeführt: Carcinogenität, Schwangerschaft
- Die Klinische Prüfung eines Arzneimittels dient dem Nachweis von **Wirksamkeit** und **Ubedenklichkeit** am Menschen. Die Testung am Menschen läuft in verschiedenen Phasen ab. *Moralement necessaire et necessairement immoral*
 - **Phase I**: Pharmakokinetik und Verträglichkeit. Meist gesunde (20 - 50) Probanden. Diese Phase I ist potentiell sehr gefährlich.
 - **Phase II**: Erprobung bei ausgewählten Patienten (50 - 300): Pharmakodynamik, Dose-ranging studies, Sorgfältig kontrollierte Studien über Wirksamkeit und Sicherheit.
 - **Phase III**: Heterogenes Patientenkollektiv (250 - 1000): Nachweis von Wirkung und Verträglichkeit bei größeren Patientenkollektiven, auch bei Patienten mit definierten Begleiterkrankungen und Begleitmedikationen. Randomisierte kontrollierte Studien. Laufen über max. 3 Monaten.
 - **Phase IV**: Post marketing surveillance. Langzeitstudien von mehr als 1 Jahr Dauer: Patientenzahl 2000 - 10.000.

E.4.1. Leitsätze

- *Kontrollierte klinische Prüfungen* von Arzneimitteln sind Voraussetzungen für die Zulassung eines Arzneimittels
- Das Patientenkollektiv ist nach Ein- und Ausschlusskriterien zu definieren; *Zielvariable und statistische Verfahren sind vorab festzulegen*
- Vor Beginn der Prüfung ist das *Votum der zuständigen Ethikkommission* einzuholen
- Die Durchführung der klinischen Prüfung ist im *Arzneimittelgesetz (AMG)* und in den *Good Clinical Practice (GCP)-Richtlinien* geregelt.

Biomedizinische Forschung am Menschen ist nur zulässig, wenn die Bedeutung des Versuchsziels in einem angemessenen Risiko zum Versuchsziel steht. Jeder Proband einer klinischen Studie muss umfassend und allgemeinverständlich über Wesen, Bedeutung und Risiken aufgeklärt werden und schriftlich Einverständnis geben: *Informed Consent*: Aufklärung über Zielsetzung und Ablauf der Studien, mögliche

Belastungen und Risiken, zur erwartende Wirkungen, therapeutische Alternativen und die Möglichkeit, jederzeit ohne Angabe von Gründen die klinische Prüfung abbrechen zu können.

E.4.2. Klinische Studien - Ein und Ausschlusskriterien

Charakterisierung der Patienten:

- Alter
- Geschlecht
- Gewicht
- Etnische Herkunft
- Genetische Faktoren
- Andere Faktoren, abhängig von der Art der Studie

Charakterisierung der Patienten

- Genaue Definition der Erkrankung
- Klinischer Status
- Begleitmedikation

Ergebnisse der Screening-Untersuchung, Organisatorische Kriterien.

Risikogruppen bei klinischen Prüfungen:

- Schwangere
- Kinder
- Alte Menschen
- Geistig behinderte Menschen (z.B. Arzneimittelprüfungen bei Morbus Alzheimer-Patienten)
- Studenten und Firmenangehörige (Abhängigkeitsverhältnis)

E.4.3. Methoden klinischer Prüfungen

- *Randomisierte, placebo-kontrollierte, doppelblinde Studie mit Parallelgruppen.* Ein Kollektiv unbehandelter Patienten, die Ausgewählt wurden, werden randomisiert, weil sie mit dem Verum und dem Placebo behandelt werden. Weder der Patient noch der direkt behandelnde Arzt (Verabreicht und misst den therapeutischen Effekt) wissen was der Patient bekommt.
- Man kann dann auch noch ein *Crossover* durchführen. Die Placebo-Gruppe bekommt das Verum und die Verum-Gruppe das Placebo.
- *Kohortenstudie* (in großen Rahmen werden Wirksamkeit und Nebenwirkungen aufgezeichnet): Ein heterogenes Kollektiv aus Patienten die schon lange mit dem Mittel behandelt werde und Patienten die nicht mit dem Mittel behandelt werden. Man untersucht diese Patienten und vergleicht diese beiden Gruppen miteinander und kann dann über die Wirksamkeit und Nebenwirkungen Aufschluss erhalten. Es kann z.B. ein Gruppe von Rauchern, Nichtrauchern (British Doctors study).
- Bei der sog. *Fallkontrollstudie* hat man eine Gruppe von Patienten, wo eine fragl. Erscheinung auftritt (z.B. Nebenwirkung) und vergleicht sie mit einer Gruppe von Patienten, die diese Erscheinung nicht haben. Verglichen wird nach dem Muster der Einnahme von best. Medikamenten usw.

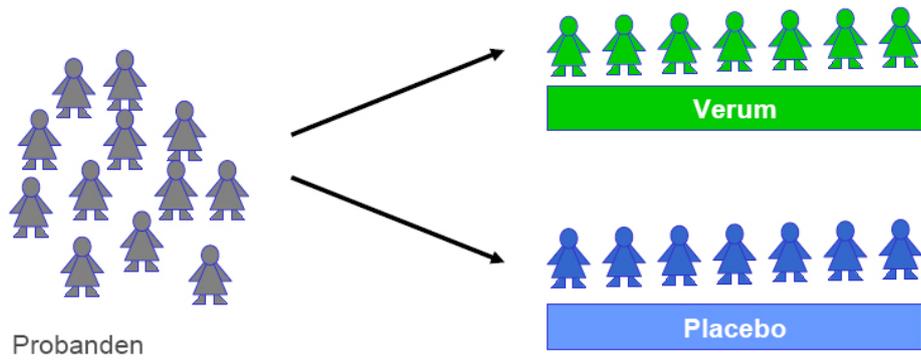


Abbildung E.1.: Randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie mit Parallelgruppen

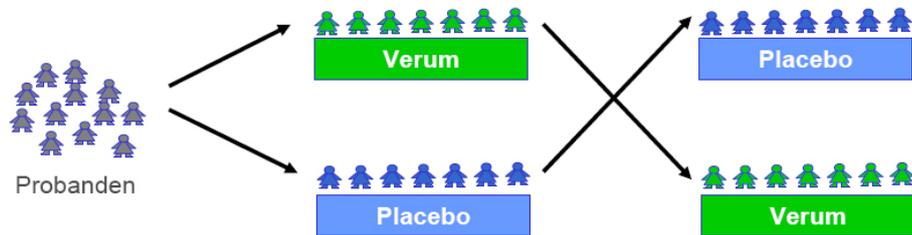


Abbildung E.2.: Kontrollierte klinische Studie (randomisierte, doppel-blinde Studien, evtl. mit Crossover)

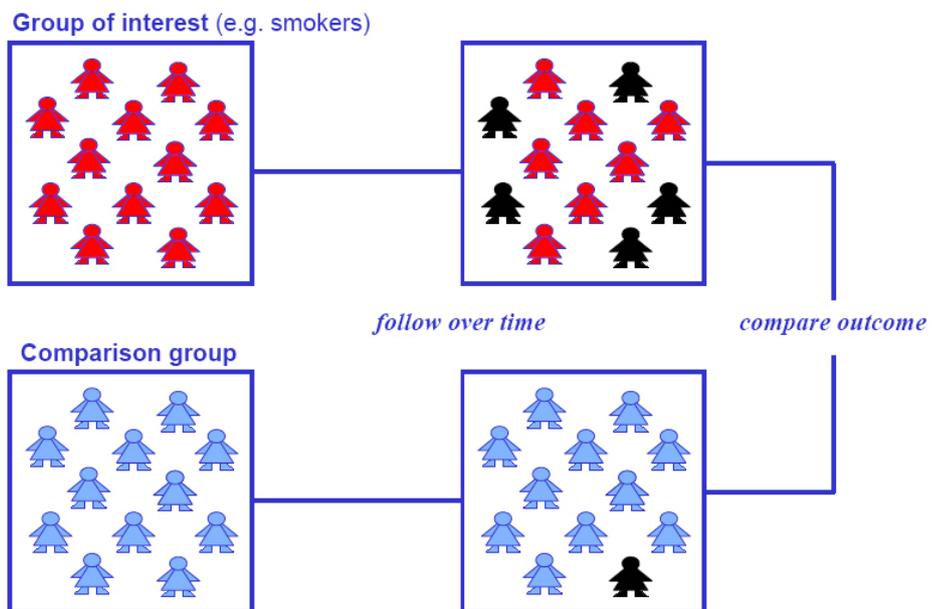


Abbildung E.3.: Kohortenstudie

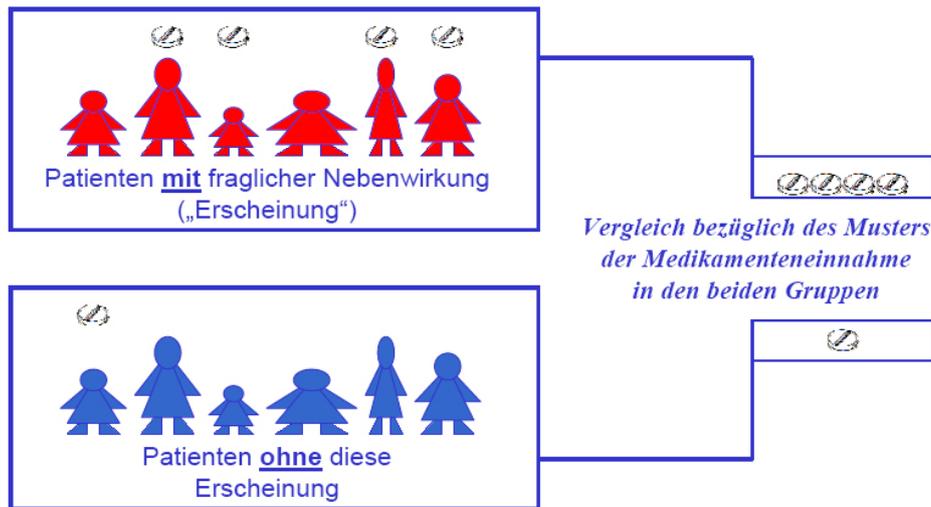


Abbildung E.4.: Case Control Studies

Die *Randomisierung* stellt die einzig anwendbare Methode dar, vergleichbare Prüfgruppen zu erhalten. Der Placeboeffekt muss in der Beurteilung klinischer Studien berücksichtigt werden. (bei Depressiven Patienten ist der Placeboeffekt ca. 50%)

Man unterscheidet zwischen **Prospektiven Studien** (in die Zukunft gerichtet) und **retrospektive Studien**² (Rückschlüsse werden nachträglich gezogen)

Der prospektive Doppelblindversuch im Cross-over-Design ermöglicht die zuverlässigsten Aussagen über die Wirkungen eines Pharmakons im Menschen.

E.4.4. Gruppenarbeit

Bei einem Placebo handelt es sich um ein Scheinmedikament, das im Rahmen von klinischen Studien einer Kontrollgruppe gegeben wird. Es können auch in der Placebogruppe Nebenwirkungen auftreten (Krankheitsbedingt, Hilfsstoffe).

Die klinische Prüfung eines Arzneimittels dient dem Nachweis von Wirksamkeit und Unbedenklichkeit.

Randomisierung und Doppelblindung einer klinischen Studie bedeuten: Weder Arzt noch Patient wissen, ob einem bestimmten Patienten ein Placebo oder Verum verabreicht wird.

UAW stehen in einem zeitlichen Zusammenhang mit der Arzneigabe.

E.4.5. Statistik

Der **Mittelwert** ist definiert:

$$\bar{x} = \frac{\sum x}{n}$$

Die **Standardabweichung** (standard deviation) σ oder SD: Maßzahl der Streuung (einer Normalverteilung) 2/3 der Messwerte liegen zwischen $\bar{x} - SD$ und $\bar{x} + SD$.

Level of probability: $P < 0,05$ = Wahrscheinlichkeit ist weniger als 5%, dass der Unterschied zufällig ist. Signifikanzniveau.

Konfidenzintervall (CI): 95% = mehr als 95% Vertrauenswahrscheinlichkeit, dass der tatsächliche Wert, oder Mittelwert, in diesem Bereich liegt.

²Fallkontrollstudien und Teilweise Kohortenstudien

E.5. Kriterien zur Beurteilung einer klinischen Studie

- Wie ist das untersuchte Patientenkollektiv definiert?
- Ist die Fallzahl ausreichend zur Absicherung einer Hypothese?
- Ist die Studie offen³ oder kontrolliert, randomisiert, einfach oder doppelblind angelegt?
- Wurde gegen Placebo oder gegen ein anerkanntes Medikament dieser Indikation in ausreichender Dosierung getestet?
- Ist die Dauer der Untersuchung zur Erfassung der Zielparameter geeignet, sind die gewählten Zielkriterien von klinischer Relevanz?
- Wurden adäquate Methoden zur Erfassung der Zielvariablen angewandt?
- Ist das Resultat nicht nur statistisch, sondern auch klinisch relevant?

Wichtige Abkürzungen, Begriffe und Definitionen

- **EER (experimental event rate)**: Ereignisrate in der Interventionsgruppe - z.B. 15% der Patienten erleiden einen Herzinfarkt.
- **CER (control event rate)**: Ereignisrate in der Kontrollgruppen - z.B. 20% der Patienten erleiden einen Herzinfarkt.
- **ARR (absolute risk reduction)**: CER - EER = Reduktion um 5%
- **RRR (relative risk reduktion)**: CER als 100% gesetzt → Reduktion um 25%
- **NNT (number needed to treat)**: Anzahl der Patienten, die behandelt werden muss, um ein Ereignis zu verhindern

$$\frac{1}{ARR} * 100$$

Zusätzlich muss die Interventionsdauer angegeben werden.

E.5.1. Beispiel: ASCOT Studie

10305 Patienten mit Hypertension, Gesamt-Cholesterin < 6,5 mmol/l (=Normalwert), mittlere Alter 63J, 19% Frauen. Primärer Endpunkt: non-fataler Myokardinfarkt, fatale KHK. Beobachtungszeitraum: 3,3 Jahre.

	A) Placebo	B) Atorvastatin
	N=5168, N=5137,	PE 154 PE=100
Risk	2,9%	1,9%
ARR		1,0%
RRR		35%
NNT		100

E.6. Klassifikation von Nebenwirkungen

- **Type A (Augmented)**: Erscheinung, die immer Vorkommt, ist mit der Wirkung des Medikaments direkt verbunden. (z.B. Vasodilatator - Blutdruck sinkt) 80%

³keine Blindung durchgeführt

- **Type B** (Bizarre): Tritt nicht mehr bei allen behandelten Patienten auf. Nicht mehr direkt Dosisabhängig, kann Genetisch und Immunologisch bedingt sein. 20%
- **Type C** (Continuous): Bei Langzeittherapien (z.B. Organveränderungen)
- **Type D** (Delayed): Teratogenese, Carcinogenese
- **Type E** (Ending of use): e.g. rebound adrenocortical insufficiency.

E.6.1. Häufigkeit von Nebenwirkungen

- Sehr häufig: >10%
- Häufig: 1 – 10%
- Gelegentlich: 0,1 – 1%
- Selten: 0,01 – 0,1%
- Sehr selten: <0,01%

E.6.2. Zusammenhang zwischen Nebeneffekten und Arzneigabe (WHO)

- **Certain**: Zeitlicher Zusammenhang: das aufgetretene klinische Ereignis kann nicht durch die Erkrankung oder andere Mechanismen erklärt werden.
- **Probable/likely**: Naheliegender zeitlicher Zusammenhang, andere Ursachen unwahrscheinlich.
- **Possible**: Naheliegender zeitlicher Zusammenhang
- **Unlikely**: Zeitlicher Zusammenhang nimmt weiter ab. Erklärung der Nebenwirkungen durch andere Ursachen

E.6.3. Schweregrad der Nebenwirkungen

- **Mild**: Keine Einschränkungen der Patienten, the patient may experience slight discomfort.
- **Moderate**: Einschränkungen der Patienten, the patient may experience annoying discomfort.
- **Severe**: Patient wird von seinen üblichen Aktivitäten abgehalten, the patient may experience intolerable discomfort or pain.

E.6.4. Qualitätsbewertung medizinischer Information Evidence-Based medicine (EBM)

Formulierung einer klinischen Frage, Suche nach externer Evidenz. Kritische Bewertung der externen Evidenz auf Validität und Relevanz. Anwendung im klinischen Alltag. Überprüfung der Anwendung vom EBM

- *Validität*: Wie nahe liegen die Studienergebnisse an der Wahrheit?
- *Relevanz*: Welchen Nutzen haben die Studienergebnisse für den klinischen Alltag?
- *Beurteilungskriterien*: Fragestellung, Datenquelle, Zielparame-ter, Studiendesign, Auswertung, Ergebnisse.

E.6.5. Metaanalyse

The Cochrane Collaboration: <http://www.cochrane.org/>

F. SE Phytotherapie

Contents

F.1. Definition	173
F.2. Anforderungen an Phytopharmaka	174
F.3. Extraktzubereitungen	174
F.3.1. Qualitätsbestimmende Faktoren	174
F.3.2. Extrakte in der Phytotherapie	175
F.3.3. Standardisierung von Phytopharmaka	175
F.3.4. Nebenwirkungen	176
F.4. Pharmakologische Bewertung	177
F.4.1. Nachteile	177
F.5. Heil- und Nahrungsmittel	177
F.6. Anwendungsbebeite Phytopharmaka	177
F.6.1. Antidepressiva	178
F.6.2. Anxiolytika	178
F.6.3. Sedativa	178
F.6.4. Demenz	179
F.6.5. Atemwegserkrankungen	179
F.6.6. Dyspeptische Beschwerden	179
F.6.7. Echinacea	180
F.6.8. Knoblauch (<i>Allium sativum</i>)	180
F.6.9. Mariendistel (<i>Silybum marianum</i>)	181

Die Phytotherapie ist die älteste Form auf empirischer Basis. Unter <http://www.kup.at/db/phytokodex> und <http://www.herbmed.org> gibt es weitere Informationen. Die *Pharmakognostik* versucht therapeutische Stoffe aus Heilpflanzen zu extrahieren.

F.1. Definition

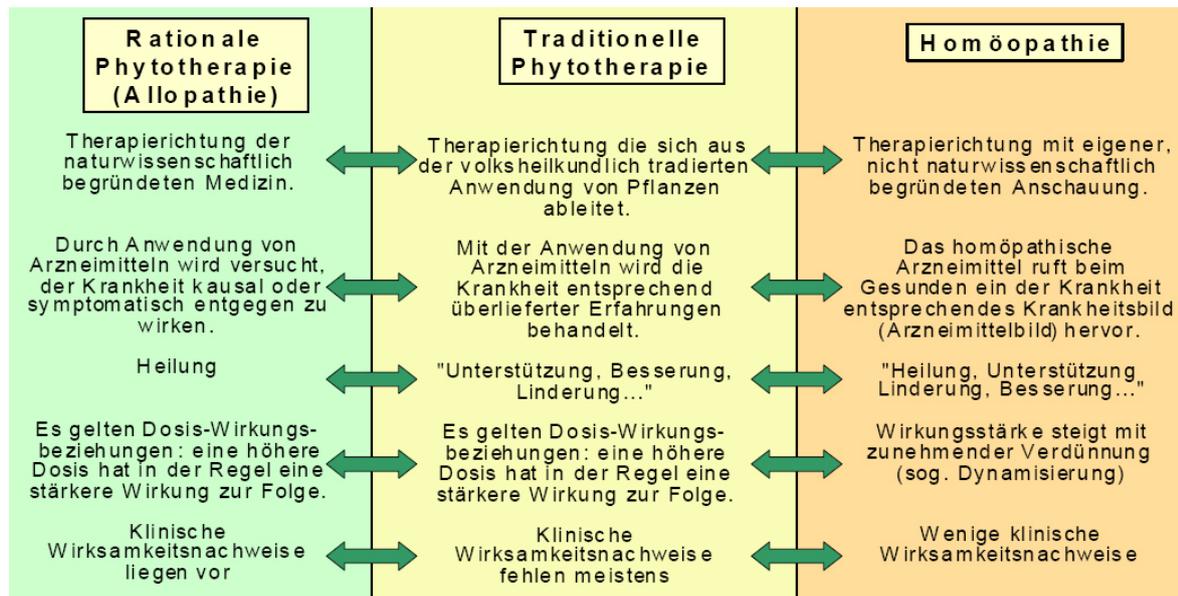
Zubereitungen aus pflanzlichen Drogen sind zerkleinerte oder pulverförmige pflanzliche Drogen, Extrakte, Tinkturen, Fette oder ätherische Öle, Presssäfte usw. aus pflanzlichen Drogen sowie Zubereitungen, deren Fertigung eine Fraktionierung, Reinigung oder einen Konzentrierungsprozess erfordert.

Isolierte chemisch definierte Inhaltsstoffe oder Gemische daraus sind dagegen keine Zubereitungen aus pflanzlichen Drogen. (z.B. Atropin).

Eine pflanzliche Droge oder eine Zubereitung aus einer solchen (z.B. ein Extrakt) in einem *Phytopharmakon* wird insgesamt als wirksamer Bestandteil betrachtet, unabhängig davon, ob die wirksamkeitsbestimmenden Inhaltsstoffe bekannt sind.

Die *Phytotherapie* ist die rationale naturwissenschaftlich geprägte Behandlung mit Phytopharmaka (rationale Phytotherapie). Zur Phytotherapie gehören nicht die ideologisch geprägten Therapieeinrichtungen (u.a. Homöopathie, Antrhroposophie).

Keine Phytopharmaka sind:



- Homöopathische Arzneimittel
- Anthroposophische Arzneimittel
- Nahrungsmittelergänzung
- Isolierte Pflanzeninhaltsstoffe und ihre Derivate (Atropin, Codein, Digitoxin, Digoxin-Derivate,...)

Phytopharmaka werden ca. in 50% als Selbstmedikation verabreicht. Viele Präparate sind als OTC Präparate erhältlich. **CAVE:** Arzneimittelinteraktionen.

F.2. Anforderungen an Phytopharmaka

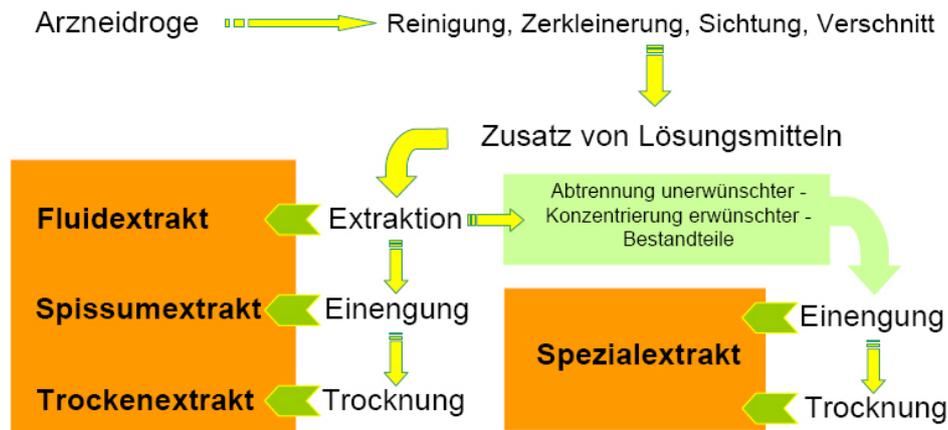
Für Phytopharmaka gelten nach dem Arzneimittelgesetz grundsätzlich dieselben Anforderungen wie für chemische-synthetische Arzneimittel hinsichtlich: Pharmazeutischer Qualität, Wirksamkeit, Unbedenklichkeit.

F.3. Extraktzubereitungen

- Fluidextrakte/Tinkturen: enthalten in der Regel Ethanol/H₂O oder Propylenglykol
- Spissa/Dickextrakte: enthalten noch Extraktionsmittel
- Sicca/Trockenextrakte: enthalten technische Hilfsstoffe
- Ölmazerate: meist pflanzliche Öle: Rapsöl, Olivenöl

F.3.1. Qualitätsbestimmende Faktoren

- *Pflanzenspezies:* Verschiedene Spezies einer Pflanze haben naturgemäß verschiedene Inhaltsstoffe: hochwertige Extrakte werden daher aus einer definierte Pflanzenspezies hergestellt.
- *Pflanzenteil:* Die einzelnen Pflanzenteile haben z.T. verschieden Inhaltsstoffe: Extrakte können daher in Abhängigkeit vom verwendeten Pflanzenteil unterschiedlich zusammengesetzt sein.



- *Qualität des Pflanzenmaterials*
- *Standardisiertes Herstellungsverfahren*: Ein standardisiertes Herstellungsverfahren ist erforderlich um eine von Charge zu Charge konstante Extrakt-Zusammensetzung zu gewährleisten.
- *Inprozesskontrolle*: Inprozesskontrollen dienen der Qualitätssicherung. Jeder einzelnen Herstellungsschritt vom Rohmaterial bis zum Extrakt wird durch analytische Kontrollen überwacht.
- *Normierung*: Der Extrakt wird auf einen bestimmten Gehalt an einer wirksamkeitsbestimmenden Substanz eingestellt.

F.3.2. Extrakte in der Phytotherapie

- *Standardisierte Extrakte*: Alle Maßnahmen, die notwendig sind, um ein Produkt herzustellen, das die Qualität eines Vergleichspräparates mit konst. Zusammensetzung gewährleisten.
- *Normierte Extrakte*: Einstellung eines Extraktes auf einen bestimmten Gehalt einer wirksamkeitsbestimmenden Substanzgruppe durch indifferente Füllstoffe oder durch Mischen von Extrakten mit unterschiedlicher Konzentration an wirksamkeitsbestimmender Substanz.

F.3.3. Standardisierung von Phytopharmaka

Verhältnis von Droge zu Drogenzubereitung (DEV)

$$DEV_{nativ} = \frac{\text{Drogenmenge}}{\text{Extraktmenge}}$$

Abhängigkeit vom Extraktionsmittel und -verfahren. Daher gibt man den DEV in einer Spanne an: 5-7 : 1. Die Festlegung auf ein DEV in gewissen Schwankungsbreiten ist als ein minimales Qualitätsniveau zu betrachten. Das DEV ist für eine Inprozesskontrolle nicht geeignet. Sind die spezifischen Wirkstoffe nicht bekannt dann garantieren Leitsubstanzen neben dem DEV eine Einhaltung des Gehaltes an Extrakt (Wirkstoff). Solche Leitsubstanzen können auch wirksamkeitsmitbestimmende Inhaltsstoffe sein. Leitsubstanzen sind ganz generell auch für die Inprozesskontrolle geeignet. Die Verwendung von Leitsubstanzen – aus der Not oder Verlegenheit geboren – gilt heute als wichtigstes Instrument bei der Standardisierung und Qualitätskontrolle von Extrakten und daraus hergestellten Phytopharmaka.

„Maßgeblich für die jeweilige Wirksamkeit ist der gesamte Pflanzenextrakt in seiner spezifischen Zusammensetzung. Deshalb sind für unterschiedlich hergestellte Pflanzenextrakte

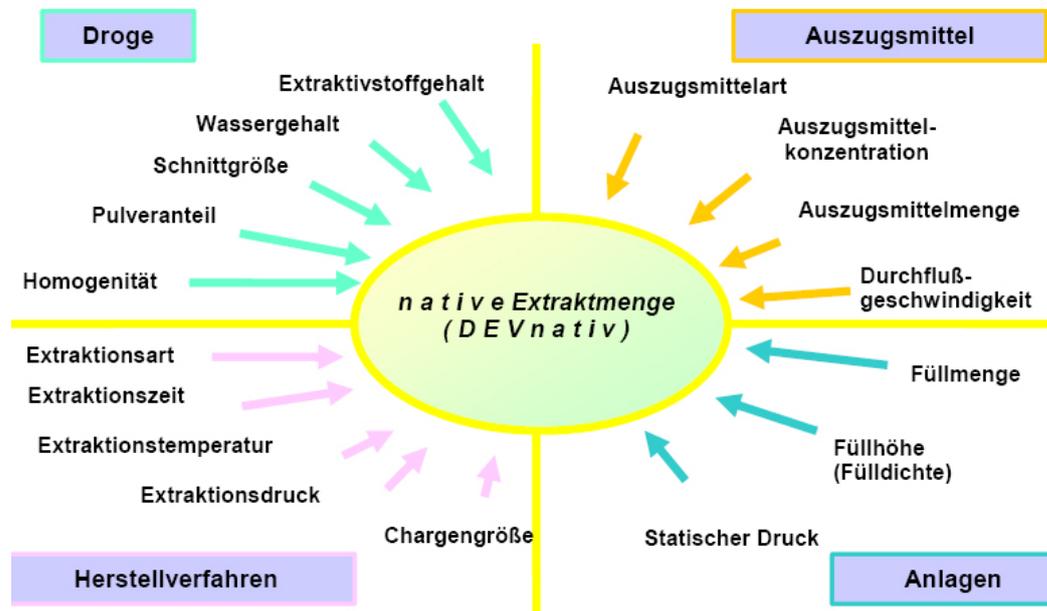


Abbildung F.1.: Abhängigkeit der Menge und Zusammensetzung des nativen Extraktes (DEV_{nativ}) von Herstell- und Qualitätsparametern [nach Gaedcke]

jeweils eigene Untersuchungen zu Wirkungen, Wirksamkeit und Verträglichkeit zu fordern.“

„Auch dann, wenn zwei Präparate pro Dosierungseinheit denselben Gehalt an Leitstoffen (oder auch an wirksamkeitsbestimmenden Inhaltsstoffen) aufweisen, kann ihre therapeutische Wirksamkeit unterschiedlich sein, bedingt durch unterschiedliche Gehalte an Begleitstoffen, die die Wirkungen modifizieren.“

Die Leitsubstanz muss nicht ident mit der Wirksubstanz sein. Leitsubstanz: chemisch definierte Inhaltsstoff - wird zur Qualitätssicherung in Bezug auf Gehalt und Reinheit des Arzneimittels verwendet.

- Wirksamkeitsbestimmenden Stoffe meist nicht bekannt
- Extrakte unterliegen Schwankungen
- therapeutische Äquivalenz nicht überprüfbar
- keine validierten Methoden zur Untersuchung der Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenz

F.3.4. Nebenwirkungen

Nebenwirkungen u. Wechselwirkungen unterschätzt

- Allergische Reaktionen (Arnika, Schafgarbe, Primel)
- Photosensibilisierung (Johanniskraut)
- Lebertoxisch (Kava-Kava)
- Nephrotoxisch (chin. Pflanzengemische-Pestizide)
- Herz/Kreislauf (Maiglöckchen, Oleander)
- Enzyminduktion P450 (Johanniskraut)

F.4. Pharmakologische Bewertung

Monographien der Kommission E (Deutschland): Probleme:

- Entscheidungsgrundlagen nicht publiziert
- Abnehmende Aktualität

Seit 2004: EU-Richtlinien über traditionelle pflanzliche Heilmittel: Ausschuss der EMEA: Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC).

F.4.1. Nachteile

- Unvollständige Deklaration der Zusammensetzung
- Uneinheitliche Konzentration der Inhaltsstoffe
- Negative Alterungsprozesse möglich: Beispiel: Teebaumöl oxidiert zu stark hyperämisiertem Ascardiol
- Verunreinigungen: Schwermetalle, Pflanzenschutzmittel, mikrobielle Kontamination, Pilze und viele mehr.
- Missidentifikation von asiatischen Pflanzenpräparaten.
- Unerwünschte Arzneimittelwirkungen und Wechselwirkungen generell unterschätzt: Allergische Reaktionen (Arnika, Schafgarbe, Primel), Photosensibilisierung (Johanniskraut), Lebertoxizität (Kava-Kava¹, Hufattich, Schöllkraut), Nephrotoxizität, Herz/Kreislauf-Wirkungen (Maiglöckchen), Enzyminduktion (Johanniskraut)

Enzyminduktion: Johanniskraut: Induktion von Cytochrom P450-Enzym. Interaktionen: Orale Kontrazeptiva, SSRI, Cyclosporin, Digoxin, Virustatika (HIV), Carbamazepin, Anticoagulantien vom Cumarin-Typ.

F.5. Heil- und Nahrungsmittel

- Fertigungsmittel (Spezialitäten) nach Austria Codex und Vidal
- Offizinelle Arzneistoffe nach dem Österreichischen Arzneibuch
- Nahrungsmittel und Nahrungszusätze nach dem Lebensmittelgesetz

F.6. Anwendungsgebiete Phytopharmaka

- Atemwegserkrankungen
- Funktionelle Erkrankungen des Verdauungstraktes
- Hirnleistungsstörungen
- Periphere Durchblutungsstörungen
- Venenerkrankungen
- Benigne Prostatahyperplasie
- Psychogene Störungen
- Hauterkrankungen
- Menopausale Beschwerden
- Nicht mehr empfohlen: Herzerkrankungen

¹mittlerweile Verboten

F.6.1. Antidepressiva

Johanniskraut *Hypericum perforatum* Diese Pflanze enthält eine ganze Reihe von Inhaltsstoffe: Hyperforin, Hypericin und Pseudohypericin, Flavonoide, Rutin, ätherische Öle.

Anwendung: Dyspeptische Beschwerden, Äußerlich antiphlogistische Wirkung (?), Antidepressive Wirkung bei leichten und mittelschweren Depressionen.

Wirkungseintritt nach 4 - 6 Wochen, Hemmung des 5-HT-, DA- und NA-Reuptake (Hyperforin), Hemmung von MAO (Hypericin in hohen Dosen), Bindung an GABA-Rezeptoren, Aufregulation von 5-HT_{1A}- und 5-HT₂-Rezeptoren. NW: Photosensibilisierung, Induktion von Cytochrom P450-Enzymen, Unruhe, Schwindel, Mundtrockenheit. WW: Orale Kontrazeptiva, TCA, SSRI, Cyclosporin, Digoxin, Virustatika (HIV), Carbamazepin, Anticoagulantien vom Cumarin-Typ, Statine: Wirkungsverlust durch Enzyminduktion. KI: Schwangerschaft und Stillzeit (nicht ausreichend untersucht)

Cochrane Analyse

Given the inconsistent evidence about efficacy in major depression and the questionable quality of OTC products, SJW should not be a first or second choice for US patients with moderate to severe major depression. For patients with minor depression, where the evidence for SJW is more robust and standard antidepressants have not been proved efficacious, the lower cost and lower side effect profile make SJW a reasonable option for patients who are able to locate quality preparations.

F.6.2. Anxiolytika

Rauschpfeffer: Kava-Kava Wurzelstock von *Piper methysticum* Kavalactone wirksamkeitsbestimmend:

- Modulatorische Effekte auf GABA_A-Rezeptoren
- Hemmung der Wiederaufnahme von 5-HT, NA, DA
- MAO-A und MAO-B Hemmung
- Beruhigend, sedierend, zentral muskelrelaxierend
- Gewisse Ähnlichkeit mit Benzodiazepinen

Nebenwirkungen: Hepatitis, Leberzirrhose, Leberversagen, **Zulassung aufgehoben**

F.6.3. Sedativa

- **Hopfenzapfen** (*Lupuli strobulus*): *Inhaltsstoffe:* Ätherisches Öle, Flavonoide (eventuell Phytoöstrogene, Ausbleiben der Menses beim Pflücken), Gerbstoffe, Bitterstoffe (Phloroglucinderivate: Lupulon und Humulon). *Wirkung und Anwendung:* Weniger sedierend als Baldrian, Meist Kombination mit Baldrian. *Kontraindikation:* Schwangerschaft und Mammakarzinom
- **Baldrianwurzel** (*Valerianae officinalis radix*): *Inhaltsstoffe:* Lipophile Valerensäuren. *Wirkungen:* Angriff am GABA_A-Rezeptor, Verkürzung der Einschlafzeit, Besserung des Schlafverhaltens, Kein Einfluss auf morgendliche Konzentrationsfähigkeit. *Nachteil:* Verzögerter Wirkungseintritt (nach 10-14 Tagen). *Nebenwirkungen:* Gelegentlich Schwindel, Kopfschmerzen, Übelkeit
- **Passionsblumenkraut** (*Passiflorae incarnatae herba*): *Inhaltsstoffe:* Maltol, Flavonoide. *Anwendung:* Stimmungsaufhellung (durch leichte MAO-Hemmung), Schlafstörungen, Unruhe, Kombination mit Baldrian. *Toxische Dosen:* Erregung (beim Menschen nicht erreichbar). *Kontraindikation:* Schwangerschaft.
- **Melissenblätter** (*Melissae officinalis folium*)

F.6.4. Demenz

Ginkgo biloba-Blätter

- Standardisierte Extrakte: *Tebonin^R*, *Tebofortan^R*, *Cerebokan^R*
- Untersuchte Inhaltsstoffe: Ginkgolid A, B, C und Bilobalid
- Andere Inhaltsstoffe: Flavonglykoside, Terpenlactone
- Wirkungen in vitro bei sehr hohen Konzentrationen: Antioxidative Wirkung, Hemmung der Apoptose, PDE-Hemmung, Senkung der Blutviskosität
- Demenz-Studien: geringe Patientenzahlen, keine Angaben zu Mortalität, Lebensqualität, Heimeinweisung
- Andere Anwendungen: Claudicatio intermittens: fragliche Wirksamkeit, Diabetische Polyneuropathie: kaum wirksam, Durchblutungsstörungen am Auge (Makuladegeneration): bessere Arzneimittel vorhanden, Tinnitus (Hörsturz): in einer großen Studie (N = 978) wirkungslos (Drew and Davies, BMJ 2001;322:73-78)
- Nebenwirkungen: Selten gastrointestinale Beschwerden, Kopfschmerzen, Ginkolsäuren = Kontaktallergene
- Wechselwirkungen mit Arzneimitteln, die Hämostase hemmen (ASS, Warfarin; Ginkgolide hemmen PAF): Blutungsneigung

F.6.5. Atemwegserkrankungen

Kaum wissenschaftlich fundierte Untersuchungen, kaum bzw. alte Erkenntnisse zur Toxikologie. Lokal wirksame, kaum resorbierbar Substanzen - wenig NW zu erwarten. Ausnahme: Hufplattich

Ephedrakraut (Ma huang)

- Alkaloide, Hauptalkaloid: Ephedrin
- Wirkungsmechanismus: *Agonist an α - und β -Adrenozeptoren*, Noradrenalin-Freisetzung
- Anwendung: Atemwegserkrankungen und leichte Bronchospasmen, *Appetitzügler*: Hier können sich eine Reihe Nebenwirkungen zeigen, da sie als Appetitzügler angewendet werden.
- Nebenwirkungen: Schlaflosigkeit, motorische Unruhe, Reizbarkeit, Kopfschmerzen, Miktionsstörungen, Blutdrucksteigerung, Herzrhythmusstörungen, Abhängigkeit, Wechselwirkungen mit Herzglykosiden

FDA Statement

In addition, evidence is accumulating about potentially serious safety problems following the use of ephedra-containing products. The RAND study has concluded that ephedra is associated with higher risks of mild to moderate side effects such as heart palpitations, psychiatric and upper gastrointestinal effects, and symptoms of autonomic hyperactivity such as tremor and insomnia, especially when it is taken with other stimulants.

F.6.6. Dyspeptische Beschwerden

- *Appetitanregende Substanzen* - Bitterstoffe (**Amara**) prokinetische Wirkung: Förderung von Appetit, Anregung des Speichelflusses, Förderung der Magensäureproduktion. *Amara pura*: Bitterstoffe ohne Eigengeschmack. *Amara aromatica*: Aromatische Bittermittel, Gehalt an zusätzlichen ätherischen Ölen. *Nachteile*: Keine Anwendung bei Magen-Darm-Ulcera, Bei Überdosierung Brechreiz, Nach längerer Anwendung Aversion

Amara pura Tausendguldenkraut (*Herba centaurii*). *Inhaltsstoffe*: Bitterstoffe, Iridoide, Secoiridoide, Centapikrin, Flavonoide. *Wirkung*: Anregung der Speichel und Magensaftsekretion
Enzianwurzel (*Gentianae radix*). *Gentiana lutea*, Bitterstoffglykoside.
Tausendguldenkraut (*Herba centaurii*)

Amara aromatica Pomeranzenschale,

- *Karminativa* - gegen Blähungen (**Fenchel**): Fenchel, Anis, Kamille, Kümmel, Koriander, Rosmainöl, **Pfefferminzöl** *Wirkungen*: Inneres Wärmegefühl, Drucksenkung im Ösophagusphinkter, Spasmolyse im Dünndarm, Steigerung von Colontonus, Steigerung der Colonmotilität.
Kümmelöl *Aetheroleum Carvi*: *Inhaltsstoffe*: Carvon, Limonen, Andere ätherische Öle, Terpene. *Wirkung*: Spasmolytisch: Antibakteriell, Karminativ. *Anwendung*: Kombination mit Pfefferminzöl, Magen- und Darmkrämpfe, Reizdarmsyndrom, Wirksamkeit wegen hoher Placeboeffekte schlecht belegt, Gute Verträglichkeit
Kamillenblüten (*Matricariae flos*): *Inhaltsstoffe*: Alpha-Bisabolol und ätherische Öle (lipophil), Flavonoide (hydrophil). *Wirkung*: Antiphlogistisch, Spasmolytisch, Antibakteriell
- *Reizdarmtherapeutika* - (**Pfefferminzöl, Eukalyptusöl**) *Menthae piperitae aetheroleum* (Pfefferminzöl): Menthol und Cineol, weitere 80 Bestandteile. *Wirkung*: Karminativ, Cholagog bzw. choloretisch, Spasmolytisch. *Anwendung*: Spasmen der Gallenwege, Magen- und Darmkrämpfe.

Capsaicin ist in rotem Paprika enthalten. Erregt Rezeptoren, die chemische Hitze und Schmerz ansprechen. Aktiviert den TRPV1 Rezeptor (auch Acidose pH < 6, Hitze > 43°. Dieser Rezeptor kann durch Entzündungsmediatoren sensibilisiert werden. Chili wurde 1000e Jahre für medizinische Zwecke verwendet (Vor allem Südamerika).

F.6.7. Echinacea

Erkältungskrankheiten

- *Wirkstoffe in vitro*: Alkylamide: Isobutylamid, Polysaccharide, Kaffeesäurederivate: Cichoriensäure. Glykoproteine: Lektine, Andere.
- *Wirkmechanismus in hohen in vitro Konzentrationen*: Aktivierung von Makrophagen dadurch kommt es zur gesteigerten Cytokinproduktion, Zytotoxizität für Tumorzellen.
- *Klinische Studien*: Schwache Datenlage, Oral geringes Risiko.
- *Nebenwirkungen*: Allergische Reaktionen (Hautausschlag, Juckreiz, selten bis zu anaphylaktischem Schock).
- *Risikogruppen*: Patienten mit Allergie gegen Korbblütler, Patienten mit Systemerkrankungen (Tuberkulose, rheumatische Erkrankungen, MS, HIV).
- *Kontraindikationen*: Schwangerschaft, Stillzeit, Kinder unter 12 Jahren.

F.6.8. Knoblauch (*Allium sativum*)

Arteriosklerose

- Wirkstoff: Allicin (Saponin): Cholesterinsenkende Wirkung, gezeigt in alten Studien nicht bestätigt in neuen Studien, Hemmung der Thrombozytenaggregation, Leichte Blutdrucksenkung
- NW: Magen-Darm-Beschwerden
- WW: nicht untersucht - einzelne Berichte von Interaktionen mit z.B. Arzneimitteln gegen HIV

F.6.9. Mariendistel (*Silybum marianum*)

Lebererkrankungen

- Wirkstoff: Silymarin (Gemisch)
- Anwendung: chronische Leberschädigung, alkoholtoxischer oder medikamententoxischer Leberschädigungen, Einsatz bei Knollenblätterpilzvergiftung. Die Wirksamkeit ist durch Studien schlecht belegt.
- Nebenwirkungen: eventuell Diarrhoe
- Wechselwirkungen: Schwangerschaft, Stillzeit, Kinder unter 2 Jahren.

G. SE Therapie arterieller Durchblutungsstörungen

Contents

G.1. Fettstoffwechsel - Lipidsenker	183
G.1.1. Lipidsenker - Übersicht	183
G.1.2. Statine	185
G.1.3. Anionenaustauscherharze	185
G.1.4. Ezetimib	186
G.1.5. Mögliche neue Transport-Hemmstoffe	186
G.1.6. Fibrate	186
G.1.7. Nicotinsäure	187
G.2. Thrombozytenaggregationshemmer	187
G.2.1. Acetylsalicylsäure (ASS)	187
G.2.2. Ticlopidin, Clopidogrel	188
G.2.3. Hemmung der Fibrinogenbindung	188
G.3. Koronare Herzkrankheit - Angina pectoris	189
G.3.1. NO-Donatoren	189
G.3.2. L-Typ-Ca ²⁺ -Kanal Blocker	191
G.3.3. Kardioselektive Betablocker	192
G.3.4. Kaliumkanal-Öffner	192
G.4. Periphere und Zentrale Durchblutungsstörungen	193
G.4.1. Periphere Durchblutungsstörungen	193
G.4.2. Cerebrale Durchblutungsstörungen	193
G.4.3. Nootropika (Neurotropika)	193

Dieses Thema hat mit Hypertension (Kapitel 3.3) zu tun. Übersicht:

- Fettstoffwechsel: *Lipidsenker*
- Plättchenaggregation: *Thrombozyten-Aggregationshemmer*
- Koronare und cerebrale Durchblutungsstörungen: *Vasodilantien*

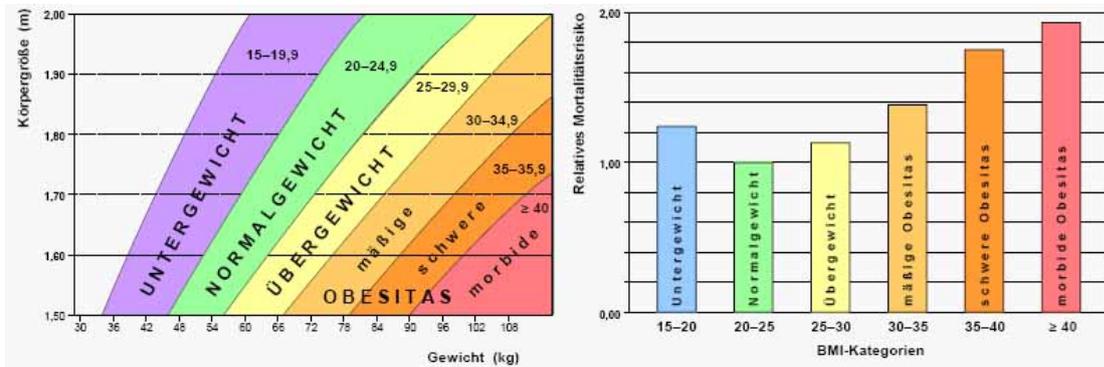
G.1. Fettstoffwechsel - Lipidsenker

Früher waren die Menschen fast alle dünn, vorallem in der Steinzeit. Die in G.1 gezeigten Werte sind nur zur Information hier abgebildet. Daraus zeigt sich ein absolutes 10 Jahresrisiko für eine koronares Ereignis: 45 Pkt 10 fach erhöht.

G.1.1. Lipidsenker - Übersicht

- *Statine*, Anionenaustauscherharze, Ezetimib: Primäres Ziel: LDL
- *Fibrate*, Nicotinsäure, Olistat: TAG bzw. Intestinale Lipase

Marktanteile der Lipidsenker (2001): Statine 96%, Fibrate 3%



Alter, Jahre	LDL-Cholesterol mg/dl	HDL-Cholesterol mg/dl	Triglyceride mg/dl
35-39.....0	<100.....0	<35.....11	<100.....0
40-44.....6	100-129.....5	35-44.....8	100-149.....2
45-49.....11	130-159.....10	45-54.....5	150-199.....3
50-54.....16	160-189.....14	>55.....0	>200.....4
55-59.....21	>190.....20		
60-65.....26			

Raucher	Diabetes mellitus	Myokardinfarkt in der Familie	Systolischer Blutdruck mm Hg
ja.....6	ja.....6	ja.....6	<120.....0
nein.....0	nein.....0	nein.....0	120-129.....2
			130-139.....3
			140-159.....5
			>160.....8

Assmann et al., Circulation 2002;105:310-315 (PROCAM Study)

Abbildung G.1.: Koeffizienten zur Berechnung des kardiovaskulären Risikos

G.1.2. Statine

- Simvastatin
- Lovastatin
- Pravastatin
- Fluvastatin
- Atorvastatin

Die Statine hemmen die HMG¹-CoA-Reduktase.

- *Wirkungsmechanismus:*
 - Hemmung der HMG-CoA-Reduktase in der Leber: Hemmung der Cholesterin-Synthese,
 - Vermehrung von LDL-Rezeptoren an den Leberzellen,
 - Vermehrte Aufnahme von LDL-Cholesterin in die Leberzellen
 - Es kommt zur Senkung des Cholesterinspiegels
 - *Indikation:* Primär- und Sekundär-Prophylaxe
 - *Pharmakokinetik:* „Fist-pass-Effekt“: werden in der Leber metabolisiert/aktiviert. Davon ist die Bioverfügbarkeit abhängig (5-30%), nur **Cervistatin** hat 80%. Daraus resultiert die Dosierung.
 - *Nebenwirkungen:* Statine sind im allgemeinen gut verträglich. GI-Beschwerden, Kopfschmerzen, Müdigkeit, Schlafstörungen, Juckreiz, Mundtrockenheit, Katarakt. Es kann zu allergischen Reaktionen kommen. Die Serum-Transaminasen steigen an. Myalgien (Muskelschmerzen) und Myopathien können vor allem bei Kombinationen mit anderen Lipidsenkern auftreten. Dabei kommt es zu Störungen des Muskelstoffwechsels. **CAVE:** nicht mit Gemfibrozil kombinieren.
 - *Kontraindikationen:* Lebererkrankungen, Schwangerschaft, Myopathien
 - *Überdosierungen/Interaktionen:* Rhabdomyolyse durch Blockade des myozytären Zellstoffwechsels v.a. bei Begleittherapie mit Immunsuppressiva, Gemfibrozil, Nicotinsäure, Erythromycin (Hemmstoffe von CYP3A4)
- Wirkungsverstärkung von Cumarinen

G.1.3. Anionenaustauscherharze

Colestyramin, Colestipol. Diese Stoffe sind makromolekulare Substanzen (Polymere).

- Basische Ionenaustauscherharze, die eine hohe Affinität zu Gallensäuren haben. Es kommt zur Unterbrechung des enterohepatischen Kreislaufes:
 - vermehrte Neubildung von Gallensäuren aus Cholesterin
 - Vermehrung der LDL-Rezeptoren
 - vermehrte LDL-Aufnahme in die Leberzellen
 - Senkung des Cholesterinspiegels
- *Indikation:* Hyperlipidämie Typ IIa (LDL vermehrt)
- *NW:* Obstipation, Steatorrhoe (**CAVE:** Hypovitaminosen, vorallem Fettlösliche Vitamine werden nicht mehr so gut resorbiert)
- *WW:* Resorption ↓ von Cumarinen, Herzglykosiden, Schilddrüsenhormonen, Tetracyclinen

¹3-Hydroxy-3-methyl-glutaryl

G.1.4. Ezetimib

Ist ein neuerer Stoff. (*Ezetrol^R*). Vertreter der Azetidone ist ein Cholesterinresorptionshemmer am Bürstensaum der Zottenzellen des Dünndarms.

Dabei wird über die Nahrung zugeführtes (exogenes) ebenso wie das über die Galle ausgeschiedene (biliär endogene) Cholesterin zu 50% weniger über den Dünndarm aufgenommen. Über eine Erhöhung der endogenen Cholesterinproduktion in der Leber reduziert sich der Effekt letztlich auf eine max. 20 %ige Senkung der Serumspiegel des LDL-Cholesterins.

Wird oft in Kombination mit Statinen angewandt. Ezetimib sinkt die LDL-Konzentration nur um 17%, in Kombination mit Rosuvastatin um 61%.

- *Hemmung der Resorption von Cholesterin* durch NPC1L1 (nicht aber von Triglyzeriden oder fettlöslichen Vitaminen) - Gesamt- und LDL-Cholesterin nimmt dadurch ab.
- Monotherapie oder Kombination mit Statinen
- *NW*: Abdominelle Beschwerden, Diarrhoe, Myalgien, Myopathien (?)
- *WW*: Colestyramin senkt Wirkspiegel von Ezetimib (55%), Kombination mit Fibraten: Inzidenz von Gallensteinen nimmt zu.

G.1.5. Mögliche neue Transport-Hemmstoffe

- *IBAT-Inhibitoren*: IBAT = Ileal Na/Bile Acid Cotransporter.
- *CETP-Inhibitoren*: CETP = Cholesteryl Ester Transfer Protein; bewirkt Transfer neutraler Lipide zwischen Lipoproteinen. Hohes CETP korreliert mit niedrigem HDL. Erste Phase II Studien, LDL-C: -7%, HDL: +34%.

G.1.6. Fibrate

- Clofibrat
- Etofibrat (*Lip-Merz^R*)
- Etophyllinclofibrat (*Duollp^R*)
- Bezafibrat (*Bezallp^R*)
- Fenofibrat
- Gemfibrozil

Wurden früher häufiger eingesetzt.

- Agonismus am PPAR- α (Peroxisomen-Proliferatoraktivierter Rezeptor)
- Aktivierung der Lipoprotein-Lipase(VLDL \rightarrow IDL \rightarrow LDL)
- Steigerung der mitochondrialen Fettsäureoxidation \rightarrow Triglyceride \downarrow (40%), VLDL \downarrow , LDL \downarrow (10%), HDL \uparrow
- Indikation bei Hypercholesterin- und Hypertriglyceridämie
- Nebenwirkungen: Muskuläre Symptome, Potenzstörungen, Haarausfall
- Kontraindikationen: Leber- und Nierenfunktionsstörungen, Gallenblasenerkrankungen, Schwangerschaft und Stillzeit
- Wechselwirkungen: Wirkungsverstärkung von Cumarinen, Insulin und oralen Antidiabetika, Rhabdomyolyse bei Kombination mit Statinen

G.1.7. Nicotinsäure

- Acipimox
- Nicotinsäure
- Hemmung der Triglyceridlipase
 - Aktivierung des G-Protein-gekoppelten Rezeptors HM74A
 - Hemmung der Fettmobilisation → Triglyceride ↓
 - Abnahme der VLDL-Synthese → LDL (↓)
- Nebenwirkungen: Flush, RR ↓, Juckreiz, gastrointestinale Beschwerden, Glucosetoleranz ↓ (50%), Leberfunktionsstörungen, Hyperurikämie (Interferenz mit tubulärer Sekretion).

G.2. Thrombozytenaggregationshemmer

Thrombozytenaggregationshemmer, Antikoagulantien, Fibrinolytika.

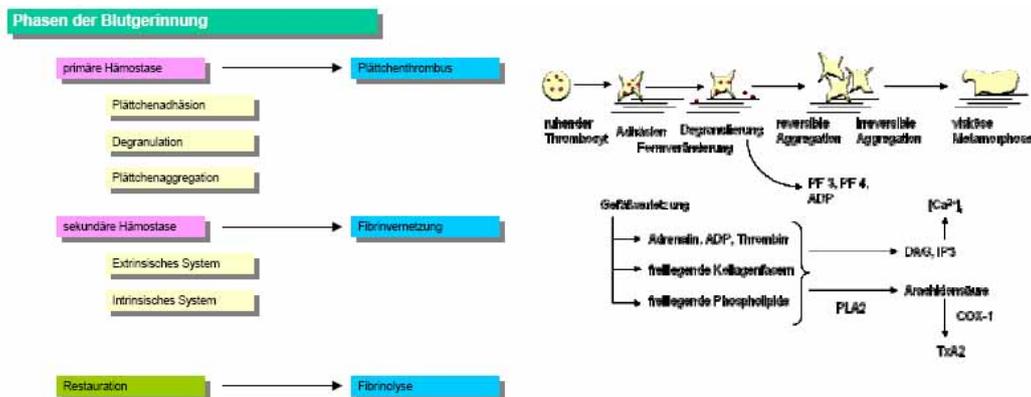


Abbildung G.2.: Phasen der Blutgerinnung

Bei einer Gefäßverletzung kommt es zur Ausschüttung von Adrenalin, ADP, Thrombin...
 Abbildung G.2 zeigt die Wichtigsten Faktoren bei der Blutgerinnung. Zu Störungen der Thrombozytenaggregation kann es kommen: Fehlendes oder defektes Glykoprotein Ib: *Bernard-Soulier-Syndrom*, Fehlender oder defekter von-Willebrand-Faktor: *von-Willebrand-Syndrom*. Störungen der Thrombozytenaggregation Fehlendes oder defektes Glykoprotein IIb/IIIa: Thrombasthenie. Abbildung G.3 zeigt Hemmstoffe: (1) COX hemmer, (2) Hemmung der Aktivierung des Glykoprotein IIb/IIIa, (3) AK geben das Glykoproteine IIb/IIIa, (4) Andere Hemmstoffe.

G.2.1. Acetylsalicylsäure (ASS)

Es kommt zur irreversiblen Hemmung der COX-1. ASS bindet an COX. Die Hemmung kann erst durch Nachsynthese des Enzyms aufgehoben werden. Niedrige Dosierungen (50-100 mg/die) Zur Sekundärprophylaxe z.B. nach Herzinfarkt. Durch First-pass-Metabolisierung präsystemische Elimination:

→ kaum Hemmung der COX in systemischen Endothelzellen

→ irreversible Hemmung der COX-1 der Thrombozyten im Mesenterialblut

Abb. 2.2 und 2.4. Die COX-2 ist ein induzierbares System, sie kommt aber auch konstitutiv vor. Früher glaubte man COX-2 sei nur induzierbar und sel. COX-2-Hemmer sind frei von Nebenwirkungen. COX-1 Hemmer (ASS) hemmen die Thromboseneigung. Coxibe hemmen COX-2 erhöhen allerdings die Thromboseneigung, durch Wegfall des physiologischen Inhibitors.

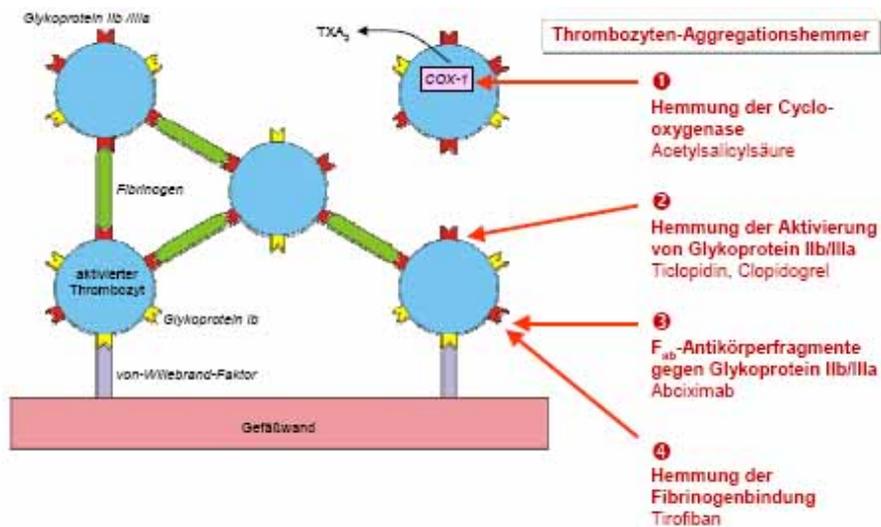


Abbildung G.3.: Thrombozytenaggregation

G.2.2. Ticlopidin, Clopidogrel

- Interferieren mit der ADP-vermittelten Aktivierung des Integrins Glykoprotein IIb/IIIa. Für ADP gibt es in der Membran der Blutplättchen purinerge Rezeptoren des Subtyps P2Y₁₂
- *Hemmung von Purin-P2Y₁₂-Rezeptoren*, → Hemmung der ADP-induzierten Aktivierung von Glykoprotein IIb/IIIa. Wirkung erst nach Tagen, nur in vivo, da sie metabolisch Aktiviert werden müssen.
- *Indikationen*: Zerebrale Durchblutungsstörungen, Prophylaxe von Schlaganfällen/Herzinfarkt, Koronare Stentimplantate
- *NW (Ticlopidin)*: Diarrhoe (2,5%), Neutropenie (2,4 - 10%), Thrombopenie, Exantheme
- *NW (Clopidogrel)*: Weniger Neutropenien, etwas häufiger Diarrhoen, Exantheme

G.2.3. Hemmung der Fibriongenbindung

Abciximab: Monoklonaler Antikörper (Fab-Fragment, chimär Mensch, Maus), gegen Glykoprotein IIb/IIIa. Es kommt zur Hemmung der Fibrinogenbindung.

- *Indikationen*: Perkutane Koronarinterventionen, Instabile Angina Pectoris (kurzfristig, da sehr teuer)
- *Nebenwirkungen*: Blutungen, Hypersensibilisierung

Blockade der Fibrinogenbindung am Glykoprotein IIb/IIIa (keine Antikörper):

- **Tirofiban**
- **Eptifibatid**
- **Lamifiban**
- **Xemlofiban**
- **Sibrafiban**

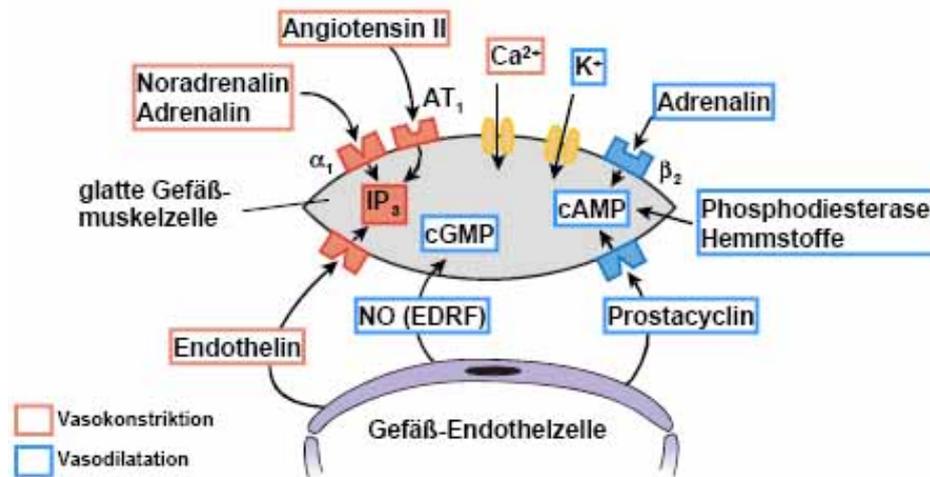


Abbildung G.4.: Regulation einer glatten Gefäßmuskulatur

G.3. Koronare Herzkrankheit - Angina pectoris

- *Ursachen:* Koronarsklerose, Koronarspasmus, Symptome: Angina pectoris = Enge der Brust, Schmerzen
- *Formen:* *Stabile Angina pectoris* (Symptome belastungsabhängig), *Instabile Angina pectoris* (Beschwerden auch in Ruhe), *Prinzmetal-Angina* (vasospastische Angina)
- *Therapieansätze:* Entlastung des Herzens (Senkung der Vorlast, der Nachlast), Verbesserung der Koronardurchblutung, Anfallsbehandlung und Prophylaxe

Anti-ischämische Therapie *NO-Donatoren:* Glyceryltrinitrat („Nitroglycerin“), *Thromboseprophylaxe,* *β-Blocker,* *ACE-Inhibitoren,* *Ca²⁺-Kanal-Blocker:* Schnell wirksam nur Dihydropyridine, in Kombination mit *β-Blocker,* *K⁺-Kanal Öffner:* Nicorandil (auch NO-Donator), *Sauerstoff,* *Opiate,* *Tranquillantien*

G.3.1. NO-Donatoren

Das endotheliale *Stickstoffmonoxid-System* (eNOS). die endotheliale-NO-Synthase (eNOS) wandelt L-Arginin + O₂ in L-Citrullin. NO wird freigesetzt (als Gas), wandert in die Muskelzelle. Stimuliert die lösliche Guanylatcylase (GC-S), GTP wird dabei in cGMP umgewandelt und dieses aktiviert Proteinkinase G (Relaxation). Phosphodiesterase baut cGMP ab.

Die NO-Donatoren (Nitrate, Molsidomin, Nitroprussid-NaNa⁺ etc.) setzen NO frei, dass in die Muskelzellen wandert und die Relaxation auslöst.

R. Ruchgott fand heraus, dass Gefäße, deren Endothel zerstört wurde auf ACh Stimulation keine Reaktion zeigen. Er schloss darauf, dass ACh aus dem Endothel einen Transmitterstoff freisetzen.

- **Glyceryltrinitrat** (kurzwirksam)
- **Isosorbitdinitrat**
- **Pentaerythritoletranitrat**
- **5'-Isosorbitmononitrat**

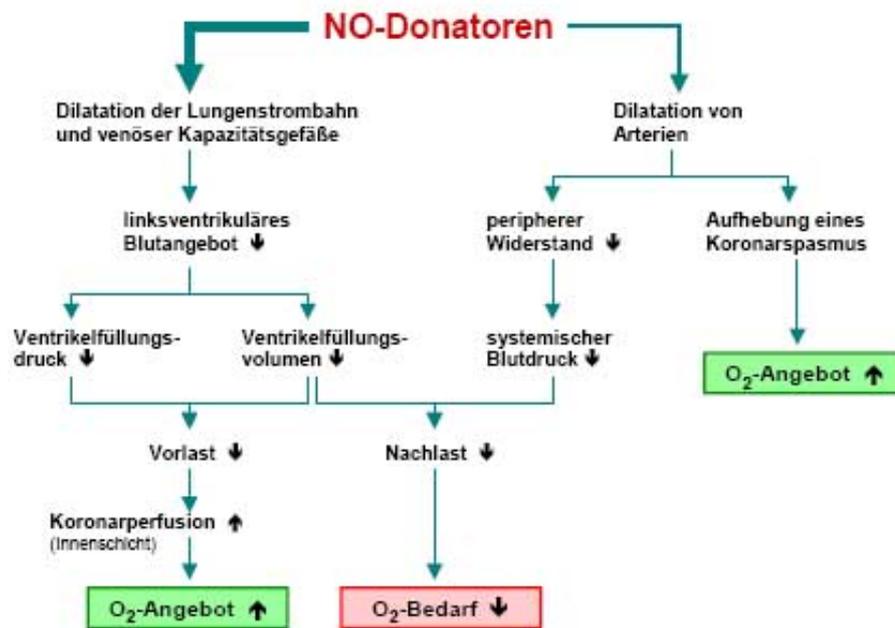


Abbildung G.5.: Wirkung der NO-Donatoren

Das O₂ Angebot wird verbessert, der O₂ Bedarf sinkt ab. Die NO-Donatoren wirken vor allem auf die Dilatation der Lungenstrombahn und venöser Kapazitätsgefäße. Das linksventrikuläre Blutangebot nimmt ab, Ventrikeldruck und Ventrikelfüllungsvolumen und somit auch die Vorlast nehmen ab. Bei einer Prinz-Metall AP kann NO die Spasmen aufheben.

Eine enzymatische NO-Bildung benötigt SH-Gruppen. Sie haben einen *hohen First pass Effekt*, v.a. bei Glycerylnitrat. Bioverfügbarkeit: oral: 1%, sublingual: 40% (Akutbehandlung), perkutan 70%

Es kommt zu einer Nitritoleranz (aufhebbar durch N-Acetylcystein), die durch ein nitratfreies Intervall vermieden werden kann.

Nebenwirkungen: Kopfschmerzen (Migräneanfall!), Flush, Orthostatische Dysregulation, Rebound-Effekt.

Kontraindikationen: Schock, Kombination mit PDE5-Inhibitoren, Hypotonie (relativ).

Phosphodiesterase-5(PDE5)-Inhibitoren

- Wirkung: Stimulierung der löslichen Guanylatzyklase durch NO: Bildung von cGMP, Inaktivierung von cGMP durch PDE5, Hemmung der PDE5 (Schwellkörper-Arteriolen) durch **Sildenafil** (Viagra^R), Verstärkung und Verlängerung der NO/cGMP-Wirkung, Vasodilatation, Penile Erektion.
- Nebenwirkungen: Kopfschmerzen Kontraindikationen: Nitrat-Therapie, Schwere kardiovaskuläre und hepatische Erkrankungen
- Interaktionen: CYP3A4

Es gibt Stoffe, die nichtenzymatisch NO-Freisetzen können: **Molsidomin**: Nichtenzymatische NO-Freisetzung benötigt keine SH-Gruppen, Keine Nitratoleranz. Molsidomin ungeeignet für akute Angina pectoris. Es kam zu Nasentumoren bei Ratten, daher ist die Indikation eingeschränkt.

G.3.2. L-Typ-Ca²⁺-Kanal Blocker

(„Long lasting, high voltage-activated“)

- Dihydropyridine: **Nifedipin**
- Phenylalkylamine: **Verapamil**
- Benzothiazepine: **Diltiazem**

Alle Calcium-Antagonisten binden an verschiedene Stellen der α_1 -Untereinheit und hemmen damit den Calciumeinstrom. Beim Nifedipin kommt es reflektorisch zum Anstieg der Herzfrequenz.

	DHP Nifedipin	PAA Verapamil	BTZ Diltiazem
Koronarwiderstand:	↓	↓	↓
periph. Widerstand:	↓	↓	↓
Blutdruck:	↓	↓	↓
Herzfrequenz:	↑	↓	↓
AV-Überleitung:	○	↓	↓
Kontraktilität:	○	↓	↓

Abbildung G.6.: Calcium-Antagonisten

Dihydropyridine

- **Nifedipin**
- **Isradipin**
- **Felodipin**
- **Amlodipin**
- „gefäßselektiv“ (keine Wirkung auf L-Typ-Ca²⁺-Kanäle des Herzmuskels) Vasodilatation besonders im arteriellen Bereich, nicht negativ inotrop
- NW: RR-abfall, Kopfschmerzen, reflektorische Tachykardie (Sympathikusaktivierung), prätibiale Ödeme

Phenylalkylamine

- **Veropamil**
- **Gallopamil**
- hoher 1st-pass-Effekt durch hepatische Metabolisierung, besonders des aktiven Enantiomers, antihypertensiv, antiarrhythmisch
- NW: Bradykardie, AV-Block, Asystolie, negativ inotrop, Orthostase, Kopfschmerzen, Unterschenkelödeme

- KI: AV-Blocks, Herzinsuffizienz, Lebererkrankungen, β -Blocker

Benzodiazepine

- **Diltiazem**
- schwächer als Verapamil, geringere Herzwirkung, sonst ähnlich wie Verapamil

Interaktionen

- CAVE: alle Ca^{2+} -Antagonisten werden durch CYP3A4 metabolisiert
- Induktoren: Rifampicin, Ciclosporin, Phenytoin, Dexamethason, Johanniskraut etc.
→ Senkung der Plasmaspiegel in subtherapeutischen Bereich
- Hemmer: Antimykotika, Makrolide, Benzodiazepine, Grapefruitsaft etc.
→ erhöhte Bioverfügbarkeit (v.a. DHPs)
- Substrate: Antihistaminika, Antimykotika, Immunsuppressiva, Statine, Protease-Inhibitoren etc.
etc.
→ Konzentrationserhöhung eines der Substrate (je nach Affinität)

G.3.3. Kardioselektive Betablocker

- *Wirkstoffe*: β -Blocker vom Propranolol-Typ (β_1/β_2 -nichtselektiv, lipophil; heute: β_1 -selektive Blocker ohne intrinsische Aktivität: **Metoprolol**, **Atenolol**).
- *Effekte*: Schonen das Herz, ideal, wenn schon unökonomische Tachykardie vorliegt.
- *Pharmakodynamik*: Senkung der Sinusfrequenz (negativ chronotrop), Verlangsamung der atrioventrikulären (AV) Überleitung (negativ dromotrop), Verminderung der Erregbarkeit (negativ bathmotrop), Verminderung der Kontraktionskraft (negativ inotrop)
Bei vasospastischer Angina pectoris in Kombination mit Vasodilatoren

G.3.4. Kaliumkanal-Öffner

- **Minoxidil**
 - Öffnungswahrscheinlichkeit ATP-empfindlicher K^+ -Kanäle (arterielle Gefäßmuskulatur) wird erhöht
 - Aktivierung in der Leber
 - Dilatation bes. der Arteriolen wird erhöht. RR-abfall → ReflEXTACHYKARDIE, Na^+ -, H_2O -Retention
 - evtl. Kombination mit β -Blocker, Saluretikum
- **Diazoxid**
 - antihypertensiv nur bei i.v. Gabe in hohen Dosen (300 mg) (Indikation: hypertone Krise)
 - nach oraler Gabe: Hemmung der Insulininkretion (Indikation: Insulinom)
- **Nicorandil**
 - K^+ -Kanalöffner (niedrige Dosen)
 - NO-Donor (höhere Dosen)
 - Vasodilatation im Bereich der Koronararterien, Hirngefäße, Kapazitätsgefäße → RR ↓ (→ HF ↑), kaum Toleranzentwicklung
 - NW: Kopfschmerzen, orthostatische Dysregulation, gastrointestinale Beschwerden

G.4. Periphere und Zentrale Durchblutungsstörungen

G.4.1. Periphere Durchblutungsstörungen

Ursache

- Meist arteriosklerotische Veränderung: *Claudicatio intermittens* (Schmerzen in der Wade, Stehenbleiben nach kurzer Gehstrecke)
- Teilweise auch entzündliche oder spastische Gefäßerkrankung (z.B. *Raynaud-Phänomen*)

Therapie

- Standard-Vasodilantien wegen „steal phenomem“² unwirksam
- Calciumkanal-Blocker wie **Nifedipin** teilweise wirksam
- Vasodilatoren wie **Pentoxifyllin** und **Nicotinsäurederivate** wenig wirksam
- PGE₁-Analog **Aprostadi** intrarteriell und intravenös wirksam
- PGI₂-Analog **Iloprost** wirksam bei fortgeschrittener chronisch arterieller Verschlusskrankheit
- Versuch einer Hämodilution mit niedermolekularem **Dextran**

Die Medikamentöse Therapie generell problematisch und unzureichend.

G.4.2. Cerebrale Durchblutungsstörungen

Ursache

- Zu 90% arteriosklerotische Veränderungen
- *TIA* (transitorische ischämische Attacke)
- *PRIND* (prolongierte reversible ischämische neurologische Defizite)
- Hirninfarkt (*Apoplex*) nur mit teilweiser Rückbildung

Therapeutische Möglichkeiten begrenzt: Thrombozytenaggregationshemmer wie **ASS** Niedrige Dosierung (100 - 300 mg täglich), **Clopidogrel** zur Sekundärprophylaxe.

G.4.3. Nootropika (Neurotropika)

(Vermeidliche) Besserung der Hirnleistung über zentral stimulierende Effekte, durch Beeinflussung des Gehirnstoffwechsels, Verbesserung von Gedächtnis und Konzentration. *Indikationen* sind Multiinfarktdemenz und Altersdemenz (nicht Mb. Alzheimer). *Ergebnisse*: Klinisch Relevante Effekte sind kaum bekannt, Für **Piracetam**, **Nicergolin** und **Pyritinol** gibt es teilweise positive Befunde. Gingko-Extrakte sind schwach wirksam.

²alle nicht arteriosklerotisch Veränderte Gefäße gehen auf und stehlen das Blut

H. SE Fallpräsentation: Angiologie

Contents

H.1. Angiologie	195
H.2. Venöse Thrombosen	195
H.2.1. Antithrombotika	195
H.2.2. Therapie - akute Thromboembolische Erkrankung	196

H.1. Angiologie

- Venöse Thromboembolien
- Chronisch Venöse Insuffizienz, Lymphopathien
- Arterielle Verschlusskrankung
- Entzündliche Gefäßerkrankungen

H.2. Venöse Thrombosen

Symptome: Rötung, Schwellung, Überwärmung, Schmerz

Virchow'sche Trias: geschädigte Gefäßwand, adäquate Gerinnungsneigung des Blutes, verlangsamte Blutströmung.

Venklappen nehmen von Unten nach Oben ab. An der Oberen Extr. gibt es daher keine Thrombosen.

H.2.1. Antithrombotika

- Heparin, LMWH, Pentasaccharide
- Marcoumar, Sintom, Warfarin
- Actilyse, Metalyse

Marcoumar : Schmales therapeutisches Fenster bei adäquater AK ohne Blutung, stark variiertes Dose-Response, Gerinnungskontrollen notwendig. Vitamin K abhängig. Marcoumar ist viel billiger als Heparin. CAVE: Teratogen

Heparin : Unspezifische Bindung an Plasmaproteine und Plättchen - assoziierte Eiweiße. Unterschiedliche Bioverfügbarkeit bei s.c. Applikation. Geringere Inaktivierung von Fibrin und Faktor V, gebundenes Thrombin. Gerinnungskontrollen.

Niedermolekulare Heparine Werden rein aus Heparin hergestellt, sind sehr kleine Moleküle (Stoffwechsel, Ausscheidung). Haben Antifaktor Xa Wirkung. Nachteil bei NINS. Es sind keine Gerinnungskontrollen notwendig. Nicht plazentagängig, längere Plasmahalbwertszeit (3-6 h nach s.c. Injektion). Geringere Osteoporoserate bei Langzeittherapie.

H.2.2. Therapie - akute Thromboembolische Erkrankung

2x täglich s.c. in gewichtsadaptierter therapeutischer Dosierung, orale Antikoagulation (marcoumar, Sintrom) parallel mit NMH eingeleitet bis zum Erreichen eines INR 2-3, Überlappungsraum mind. 5 Tage, einmal täglich Applikation in Studien adäquat hinsichtlich RE-Thrombose, Blutung und Tod. Um einen Thrombus aufzulösen muss exogen (rt-RA) zugeführt werden.
Lyse: HI (2h), Schlaganfall (akut), PAE (vital bedroht) (2-5h).

I. SE Therapie bakterieller Pneumonien mit Antibiotika

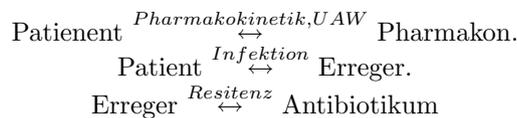
Contents

I.1. Antibakterielle Chemotherapie	197
I.1.1. Wirkungsbestimmende Faktoren	197
I.1.2. Anwendung	198
I.2. Pneumonie	198
I.2.1. Verlaufsformen	198
I.3. Bakterielle Pneumonie	199
I.4. Antibiotika	199
I.4.1. Makrolide	199
I.4.2. Ketolide	201

Akute Erkrankungen des Respirationstrakts an 1. Stelle der Krankheitstatistiken. Ein großer Teil sind Erkrankungen des oberen Respirationstrakt, die in den ersten Fällen viral sind. In diesen Fällen wird viel zu früh ein Antibiotikum gegeben.

Aber: Pneumonien werden überwiegend durch Bakterien verursacht.

I.1. Antibakterielle Chemotherapie



I.1.1. Wirkungsbestimmende Faktoren

Wirkmechanismus: Biochemischer Mechanismus der antibakteriellen Wirkung. Das Wirkspektrum kann schmal - breit sein (je nach Anzahl der versch. Bakterienstämme). Wenn man einen Patienten mit schwerer Infektion behandeln will gibt man ein Breitspektrumantibiotikum. Daher ist es wichtig die Erregerspecies, Erregerdichte und Erreger-Vermehrungsphase zu kennen. Ein Breitspektrumantibiotikum hat den Nachteil, dass es mit Bakterien die nichts mit der Infektion zu tun haben in Kontakt kommt. Dadurch wird die Resistenzbildung begünstigt. Es gibt auch Erreger die natürlich resistent sind.

Man kann sie nach dem *Wirktyp* einteilen:

- *Bakteriostatische Antibiotika*: reversible Vermehrungshemmung proliferierender Keime
- *Bakterizidie*: Irreversible Schädigung oder Abtötung der Keime

Diese Eigenschaften werden in der Kultur ermittelt. Man kann nicht immer davon ausgehen, dass das 1:1 beim Patienten der Fall ist. Es gibt folgende Richtwerte:

- Minimale Hemmkonzentration (MHK)

- Minimale bakterizide Konzentration (MBK)
- Zeitabhängige, konzentrationsunabhängige Bakterizidie (β -Lactam-Antibiotika)
- Konzentrationsabhängige Bakterizidie (Chinolone, Aminoglykoside)

Es gibt Mittel, die theoretisch bakterizid wirken, aber zu toxisch sind.

I.1.2. Anwendung

Strenge Indikationsstellung

- klinisch (kalkuliert nach klinischem Bild, Anamnese, aktueller Epidemiologie und ärztlicher Erfahrung)
- bakteriologisch (Erreger- und Resistenzbestimmung: *Antibiogramm*)
- Verhinderung der Resistenzentwicklung

Eine gezielte Chemotherapie nach dem Antibiogramm. Die Auswahl des bestwirksamen und bestverträglichen Schmalspektrum-Antibiotikums: Achtung auf die Pharmakokinetik.

Die Erregersensitivität soll nach der Resistenzlage (geographische Unterschiede¹) getroffen werden. Man muss auf Verträglichkeit achten (Nebenwirkungsspektrum - Patientenfaktoren). Der Infektionsort ist wichtig für die Pharmakokinetik: Verabreichungsart, Verteilung und Elimination. Die schwere der Infektion: Indikation von bakteriziden Antibiotika bei insuffizienter Immunabwehr und Sepsis.

I.2. Pneumonie

4. häufigste Todesursache in Industriestaaten. Besonder Gefährdung: Säuglinge, Kleinkinder und alte Menschen. Patienten mit geschwächter Immunabwehr.

Ursachen: Bakterien, Viren, Pilze, Protozoen, Fettlösliche (ätzende) Giftgase

I.2.1. Verlaufsformen

Primäre Pneumonie: ohne Grundleiden; Sekundäre Pneumonie: verschiedene Grundkrankheiten.

- Typische Pneumonie: Plötzlicher Beginn, Hohes Fieber
- Atypische Pneumonie: Schleichender Beginn, Langsames Verschlechterung

Man muss zwischen einer Ambulant erworbenen (CAP) Pneumonie und Nosokomial erworbene Pneumonie unterscheiden. Typische Erreger: Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Klebsiella pneumoniae, Enterobakterien (E. coli), Atypische Pneumonie-Erreger: Mycoplasmen, Chlamydien, Legionella spp., Rickettsien, Francisella tularensis (von Nagetieren im Wald).

Bei der Nosokomial erworbenen Pneumonie kommen folgende Erreger vor: Typische Pneumonieerreger, Staphylococcus aureus (MRSA), Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter spp., Enterokokken, Proteus spp., Legionella spp. Es kommt dadurch zu folgenden Problemen: Multiresistenz der Erreger, Pneumonie häufigste nosokomiale Infektion auf Intensivstationen, Pneumonie zweithäufigste nosokomiale Infektion insgesamt, Verlängerung der Aufenthaltsdauer im Krankenhaus, hohe Mortalität.

¹USA, Frankreich, Ungarn haben viele Resistenzen

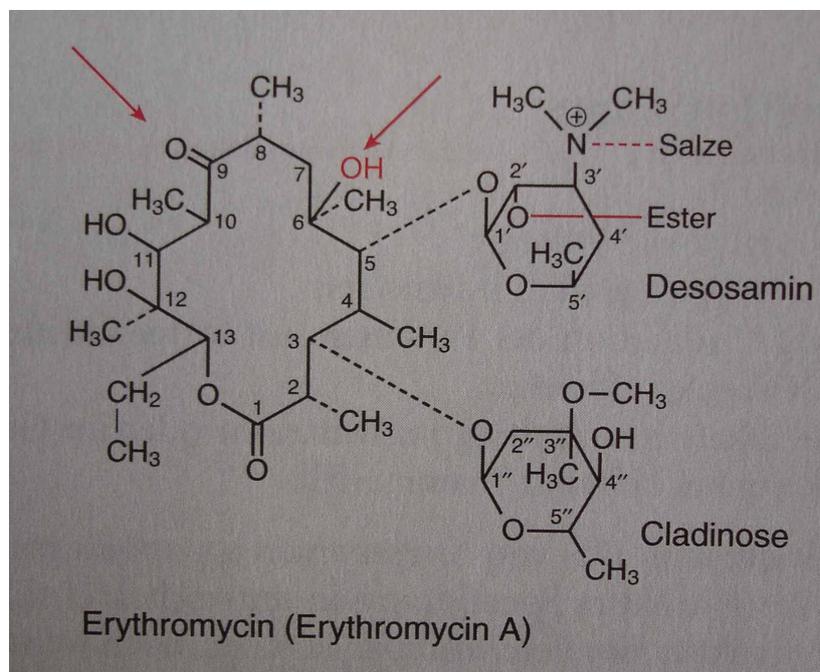
I.3. Bakterielle Pneumonie

wünschenswert: Bakteriologisch (oft schwierig und langwierig)
fast immer notwendig: Klinisch-Empirisch.

Bei Patienten unter 65 Jahren beginnt man mit Aminopenicillin + BLI, Cephalosporin der Gruppe 2, Makrolide. Patienten mit Grundkrankheit bzw. älter als 65: Aminopenicillin, + BLi, Cephalosporin 2/3a. Bei Patienten mit Grundkrankheit und älter 65 (schwere Formen): Acylaminopeniciliin, Cephalosporin 3a. Bei schweren Pnomonien: Acylaminopenicillin + BCL,
siehe auch <http://www.infektionsnetz.at>

I.4. Antibiotika

I.4.1. Makrolide

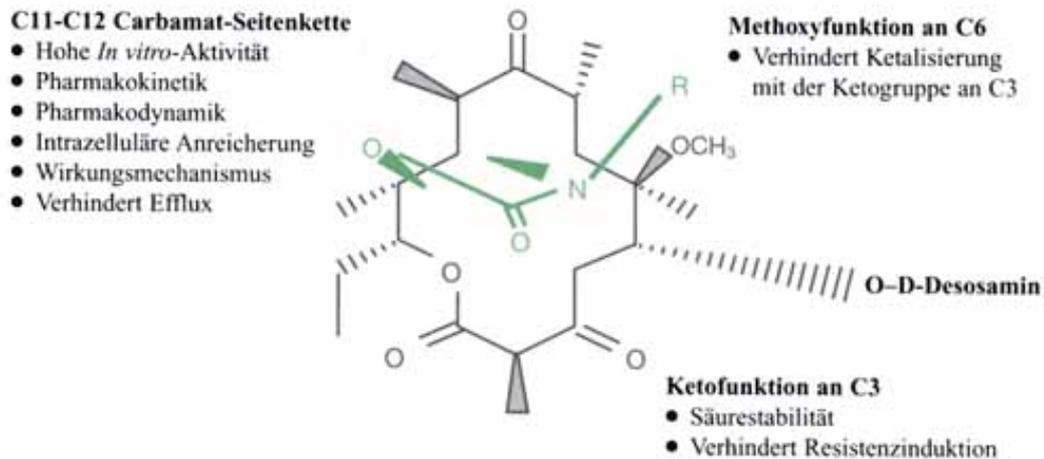


- Herkunft, Struktur, chem. Eigenschaften
 - Leitsubstanz: **Erythromycin**
 - verschiedene Ester und Salzformen
 - orale und parenterale Gabe
 -
 - großer 14-gliedriger Lactonring
 - Ketogruppe
 - 2 glykosidisch gebundene Zucker → basische Eigenschaften
 - funktionelle Gruppen an C6 und C9 können sich durch Reaktion im sauren Milieu verbinden
- Pharmakodynamik

- Wirkungsmechanismus: Behindern Proteinsynthese an den Ribosomen
- Wirkungsspektrum:
 1. grampositive Bakterien
 2. gramnegative Bakterien
 3. zellwandlose Bakterien
 4. schraubenförmige Bakterien
- Niedriger pH bewirkt Wirkungsabschwächung
- Pharmakokinetik
 - oral
 - langsame Resorption
 - durch Nahrungsaufnahme beeinflusst
 - Resorption teilweise unvollständig - Individuelle Bioverfügbarkeit
 - $t_{1/2} = 20 - 40$ Stunden
 - Gute Verteilung im Gewebe, niedriger Plasmaspiegel
 - penetrieren in Phagozyten
 - plazentagängig
 - in hohen Konzentrationen in der Muttermilch
 - Verstoffwechslung in der Leber
 - Elimination biliär in unveränderter Form
 - im Liquor nur in geringen Mengen nachweisbar
- Indikationen für Erythromycin, Clarithromycin, Roxithromycin und Azithromycin
 - Scharlach, Tonsillitis
 - eitrige obere + untere Atemwegsinfektionen
 - Keuchhusten
 - Difterie
 - Pneumonie
 - sexuell übertragbare Krankheiten
 - Legionella Pneumonien
 - *Chlamydia* - Jejuni- Enteritis
 - Lues, Gonorrhö
 - Akne vulgaris
- Nebenwirkungen
 - Gastrointestinale Störungen, vor allem durch Wechselwirkung mit *Motilin*
 - Allergische Reaktionen selten
 - Teratogenität
 - Thrombosen
 - KI: Stillzeit
 - KI: Allergie
- Interaktionen
 - Bindung an Cytochrom P450
 - Behindern somit die Clearance d. anderen Medikamente
 - Dosierung der anderen Medikamente anpassen

I.4.2. Ketolide

- Herkunft, Struktur
 - Ähnlichkeit mit Makroliden



- **Telithromycin**
 - hohe Säurestabilität
- Pharmakodynamik
 - Hemmen bakterielle Biosynthese über Bindung an 50S–Untereinheit der Ribosomen
 - Wirken auch gegen Makrolid-resistente Stämme
 - wirkt konzentrationsabhängig bakterizid gegen Pneumokokken.
 - verbesserte Wirkung gegen grampositive Erreger
 - Aktivität gegen *Haemophilus influenzae*
- Pharmakokinetik
 - p.o. 800 mg Telithromycin - Plasmakonzentration_{max} 2–3,5 mg/L
 - Bioverfügbarkeit 57%
 - Plasma $t_{1/2}$ = 10 bis 14 h
 - zu mehreren Metaboliten abgebaut
 - über den Darm ausgeschieden
- Präparate, Indikationen
 - **Telithromycin** (*Ketek^R*) für Therapie von leichten bis mittelschweren Atemwegsinfektionen, akute Exazerbation² einer chron. Bronchitis, akuter Sinusitis, Tonsillitis/Pharyngitis.
 - 1x tägl. 800 mg p.o.
- Unerwünschte Wirkungen
 - Diarrhöen (*i* 10%)
 - Kopfschmerzen, Schwindel

²Verschlimmerung

- Geschmackstörungen
- Sehstörungen
- Leberfunktionsstörungen
- Interaktionen
 - Hemmung der Monooxygenasen CYP3A4 und CYP2D6
 - Nicht Anwenden bei Arzneimittel, die über diese Verstoffwechselt werden.
 - Interaktionen: Statine, Benzodiazepine, Immunsuppressiva

J. SE Antidepressiva

Contents

J.1. Definition der Depression	203
J.1.1. Depressive Episode	203
J.2. Medikamente - Übersicht	204
J.2.1. CRH-System	204
J.3. Neurotransmission	204
J.4. Antidepressiva - Klassen	205
J.4.1. Tricyclische AD (TCA)	205
J.4.2. Selektive Serotonin-Reuptake Inhibitoren (SSRI)	205
J.4.3. Weitere Antidepressiva	206
J.4.4. Monoaminoxidase Hemmer	206
J.4.5. Hypericum perforatum (Johanniskraut)	206
J.5. Manie	207
J.5.1. Therapie	207
J.5.2. Funktionsweise von Lithium	207
J.6. Klinik	207

J.1. Definition der Depression

J.1.1. Depressive Episode

Siehe ICD-10 Code. gedrückte Stimmung, Verminderung von Antrieb und Aktivität, verminderte Fähigkeit zur Freude, Interessen und Konzentration ausgeprägte Müdigkeit nach kleinsten Anstrengungen. Es kommt zu einem morgendlichen Tief, Appetit ist vermindert, Selbstwertgefühl vermindert. Es können veg. Begleitsymptome auftreten, es kann zu einem Suizid kommen.

Einzelne depressive Symptome kommen in 20% der Bevölkerung vor. Diagnostizierte Major-Depression 5%. Depression ist keine Charaktereigenschaft und keine Willenssache.

Therap. Maßnahme	Hauptwirkung	Effekt
Rserpin	hemmt NA und 5-HT-Speicherung	Stimmung ↓
MAO-Hemmer	5-HT und NA Spiegel ↑	Stimmung ↑
Ticycl.	NA und 5-HT Reuptakehem.	Stimmung ↑
α-Methyltyrosin	hemmt TH (α2 Agonist)	Stimmung ↓
Elektrokrampf	Ansprechbarkeit d. ZNS auf NA + 5-HT ↑	Stimmung ↑
Tryptophan	5-HT-Synthese steigt	Stimmung ?

J.2. Medikamente - Übersicht

J.2.1. CRH-System

Eine chron. Aktivierung der Stressachse begünstigt eine Depression. Es kommt zur Downregulation von Glucocorticoidrezeptoren, Downregulation von CRH-Rezeptoren. Diese Downregulation kann durch Antidepressiva aufgehoben werden.

Progesteron stimuliert MAO, Östrogene senken die MAO Aktivität. Die meisten Medikamente gegen

Verstärkung der noradrenergen und/oder serotonergen Neurotransmission

Verzögerter klinischer Wirkungseintritt (2-3 Wochen)
 ➤ sekundäre, adaptive Veränderungen für klinische Wirksamkeit maßgeblich

Nebenwirkungen durch Blockade von Rezeptoren (v.a. mACh, α_1 , H_1 , $5-HT_2$) bzw. Ionenkanälen

Therapieversagen bei 40 % der Patienten

Abbildung J.1.: Wirkungen der Antidepressiva

Depression zeigen eine Affinität zu allen möglichen Rezeptoren. Diese Wirkungen treten sofort auf, es kommt daher mehrere Wochen lang zu schweren Nebenwirkungen, bevor die Hauptwirkung eintritt.

J.3. Neurotransmission

Noradrenalin trifft dann auf alle möglichen Rezeptoren.

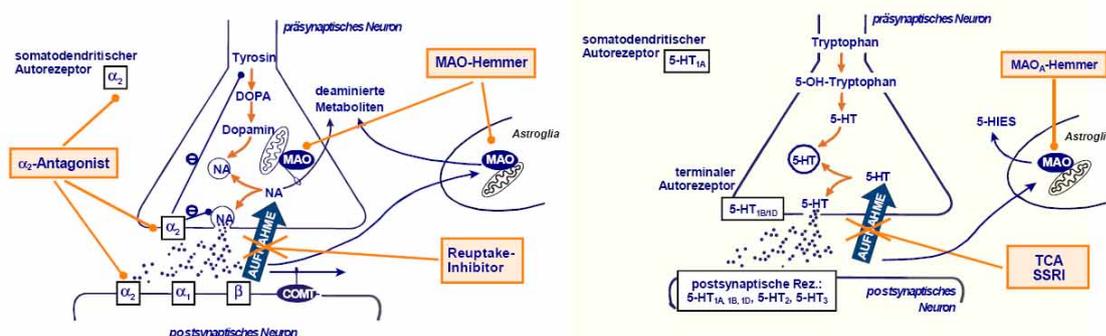


Abbildung J.2.: Therapeutische Verstärkung der serotonergen Übertragung / NA Synthese

Wir haben mehrere Möglichkeiten den Transmitter wegzubringen: Reuptake und Abbau. Noradrenalin wird wieder in Vesikel verpackt oder durch die MAO abgebaut. Diese Transmitter werden auch in Astrogliazellen aufgenommen und die MAO in diesen Zellen spielt auch eine wichtige Rolle. Die COMT sitzt Postsynaptisch Die therapeutischen Möglichkeiten sind in der Abb. J.3 zu sehen.

J.4. Antidepressiva - Klassen

- Neurotransmitter Rückaufnahmehemmer
 - Tri- und tetrazyklische AD: **Imipramin** (1957)
 - Selektive Serotonin-Reuptake Inhibitoren (SSRI)
 - Selektive Serotonin- und Noradrenalin-Reuptake Inhibitoren
 - Selektive Noradrenalin-Reuptake Inhibitoren
 - Dopamin-Reuptake Inhibitor
- AD mit Hauptwirkung an Rezeptoren
- MAO-Hemmer (1957)
- Hypericum: gewonnen aus Johanneskraut
- Lithium

J.4.1. Tricyclische AD (TCA)

Wichtig sind **Imipramin, Desipramin, Clomipramin, Amitriptylin, Nortriptylin**. Diese Substanzen haben unterschiedliche Affinität zu den Transporterproteinen.

- Sie blockieren Muskarinrezeptoren, machen die atropinartigen Nebenwirkungen. Am meisten stört den Patienten die Mundtrockenheit.
- Sie blockieren α_1 Rezeptoren: Sedierung, orthostatische Hypotension.
- Sie blockieren H1-Rezeptoren: Sedierung, Appetitförderung (Gewichtszunahme).
- Blockade von 5-HT-Serotoninrezeptoren: Gewichtszunahme, Störungen der Sexualfunktion
- Blockade von spannungabhängigen Natriumkanälen: kardiale Überleitungsstörungen
- andere: Krampfneigung, Leberfunktionsstörungen, geringe therapeutische Breite.
- Alkohol, H1-Blocker, Neuroleptika und Benzodiazepine verstärken die Sedierung
- Sie verstärken die Blutdrucksenkung: Betablocker, Clonidin, Diuretika
- Zusammen mit Chinidin - Cardiotoxizität
- Erhöhte Toxizität: Antihistaminika, Antiparkinsonmittel, Neuroleptika, Spasmolytika
- Kann die Wirkung von Antikonvulsiva verändern.

CAVE: Reuptake Hemmer dürfen nicht mit MAO Hemmern kombiniert werden, da beide Abbauege blockiert werden.

Bei einer Vergiftung mit TCA kommt es zu Anticholinergen Symptomen - Therapie: **Physostigmin**, Arrhythmien, Cerebrale Krampfanfälle. Bei Anfällen **Diazepam**

J.4.2. Selektive Serotonin-Reuptake Inhibitoren (SSRI)

Sind 1. und 2. Wahl. **Fluoxetin, Fluvoxamin, Paroxetin, Sertralin, Citalopram**.

Diese SSRIs sind selektiv für den Serotoninrezeptor. Sie wirken Antriebssteigerung (CAVE: Suizidgefahr). Sie werden durch Cytochrom P-450 Isoenzymen abgebaut. Sie dürfen nicht mit MAO-Hemmern kombiniert werden: Serotoninsyndrom!: Magenkrämpfe, Tachykardie, Hyperpyrexie, Tremor, Erregung.

Beim Paroxetin können Entzugssyndrome auftreten. Nie plötzlich absetzen.

J.4.3. Weitere Antidepressiva

- Selektive Serotonin- und Noradrenalin-Reuptake Inhibitoren: **Venlafaxin, Milnacipran**
- Selektive Noradrenalin-Reuptake Inhibitoren: **Maprotilin, Reboxetin**
- Dopamin-Reuptake Inhibitor: **Bupropion**
- Rezeptorantagonisten/Agonisten: **Mianserin, Mirtazepin**

Sie haben ähnliche Nebenwirkungen. Werden fast alle über P450 verstoffwechselt.

Monoamin-Rückaufnahmehemmung		Rezeptor-Blockade	
NA	Stimmungs- und Antriebssteigerung Vigilanzveränderung Steigerung der pressorischen NA-Effekte Erektions- und Ejakulationsstörungen Tremor	α_1	Sedierung Orthostatische Hypotonie Hypotonie Reflex-Tachykardie
5-HT	Stimmungs- und Antriebssteigerung antipanische Wirkung Appetithemmung Abnahme der Libido	mACh	“atropinartige” NW Tachykardie
DA	psychomotorische Aktivierung Antiparkinson-Effekt Psychose-Induktion	H₁	Sedierung Gewichtszunahme Hypotonie
		5-HT₂	Antimigraine-Effekt Ejakulationsstörungen Hypotonie

Abbildung J.3.: Klinische Bedeutung pharmakologischer Wirkungen von Antidepressiva

J.4.4. Monoaminoxidase Hemmer

Es gibt zwei MAO: A (Adrenalin) und B (Dopamin, Thyramin). Früher verwendete man unselektive, irreversible MAO-A und MAO-B Hemmer (Tranlylcypromin). Heut verwendet man reversible MAO-A Hemmung: **Moclobemid**

Moclobemid macht keine Sedierung, wirkt rasch, Vigilanz und Orientierung erhalten; Nebenwirkungen: Erregung, Konfusion, Schlaflosigkeit, kann Krampfschwelle senken, Übelekeit.

Nicht mit Reuptake Hemmern kombinieren.

J.4.5. Hypericum perforatum (Johanniskraut)

- Hypericin: Hemmen MAO, hemmt IL-6 Freisetzung
- Hyperforin: Reuptakehemmung von NA, DA, 5-HT
- Flavonoide: COMT Hemmung

Photosensibilisierung, Mundrockenheit, Unruhe, Schwindel, gastrointestinale NW (relativ leicht). *Enzyminduktion*: senkt Spiegel von Cyclosporin, oralen Antikoagulantien, oralen Kontrazeptiva

J.5. Manie

Stimmung situationsinadäquat gehoben bis zu fast unkontrollierbarer Erregung, vermehrter Antrieb, Überaktivität, Rededrang, vermindertes Schlafbedürfnis. Unfähigkeit zu Konzentration, starke Ablenkbarkeit, überhöhte Selbsteinschätzung, Größenideen, Halluzinationen.

J.5.1. Therapie

- *Akuter Schub*: **Lithium** (Wirkung erst nach 1 - 2 Wochen), bei schwereren Symptomen zunächst Antipsychotika (v.a. Olanzapin)
- *Phasenprophylaxe*: **Lithium, Carbamazepin, Valproat, Lamotrigin, Topiramid, Olanzapin**¹, bei bipolarer Erkrankung: oft Kombination eines AD mit einem Phasenprophylaktikum notwendig

Differentialdiagnose von unipolarer Depression und bipolarer Erkrankung wesentlich: Therapie mit AD allein ohne Phasenprophylaxe kann zu Therapieresistenz führen!

J.5.2. Funktionsweise von Lithium

Li ist ähnlich zu Na, kann durch Na-Kanäle in die Zellen eindringen, durch Na-K-ATPase aber nicht so gut eliminiert werden. Es hemmt in der Zelle Phosphoinositid-Umsatz → Proteinkinase C-Aktivität sinkt ab.

Es wirkt psychomotorisch dämpfend, keine Wirkung auf unipolare Depression; gute antimaniache Wirkung und Prophylaxe bei bipolarer Erkrankung. Lithium muss nach Plasmaspiegel dosiert werden. Es wird renal ausgeschieden, abhängig vom Serumnatrium. Wird im proximalen Tubulus rückresorbiert.

Nebenwirkungen sind häufig (20-30%): feinschlägiger Tremor der Finger, Müdigkeit, ADH-Hemmung, Polyurie, Polydipsie, Gewichtszunahme, Ödeme, Übelkeit und Erbrechen. In manchen Fällen 1-10% TSH-Anstieg, Struma, Psoriasis kann verschlechtert werden.

Es ist bei Herz und Nierenerkrankungen kontraindiziert. Intoxikationen zeigen sich in einem großschlägigen Tremor, Dysarthrie, Krampfanfälle, Koma. Ursachen: Überdosierung, Nierenfunktion, Salz- und Wasserhaushalt. Die Therapie verläuft über Hämodialyse.

Interaktionen mit Diuretika, NSAR (Nierendurchblutung), Antibiotika (Tetracycline, Metronidazol); Osmotische Diuretika senken den Lithiumspiegel; Coffein und Theophyllin senken den Lithiumspiegel.

J.6. Klinik

Die Auswahl des AD erfolgt nach

- dem Nebenwirkungsprofil und Wechselwirkungen
- der individuellen Verträglichkeit
- den Vorerfahrung der Patienten

bei psychotischen Symptomen Kombination mit atypischen Antipsychotikum. bei ängstlich-agitierten Patienten zusätzlich ein Benzodiazepin geben.

Es ist wichtig ausreichend lange zu behandeln.

siehe Folien, im Internet!!!

Andere Indikationen:

¹Neuroleptikum

- Panikerkrankungen, generalisierte Angsterkrankung, posttraumatische Belastungsstörung: akut Benzodiazepine, längerfristig serotonerge AD gut geeignet (reduzierte Dosis)
- Zwangsstörung: serotonerge AD (normale Dosis)
- Sozialphobie, Bulimia nervosa: SSRIs
- Schmerztherapie: Amitriptylin, vorallem gegen neuropathische Schmerzen

K. SE Pharmakotherapie von Erkrankungen des oberen GIT

K.1. Säurebedingte Erkrankungen

K.1.1. Magensäuresekretion

Regulation

- Neuronal: Vor allem cholinerg (Parasympathicus, ENS): M1, M3-Rezeptoren
- Hormonell/paracrin
 - Gastrin (aus antralen G-Zellen)
 - Histamin (aus ECL-Zellen): H2-Rezeptoren
 - Somatostatin (aus antralen D-Zellen)
 - Prostaglandin E2

K.1.2. Behandlung von säurebedingten Erkrankungen

Ulcus pepticum, Refluxösophagitis (Gastro-Esophageal Reflux Disease, GERD)

- Hemmung der aggressiven Faktoren
 - Antacida
 - Histamin H2-Rezeptorantagonisten
 - Protonenpumpeninhibitoren (PPI)
 - Antibiotika zur H. pylori-Eradikation
- Förderung der protektiven Faktoren
 - Misoprostol
 - Sucralfat

Antazida

- Neutralisierung der Magensäure.
- Einzige Anwendung: Sodbrennen (Einnahme 1-2 h nach der Mahlzeit), meist initiale Selbstbehandlung durch OTC-Antacida
- Verschiedene Kombinationen aus $\text{Al}(\text{OH})_3 + \text{Mg}(\text{OH})_2$
 - *Maalox^R*
 - *Magaldrat^R*, *Hydrotalcit^R*: Komplex aus $\text{Al}(\text{OH})_3$ plus $\text{Mg}(\text{OH})_2$
 - Ausgleich der obstipierenden $[\text{Al}(\text{OH})_3]$ und laxierenden $[\text{Mg}(\text{OH})_2]$ Nebenwirkungen
- NaHCO_3 (Bicarbonat) und CaCO_3 obsolet

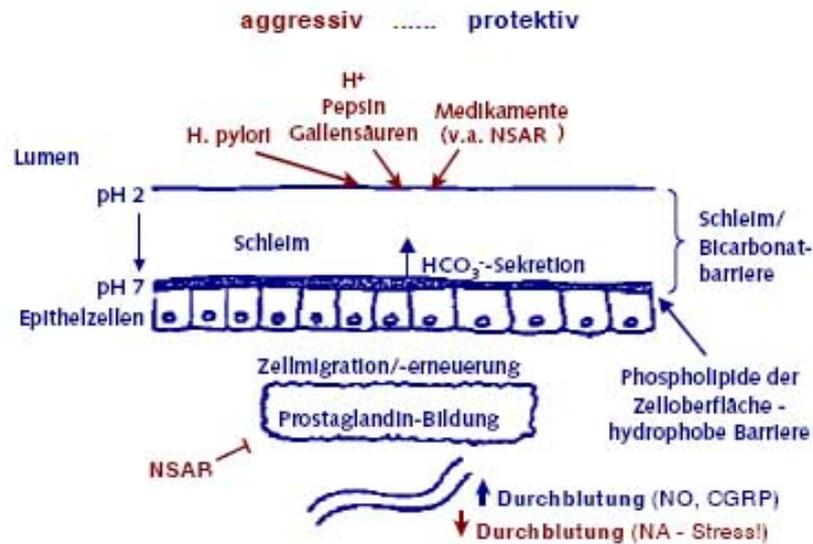


Abbildung K.1.: Einflüsse auf die Magenschleimhaut

H₂-Blocker

- **Ranitidin** 1 x 300 mg (abends)
- **Famotidin** 1 x 40 mg (abends)
- **Nizatidin** 2 x 150 mg (90% Bioverfügbarkeit)
- Aufgrund ihres Angriffspunktes nur teilweise Hemmung der stimulierten Säuresekretion
- Plasmahalbwertszeit: 1.5 h (Nizatidin) bis 3 h (Ranitidin, Famotidin)
- Nebenwirkungen
 - Kopfschmerzen, Benommenheit
 - Darmstörungen
 - Selten Leberfunktionsstörungen
 - Gynäkomastie

M₁-Muskarinrezeptor-Blocker

Pirenzepin: Obsolet wegen schwacher Hemmung der Säuresekretion und nichtselektiver muskarinischer Nebenwirkungen

Protonenpumpenhemmer (PPI)

- **Omeprazol**
- **Pantoprazol**
- **Lansoprazol**
- **Rabeprazol**
- **Esomeprazol**
- Verabreichung in magensaftresistenten Arzneiformen

- PPI erreichen die Belegzellen auf dem Blutweg
- Akkumulation und Aktivierung im sauren Milieu ($\text{pH} < 5$),
- nur wenn H^+/K^+ -ATPase (Protonenpumpe) aktiv ist
- Aktive Sulfenamide binden mittels Disulfidbrücken irreversibel an H^+/K^+ -ATPase
- Pharmakokinetik
 - Bioverfügbarkeit 35 % (Omeprazol) - 80 % (Lansoprazol)
 - 95 % Plasmaproteinbindung
 - Eliminationshalbwertszeit 1/2 - 1 h, Trotzdem nur 1 x tgl. 20 - 40 mg (irreversible Enzymhemmung)
- Indikationen
 - Ulcus ventriculi
 - Ulcus duodeni
 - Gastroösophagealer Reflux
 - Ulcus-Prophylaxe (chronische NSAR-Einnahme, Stressulcera in der Intensivmedizin)
 - Zollinger-Ellison-Syndrom
- Nebenwirkungen (selten)
 - Diarrhoe
 - Exantheme
 - Schwindel, Kopfschmerzen
 - Müdigkeit, Verwirrtheit
 - Muskelschmerzen
- Kontraindikationen: Schwere Leberfunktionsstörungen
- Interaktionen
 - Über CYP2C19 bzw. CYP3A4: Omeprazol und andere PPI als Substrat und Inhibitor, dadurch Verzögerung der Inaktivierung von Phenytoin, Diazepam, Cumarinen u.a. genetische Unterschiede in CYP2C19-Aktivität („Langsame Metabolisierer“ - 2-6% der kaukasischen Bevölkerung, 15-20% der Asiaten)
 - Über Änderung des Magen-pH: dadurch Veränderung der Resorption gewisser Medikamente
 - ↑ Res. (= ↑ Plasmaspiegel) von Digoxin
 - ↓ Res. (= ↓ Plasmaspiegel) von Itraconazol, Indinavir

K.1.3. Eradikation von *Helicobacter pylori*

- *Helicobacter pylori* (H.p.)
 - H.p.-Infektion bei 80-90% von peptischen Ulcera
 - 10% Ulcera durch NSAR bedingt
- Rezidivierendes Ulcus pepticum
 - Antisekretorische Therapie des Ulcus pepticum
 - * Protonenpumpen-Inhibitoren (PPI)
 - * Histamin H₂-Rezeptor-Antagonisten (H₂RA)
 - Antibiotische Eradikation von *Helicobacter pylori*

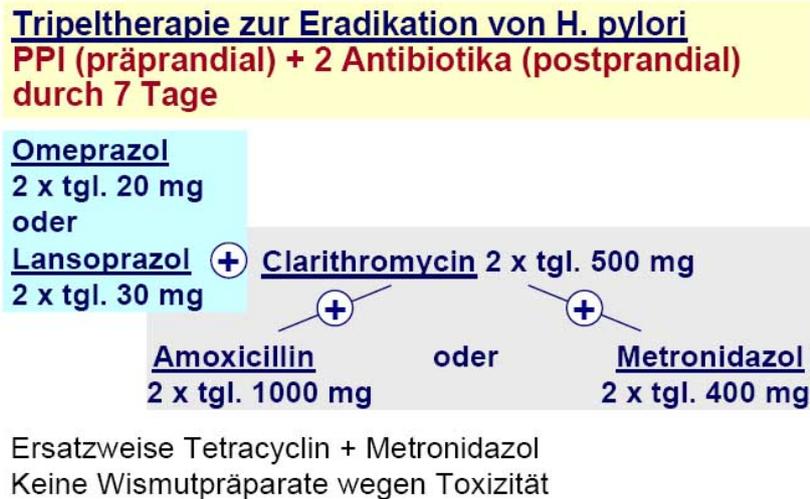


Abbildung K.2.: Helicobacter pylori Eradikationsschema

- * Penicilline
- * Makrolide
- * Metronidazol
- Nicht-Eradikation von *H.* mit bis zu 80% Rezidiven innerhalb eines Jahres
- Indikationen für Eradikation von *H.p.*
 - Ulcus ventriculi
 - Ulcus duodeni
 - Niedrig maligne MALT (Mucosa-Associated Lymphoid Tissue)-Lymphome
- Tripeltherapie
 - PPI (H2RA) plus zwei Antibiotika
 - Antibiotika-Auswahl
 - * **Amoxicillin**
 - * **Clarithromycin**
 - * **Metronidazol**
 - * (Fluorchinolone)

Praxis der Eradikationstherapie

- PPI + Clarithromycin + Amoxicillin
- PPI + Clarithromycin + Metronidazol (billigst)
- Quadrupeltherapie-Schemata
- Antibiotische Elimination von *H.p.* in einer Woche (Erfolgsrate > 90 %)
- Fortführung der Ulcustherapie mit H2RA, PPI oder Sucralfat bis zu 3 Wochen bei größeren Ulcera
- Rezidivfreie Ulcusheilung

Erfolgsbestimmende Faktoren für Eradikation von H. pylori

- Patienten-Compliance
- Resistenzentwicklung
 - Metronidazol (10 - 50 %)
 - Clarithromycin (0 - 15 %)
 - Amoxicillin (0 - 3 %)
- Nebenwirkungen
 - Höchste Rate bei Metronidazol
 - Alkoholunverträglichkeit von Metronidazol
 - Kontraindikation von Metronidazol in Schwangerschaft

K.1.4. Förderung protektiver Faktoren

Sucralfat

- Wasserunlösliche basische Verbindung aus $\text{Al}(\text{OH})_3$ und Saccharosesulfat
- Wirkungen
 - Komplexverbindung mit basischen Proteinen besonders am Ulcusgrund
 - Adsorption von Pepsin
 - Adsorption von Gallensäuren bei niedrigem pH
 - Steigerung der endogenen Prostaglandin-Synthese
 - Verstärkung der Bicarbonatsekretion
 - Verstärkung der NO-Freisetzung
 - Verstärkung der Mukosadurchblutung
 - Bindung von Kolonisationsfaktoren für H. pylori
 - Anregung der Gefäßneubildung
 - Steigerung der Synthese von EGF-Rezeptoren am Ulcusgrund
- Indikation: Vor allem für Stressulcusprophylaxe
- Nebenwirkungen
 - Aluminium-induzierte Obstipation
 - Nausea
 - Schwindel
 - Exantheme

Misoprostol

- Stabiles PGE1-Derivat
- Stimulation protektiver Mechanismen
 - Hemmung der H^+ -Sekretion
 - Steigerung der Bicarbonat- und Schleimsekretion
 - Steigerung der Mukosadurchblutung
- Dosierung: 400 - 800 $\mu\text{g}/\text{die}$

- Indikation: Nur prophylaktisch als Magenschutz bei Gabe von NSAR (Substitutionsprophylaxe)
- Nebenwirkungen
 - Diarrhoe
 - Spasmen der glatten Darmmuskulatur
 - Kopfschmerzen
 - Benommenheit
 - Uteruskontraktion
- Kontraindikationen
 - Schwangerschaft (ZNS-Schäden beim Foetus)
 - Cerebrale und koronare Gefäßerkrankungen (Erschlaffung der glatten Gefäßmuskulatur durch hohe Dosen)

K.2. Motorische Störungen

K.2.1. Prokinetika für den oberen Gastrointestinaltrakt

- Dopamin D2-Rezeptor-Antagonisten
 - **Metoclopramid**
 - **Domperidon**
- Motilide: **Erythromycin** und andere Makrolide
- Direkte und indirekte Muskarinrezeptor-Agonisten
 - **Carbachol**
 - **Distigmin**
- Antiemetika
 - **Metoclopramid** und **Domperidon** (prokinetisch)
 - **Phenothiazine** (nicht prokinetisch)
 - Serotonin 5-HT₃-Rezeptor-Antagonisten
 - H₁-Antagonisten
- Laxantien (indirekt)

Nebenwirkungen von Metoclopramid und Domperidon

- Sedierung (Metoclopramid)
- Diarrhoe (Metoclopramid)
- Extrapyramidal-motorische Störungen (Metoclopramid, nicht Domperidon)
- Depressive Verstimmung (Metoclopramid)
- Hormonelle Störungen durch Prolactinanstieg (Metoclopramid)

Direkte und indirekte Muskarinrezeptor-Agonisten

- Steigerung der cholinergen Aktivität
- Prokinetische Wirkung limitiert, da primär nur Tonussteigerung ohne Auslösung einer propulsiven Motorik
- Muskarinrezeptor-Agonisten: Bethanechol, Carbachol
- Acetylcholinesterasehemmer: Physostigmin, Neostigmin, Distigmin

K.2.2. Behandlung pathologisch gesteigerter Motorik des oberen Gastrointestinaltrakts

Spasmen

Krämpfe, Koliken

- Muskarinrezeptor-Antagonisten **Butylscopolamin**
- Myotrope Spasmolytika **Papaverin, Mebeverin**

Achalasie

Spasmen des unteren Ösophagussphinkters, meist durch Schädigung der nitrergen Neurone des ENS

- Nitroverbindungen **Isosorbitdinitrat**
- Phosphodiesterasehemmer **Sildenafil**
- Ca²⁺-Kanalblocker **Nifedipin**
- ACh-Freisetzungshemmung **Botulinustoxin** (lokal)

Emesis

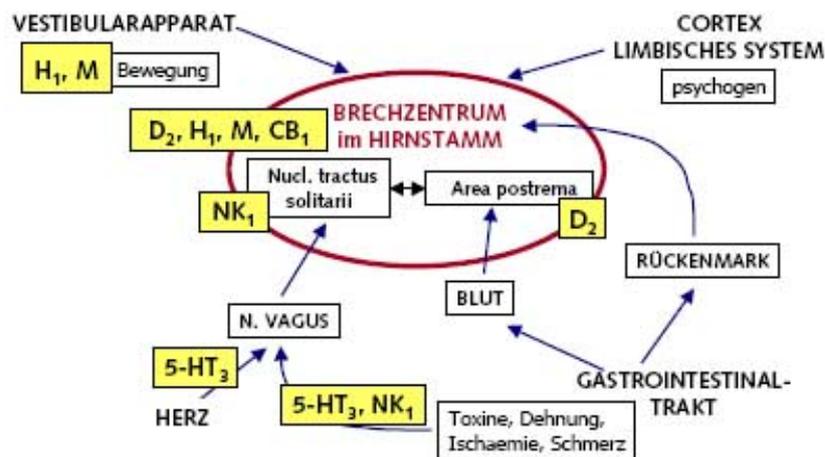


Abbildung K.3.: Pathophysiologie der Emesis

	Strahlen- u. Chemother.	Kinetosen	SS- Erbrechen	post- op.	andere Ursachen
Dopamin D ₂ -Antagonisten					
Metoclopramid	+			+	+
Domperidon					
Perphenazin			+		+
Triflupromazin					
5-HT ₃ -Antagonisten					
Ondansetron	+		(+)	+	
Granisetron					
Tropisetron					
H ₁ -Blocker					
Dimenhydrinat		+	+	+	
Meclozin					
M-Antagonisten					
Scopolamin		+			
NK ₁ -Antagonist					
Aprepitant	+			+	

Abbildung K.4.: Antiemetika Übersicht

L. Zusammenfassung

Contents

L.1. Allgemeine Pharmakologie	218
L.2. Antiphlogistische Therapie	218
L.3. Medikamente im ANS	218
L.4. Therapie von Arrhythmien	218
L.4.1. Klasse I Natriumkanalblocker	218
L.4.2. Klasse II Betablocker	219
L.4.3. Klasse III Kaliumkanalblocker	219
L.4.4. Klasse IV – Kalziumkanalantagonisten	219
L.5. Tumorthherapie	219
L.5.1. Alkylierende Zytostatika	219
L.5.2. Antimetabolite	219
L.5.3. Naturstoffe	219
L.5.4. Zytostatisch wirksame Antibiotika	219
L.5.5. Verschiedene	220
L.5.6. Hormone	220
L.5.7. Isotope	220
L.5.8. Biologicals	220
L.5.9. Thyrosinkinaseinhibitoren	220
L.5.10. Bortezomib	220
L.6. Blutstillung	220
L.7. Knochenstoffwechsel	220
L.8. Erythropoese	220
L.9. Diuretika	220
L.10. SE Therapie arterieller Durchblutungsstörungen	220
L.10.1. Lipidsenker	220
L.10.2. Thrombozytenaggregationshemmer	221
L.10.3. KHK	221
L.11. Diabetes Mellitus	221
L.12. Schilddrüse	222
L.13. Nebennierenrindenhormone	222
L.14. Opioide	222
L.15. ZNS-Pharmakologie	223
L.15.1. Mb. Parkinson	223
L.15.2. Mb. Alzheimer	224
L.15.3. Neuroleptika – Schizophrenie	224
L.15.4. Tranquillantien (Anxiolytika)	225
L.15.5. Epilepsie – Antiepileptika	225
L.15.6. SE Antidepressiva	226
L.16. GIT Pharmakologie	227

L.16.1. Speicheldrüsen	227
L.16.2. Darmfunktion	227
L.17. Toxikologie	229
L.18. Antibiotika	230
L.18.1. Antibiotika mit Angriffspunkt an der Bakterienzellwand	230
L.18.2. Hemmung der bakteriellen Proteinsynthese	231
L.18.3. Hemmung der bakteriellen Topoisomerase II	232
L.18.4. Folsäureantagonisten	232
L.18.5. Metronidazol	232
L.19. Antituberkulotika	233
L.19.1. Mittel gegen Lepra	234
L.20. Virusstatika	234
L.20.1. Wirkmechanismen	234
L.20.2. Herpesviren	234
L.20.3. Influenza	234
L.20.4. HIV Therapie	235
L.21. Antimykotika	235
L.21.1. Angriff an der Zellmembran	235
L.21.2. Angriff an der Zellwand	236
L.21.3. Hemmung der Funktion von Mikrotubuli (Spindelgift)	236
L.21.4. Störung der Nucleinsäuresynthese	236
L.22. Malaria	236
L.23. Antihelminthika	239
L.23.1. Wirkstoffe	239
L.24. Inhalations- und Injektionsnarkotika	240
L.24.1. Nachgewiesene Effekte von Narkosemitteln	240
L.24.2. Inhalationsnarkotika	241
L.24.3. Injektionsnarkotika	242

Diese Zusammenfassung (Aufzählung) stellt eine vollständige Aufzählung der in den jeweiligen Kapiteln besprochenen Wirkstoffnamen dar. Sie ist dafür gedacht, das Gelernte zu wiederholen; die Wirkmechanismen, NW, WW ua. sind in den Kapiteln nachzulesen.

L.1. Allgemeine Pharmakologie

L.2. Antiphlogistische Therapie

L.3. Medikamente im ANS

L.4. Therapie von Arrhythmien

L.4.1. Klasse I Natriumkanalblocker

- Ia: Chinidin, Ajmalin
- Ib: Lidocain
- Ic: Flecainid, Propafenon

L.4.2. Klasse II Betablocker

Metoprolol, Esmolol

L.4.3. Klasse III Kaliumkanalblocker

Sotalol, Amiodaron

L.4.4. Klasse IV – Kalziumkanalantagonisten

Verapamil, Gollopamil, Diltiazem

L.5. Tumorthherapie

L.5.1. Alkylierende Zytostatika

- Stickstoff-Lost Derivate
- Ethylenimine
- Alkylamine
- Nitrosoharnstoffe
- Triazen
- Platinverbindungen

L.5.2. Antimetabolite

- Folsäureantagonisten
- Purinanaloga
- Pyrimidinanaloga

L.5.3. Naturstoffe

- Vinca Alkaloide
- Taxoide
- Podophyllotoxin
- Camptothecin

L.5.4. Zytostatisch wirksame Antibiotika

- Dactinomycin
- Actinomycin D
- Anthracycline
- Mitoxantron
- Bleomycine

L.5.5. Verschiedene

- Hydroxy-Harnstoff
- Procarbazin
- Mitotan
- Miltefosin
- Asparaginase
- Zoledronat
- Thalidomid

L.5.6. Hormone

- Östrogene
- Antiöstrogene
- Gestagene
- Antiandrogene
- GnRH Antagonisten
- Aromatasehemmer

L.5.7. Isotope

- P
- J
- Au

L.5.8. Biologicals

L.5.9. Thyrosinkinaseinhibitoren

L.5.10. Bortezomib

L.6. Blutstillung

L.7. Knochenstoffwechsel

L.8. Erythropoese

L.9. Diuretika

L.10. SE Therapie arterieller Durchblutungsstörungen

L.10.1. Lipidsenker

- Statine
 - Simvastatin
 - Lavastatin

- Pravastatin
- Fluvastatin
- Atorvastatin
- Cervistatin
- Rosuvastatin

- Fibrate
 - Clofibrat
 - Etofibrat
 - Etophyllinclofibrat
 - Bezafibrat
 - Fenofibrat
 - Gemfibrozil

- Anionenaustauscherharze
 - Cholestyramin
 - Colestipol

- Ezetimib

- Nicotinsäure
 - Acipimox
 - Nicotinsäure

L.10.2. Thrombozytenaggregationshemmer

- ASS
- Clopidogrel
- Ticlopidin
- Abciximab

L.10.3. KHK

- NO Donatoren
- PDE 5 Inhibitoren
- L-Typ Kalziumkanalblocker
- Betablocker
- Kalzium Kanal Öffner

L.11. Diabetes Mellitus

- Insulin
 - Normalinsulin
 - Kurzwirksam: Lispro, Aspart
 - Langwirksam: Detemir, Glargin

- NPH, Ultralente, Semilente
- Sulfonylharstoffe: **Tolbutamin, Gilbenclamid, Glimipirid**
- Glinide: **Nateglinid, Repaglinid**
- Biguanide: **Metformin**
- α -Glykosidasehemmer: **Arcarbose, Miglitol**
- Glitazone: **Rostiglitazon, Pioglitazon, Troglitazon**

L.12. Schilddrüse

- Natriumperchlorat
- Thiamide: **Propylthiamid, Carbamizol, Thiamizol**

L.13. Nebennierenrindenhormone

- kurzwirksame
 - **Beclomethason**¹ (*Becotide*^R)
 - **Budesonid** (*Pulmicort*^R)
 - **Flunisolid** (*Pulmilde-Dosieraerosol*^R)
 - **Fluticason** (*Flixotide*^R, *Seretide*^R)
- langwirksame
 - **Hydrocortison** (*Hydoftal*^R)
 - **Fludrocortison** (Mineralkortikoid) (*Astonin*^R)
 - **Triamcinolon** (*Solu-Volon*^R)
 - **Dexamethason** (*Fortecortin*^R)
 - **Prednisolon** (*Solu-Dacortin*^R)
 - **Cortison**: Historisch, 40er Jahre
 - **Aldosteron**
 - **Betamethason** (*Betnesol*^R, *Diproforte*^R)

L.14. Opioide

- Phenanrentyp:
 - **Morphin,**
 - **Codein,**
 - **Thebain**
- Benzyllochinolin-Typ:
 - **Papaverin,**
 - **Noscipin,**
 - **Narcein**

¹Dipropionat

- Schwache Opiate:
 - Tramadol,
 - Codein,
 - Hydrocodein

- Starke Opiate:
 - Pethidin,
 - Hydromorphon,
 - Piritramid,
 - Fentanyl,
 - Morphin,
 - Alfentanil,
 - Nicomorphin,
 - Sufentanil,
 - Oxycodon,
 - Remifentanil,
 - Methadon

L.15. ZNS-Pharmakologie

L.15.1. Mb. Parkinson

- L-DOPA + Decarboxylasehemmer
 - Carbidopa,
 - Benserazid

- Dopaminagonisten:
 - Bromocriptin,
 - Pergolid,
 - Lisurid,
 - Apomorphin,
 - Ropinirol,
 - Pramipexol,
 - Cabergolin,
 - Rotigotin

- Muskarinantagonisten:
 - Biperiden,
 - Benztropin

- NMDA-Antagonisten:
 - Amantadin

- MAO-B Hemmer:

- **Selegilin**
- **Rasogilin**
- Hemmer der KOMT
 - **Entacapon,**
 - **Tolcapon**
 - nur mit L-Dopa + Decarboxylasehemmer

L.15.2. Mb. Alzheimer

- Zentrale Cholinesterasehemmer
 - **Donepezil**
 - **Rivastigmin**
 - NMDA - Antagonisten
 - **Galantamin**
 - **Memantin**

L.15.3. Neuroleptika – Schizophrenie

- **Reserpin**
- **Phenothiazene**
- **Clozapin**
- **Olanzapin**
- **Aripiprazol**

Typische Neuroleptika

- Phenothiazine:
 - **Triflupromazin**
 - **Fluphenazin**
- Thioxanthene:
 - **Chlorprothixen**
 - **Flupenthixol**
- Butyrophenone:
 - **Haloperidol**
 - **Melperon**

Atypische Neuroleptika

- **Amisulpirid**
- **Clozapin**
- **Olanzapin**
- **Quetiapin**
- **Risperidon**
- **Aripiprazol**

L.15.4. Tranquillantien (Anxiolytika)

- Benzodiazepine:
 - Diazepam
 - Oxazepam
 - Bromazepam
 - Clonazepam
 - Flunitrazepam
 - Alparzolam
 - Triazolam
 - Midazolam
- Bevorzugte Liganden am α -GABA_A-Rezeptor
 - Zolpidem
 - Zopicolon
 - Zaleplon
- Betablocker: **Propranolol**
- Neuroleptikum: **Melperon**
- Sedierende H₁-Antihistaminika
 - Doxylamin
 - Meclozin
- Melatonin

L.15.5. Epilepsie – Antiepileptika

- gegen intrinsische Burstmechanismen
 - Blockade von spannungsabhängigen Na⁺ Kanälen:
 - * Phenytoin
 - * Carbamazepin
 - * Phenobarbital
 - * Primidon
 - * Lamotrigin
 - * Felbamat
 - * Topiramat
 - * Gabapentin
 - Blockade von spannungsabhängigen Ca⁺⁺ Kanälen:
 - * Valproat
 - * Ethosuximid
 - * Topiramat
 - Verstärkung von K⁺ Strömen: **Carbamazepin**
- gegen Enthemmung
 - Benzodiazepine
 - Phenobarbital

- **Primidon**
- **Topiramate**
- **Valproat**
- **Vigabatrin**
- **Tiagabin**
- **Gabapentin**
- **Pregabalin**

- gegen Feedforward-Erregung: **Topiramate**

Nebenwirkungen

Alle machen neurologische Symptome. Allgemein häufig sind Müdigkeit, Schwindel, Ataxie.

- **Phenytoin** (macht eine Enzyminduktion): Osteomalazie, Hyperglykämie, Hirsutismus (rel. Östrogenmangel, Pille kann unwirksam werden), Gingivahyperplasie (Zahnfleisch), Folsäuremangel es kommt dadurch zur megaloblastären Anämie, periphere Neuropathien, teratogen (CAVE: Epilepsie und Schwangerschaft)
- **Carbamazepin**: Leukopenie, Leberschäden (nicht bei Oxcarbazepin!)
- **Valproat**: Tremor, Nausea, Leberschädigung, teratogen: Neuralrohrdefekte
- **Vigabatrin, Tiagabin**: Gesichtsfeldausfälle. Das West-Syndrom bei Kindern: BNS-Krämpfe (Starre der Augenmuskulatur, Halsmuskulatur, Armbewegung), Lernschwäche, Hohe Spikes im EEG; spricht als einzige Epilepsieform auf Glucocorticoide an.
- **Ethosuximid**: Leberschädigung
- idiosynkratisch: Exanthem (v.a. bei Lamotrigin), Fieber, Lymphadenopathie, Leberparenchymentkrosen (v.a. bei Kindern durch Valproat)

L.15.6. SE Antidepressiva

Klassen

- Neurotransmitter Rückaufnahmehemmer
 - Tri- und tetrazyklische AD: **Imipramin** (1957)
 - Selektive Serotonin-Reuptake Inhibitoren (SSRI)
 - Selektive Serotonin- und Noradrenalin-Reuptake Inhibitoren
 - Selektive Noradrenalin-Reuptake Inhibitoren
 - Dopamin-Reuptake Inhibitor
- AD mit Hauptwirkung an Rezeptoren
- MAO-Hemmer (1957)
- Hypericum: gewonnen aus Johanneskraut
- Lithium

Wirkstoffe

- Tricyclische AD
 - **Imipramin**
 - **Desipramin**
 - **Clomipramin**
 - **Amitriptylin**
 - **Nortriptylin**
 - Bei Überdosierung: **Physostigmin, Diazepam**
- Selektive Serotonin Reuptake Inhibitoren
 - **Fluoxetin**
 - **Fluvoxamin**
 - **Paroxetin**
 - **Sertralin**
 - **Citalopram**
- Serotonin und Noradrenalin Reuptakehemmer: **Venlafaxin, Milnacipran**
- Selektive Noradrenalin-Reuptake Inhibitoren: **Maprotilin, Reboxetin**
- Dopamin-Reuptake Inhibitor: **Bupropion**
- Rezeptorantagonisten/Agonisten: **Mianserin, Mirtazepin**
- Monoaminoxidase Hemmer: **Moclobemid**

L.16. GIT Pharmakologie

L.16.1. Speicheldrüsen

- Stimulation: **Arecolin, Pilocarpin**
- Hemmung: **Atropin, Scopolamin, Ipratropium, Pirenzepin**

L.16.2. Darmfunktion

- Motilität:
 - **Distigmin,**
 - **Neostigmin,**
 - **Pyridostigmin**
- Spasmen: **Butylscopolamin, Mebeverin**
- Achalasie:
 - **Glyceroltrinitrat,**
 - **Isosorbitdinitrat,**
 - **Sildenafil,**
 - **Nifedipin**
- Prokinetika: **Metoclopramid, Domperidon**

Diarrhoe

- Orale Rehydratation
- **Loperamid** (=Opioid)
- **Ciprofloxacin** (1 Tbl. ausreichend, Reiseapotheke)
- **Co-trimoxacol**
- **Doxycyclin**
- **Orale Rehydratationslösung** (WHO)

Antidiarrhoika (Obstipantien):

- **Loperamid** (KI: Kinder unter 2 Jahre)
- **Carbo medicinalis** (nicht mehr verwendet)
- **Tanninalbuminat**
- **Fructus ceratoniae** = Johannisbort;

Obstipation

- Füll- und Quellmittel: **Leinsamen, Agar-Agar, Kleie, Methylcellulose, Macrogol** (*Movicol[®]*) 3350 mit Na-Sulfat und Elektrolyten (=Polyethylenglycol, bindet Wasser)
- Gleitmittel: **Glycerin**
- Stuhlaufweichende Mittel: **Docusat-Natrium**
- Salinische und osmotische wirkende Laxantien: **Na₂SO₄** (Glaubersalz), **MgSO₄** (Bittersalz), **Sorbit, Lactose, Lactulose**; Das Sulfation hält Flüssigkeit im Darm zurück.
- Antiabsorptiv und sekretagog wirkende Laxantien
 - **Bisacodyl**: wirkt erst nach 6 - 10 Stunden
 - **Natriumpicosulfat**: resorbiert via Blut in das Colon (2 - 4 Stunden)
 - **Ricinusöl**: Ricinolsäure (12-Hydroxy-Ölsäure), es kommt zur NO Freisetzung in der Darmmukosa
- Darmirritierende Laxantien: **Folia Sennae, Rhizoma Rhei, Cortex Frangulae, Cascara Sagrada, Aloe** (Es kommt zu einer Schwarz bzw. Dunkelfärbung der Darmschleimhaut)
- Opioid Antagonist: **Alvimopan**: μ -Rezeptor-Antagonist, Minimale Resorption, Wirkung ist auf GI-Trakt beschränkt.

5-Amino-Salicylate

- **Mesalazin**
- **Olsalazin**
- **Sulfasalazin** (5-Aminosalicylsäure-Präparate = ASA)

Antacida

- **Maalox**
- **Magaldrat**
- **Hydrotalcit**

H2-Blocker

- Ranitidin
- Famotidin
- Nizatidin

Protonenpumpeninhibitoren

- Omeprazol
- Pantoprazol
- Lansoprazol
- Rabeprazol
- Esomeprazol

HP Eradikation

- Amoxicillin
- Clarithromycin
- Metronidazol

Förderung protektiver Faktoren

- Sucralfat
- Misoprositol

Motorische Störungen

- Dopamin D2-Antagonisten: **Metoclopramin, Domperidon**
- Motilide: Makrolide (**Erythromycin**)
- Muskarinrezeptor Antagonisten: **Carbachol, Distigmin**
- Antiemetika: **Domperidon, Metoclopramin**, Phenodiazine, 5HT3 Rezeptor Antagonisten, H1 Antagonisten
- Laxantien

L.17. Toxikologie

Chelatbildner zur Therapie von Schwermetallen:

- Dimercaprol, BAL (As, Hg, Au, Sb (Antimon), Bi)
- DMPS = Dimaval (Hg)
- EDTA (Pb, U, Mn, Cu, Cd)
- D-Penicillamin (Pb, Cu, Co, Zn, Hg, Au)
- Desferrioxamin (Fe-III, Al)
- Ditiocarb (Ni)

L.18. Antibiotika

L.18.1. Antibiotika mit Angriffspunkt an der Bakterienzellwand

Beta-Lactam Antibiotika

- Wirkung: Hemmung der Peptidoglykansynthetasen
- nicht metabolisiert, über Niere ausgeschieden
- in der Schwangerschaft möglich
- NW: Allergie, GIT -- Diarrhoe, Krämpfe, Blutungszeit verl. (Vit. K)
- KI: Allergie
- Penicilline
 - Penicillin G und Derivate
 - * **Procain–Benzylpenicillin**
 - * **Benzathin–Benzylpenicillin**
 - * **Phenoxymethylpenicillin (Penicillin V)**
 - Penicillinasefeste Penicilline
 - * **Flucloxacillin**
 - Aminopenicilline
 - * **Ampicillin** i.v.
 - * **Amoxicillin** p.o.
 - * **Bacampicillin** p.o.
 - Acylaminopenicilline
 - * **Piperacillin**
 - * **Mezlocillin**
- Penizilline oft in Kombination mit *Beta-Lactamasehemmern*
 - **Clavulansäure**
 - **Sulbactam**
 - **Tazobactam**
 - NW: Übelkeit erbrechen
- Cephalosporine: alle mit **Cef-**
 - NW: Störungen der Darmflora
 - renal El.
- Carbapeneme
 - **Imipenem**
 - **Meropenem**
 - **Ertapenem**
 - NW: Krämpfe
 - renal El.
- Monobactame
 - **Aztreonam**
 - Renal El.

Glykopeptid-Antibiotika

- **Vancomycin**
- unver. renale Ausscheidung
- NW: Nephrotoxizität, Ototoxizität, Neutropenie
- KI: Allergie, Nierenversagen, Schwangerschaft, Schwerhörigkeit

L.18.2. Hemmung der bakteriellen Proteinsynthese

- Aminoglykoside
 - **Streptomycin**
 - **Neomycin**
 - **Paromycin**
 - **Gentamycin**
 - **Tobramycin**
 - **Netilmicin**
 - **Amikacin**
 - nicht metabolisiert, renale Elimination
 - NW: Nephrotoxizität, Ototoxizität, Neuromusk. Blockade
 - KI: Schwangerschaft, Allergie, Schädigung des Innenohrs
- Tetracycline
 - **Doxycilin** p.o., i.v.
 - **Minocyclin** p.o.
 - hepatisch glucuroniert, in Galle ausgeschieden
 - NW: Phototoxizität, Leberschäden, Speicherung in wachsenden Knochen und Zähnen, Clostridien-Colitis
 - Int: Milchprodukte, Antacida, CA
 - KI: Schwangerschaft, Kinder unter 9 Jahren
 - intrazelluläre Anreicherung
- Makrolide
 - **Erythromycin**
 - **Clarithromycin**
 - **Roxithromycin**
 - **Azithromycin**
 - **Telithromycin** (ähnlich)
 - hepatisch metabolisiert, biliär eliminiert
 - NW: Ikterus, teratogen, Tachykardien
 - KI: Schwangerschaft, Stillzeit
 - intrazelluläre Anreicherung
- Clindamycin
 - **Clindamycin**
 - hepatisch metabolisiert, biliär eliminiert
 - NW: Clostridien--Colitis, Blutdruckabfall
 - KI: Stillzeit, Schwangerschaft

L.18.3. Hemmung der bakteriellen Topoisomerase II

- Fluorochinolone
 - **Norfloxacin**
 - **Ciprofloxacin**
 - **Levofloxacin**
 - **Lomefloxacin**
 - **Moxifloxacin**
 - hepatisch metabolisiert, renale Elimination
 - NW: Hörschäden, Chondrotoxizität, Tendopathien, Phototoxizität, Clostridien-Colitis
 - KI: Schwangerschaft, Kinder bis 16a, Epilepsie

L.18.4. Folsäureantagonisten

Bakteriostatisch

- Sulfonamide
 - **Sulfamethoxazol**
 - **Sulfadiazin**
 - **Sulfalen**
 - **Sulfadoxin**
 - **Sulfasalazin**
 - Teilweise hepatisch, is zu 60% renal
 - Sulfasalazin wirkt nur im GIT
 - NW: Photosensibilisierung, Nephrotoxizität, Hämatotoxizität
 - KI: Allergien, NINS, Schwangerschaft, Neugeborene
- Diaminopyrimidine
 - **Trimethoprim**
 - **Pyrimethamin**
 - Hemmung der bakteriellen Dihydrofolat-Reduktase
 - NW: GIT-Beschwerden, NINS
 - KI: NINS, Folsäuremangel
- Cotrimoxazol: Kombination aus Sulfamethoxazol und Trimethoprim

L.18.5. Metronidazol

- Bakterien mit Nitroreduktase reduzieren Nitrogruppe von Metronidazol
- hepatisch metabolisiert, biliär eliminiert; Dunkelfärbung des Harns
- NW: Übelkeit, Kopfschmerz, Leukopenie
- Int: Alkoholunverträglichkeit
- KI: Schwangerschaft, Alkoholkonsum

L.19. Antituberkulotika

Isoniacid + Rifampicin ist die Standard-Zweierkombination in der Stabilisierungsphase einer Tuberkulosetherapie.

Protionamid ist nur Reservemittel bei Erregern, die gegen Ethambutol oder Rifampicin resistent sind und wird auch dann nur in den ersten 2-3 Monaten der Therapie eingesetzt. Paraaminosalicylsäure ist ein bakteriostatisches Reservemittel, das ausschließlich bei multiresistenter (zumindest gegen INH- und RMP) Tuberkulose eingesetzt wird. Streptomycin wird im allgemeinen statt Ethambutol im Rahmen der Initialbehandlung verwendet, nicht jedoch die beiden Pharmaka in Zweierkombination. Erythromycin ist bei Tuberkulose nicht wirksam.

- 1. Wahl

- Isoniazid

- * Substitution von Vitamin B6
- * NW: Hepatotoxizität, Krämpfe, psy. Störungen, periphere Neuropathie
- * KI: Lebererkrankungen, Psychosen
- * Isoniazid wird durch bakterielle Oxidasen und Katalasen aktiviert und hemmt dann NAD-abhängige Enzyme der Mykolsäuresynthese

- Rifampicin

- * Elimination Renal und Bilär
- * NW: GIT, Hepatotoxisch, neurolog., orange-rote Verfärbung der Ausscheidungen, Induktion von hepatischen Enzymen
- * KI: Schwangerschaft, Leberfunktionsstörungen
- * Rifampicin hemmt die bakteriellen RNA-Synthese

- Ethambutol

- * NW: Schädigung des N. Opticus, Harnsäureanstieg
- * wirkt bakteriostatisch

- Pyrazinamid

- * Gichtisiko, blutzuckersenkende Wirkung von oralen AD verstärkt
- * Pyrazinamid wird durch ein Enzym von *M. tuberculosis* aktiviert und führt dann zum Zusammenbruch des Membranpotentials der Bakterien und Hemmung ihrer Mykolsäuresynthese

- 2. Wahl

- Streptomycin

- * hepatisch metabolisiert
- * NW: GIT, Krämpfe, Leberfkt.
- * KI: Frühschwangerschaft

- Protionamid

- Capreomycin

- * NW: Nierenschäden, N. acusticus Schäden, neuromusk. Blockade

- Rerizidon

- Dapson

- Terizidon

L.19.1. Mittel gegen Lepra

(kein Prüfungsstoff)

- Dapson
- Colfazimin

L.20. Virusstatika

L.20.1. Wirkmechanismen

- Hemmung des *Uncoating*: **Amantadin**
- Hemmung der genomischen Replikation: DNA-POLYMERASEHEMMER
- Hemmung der Transkription: **Interferone**
- Hemmung der Neuraminidase, die für die Reifung und Freisetzung von Influenzaviren notwendig ist: **Zanamivir, Oseltamivir**
- **Aciclovir**: akkumuliert als Phosphat in bef. Zellen: DNA-Polymerasehemmer
- **Aciclovir-Triphosphat**
- **Brivudin**: DNA-Kette bildet falsche Matrize
- **Foscarnet**: RT-Hemmung, nicht-nucleosidisch

L.20.2. Herpesviren

Nucleosidische Wirkstoffe

Herpes Simplex Virus und Varizellen Zoster Virus:

- **Aciclovir**
- **Valaciclovir**
- **Penciclovir**
- **Famciclovir**
- **Brivudin**

acyclische Guanosin-Analoge (⚠️ Wirkmechanismus)

L.20.3. Influenza

Nucleosidische Wirkstoff

Ribavirin

Nicht-nucleosidischer Wirkstoffe

- **Amantadin** Penetrationshemmer
- **Zanamivir** Neuroaminoxidasehemmer
- **Oseltamivir** Neuroaminoxidasehemmer

L.20.4. HIV Therapie

RT-Hemmer (Nucleosid – Analoga)

- Zidovudin
- Lamivudin
- Stavudin
- Abacavir
- Didanosin
- Emtricitabin
- Zalcitabin

RT-Hemmer (Nucleotid – Analoga)

- Tenofovir

RT-Hemmer (Non-Nucleosid – Analoga)

- Nevirapin
- Efavirenz

Proteasehemmer

- Saquinavir
- Indinavir
- Amprenavir
- Nelfinavir
- Lopinavir
- Ritonavir

Fusionshemmer

- Enfuvirtid

L.21. Antimykotika

L.21.1. Angriff an der Zellmembran

- *Porenbildner*: POLYEN-ANTIMYKOTIKA
 - Amphotericin B
 - Nystatin

lagern sich mit ihrer hydrophoben Seite an das Ergosterol in der Zellmembran an, die hydrophile Seite bildet dabei Poren, durch die Ionen, v.a. K⁺, frei durchtreten können. fungizid für wachsende und ruhende Pilze

- *Hemmung der Ergosterolsynthese*: verschiedene Antimykotika hemmen Enzyme, die für die Synthese von Ergosterol aus Squalen verantwortlich sind:

- ALLYLAMINE:
 - * **Terbinafin**
 - * **Naftifin**
- AZOL-ANTIMYKOTIKA:
 - * **Ketoconazol**
 - * **Clotrimazol**
 - * **Miconazol**
 - * **Econazol**
 - * **Fluconazol**
 - * **Itraconazol**
 - * **Voriconazol**
- **Amorolfin** (MORPHOLINDERIVAT) fungistatisch/fungizid

L.21.2. Angriff an der Zellwand

Hemmung der Synthese von β -(1,3)-D-Glucan, einem essentiellen Bestandteil der Zellwand von Pilzen durch **Caspofungin** (Echinocandin-Derivat) fungistatisch/fungizid gegen viele Pilzarten

L.21.3. Hemmung der Funktion von Mikrotubuli (Spindelgift)

Griseofulvin: Mitosehemmung, Hemmung von Transportfunktionen in der Zelle fungistatisch

L.21.4. Störung der Nucleinsäuresynthese

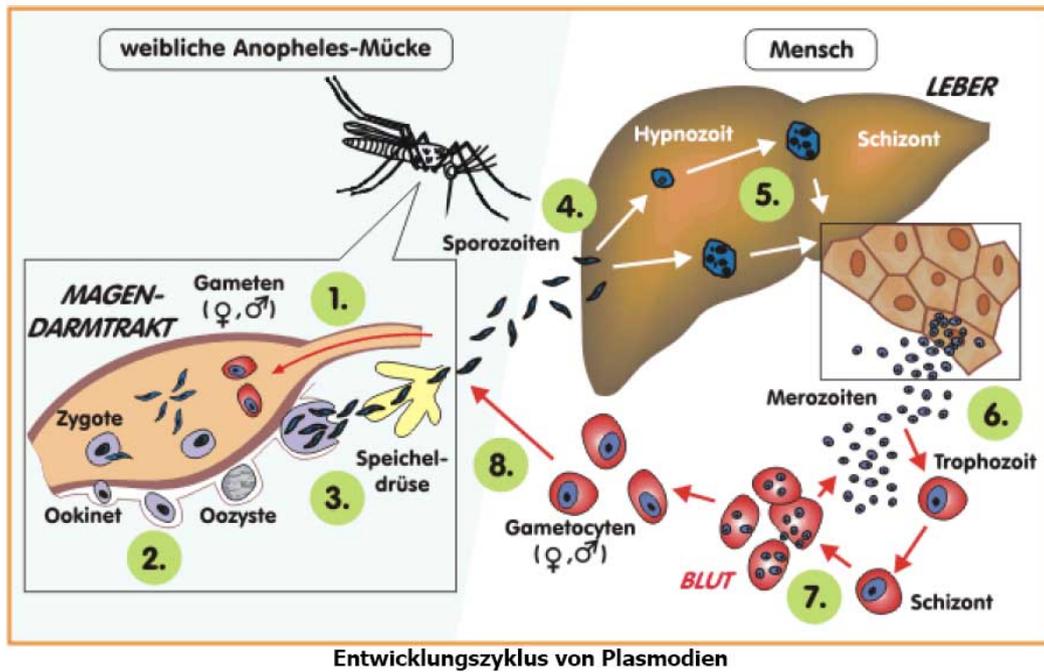
Antimetabolit: **Flucytosin**. fungistatisch

L.22. Malaria

- Hemmung der Häm-Polymerasese
 - Ausgangsstoff: **Chinin**
 - **Chloroquin**
 - **Mefloquin**
 - **Halofantrin**
 - **Primaquin**
 - **Tafenoquin**

Hemmen die Polymerisation der toxischen Metaboliten; *P. falciparum*: viele Resistenzen

- Hemmung der Nucleinsäuresynthese
 - Hemmung der Dihydrofolatreductase in Plasmodien
 - * Biguanid: **Proguanil**
 - * Diaminopyridin: **Pyrimethamin**
 - Hemmung der Atmungskette
Atovaquon
 - Hemmung der Dihydropteroat-Synthetase
Sulfonamide (**Sulfasalazin, Sulfadoxin, Sulfalen**)
- Hemmung der ribosomalen Proteinsynthese



- Doxycyclin
- Clindamycin
- Hemmung einer spezifischen intrazellulären Calcium-Pumpe der Plasmodien
 - Artemisininderivate
 - Artemisinin
 - Artemether
 - Artesunat

Malariabehandlung (Übersicht)

Allgemeine Überlegungen zur Auswahl des Pharmakons:

- Plasmodienspezies (Resistenzproblem!) und Entwicklungsstadium
Sporoziten, Merozoiten, Hypnozoiten, Gametocyten weisen kaum Stoffwechsel auf → schlecht für Medikamente zugänglich (Ausnahme: Primaquin gegen Hypnozoiten und Gametocyten)
Schizonten metabolisch sehr aktiv → leichter angreifbar
- Pharmakokinetik (unterschiedliche genetische Faktoren bei verschiedenen Bevölkerungsgruppen)
- Abwägung der erwünschten gegen die unerwünschten Pharmakonwirkungen
- eventuell vorhandene (teilweise) Immunität des Wirts

Klassifikation der Pharmaka anhand der Entwicklungsphase des Plasmodiums:

Gewebeschiizontozide (gegen Leberstadium): **Proguanil, Pyrimethamin, Primaquin, Tetracycline**

Hypnozoitozid (zur Rückfallsprophylaxe bei *P. vivax* und *P. ovale*): **Primaquin**

Blutschizontozide (zur Prophylaxe u. Therapie): **Chloroquin, Chinin, Mefloquin, Halofantrin, Proguanil, Tetracycline, Atovaquon, Sulfadoxin + Pyrimethamin**

Gametozyten (verhindern Übertragung von Mensch zu Mücke): **Primaquin** (bei *P. falciparum*)

kein Medikament gegen Sporoziten im Blut wirksam

Therapie:

suppressive Therapie: Behandlung des akuten Anfalls durch Blutschizontozide

radikale Therapie (Rezidivprophylaxe): gegen Leberform mit Hypnozoitoziden

P. vivax, *ovale*, *malariae*: **Chloroquin** Mittel der Wahl, bei *P. vivax* und *ovale* anschließend **Primaquin** gegen Hypnozoiten

bei *P. falciparum* Resistenzlage berücksichtigen (häufig resistent gegen Chloroquin → **Chinin** oder Kombinationen)

Prophylaxe:

Ansteckung an sich kann nicht verhindert werden, nur Fortschreiten der Infektion → keine echte Prophylaxe, nur vorbeugende Suppressivtherapie

suppressive Prophylaxe: Blut-Schizontozide zur Verhinderung eines akuten Anfalls

kausale Prophylaxe: Gewebeschiizontozide, um Ansiedlung der Parasiten in der Leber zu verhindern

Auswahl der Medikamente je nach Resistenzlage – immer aktuellen Stand bei Hygiene- oder Tropeninstituten erfragen!

echte Prophylaxe = Insektenstiche vermeiden

L.23. Antihelminthika

Helminthen (parasitierende Würmer; etwa 150 humanpathogene Arten) verursachen weltweit die häufigsten Infektionen.

Würmer durch Antikörper schlecht angreifbar, aber Immunsystem der Erkrankten sensibilisiert schwere allergische Reaktionen möglich, wenn nach Abtötung des Wurmes durch Anthelminthika massiv Antigene freigesetzt werden.

- Rundwürmer (Nematoden)
 - Ascariasis (Infektion mit Spulwürmern): Therapie mit **Mebendazol**, **Albendazol**, 2. Wahl: **Pyrantel**
 - Enterobiasis (Oxyuriasis) (Infektion mit Madenwürmern): Therapie mit **Mebendazol**, **Albendazol**, **Pyrantel**, 2. Wahl: **Pyrvinium**
 - Trichinose (Infektion mit Trichinen): Therapie mit **Mebendazol**
 - Ankylostomiasis (Hakenwurmerkrankungen): Therapie mit **Mebendazol**, **Albendazol**, **Pyrantel**
 - Filariosen (Infektion mit Filarienarten): Therapie mit **Diethylcarbamazin**, bei Onchocercose **Ivermectin**
- Plattwürmer (Plathelminthen)
 - Bandwürmer (Cestoden)
 - Saugwürmer (Trematoden)

L.23.1. Wirkstoffe

- Benzimidazole
 - **Mebendazol**
 - **Albendazol**
 - Benzimidazole hemmen die Polymerisation von Tubulin-Dimeren zu Mikrotubuli (Bindung an Colchicin-Rezeptor) Störung des Cytoskeletts und des Stofftransports in den Wurmzellen, Hemmung der Glucoseaufnahme
 - NW: leichte gastrointestinale Störungen nach hohen Dosen allergische Reaktionen, reversible Neutropenie bzw. Pancytopenie, Haarausfall, Hepatotoxizität
 - KI: Schwangerschaft, Stillzeit, Kinder unter 6
- **Pyrantel**
 - depolarisierendes Muskelrelaxans und Acetylcholinesterasehemmer spastische Paralyse des Wurms Wurm wird nicht abgetötet, kann aber ausgeschieden werden
 - KI: Schwangerschaft, Stillzeit, Kinder unter 2
- **Piperazin**
 - wirkt als direkter Agonist an hemmenden GABA-Rezeptoren des Nematodenmuskels schlaffe Paralyse des Wurms ermöglicht Ausscheidung
 - NW: Schwindel, Urtikaria
 - KI: Überempfindlichkeit, Epilepsie, Nieren- oder Lebererkrankungen
 - Pyrantel und Piperazin antagonisieren einander nicht kombinieren!

- **Praziquantel**

- Dauerdepolarisation der motorischen Endplatte spastische Paralyse Würmer verlieren Halt an Darmwand, können ausgetrieben werden, sterben in Gallengängen ab
- NW: Allergische Symptome
- KI: okuläre Cysticerkose, Überempfindlichkeit relativ: Schwangerschaft, Stillperiode

- **Niclosamid**

- blockiert Glucoseaufnahme und Zitronensäurezyklus erhöhte Lactatkonzentration, Hemmung der ATP-Bildung nach Absterben des Wurms Scolex abgelöst, Wurm ausgeschieden
- NW: leichte gastrointestinale Störungen in hohen Dosen Methämoglobinbildung
- KI: relativ: 1. Trimenon der Schwangerschaft

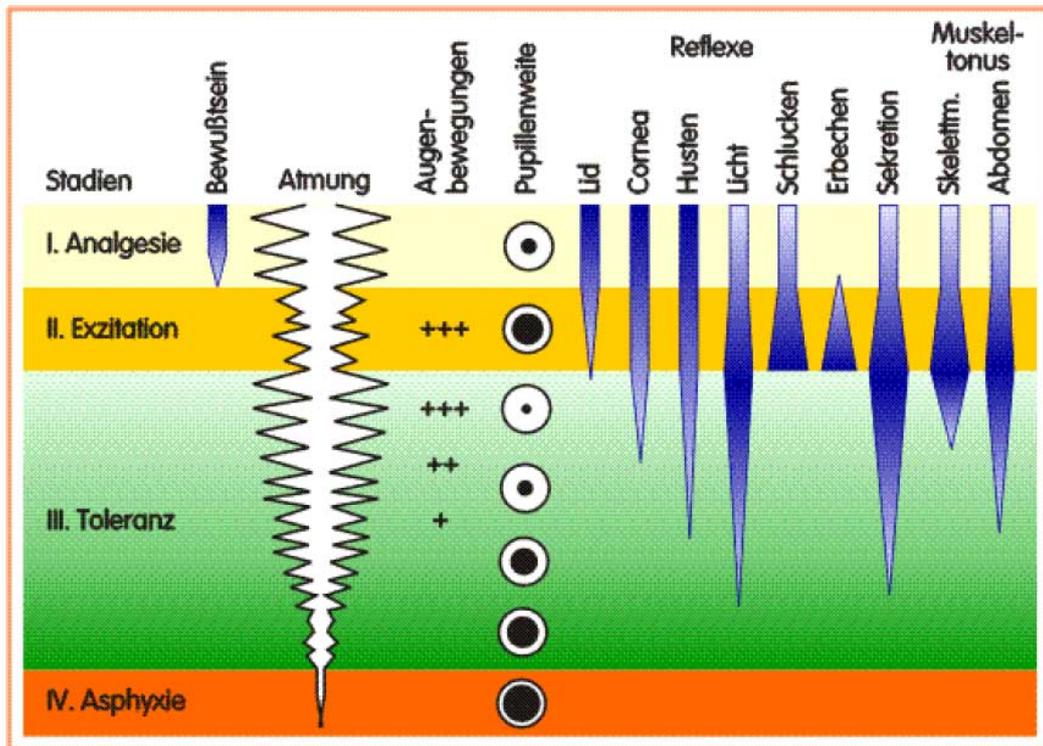
L.24. Inhalations- und Injektionsnarkotika

L.24.1. Nachgewiesene Effekte von Narkosemitteln

Bewußtlosigkeit Analgesie, Amnesie	hypnotische Wirkung anterograde Amnesie: Die PatientInnen erinnern sich nicht an Ereignisse nach Verabreichung des Narkosemittels.
Muskelrelaxation Steuerbarkeit	Immobilität, Fehlen von Fluchtreflexen Nach einem raschen Narkoseeintritt soll die Narkose nach Bedarf zu vertiefen, abzufachen oder rasch zu beenden sein.
Große therapeutische Breite	Die Konzentrationen zur Ausschaltung von Schmerz und Bewußtsein sollen wesentlich niedriger sein als diejenigen, die eine Hemmung vegetativer Zentren verursachen.
Reversibilität	sämtlicher durch die Narkose verursachter Ausfälle

Tabelle L.1.: Anforderungen an eine Narkose

- Hemmung der synaptischen Übertragung ohne Beeinflussung der axonalen Erregungsleitung
- Veränderung der Aktivität von ligandengesteuerten Ionenkanälen im Sinne einer Hemmung der neuronalen Übertragung (spannungsabhängige Ionenkanäle weniger deutlich beeinflusst)
 - Potenzierung von agonistischen Wirkungen an inhibitorischen Rezeptoren: GABA_A-R, Glycin-R
 - Inhibition von exzitatorischen Rezeptoren: nikotinische Acetylcholin-R (muskulärer und neuronaler Typ), Glutamat-R (NMDA-, AMPA- und Kainat-Subtyp)
 - Potenzierung oder Inhibition am 5-HT₃-R nachgewiesen Dabei muß es sich um selektive Wirkungen handeln, da verschiedene molekulare Subtypen der einzelnen Rezeptoren unterschiedlich empfindlich sind
- Entkopplung von kohärenten anterioposterioren sowie interhemisphärischen Verbindungen im Großhirn
- Alle gebräuchlichen Narkosemittel haben dieselben neurophysiologischen Wirkungen. Unterschiede bestehen nur in der Pharmakokinetik und Toxizität.
- Ausnahmen: Ketamin (hemmt nur den NMDA-R) und die injizierbaren Benzodiazepine (wirken nur am GABA_A-R GABA-mimetisch)



L.24.2. Inhalationsnarkotika

- Distickstoffmonoxid N_2O
 - gut analgetisch, schwach narkotisch, nicht muskelrelaxierend
- Halothan
 - stark narkotisch, kaum analgetisch oder muskelrelaxierend
 - NW: Maligne Hyperthermie: Muskelkontraktur, hyperthermie, Acidose, Hyperkaliämie, Schock, Nierenversagen; Ursache: genetischer Defekt der sarkoplasmatischen Ca-Kanäle: Th: Narkoseabbruch, **Dantrolen** (Muskelrelaxans); Ausgelöst durch volatile (verdampfbaren) Narkotika: 1. Ether, 2. Chloroform, 3. Halothan, 4. Methoxyfluran, 5. Enfluran, 6. Isofluran, 7. Sevofluran, 8. Desfluran,
- HALOGENIERTE ETHER
 - **Enfluran**
 - **Isofluran**
 - **Desfluran**
 - **Sevofluran**
 - gut narkotisch, mäßig bis gut muskelrelaxierend
- Xenon

L.24.3. Injektionsnarkotika

- BARBITURATE
 - **Thiopental** (*Thiopental^R*)
 - **Methohexital** (*Brietal^R*)
 - hypnotisch und antikonvulsiv, nicht analgetisch, keine Muskelrelaxation Wirkmechanismus: vorwiegend Verstärkung der GABAergen Hemmung

- **Etomidat** (*Etomidat^R, Hypnomidat^R*)
 - narkotisch, aber nicht analgetisch, keine Muskelrelaxation keine atem- oder cardiodepressive Wirkung

- **Propofol** (*Diprivan^R, Propofol^R*)
 - sedativ-hypnotisch, nicht analgetisch

- **Ketamin** (*Ketanest S^R*)
 - sehr gut analgetisch, in höheren Dosen narkotisch

- INJIZIERBARE BENZODIAZEPINE: anxiolytisch, sedativ/hypnotisch, zentral muskelrelaxierend, antikonvulsiv
 - **Midazolam** (*Dormicum^R*)
 - **Lorazepam** (*Temesta^R*)