

Pharmakologie Skriptum

18. September 2015

Inhaltsverzeichnis

1	Pharmakokinetik	7
1.0.1	Definitionen	7
1.0.2	Bezeichnung von Pharmaka	7
1.0.3	Pharmakokinetik/Pharmakodynamik	8
1.0.4	Biotransformation / Metabolisierung	8
1.0.5	Pharmakogenetik / Genetisch bedingte Unterschiede in der Metabolisierung von Pharmaka (Beispiele)	11
1.0.6	Ausscheidung	12
1.0.7	Elimination von Pharmaka	12
1.0.8	Pharmakokinetische Parameter	12
2	Pharmakodynamik	15
2.1	Angriffsorte von Pharmaka	15
2.1.1	Fremdorganismus / Mikroorganismus	15
2.1.2	Menschlicher / tierischer Organismus (Makroorganismus)	15
2.2	Kanäle: Definition und Funktion	15
2.3	Transporter: Definition und Funktion	16
2.4	Enzyme	17
2.5	Rezeptor: Definition und Funktion	17
2.6	Rezeptortypen	18
2.7	G-Protein-gekoppelte Rezeptoren (GPCR)	18
2.7.1	Aktivierungs-/Inaktivierungs-Zyklus	18
2.8	G-Protein vermittelte Signalwege (ubiquitär)	18
2.8.1	G_s -gekoppelte Rezeptoren	18
2.8.2	$G_{i/o}$ -gekoppelte Rezeptoren	18
2.9	Liganden-gesteuerte Ionenkanäle	20
2.10	Liganden-regulierte Enzyme	20
2.10.1	Rezeptoren mit Tyrosinkinase-Aktivität (Beispiel: Insulin-Rezeptor)	20
2.11	nukleäre Rezeptoren	21
2.12	Pharmakon-Rezeptor-Interaktion	21
2.13	Wirkungsauslösung	21
2.14	Wirksamkeit/Potenz	21
2.15	Agonismus	22
2.16	Antagonismus	22
2.17	Toleranzphänomene	22
2.17.1	Toleranz:	22
2.17.2	Tachyphylaxie	22
2.18	Unerwünschte Wirkungen von Pharmaka	22
2.18.1	Häufigkeit unerwünschter Arzneimittelwirkungen	23
2.18.2	Unerwünschte Wirkungen im Rahmen des pharmakodynamischen Wirkprofils	23
2.18.3	Ursachen dosisabhängiger unerwünschter Arzneimittelwirkungen	23
2.18.4	Arzneimittel-unabhängige Faktoren, die zu einer relativen Überdosierung führen	23
2.18.5	Unerwünschte Wirkungen durch Arzneimittelinteraktionen	24
2.18.6	Unerw. Wirkungen außerhalb des pharmakodynam. Wirkprofils	24
3	Cholinerges System	26
3.1	cholinerge und adrenerge Übertragung im peripheren efferenten Nervensystem	26
3.1.1	Eigenschaften des somatomotor. und autonomen Systems	26
3.2	Acetylcholin	26
3.2.1	Cholinerge Synapse	26
3.2.2	Acetylcholinesterase	26

3.3	Pharmakologische Beeinflussung cholinergere Systeme	26
3.3.1	Cholinerge Rezeptoren	27
3.3.2	Agonisten / Antagonisten des nikotinischen Ach-Rezeptor	27
3.3.3	nicht-depolarisierende Muskelrelaxantien	28
3.3.4	depolarisierende Muskelrelaxantien	28
3.4	Agonisten / Antagonisten muskarinischer Rezeptoren antimuskarinerge Substanzen / Parasympatholytika	28
3.4.1	Belladonna-Alkaloide	28
3.4.2	M3-selektiv	29
3.4.3	quaternäre Derivate	29
3.5	muskarinerge Agonisten / direkte Parasympathomimetika	30
3.6	Cholinesterase-Hemmer/indirekte Parasympathomimetika	30
3.6.1	Hydrolyse von Ach durch AchE:	30
3.6.2	Wirkung von AchE-Hemmern:	30
3.6.3	reversible AchE-Hemmer	30
3.6.4	irreversible AchE-Hemmer	30
4	Adrenerge System	32
4.0.5	adrenerge Varikosität	32
4.0.6	Hemmer der NA-Freisetzung	32
4.0.7	indirekte Sympathomimetika	32
4.1	adrenerge Rezeptoren	33
4.2	β_2 -Adrenozeptor-Agonisten / β_2 -Sympathomimetika	33
4.3	α -Adrenozeptor-Agonisten	33
4.4	α_2 -Adrenozeptor-Agonisten	34
4.5	α_1 -Adrenozeptor-Antagonisten	34
4.6	•	34
4.6.1	Wirkprofil	34
4.6.2	Pharmakokinetik	35
4.6.3	Kontraindikationen	35
4.6.4	Wechselwirkungen	36
4.6.5	Indikation	36
4.6.6	unerwünschte Wirkungen	36
4.7	Relative Rezeptorselektivität von Adrenozeptor-Agonisten und -Antagonisten	36
5	RAAS/ Diuretika	37
5.1	Renin-Angiotensin-System	37
5.2	Renin-Inhibitoren	37
5.3	ACE-Hemmer	37
5.4	AT_1 -Rezeptor-Antagonisten	38
5.5	Klassen von Diuretika	38
5.5.1	Tubuloglomeruläre Feedback-Mechanismen	38
5.6	Schleifendiuretika	39
5.7	Thiazide	39
5.8	K^+ -sparende Diuretika	40
5.9	Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonisten	41
5.10	Arterielle Hypertonie	42
5.11	Therapie der Hypertonie	42
6	Digitalisglykoside	44
6.1	Herzinsuffizienz	44
6.2	Digitalisglykoside	45
7	Antiarrhythmika	47
7.1	Mechanismen der Arrhythmieentstehung	47
7.2	Antiarrhythmika-Klassen (Vaughan-Williams)	47
7.2.1	Klasse I-Antiarrhythmika	47
7.2.2	Klasse II-Antiarrhythmika	49
7.2.3	Klasse III-Antiarrhythmika	49
7.2.4	Klasse IV-Antiarrhythmika	49
7.2.5	weitere als Antiarrhythmika eingesetzte Pharmaka	49
7.2.6	weitere Kardiaka mit Wirkung auf kardiale Kanäle	50
7.3	Relaxantien glatter Muskulatur	50
7.3.1	Regulation des Tonus der glatten Muskulatur	50

7.3.2	NO-Donatoren	50
7.4	Ca^{2+} -Kanalblocker	52
7.4.1	spannungsabhängige Ca^{2+} -Kanäle	52
7.5	Koronare Herzkrankheit (KHK)	53
7.5.1	Pathogenese und Klinik	53
7.5.2	Symptomatische Behandlung der Angina pectoris (A.p.)	53
7.5.3	Therapie des akuten Angina-pectois Anfall	54
7.6	K^{+} -Kanalöffner	54
7.7	Phosphodiesterase(PDE)-Hemmer	54
7.7.1	Unselektive PDE-Hemmer	54
7.7.2	Selektive PDE-Hemmer	55
8	Antidiabetica	56
8.1	Diabetes mellitus	56
8.1.1	Typ I Diabetes	56
8.1.2	Typ II Diabetes	56
8.1.3	Sonderformen	56
8.2	Insulinsynthese/-sekretion	56
8.2.1	Insulin-Rezeptor	56
8.3	Insulin	57
8.3.1	Kurz-/ultrakurz-wirksame Insuline	57
8.3.2	Mittellang-/lang-wirksame Insuline	57
8.3.3	Kombinations-/Mischinsuline	57
8.3.4	Insulinapplikation	57
8.4	Sulfonylharnstoffe	57
8.4.1	ATP-abhängiger K^{+} -Kanal	58
8.5	α -Glucosidasehemmer	58
8.6	Biguanide	58
8.7	Thiazolidindion-Derivate ("Glitazone")	59
8.8	Glucagon-like-peptide-1(GLP-1)-Agonisten	59
8.9	Dipeptidyl-Peptidase-IV(DPP-IV)-Hemmer	60
8.10	SGLT2-Inhibitoren	60
8.11	Diabetes-mellitus Behandlung	60
8.11.1	Typ I Diabetes	60
8.11.2	Typ II Diabetes	60
9	Lipidsenker	62
9.1	Lipoproteinstoffwechsel	62
9.2	Fettstoffwechselstörung	62
9.2.1	Primäre Hyperlipoproteinämie	62
9.2.2	Sekundäre Hyperlipoproteinämie	62
9.2.3	Bedeutung der Therapie insb. der Hypercholesterinämie	62
9.2.4	Therapie	63
9.3	HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine)	63
9.4	Cholesterol-Resorption	64
9.5	Anionen-Austauscher-Harze	64
9.6	Cholesterinresorptionshemmer	64
9.7	Fibrate	65
9.8	Nikotinsäurederivate	65
9.9	Therapieindikationen bei Hypercholesterinämie	66
10	Hömostase, Thrombose	67
10.1	Thrombozyten-Adhäsion/-Aktivierung	67
10.2	Fibrinbildung über Koagulationskaskade	67
10.2.1	Antikoagulatorische Mechanismen	67
10.2.2	Pathogenese und Zusammensetzung arterieller und venöser Thromben	67
10.2.3	Medikamentöse Beeinflussung	67
10.3	Thrombozytenfunktionshemmer	68
10.3.1	Acetylsalicylsäure(ASS)	68
10.3.2	Thienopyridine	68
10.3.3	GPIIb/IIIa(Integrin α IIb β 3)-Rezeptor-Antagonisten	68
10.4	Antikoagulation	69
10.4.1	Vitamin-K-Reduktase-Hemmer (Cumarin-Derivate)	69

10.4.2	Antithrombin-III-Aktivatoren	70
10.4.3	Direkte Thrombin-Inhibitoren	71
10.4.4	Direkte Faktor Xa-Inhibitoren	71
10.5	Fibrinolytika	71
10.5.1	Streptokinase	71
10.5.2	Gewebsplasminaktivator (rt-PA / Alteplase)	72
10.6	Arterielle Thrombose, Beispiel: Akutes Koronarsyndrom	72
10.6.1	Instabile Angina pectoris	72
11	Antiphlogistika	73
11.1	Nicht-steroidale Antiphlogistika / Antirheumatika (NSAID, NSAR)	73
11.1.1	Erwünschte Wirkqualitäten nicht-steroidaler Antiphlogistika	73
11.1.2	Unerw. Wirkqualitäten nicht-steroidaler Antiphlogistika	73
11.1.3	Salicylate	74
11.1.4	Arylessigsäuren	74
11.1.5	Arylpropionsäuren	75
11.1.6	Oxicame	75
11.1.7	Selektive COX-2 Hemmer	75
11.1.8	Langfristig wirksame Antirheumatika (LWAR)	75
11.1.9	Glukokortikoide	76
11.2	Pharmakotherapie des Asthma bronchiale (Stufenschema)	77
12	Analgetika	79
12.1	Nozizeptoren	79
12.2	Nozizeptive Synapse des Hinterhorns	79
12.3	Deszendierendes anti-nozizeptives System	80
12.4	Analgetika	80
12.4.1	antiphlogistische/saure Analgetika s. „Antiphlogistika“	80
12.4.2	Nicht-saure Analgetika	80
12.4.3	Anilinderivate	80
12.4.4	Pyrazolderivate	81
12.4.5	narkotische / opioide Analgetika	81
12.5	Toleranz, Abhängigkeit	83
12.6	Koanalgetika / Adjuvantien	84
12.6.1	Hemmer neuronaler Natrium und Calcium Kanäle	84
12.6.2	Nicht-selektive Noradrenalin Serotonin Wiederaufnahmehemmer	84
12.7	Chronische Schmerzkrankheiten	84
12.7.1	Stufenplan der WHO für Behandlung chron. Tumorschmerzen	84
12.7.2	Therapieempfehlung bei chronischen Schmerzen	85
13	Sexualhormone	86
13.1	Östrogene	86
13.2	Selektive Estrogen-Rezeptor Modulatoren (SERM)	87
13.3	Antiöstrogene	87
13.4	Aromatase-Hemmer	87
13.5	Gestagene	87
13.5.1	Synthetische Gestagene	87
13.6	Antigestagene	88
13.7	Hormonale Kontrazeptiva (Antikonzeptiva)	88
13.7.1	Konzepte	88
13.7.2	Sicherheit verschiedener hormonaler Kontrazeptiva (Pearl-Index)	89
13.8	Androgene	89
13.8.1	synthetische Androgene	89
13.8.2	Androgenrezeptor-Antagonisten	89
13.8.3	5 α -Reduktasehemmer	89
14	Schilddrüse	90
14.1	Schilddrüsenhormone	90
14.1.1	Bildung	90
14.2	Therapeutische Anwendung von L-Tyroxin	90
14.3	Thioharnstoff-Derivate / Thionamide	91
14.4	Iodid-Ionen	91
14.4.1	Kaliumjodid (KJ)	91
14.5	Iodprophylaxe	92

15 Antineoplastika	93
15.1 Antimetabolite	93
15.1.1 Hemmer der Dihydrofolatreduktase	93
15.1.2 Antipurine	93
15.1.3 Pentostatin	94
15.1.4 Pyrimidin-Antimetabolite	94
15.2 Alkylantien	94
15.2.1 Stickstofflost-Derivate	94
15.2.2 Platinfreisetzende Verbindungen	95
15.2.3 Nitrosoharnstoffderivate	95
15.3 Zytostatisch wirksame Antibiotika	95
15.3.1 Anthracycline	95
15.4 Mitosehemmstoffe	96
15.4.1 Vinca-Alkaloide	96
15.4.2 Taxane	96
15.5 Inhibitoren der Topoisomerase	96
15.6 Hormontherapie	96
15.6.1 Hormon-sensitives Mammakarzinom	96
15.6.2 Hormonsensitives Prostatakarzinom	96
15.7 Tyrosinkinase-Hemmer	97
15.8 Protease-Inhibitor	97
15.9 Antikörper	97
15.10 Resistenzentwicklungen	97
16 Toxikologie	98
16.1 Behandlungsprinzipien akuter Intoxikationen	98
16.2 Gase	99
16.2.1 Reizgase	99
16.2.2 Systemisch wirkende Gase	99
16.2.3 Methämoglobinbildner	99
16.2.4 Metalle	100
16.2.5 Säuren, Laugen, Tenside, Lösungsmittel	101
16.2.6 Halogenierte aromatische Kohlenwasserstoffe: Polychlorierte Dibenzodioxine und -furane	101
16.2.7 Bakterielle Toxine	102
16.2.8 Alkohole (Methanol, Ethanol)	102
16.2.9 Tabakrauch	103
16.3 Krebserzeugende Stoffe	103
16.3.1 Nitrosamine / Nitrosamide	104
16.4 Pilzgifte	104
16.5 Chemische Kampfstoffe	105
16.5.1 Organophosphate	105
16.5.2 Alkylatien	105
16.6 Wichtige Intoxikationen	105
16.6.1 Typische Vergiftungssyndrome	106
17 Antiinfektiva	107
17.1 Antibakterielle Wirkstoffe	107
17.1.1 Definitionen	107
17.1.2 Hemmstoffe der Tetrahydrofolsäure-Synthese	107
17.1.3 Hemmstoffe der bakteriellen Zellwandsynthese	107
17.1.4 Hemmstoffe der bakteriellen Proteinsynthese	109
17.1.5 Resistenzmechanismen	111
17.1.6 Reserve-Antibiotika	111
17.2 Tuberkulosemittel	112
17.2.1 Kurzzeittherapie	112
17.2.2 Langzeittherapie	112
17.3 Antimykotika	112
17.3.1 Allylamine (Squalenepoxidase-Hemmer)	112
17.3.2 Azol-Antimykotika (Lanosterin-Demethylase-Hemmer)	112
17.3.3 Polyen-Antimykotika	113
17.4 Prophylaxe und Therapie der Malaria	113
17.5 Virustatika	113
17.5.1 Antimetabolite	113

17.5.2	Antiretrovirale Therapie	114
18	Hypnotika	115
18.1	γ -Aminobuttersäure (GABA)	115
18.1.1	GABA-Rezeptoren	115
18.2	Benzodiazepine	116
18.2.1	Zyklopyrrolone (Zopiclon); Imidazopyridine (Zolpidem); Pyrazolopyrimidine (Zaleplon)	117
18.3	Behandlung von Schlafstörungen	117
18.3.1	Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin zur Anwendung von Benzodiazepinen	117
19	Narkotika	118
19.0.2	Inhalationsnarkotika	118
19.0.3	Isofluran, Desfluran, Sevofluran	119
19.0.4	Lachgas / N ₂ O / Stickoxydul	119
19.1	Injektionsnarkotika	119
19.1.1	Barbiturate	120
19.1.2	Ketamin	120
19.1.3	Etomidat	120
19.1.4	Propofol	120
19.1.5	Benzodiazepine	120
19.2	Kombinationsnarkose (Beispiel)	121
20	Anti-Parkinsonmittel	122
20.1	Dopaminerges System	122
20.1.1	Dopaminerge Synapse	122
20.2	Morbus Parkinson	122
20.3	Extrapyramidales System / Basalganglien	122
20.3.1	Funktionskreis	122
20.3.2	Direkter Weg	123
20.3.3	Bei M.Parkinson	123
20.4	Therapie des Morbus Parkinson	123
20.4.1	Erhöhung der striatalen Dopaminkonz. durch Gabe von L-Dopa sowie d. Hemmung des Dopaminabbaus (MAO _B /COMT-Hemmer)	123
20.4.2	Direkte Stimulation zentraler Dopaminrezeptoren	124
20.4.3	Hemmung zentraler muscarinischer Rezeptoren	124
20.4.4	Blockade von Glutamat-Rezeptoren (NMDA-Typ)	124
21	Antiepileptika	125
21.1	Formen der Epilepsie	125
21.1.1	Fokal	125
21.1.2	Primär generalisiert	125
21.1.3	Nicht klassifizierbar	125
21.2	Pathomechanismen der Epilepsie	125
21.2.1	Zelluläres Korrelat	125

Kapitel 1

Pharmakokinetik

Vorgänge nach oral Gabe eines Pharmakon

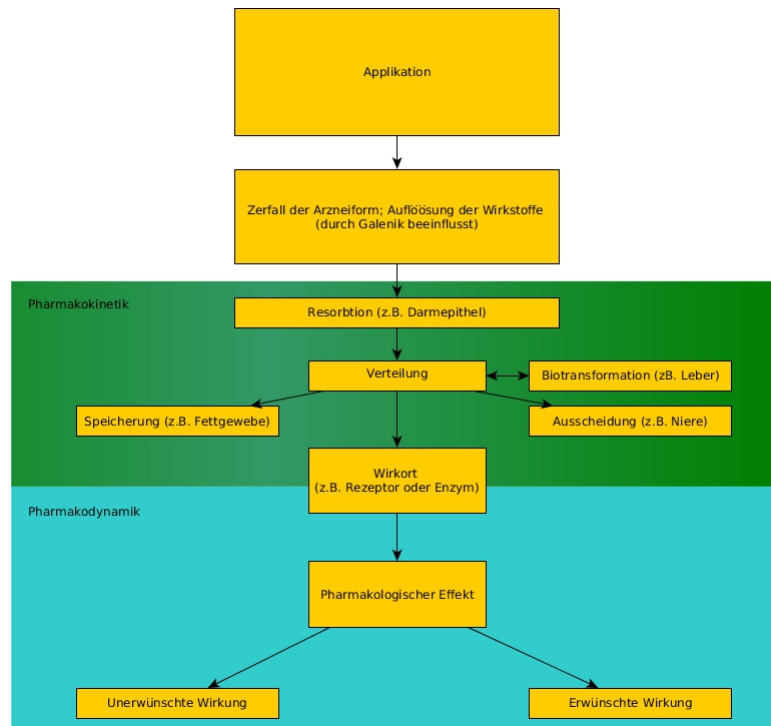


Abbildung 1.1: Pharmakokinetik/Pharmakodynamik

1.0.1 Definitionen

Pharmakon

biologisch wirksame Substanz (ohne Wertung) auch „Wirkstoff“; Wirkung erwünscht → Heilmittel; Wirkung unerwünscht → Gift

Arzneistoff

Pharmakon, das zur Vorbeugung, Linderung, Heilung oder Erkennung von Erkrankungen dienen kann

Arzneimittel

zur Anwendung bei Mensch/Tier bestimmte Zubereitungsform eines Pharmakons nach der Zulassung

1.0.2 Bezeichnung von Pharmaka

1. chemischer Name, Code-Nummer *4'-Hydroxyacetanilid*
2. internationaler Freiname „generic name“ *Paracetamol*
3. Handelsname, Warenzeichen Benuron , Captin , Enelfa (25 Namen allein in Deutschl.)

1.0.3 Pharmakokinetik/Pharmakodynamik

Pharmakokinetik

Einflüsse des Organismus auf das Pharmakon (Resorption, Verteilung, Speicherung, Elimination)

Pharmakodynamik

Einflüsse des Pharmakon auf den Organismus (Wirkmechanismus, zelluläre und system. Wirkung)

Pharmakokinetik

Vorgänge nach oraler Applikation eines Pharmakon

Elimination

Prozesse, die zur Konzentrationsabnahme des Pharmakons im Körper führen

1. Biotransformation / Metabolisierung
2. Ausscheidung (Niere, Galle, Lunge)

1.0.4 Biotransformation / Metabolisierung

Problem lipophile, unpolare Pharmaka werden gut resorbiert, aber schlecht ausgeschieden.

Lösung Biotransformation zu hydrophilen Metaboliten v.a. in der Leber, Darm, Niere, Lunge u.a.

Phase I: Funktionalisierungsreaktion

Oxidation, Reduktion, Hydrolyse u.a. Einführung oder Freisetzung funktioneller, meist polarer Gruppen

- Wirkung des Pharmakons wird beeinflusst
- meist Voraussetzung für Phase II Reaktion

Phase II: Konjugationsreaktion

Glucuronidierung, Acetylierung, Sulfatierung, Methylierung u.a.. Kopplung von entsprechenden Resten an funktionelle Gruppe, die häufig in Phase I geschaffen wurde → Entstehung von meist biologisch inaktiven, gut wasserlöslichen Produkten, die problemlos ausgeschieden werden können.

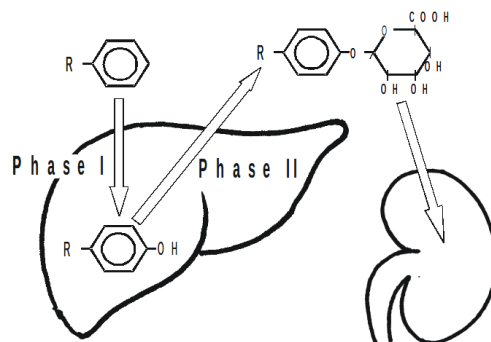


Abbildung 1.2: Biotransformation

Bedeutung von Arzneimittelmetabolisierungsprozessen

- Eliminationsmechanismus
- Arzneimittelinteraktionen durch Enzymhemmung oder Enzyminduktion
- Bildung aktiver oder toxischer Metabolite
- präsystemische Elimination oral verabreichter Pharmaka (first-pass-Effekt)
- genetisch bedingte individuelle Unterschiede der Arzneimittel elimination

Für den Fremdstoffmetabolismus wichtige Vertreter aus der Superfamilie der humanen Cytochrom P450 Monooxygenasen (CYP)

Name	Vorkommen	typische Substrate	Induktoren	Inhibitoren	Bemerkungen
CYP1A1	intestinal, pulmonal	arom. Kohlenwasserstoffe, Paracetamol	arom. Kohlenwasserstoffe, via Ah-Rezeptor	Chinole	mögliche Bedeutung bei Biotoxifizierung von Präkanzerogenen
CYP1A2	hepatisch	Coffein, Theophyllin	arom. Kohlenwasserstoffe via Ah-Rezeptor (z.B. Tabakrauch)		mögliche Bedeutung bei Biotoxifizierung von Präkanzerogenen
CYP2B6	hepatisch	Cyclophosphamid	Cyclophosphamid, Phenobarbital		
CYP2C9/19	hepatisch, intestinal	Phenytoin, Warfarin, Omeprazol	Barbiturate, Rifampicin	Cimetidin	ca. 20% aller Pharmaka
CYP2D6	hepatisch intestinal renal	β -Blocker Antiarrhythmika Antidepressiva Neuroleptika		Chinidin SSRI (z.B. Fluoxetin)	ca. 25% aller Pharmaka, 40% aller Allele defekt
CYP2E1	hepatisch intestinal Leukozyten	Ethanol Nitrosamine	Ethanol Isoniazid	Disulfiram	ca. 15% aller Pharmaka Biotoxifizierung?
CYP3A4	hepatisch intestinal	Ciclosporin Nifedipin Terfenadin Ethindyl estradiol HIV-Proteaseh. Statine	Rifampicin Carbamazepin Phenytoin Phenobarbital Hyperforin (Johanniskraut)	Azol-Antimykotika Naringin (Grapefruitsaft) HIV-Proteaseh. Makrolide	ca. 40-50% aller Pharmaka

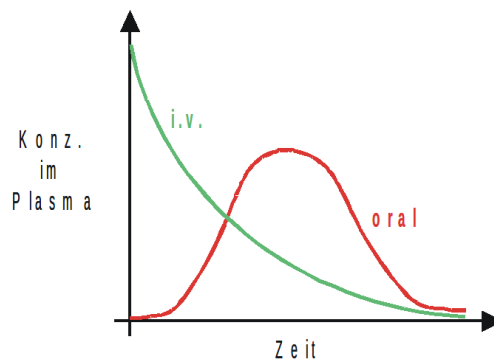


Abbildung 1.3: Bioverfügbarkeit

Mechanismen der Induktion von Cytochrom P450 Monooxygenasen

Xenobiotikum	Pharmakon	nukleärer (A/B)	Rezeptor	induz. Enzym / Transporter	Enzymsubstrate
Dioxin, aromatische Kohlenwasserstoffe (Rauchen)		Ah-Rezeptor/ARNT		CYP1A1 CYP1A2	aromatische Kohlenwasserstoffe, Coffein, Theophyllin; <i>nicht</i> Dioxin!
Barbiturate		CAR/RXR		CYP2B,C ABCC3	viele Pharmaka
Rifampicin, Hyperforin, Paclitaxel, u.a.		PXR/RXR		CYP3A/2C)/ MDR-1, ABCB1, C2	viele Pharmaka
Fibrate		PPAR α /RXR		CYP4A1,3	

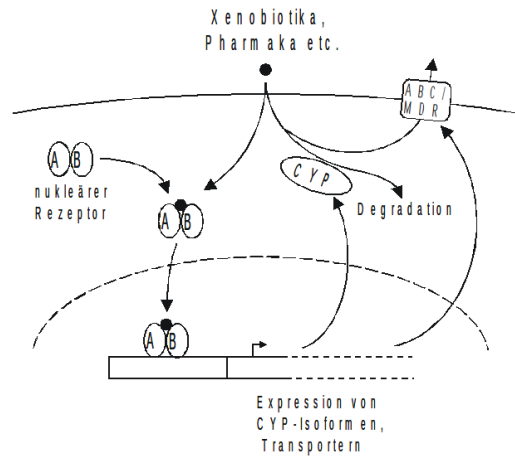


Abbildung 1.4: Induktion von Cytochrom P450 Monooxygenasen

Beispiele für Arzneimittelinteraktionen durch Enzymhemmung und -induktion

Enzyminduktion

- Induktion von CYP1A1/2 bei Rauchern → Abbau von Theophyllin und Coffein ↑
- Induktion von CYP3A4 durch Rifampicin, Johanniskraut, Phenytoin u.a.
 - Abbau von Ethinylestradiol ↑ („Pillenversager“)
 - Abbau von Ciclosporin (Transplantat-Abstoßung) etc.

Enzymhemmung

- Hemmung von CYP2D6 durch Selektive Serotonin-„Reuptake“-Hemmer (z.B. Fluoxetin)
 - verminderter Abbau von Antidepressiva, Neuroleptika
- Hemmung von CYP3A4 durch Azol-Antimykotika oder Grapefruitsaft u.v.a.
 - verminderter Abbau von Ciclosporin (→ Nephrotoxizität) oder Terfenadin, Cisaprid (→ Herzrhythmusstörungen) oder Statinen (→ Myopathie)

Phase II Reaktionen

Glucuronosyltransferasen

- ca. 40% aller Pharmaka
- Uridindiphosphat-Glucuronosyltransferasen (UGT)
- 17 Isoformen, mikrosomal; Leber, Darmepithel, Niere

Glutathion-S-Transferase (GST)

- ca. 10% aller Pharmaka

N-Acetyltransferase (NAT)

- ca. 10% aller Pharmaka
- 2 Isoformen (NAT I und NAT II); NAT II Polymorphismus

Sulfotransferase (SULT)

- ca. 20% aller Pharmaka
- Transfer eines Sulfat-Restes aus dem Kosubstrat PAPS

Methyltransferase

- Methylgruppentransfer aus S-Adenosylmethionin

Bildung aktiver oder toxischer Metabolite (Beispiele)

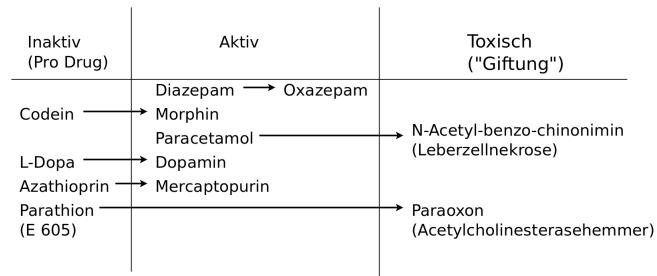


Abbildung 1.5: Bildung aktiver oder toxischer Metabolite (Beispiele)

First-Pass-Effekt

enteral resorbierte Pharmaka gelangen nach Passage der Darmwand über die Pfortader zuerst in die Leber, danach in die systemische Zirkulation *First-Pass-Effekt*: Anteil eines Pharmakons, der bei Passage der Darmwand und Leber metabolisiert oder zurückgehalten wird hoher first-pass-Effekt: z.B. Glyceroltrinitrat, Lidocain

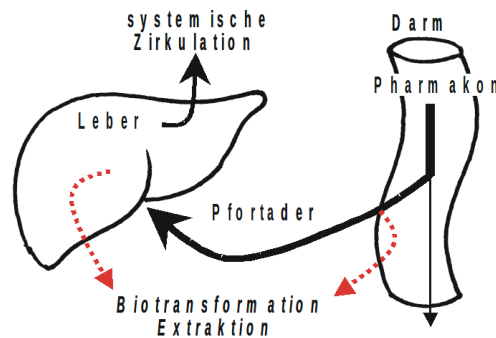


Abbildung 1.6: First-Pass-Effekt

1.0.5 Pharmakogenetik / Genetisch bedingte Unterschiede in der Metabolisierung von Pharmaka (Beispiele)

Phase I

Aldehyd-Dehydrogenase 2: inaktive Variante bei 50% der Asiaten → Abbau von Äthanol ↓

CYP2D6 inaktive Variante bei 8% der Europäer „PM, poor metabolizer“ vs. „EM, extensive metabolizer“ Abbau von β -Blockern, Antidepressiva, Antiarrhythmika u.a. ↓

Phase II

N-Acetyltransferase (NAT II) „langsam Acetylierer“ vs. „schnell Acetylierer (je 50% bei Europäern) → Abbau von Isoniazid u.a. ↓

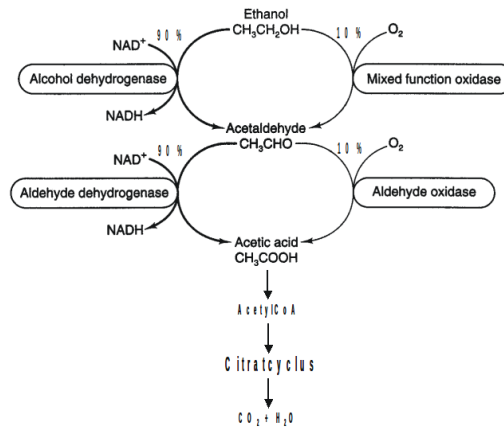


Abbildung 1.7: Ethanol Biotransformation

1.0.6 Ausscheidung

v.a. renal, biliär/intestinal, pulmonal

renal

(häufigster Ausscheidungsweg)

- glomeruläre Filtration bis Molmasse von ca. 15.000-20.000
- tubuläre Rückresorption lipophile Stoffe: gut; hydrophile Stoffe: schlecht Basen und Säuren: pH-abhängig
- tubuläre Sekretion: aktiver Prozeß im proximalen Tubulus; Transportsystem für organische Säuren z.B. Harnsäure, Penicillin G (u.a. MRP2) Transportsystem für organische Basen z.B. Dopamin (u.a. MDR1), organ. Anionen (z.B.: Thiazide)

Allgemein: Renale Ausscheidung ↓ bei Niereninsuffizienz und im Alter

bilär/intestinal

häufig Metabolite mit Molmassen >500 z.B. Tetracycline, Digitoxin-Metabolite *enterohepatischer Kreislauf*
Intestinale Ausscheidung

pulmonal

z.B. Inhalationsanästhetika

1.0.7 Elimination von Pharmaka

1.0.8 Pharmakokinetische Parameter

Bioverfügbarkeit

Der Anteil eines Pharmakons, der unverändert ins systemische Blut (großer Kreislauf) gelangt Bei i.v.-Gabe: 100%

Bei oraler Gabe abhängig von: Wirkstofffreisetzung, Resorptionsquote, First-Pass-Effekt

„area under the curve“ (AUC): AUC repräsentiert die Substanzmenge, die in das systemische Blut gelangt (unabhängig von der Resorptionsgeschwindigkeit)

AUC ist ein Maß für die Bioverfügbarkeit $f = \frac{AUC_x}{AUC_{i.v.}} \cdot 100[\%]$

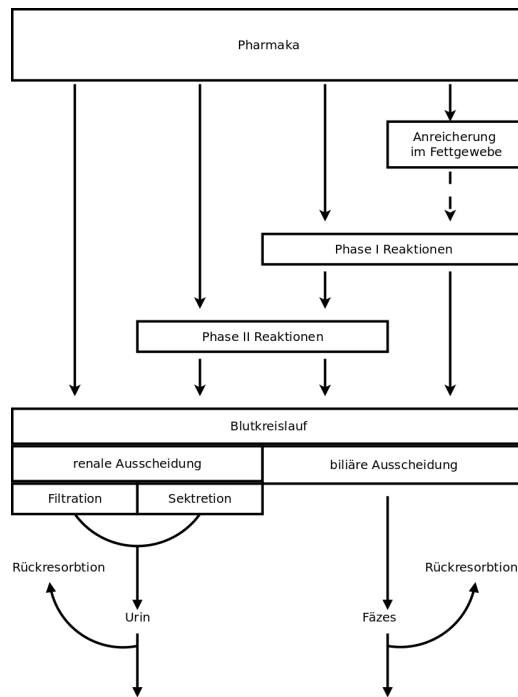


Abbildung 1.8: Elimination

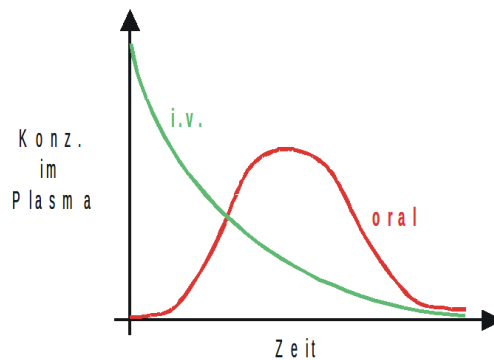


Abbildung 1.9: Bioverfügbarkeit

Verteilungsvolumen

fiktives Volumen, in dem sich ein Pharmakon verteilen würde, wenn es die gleiche Konzentration wie im Plasma hätte $V = \frac{\text{Menge des Pharmakons im Organismus}}{\text{Plasmakonzentration}}$ Das Verteilungsvolumen ist ein *Proportionalitätsfaktor* zwischen der im Körper vorhandenen Menge und der Plasmakonzentration

Clearance

Plasmavolumen, das pro Zeiteinheit von einem Pharmakon befreit wird → Maß für die Eliminationsleistung $CL = \frac{\text{Menge eines Pharmakons, die pro Zeiteinheit eliminiert wird}}{\text{Plasmakonzentration}}$

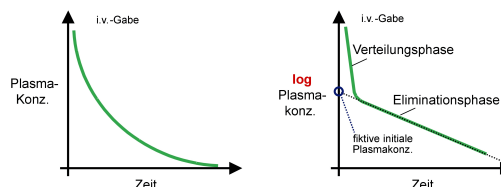


Abbildung 1.10: Clearance

Plasmahalbwertszeit $t_{\frac{1}{2}}$

Zeit, in der die Plasmakonzentration auf die Hälfte des ursprünglichen Wertes abfällt.

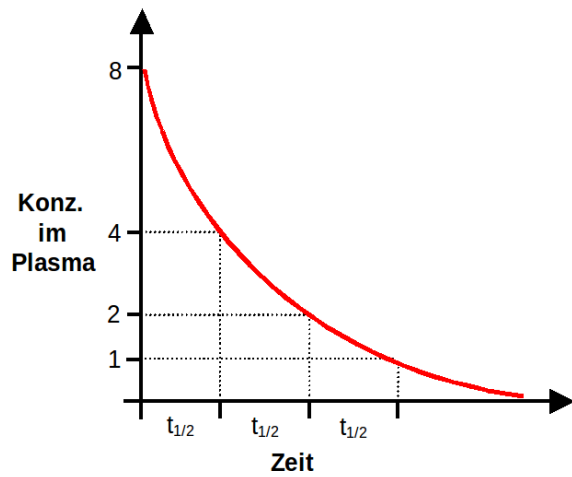


Abbildung 1.11: Kinetik 0. Ordnung: (häufig !) Eliminationsgeschwindigkeit ist proportional zur jeweiligen Plasmakonzentration, Exponentialfunktion

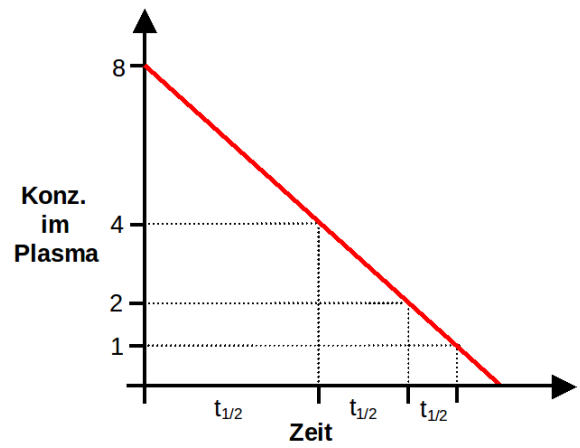


Abbildung 1.12: Kinetik 1. Ordnung: (selten) Eliminationsgeschwindigkeit ist konstant z.B. durch Sättigung des abbauenden Enzyms

Kinetik nach wiederholter Gabe

Konz. im Körper abhängig von: - Dosis, - Dosierintervall, - Eliminations-HWZ

Kumulation Wirkstoffzunahme nach wiederholter Gabe; abhängig vom relativen Dosierintervall (ϵ); $\epsilon = \frac{\text{Dosierintervall}(\tau)}{\text{Eliminations-HWZ}} (t_{1/2})$; $\epsilon < 1 \rightarrow$ Gefahr der Kumulation (z.B. Pharmaka mit langer $t_{1/2}$; Digitoxin, Cumarine u.a.)

Kapitel 2

Pharmakodynamik

2.1 Angriffsorte von Pharmaka

2.1.1 Fremdorganismus / Mikroorganismus

(Bakterium, Virus, Pilz, Parasit)

2.1.2 Menschlicher / tierischer Organismus (Makroorganismus)

Extrazellulär

1. physikalisch wirksam: Laxantien, osmotische Diuretika, Plasmaexpander
2. chemisch wirksam: Antazida, Chelatbildner, Protaminsulfat (bindet Heparin), Ionenaustauscher wie Cholestyramin (bindet Gallensäuren)
3. enzymatisch wirksam: tPA (Fibrinolyse), Enzym-Substitution

Zellulär

1. Zytoskelett z.B.: Vincaalkaloide (Zytostatika), Colchizin
2. DNS z.B.: Alkylantien (Zytostatika)
3. Transporter z.B.: Noradrenalin-/Serotonin-Transporter (Antidepressiva) Ionentransporter (Diuretika); Protonenpumpe (Omeprazol)
4. Ionenkanäle z.B.: Spannungsabhängiger Na^+ -Kanal (Lokalanästhetika) Spannungsabh. Ca^{2+} -Kanal (Calciumkanal-Blocker) ATP-regulierter K^+ -Kanal (Sulfonylharnstoffe)
5. Schlüsselenzyme (meist Inhibition) z.B.: Na^+/K^+ -ATPase (Digitalis-Glykoside) Monoaminoxidasen (Antidepressiva, Anti-Parkinson) Acetylcholinesterase (Parasympathomimetika) Cyclooxygenase (Analgetika) Angiotensin-Konversionsenzym (ACE-Hemmer) HMG-CoA-Reduktase (Lipidsenker) Vitamin-K-Reduktase (Cumarine) Guanylyl-Cyclase (org. Nitrate, Stimulation!)
6. Rezeptoren (Agonismus oder Antagonismus) viele !

2.2 Kanäle: Definition und Funktion

Membranporen, die selektiv den Transport von Ionen oder Wasser entlang eines elektrochemischen Gradienten erlauben; $10^6 - 10^8 \frac{\text{Ionen}}{\text{Sekunde}}$ z.B.: Spannungs-abhängig, Liganden-operiert, d. Phosphorylierung reguliert.

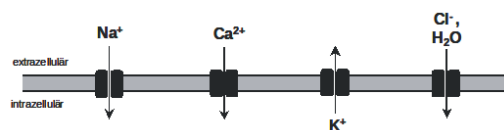


Abbildung 2.1: Kanäle der Zellmembran

Na^+ -Kanäle

(Beispiele)

- Nicht-Spannungs-abhängig (epitheliale Na^+ -Kanäle) *Pharmaka*: Diuretika (z.B.: Amilorid) ENac
- Spannungs-abhängige Na^+ -Kanäle (erregbare Zellen) *Pharmaka*: Lokalanästhetika, Klasse-I-Antiarrhythmika, Antiepileptika (z.B.: Lidocain, Phenytoin, Carbamazepin)

Ca^{2+} -Kanäle

(Beispiele)

- Spannungs-abhängige Ca^{2+} -Kanäle *Pharmaka*: Ca^{2+} -Kanalblocker (z.B. Dihydropyridine (Nifedipin))

K^+ -Kanäle

(Beispiele)

- Spannungs-abhängige K^+ -Kanäle *Pharmaka*: Klasse-III-Antiarrhythmika (z.B. Amiodaron, Sotalol)
- ATP-regulierte K^+ -Kanäle *Pharmaka*: Orale Antidiabetika (Sulfonylharnstoffe; z.B. Glibenclamid) Vaso-relaxantien (z.B. Minoxidil)

2.3 Transporter: Definition und Funktion

Membranproteine, die selektiv den Transport von Molekülen entlang oder gegen einen elektrochemischen Gradienten erlauben; im Gegensatz zu den Kanälen findet eine Bindung an das Solut sowie eine umfangreiche des Transporters Konformationsänderung statt; Transportrate: $10^0 - 10^4 \frac{\text{Moleküle}}{\text{Sekunde}}$

Carrier

(primär nicht-aktiver Transporter)

Uniporter, Kotransporter (Symporter), Antiporter (Austauscher) Beispiele:

Na^+ /Neurotransmitter-Kotransporter

- NAT (Noradralin) *Pharmaka*: Antidepressiva (z.B.: Reboxetin, Desipramin)
- SERT (Serotonin) *Pharmaka*: Antidepressiva (z.B.: Fluoxetin)
- GAT (GABA) *Pharmaka*: Antiepileptika (z.B.: Tiagabin)
- DAT (Dopamin) *Pharmaka*: Cocain

Kation/Cl-Kotransporter

- NKCC ($Na^+/K^+/2Cl^-$) *Pharmaka*: Schleifendiuretika (z.B.: Furosemid)
- NCC (Na^+/Cl^-) *Pharmaka*: Diuretika (z.B.: Hydrochlorothiazid)

Pumpen

(aktive, primär ATP-verbrauchende Transporter)

Ionenpumpen (Beispiele)

- Na^+/K^+ -ATPase *Pharmaka*: Digitalisglykoside (z.B.: Digitoxin)
- H^+/K^+ -ATPase *Pharmaka*: Protonenpumpenhemmer (z.B.: Omeprazol)

ABC-Transporter (ATP-binding cassette; Beispiele)

- MDR, MRP Multidrug resistance gene product Arzneimittelresistenz (z.B. Zytostatika)

2.4 Enzyme

Die meisten Pharmaka, die über Enzyme wirken, hemmen als Substratanaloga das Enzym kompetitiv, reversibel oder irreversibel. Eine Ausnahme stellen z.B. organ. Nitrate dar, die durch Freisetzung von NO die Guanylylcyclase stimulieren.

Körpereigene Enzyme	Substrat	Produkt	Pharmakon (Beispiel)
Oxidoreduktasen			
HMG-CoA-Reduktase	HMG-CoA	Mevalonat	Lovastatin, Simvastatin
Vit.-K-Reduktase	Vitamin K	Vitamin-K-Hydrochinon	Phenprocoumon
5 α -Reduktase	Testosteron	5 α -Dihydrotestosteron	Finasterid
Cyclooxygenase	Arachidonat	Prostaglandin H2	Acetylsalicylsäure (irrev.); Diclofenac (rev.) u.a.
Monoaminoxidase A	Abbau v. Serotonin, Noradrenalin, Dopamin		Moclobemid (rev.)
Monoaminoxidase B	Abbau v. Dopamin, Phenylethylamin u.a.		Selegilin (irrev.)
Xanthinoxidase	Xanthin	Harnsäure	Allopurinol
Peroxidase	Tyrosylreste	Iodotyrosylreste	Carbimazol
Dihydrofolatreduktase	Dihydrofolat	Tetrahydrofolat	Methotrexat
Transferasen			
Tyrosinkinase	Tyrosinreste	Phosphotyrosinreste	Imatinib, Gefitinib
COMT	Catecholgruppe	Methoxycatechol	Entacapon
GABA Transaminase	GABA	Succinatsemialdehyd	Vigabatrin
Hydrolasen			
Phosphodiesterase	cAMP, cGMP	AMP, GMP	Theophyllin, Sildenafil
Acetylcholinesterase	Acetylcholin	Cholin, Acetat	Tacrin, Neostigmin, Sarin(irrev.)
Calcineurin (Phosphatase)	P-Ser/Thr/Tyr	Ser/Thr/Tyr	Ciclosporin, Tacrolimus
α -Glucosidase	Disaccharid	Monosaccharid	Acarbose
Renin	Angiotensinogen	Angiotensin I	Aliskiren
ACE/Kininase II	Angiotensin I	Angiotensin II	Captopril, Lisinopril
Thrombin (Faktor IIa)	Fibrinogen	Fibrin	Hirudin, Dabigatran
Enkephalinase	Enkephalin		Racecadotril
Dipeptidylpeptidase IV	GLP-1(7-36)	GLP-1(9-36)	Sitagliptin, Vildagliptin
Lipase	Triacylglycerine	Monoacylglycerin, FS	Orlistat
Lyasen			
Guanylyl cyclase	GTP	cGMP	Glyceroltrinitrat, Molsindomin
Dopamin-decarboxylase	L-Dopa	Dopamin	Benserazid, Carbidopa
Mikrobielle Enzyme		Pharmakon (Beispiel)	
Bakterien			
Peptidoglykansynthetasen		β -Laktame	
Dihydrofolat-Reduktase		Trimethoprim	
Dihydropteroat Synthase		Sulfonamide	
bakt. Topoisomerase II		Gyrasehemmer	
Pilze			
Lanosterol C14 Demethylase		Azole	
Squalenepoxidase		Allylamine	
Protozoen			
Dihydrofolat-Reduktase		Pyrimethamin	
Viren			
HIV Reverse Transkriptase		Zidovudin, Didanosid	
HIV Protease		Saquinavir	
Neuraminidase		Zanamivir	

2.5 Rezeptor: Definition und Funktion

1. Erkennen (hohe Spezifität) und reversibles Binden (hohe Affinität) des Wirkstoffes (physiol. Ligand oder Pharmakon)

2.6 Rezeptortypen

- membranär
 - G-Protein-gekoppelte Rezeptoren
 - Liganden-gesteuerte Ionenkanäle
 - Liganden-regulierte Enzyme multimere Rezeptoren
- zytosolisch/nukleär
 - nukleäre Rezeptoren

2.7 G-Protein-gekoppelte Rezeptoren (GPCR)

ca. 1500 Säugergene für G-Protein-gekoppelte Rezeptoren, davon ca. 1000 olfaktorische, gustatorische und Pheromon-Rezeptoren sowie ca. 500 Rezeptoren für Hormone, Neurotransmitter u.a.

2.7.1 Aktivierungs-/Inaktivierungs-Zyklus

2.8 G-Protein vermittelte Signalwege (ubiquitär)

2.8.1 G_s -gekoppelte Rezeptoren

→ Adenylylcyclase↑ → cAMP↑ → PKA↑ → Proteinphosphorylierung

Beispiele

$\beta_{1,2}$ -adrenerg, Histamin H_2 , Dopamin D_1, D_5 , Prostacyclin IP, Adenosin A_2 , Vasopressin V_2

2.8.2 $G_{i/o}$ -gekoppelte Rezeptoren

→ Adenylylcyclase ↓ → cAMP ↓ → Spannungsabh. Ca^{2+} -Kanal ↓ → K^+ -Kanal (GIRK) ↑ → Erregbarkeit ↓

Beispiele

Opioide (μ, δ, κ), GABAB, Cannabinoide $CB_{1,2}$, Dopamin D_{2-4} , mGluR2-4,6-8, α_2 -adrenerg, muskarinerg $M_{2,4}$, Adenosin A_1 , Somatostatin Sst_{1-5} , 5-HT₁ Chemokine CCR1-10; CXCR1-5

Physiol. Ligand	Rezeptor	G-Protein(e)	Pharmaka (Beispiele)
Aminosäuren			
Glutamat	mGluR1,5;2-4,6-8	$G_{q/11}; G_{i/o}$	DHPG (1/5-Ag, experimentell)
GABA	$GABA_{B1}/GABA_{B2}$	$G_{i/o}$	Baclofen (Ag)
Biogene Amine			
Acetylcholin	$M_1, M_3, M_5; M_2, M_4$	$G_{q/11}; G_{i/o}$	Atropin (Ant); Carbachol (Ag)
(Nor)Adrenalin	$\alpha_{1A}, \alpha_{1B}, \alpha_{1D}, \alpha_{2A}, \alpha_{2B}, \alpha_{2C}$	$G_{q/11}; G_{i/o}, G_S$	Phenylephrin (Ag); Prazosin (Ant) Clonidin (Ag); Yohimbin (Ant) Isopropanol (Ag); Propranolol (Ant)
$\beta_1, \beta_2, \beta_3$			
Dopamin	$D_1, D_5; D_2, D_3, D_4$	$G_S; G_{i/o}$	Bromocriptin/Haloperidol(D_{2-4} -Ag/Ant)
Histamin	$H_1; H_2; H_3, H_4$	$G_{q/11}; G_{i/o}, G_S$	Loratadin (H1-Ant); Ranitidin (H2-Ant)
Serotonin	5-HT _{1A/B/D/E/F} 5-HT _{2A/B/C} ; 5-HT _{4/6/7}	$G_{q/11}; G_{i/o}, G_S$	Sumatriptan(1B/D-Ag); Buspiron(1A-Ag), Risperidon (2A-Ant); Cisaprid (4-Ag)
Melatonin	MT_1, MT_2	$G_{i/o}$	Ramelteon (Ag)
Trace Amines	TA_1, TA_2	G_S	
Ionen			
Calcium	CaSR	$G_{q/11}; G_{i/o}$	Cinacalcet (Modul.)
Nukleotide / Nukleoside			
Adenosin	$A_1, A_3; A_{2A}, A_{2B}$	$G_{i/o}, G_S$	Theophyllin, Coffein (Ant)
ADP	P_2Y_{12}, P_2Y_{13}	$G_{i/o}$	Clopidogrel (P_2Y_{12} -Ant)
Lipide			
Endocannabinoide	CB_1, CB_2	$G_{i/o}$	Δ^9 -THC (Ag); Rimonabant (CB1-Ant)
LTC_4, LTD_4	$CysLT_1, CysLT_2$	$G_{q/11}$	Montelukast (Ant)
Lysophospholipide	$LP A_{1-5}, S_1 P_{1-5}$	$G_{q/11}, G_{12/13}, G_{i/o}$	Fingolimod (FTY720; S1P-Ag.)
Prostacyclin (PGI_2)	IP	G_s	Iloprost (Ag)
Prostaglandin E_2	$EP_1; EP_2; EP_4; EP_3$	$G_{q/11}; G_s; G_{q/11}, G_i$	Misoprostol (Ag)
Peptide / Proteine			
Angiotensin II	$AT_1; AT_2$	$G_{q/11}, G_{12/13}, G_{i/o}; ?$	Losartan (AT1-Ant)
Bradykinin	B_1, B_2	$G_{q/11}$	Icatibant (B_2 -Ant; experim.)
CGRP	CL+RAMP1	$G_{q/11} \cdot G_S$	BIBN 4096 BS (Ant, exp.)
Chemokine	CCR1-10; CXCR1-5	$G_{i/o}$	Maraviroc (CCR5-Antag.)
Cholecystokinin	CKK_1, CKK_2	$G_{q/11} \cdot G_S$	
Komplem. C3a / C5a	C3a; C5a	$G_{i/o}$	
Endothelin- 1, -2, -3	$ETA; ET_B$	$G_{q/11}, G_{12/13}, G_s$	Bosentan (ETA/B-Ant), Darusentan (ETA-Ant)
Galanin	GAL1-3	$G_{q/11}, G_{i/o}$	
Glucagon-like pept.	GLP1-3	G_S	Exenatid (Ag)
Glykoproteinorm.	TSH, LH, FSH	G_s	
Melanocortine	MC1,3,4,5	G_S	
Glukagon	Glukagon	G_S	
Gonadoliberin	GnRH	$G_{q/11}$	Buserelin (Ag)
Motilin	GPR38	$G_{q/11}$	Erythromycin (Ag)
Opioide	$\gamma, \kappa, \mu, ORL1$	$G_{i/o}$	Morphin (Ag), Naloxon (Ant)
Orexin A/B	OXYD, OX2	$G_s, G_{q/11}$	
Oxytocin	OT	$G_{q/11}, G_{i/o}$	Atosiban (Ant, experimentell)
PTH	PTH/PTHrP	$G_s, G_{q/11}$	Teriparatid (Ag)
Sekretin	Secretin	G_s	
Somatostatin	SST_{1-5}	$G_{i/o}$	Octreotid (Ag)
Substance P	NK_1	$G_{q/11}$	Aprepitant (Ant)
Urotensin II	UT-II (GPR14)	$G_{q/11}$	
VIP, PACAP	$VIPAC_{1,2}, PAC_1$	G_s	
Vasopressin	$V_{1a}, V_{1b}; V_2$	$G_{q/11}; G_s$	Desmopressin (V_2 -Ag), Terlipressin (V_1 -Ag)
Proteasen (der durch proteolyt. Spaltung gebildete "neue" N-Terminus fungiert als interner Ligand)			
Thrombin u.a.	PAR-1/2/4	$G_{q/11}, G_{12/13}, G_{i/o}$	
Trypsin u.a.	PAR-2	$G_{q/11}$	
"orphan"-Rezeptoren (physiologischer Ligand bisher unbekannt)			
?	GRP109A (HM74a)	G_i	Nikotinsäure (Ag)

2.9 Liganden-gesteuerte Ionenkanäle

Rezeptor	Ligand	Kanaltyp	Pharmaka(Beispiele)
Pentamere nikotinisch	Acetylcholin	Na^+/K^+	Curare/Muskelrelaxantien (Ant)
5 – HT_3	Serotonin	Na^+/K^+	Ondansetron (Ant; Antimetika)
$GABA_A$ Glyzin-R. Tetramere	$GABA_A$ Glyzin-R.	Cl^- Cl^-	Benzodiazepine (Modul.) Strychnin (Ant)
NMDA	Glutamat	$Na^+/K^+/(Ca^{2+})$	Phencyclidin (Ant), Memantin (Modul.)
AMPA	“	Na^+/K^+	
Kainat	“	Na^+/K^+	
Trimere ATP	P2X	$Na^+/K^+/(Ca^{2+})$	

2.10 Liganden-regulierte Enzyme

2.10.1 Rezeptoren mit Tyrosinkinase-Aktivität (Beispiel: Insulin-Rezeptor)

BILD!

- Insulin-Rezeptor Familie: Insulin, Insulin-like growth factor (IGF-1) etc.
- Pharmaka: verschiedene Insuline
- ErbB Rezeptor Familie: Epidermal growth factor (EGF), ErbB1-4 etc.
- Pharmaka: Trastuzumab (Antikörper gegen ErbB2/Her2)
- Gefitinib, Erlotinib (Tyrosinkinasehemmer mit Selekt. für ErbB1)
- Cetuximab (Antikörper gegen ErbB1)
- Platelet-derived growth factor (PDGF)- Rezeptor Familie: PDGF, CSF, SCF
- Pharmaka: Imatinib (Tyrosinkinasehemmer mit Selekt. v.a. für BCR-ABL)
- Vascular endothelial growth factor (VEGF)-Rezeptor Familie : VEGF
- Pharmaka: Bevacizumab (Antikörper gegen VEGF)
- Fibroblast growth factor (FGF)-Rezeptor Familie: FGF
- Nerve growth factor (NGF)-Rezeptor Familie: NGF, Neurotrophins etc.
- Hepatocyte growth factor (HGF): HGF
- Eph family receptors: Ephs, Ephrins; Axl; Tie; etc..

2.11 nukleäre Rezeptoren

Ligand	Rezeptor A/B	Pharmaka (Beispiele)
Östrogen	ER/ER	Ethinylestradiol (Ag); Tamoxifen(Ag/Ant); Clomiphen (pAg)
Progesteron	PR/PR	Norethisteron (Ag), Mifepriston (Ant)
Androgen	AR/AR	Nandrolon (Ag), Flutamid (Ant)
Aldosteron	MR/MR	Spirolacton (Ant); Fludrocortison (Ag)
Glukokortikoide	GR/GR	Dexamethason (Ag)
Retinsäure	RAR/RXR	Acitretin (Ag)
Schilddrüsenhormon	TR/RXR	T ₃ (Ag)
Vitamin D	VDR/RXR	Tacalcitol (Ag)
Gallensäuren	FXR/RXR	
Oxysterole	LXR/RXR	
Xenobiotika	Ah-Rezeptor/ARNT	Dioxin (Ag)
Xenobiotika	CAR / RXR	Barbiturate (Ag)
Xenobiotika	PXR bzw. SXR/RXR	Rifampicin (Ag) u.a.
Fettsäuren	PPAR α / RXR	Fibrate (Ag)
Fettsäuren	PPAR γ / RXR	Thiazolidindione (Ag)

2.12 Pharmakon-Rezeptor-Interaktion



$$\frac{[P] * [R]}{[PR]} = \frac{k_2}{k_1} = K_D \quad (2.2)$$

Abbildung 2.2: Pharmakon-Rezeptor-Interaktion: k_1 : Geschwindigkeitskonstante der Assoziation; k_2 : Geschwindigkeitskonstante der Dissoziation im Äquilibrium gilt gemäß Massenwirkungsgesetz: K_D : Äquilibrium-Dissoziations-Konstante Maß für die Affinität K_D der meisten physiologischen Rezeptoren im Bereich von: 10^{-9} - 10^{-6} M

2.13 Wirkungsauslösung

Intrinsische Aktivität (Wirksamkeit, „efficacy“)

Maß für die maximale Wirkung eines Pharmakons

Konzentrations- Wirkungs-Beziehung:

EC_{50} : effektive Konzentration 50% $\neq K_D$

2.14 Wirksamkeit/Potenz

Potenz:

Maß für die Konzentration einer Substanz, die zur Erreichung der halb- maximalen Wirkung notwendig ist

Wirksamkeit:

Maß für die maximal erreichbare Wirkung

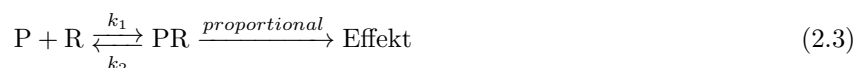


Abbildung 2.3: Wirkungsauslösung: Der Effekt ist proportional der Rezeptor-Besetzung

2.15 Agonismus

- unbesetzter Rezeptor hat basale Aktivität
- Agonist: Affinität zu Rezeptor + intrinsische Aktivität
 - volle/partielle Wirksamkeit → voller/partieller Agonismus
 - negativ intrinsische Aktivität → inverser Agonismus
- Antagonist/Blocker: Affinität zu Rezeptor, keine intrinsische Aktivität

2.16 Antagonismus

Agonist:

Affinität zum Rezeptor + intrinsische Aktivität

Antagonist:

Affinität zum Rezeptor, keine intrinsische Aktivität

kompetitiver Antagonismus

Antagonist konkurriert mit Agonist um Bindungsstelle → Parallelverschiebung der DWK

nichtkompetitiver Antagonismus

- keine Konkurrenz mit Agonist, eher selten
- Beeinflussung der Rezeptor-Effektor-Kopplung
- Wirkung kann durch hohe Agonist-Konzentrationen nicht aufgehoben werden
- Maximaleffekt des Agonisten verringert

2.17 Toleranzphänomene

2.17.1 Toleranz:

abnehmende Wirkung nach wiederholter Gabe bei gleicher Dosis

pharmakokinetische Toleranz

z.B. Metabolisation ↑ (Barbiturate, Äthanol)

pharmakodynamische Toleranz

z.B.: Rezeptorzahl ↓ (β -Adrenozeptor-Agonisten)

2.17.2 Tachyphylaxie

sehr rasche Toleranzentwicklung (Minuten bis Stunden)

- indirekte Sympathomimetika
- (organische Nitrate; Stunden bis Tage)

2.18 Unerwünschte Wirkungen von Pharmaka

Hauptwirkung

therapeutisch erwünschte Wirkung

Nebenwirkung

jede Reaktion außerhalb der Hauptwirkung

Unerwünschte Wirkung

jede unerwünschte Reaktion, die auf die Verordnung eines Arzneimittels ursächlich zurückgeführt werden kann

erwünschte therapeutische Wirkung (Hauptwirkung) \longleftrightarrow unerwünschte Wirkung (Nebenwirkung) (2.4)

2.18.1 Häufigkeit unerwünschter Arzneimittelwirkungen

2 - 5% in der Praxis

6 - 20% in der Klinik

ca. 5% der Klinikaufnahmenerfolge wegen unerw. Arzneimittelwirkungen

„Alle Dinge sind Gift und nichts ist ohn' Gift; allein die Dosis macht, daß ein Ding kein Gift ist. Paracelsus“

2.18.2 Unerwünschte Wirkungen im Rahmen des pharmakodynamischen Wirkprofils

treten bei jedem Patienten dosisabhängig und spezifisch auf: „Die Dosis macht das Gift“

- bei therapeutischer Dosierung z.B.: Zytostatika
- erst bei Überdosierung: Pharmaka mit geringer therapeutischer Breite (Beispiele): Digitalisglykoside, Cumarin-Derivate, Lithium, Theophyllin

2.18.3 Ursachen dosisabhängiger unerwünschter Arzneimittelwirkungen

Absolute Überdosierung

durch Verordnungs- oder Einnahmefehler

Relative Überdosierung

durch verminderte Elimination (Metabolisierung/Ausscheidung) oder verstärkte Wirkung

2.18.4 Arzneimittel-unabhängige Faktoren, die zu einer relativen Überdosierung führen

- Alter des Patienten:
 - Kinder: Besonderh. der Pharmakokinetik (Verteilungsvolumen \uparrow ; hepat. Metabol. und renale Ausscheidung: \downarrow bei Früh-/Neugeborenen; \uparrow ab 1-2 Monaten) Nur bei Kindern auftretende unerwünschte Wirkungen z.B.: Tetracycline \rightarrow Gelbfärbung der Zähne, Kariesanfälligkeit; Acetylsalicylsäure \rightarrow Reye-Syndrom; Chloramphenicol \rightarrow Grey-Syndrom
 - ältere Menschen
 - * Polymorbidität, Compliance
 - * Pharmakokinetik (hepatische Metabolisierung \downarrow ; renale Elimination \downarrow)
- Einfluss der Krankheit
 - auf Pharmakokinetik (z.B.: Metabolisierungs- und Ausscheidungsstörungen bei Leber- und Nierenerkrankungen)
 - auf Pharmakodynamik (z.B.: Hypokaliämie \rightarrow verstärkte Digitaliswirkung)
- Schwangerschaft und Stillzeit
 - Unerw. Wirkungen in der Schwangerschaft meist Phasen-spezifisch
 - Blastogenese bei Schädigung \rightarrow Abstoßung
 - Embryogenese/Organogenese (Tag 15 - Tag 60) hohe Gefährdung durch teratogene Substanzen ! z.B.: Thalidomid \rightarrow Phokomelien, Lithium \rightarrow Herzmißbildungen, Alkohol \rightarrow Entwicklungsverzögerung, Gesichtsmißbildungen, Phenytoin \rightarrow Gaumenspalten
 - Fetalphase (Histogenese/funktionelle Reifung; 3. Monat - Geburt) keine teratogene Gefährdung, aber selektive unerwünschte Wirkungen v.a. auf Funktion und Wachstum des Fetus z.B.: ACE-Hemmer: gegenüber der Mutter gesteigerte Empfindlichkeit des Fetus \rightarrow RR \downarrow \rightarrow Nierenfunktion \downarrow \rightarrow Anurie \rightarrow Fruchtwassermangel; Tetrazykline: Einlagerung als Ca^{2+} -Komplex in Zahnschmelz und Knochen \rightarrow Gelbfärbung der Zähne, evtl. Knochenschädigungen; Stillzeit: Im Gegensatz zur Schwangerschaft geringere Gefahr unerwünschter Wirkungen auf Kind

- Pharmakogenetische Faktoren

- Pharmakokinetik z.B.: Polymorphismen Arzneimittel-metabolisierender Enzyme
- Pharmakodynamik z.B.: Polymorphismen von pharmakologischen Zielstrukturen

2.18.5 Unerwünschte Wirkungen durch Arzneimittelinteraktionen

Häufigkeit steigt exponentiell mit Anzahl der verabreichten Pharmaka Auftreten unerw. Wirkungen, aber auch Wirkungsabschwächung

Beispiele

Pharmakokinetisch

Resorption

Ca^{2+} , Mg^{2+} , Al^{2+} , Fe^{2+} ,

Colestyramin

Metabolismus

CYP3A4 Induktion

Johanniskraut, Rifampicin

Phenytoin, Carbamazepin

HIV-Protease Hemmer

+ Tetracycline

+ Digitalisglyk., Thyroxin u.a.

Effekte

Tetracyclinresorption ↓

Resorption ↓

CYP3A4 Hemmung

Azol-Antimykotika,

+ Ciclosporin

+ Ethinylestradiol

Transplantatabstoßung

“Pillenversager”

Wirkverlust der antiviralen Therapie

CYP3A4 Hemmung

Azol-Antimykotika,

+ Statine

Statin-Abbau ↓ → Myopathierisiko ↑

HIV-Proteasehemmer,

Makrolide, Grapefruitsaft

+ Ciclosporin

+ Cisaprid, Terfenadin

Nephrotoxizität ↑

Long-QT-S., Torsade de Pointes

CYP2C9 Induktion

Rifampicin, Phenytoin

+ Cumarine

Thromboserisiko ↑

CYP2D6 Hemmung

Fluoxetin, Paroxetin

+ Trizykl. Antidepressiva

Kardiale Effekte

Ausscheidung

Diuretika

+ Lithium

Lithiumausscheidung ↓

ASS

+ Methotrexat

Methotrexattoxizität ↑

Pharmakodynamisch

additive Effekte

Fibrate

+ Statine

Myopathierisiko ↑

β-Blocker

+ Verapamil/Diltazem

Bradykardie, AV-Block, Herzinsuff.

Aminoglykoside

+ Schleifendiuretika

Oto-, Nephro-Toxizität ↑

PDE5-Hemmer

+ organ. Nitrate

Schwere Hypotension

MAOA-Hemmer

+ SSRI (z.B.: Fluoxetin)

Serotoninsyndrom

ASS, Clopidogrel

+ Cumarinderivate

Blutungsneigung (v.a. Magen/Darm) ↑

K^+ -sparende Diuretika

+ ACE-Hemmer/AT1-Blocker

Hyperkaliämiegefahr

Benzodiazepine

+ Ethanol

Sedation↑

Antagonistischer Effekt

NSAIDs (z.B. Ibuprofen, Indomethacin)

+ Antihypertensiva(v.a. Diuretika)

Aufhebung der antihypertensiven Wirkung

β-Blocker

+ β₂Agonisten

Antiasthmat. Effekt ↓

L-Dopa

+ klass. Neuroleptika

gegenseit. Abschwächung der Effekte

Ibuprofen

+ ASS

Thrombozytenfunktionshemmung

↓

2.18.6 Unerw. Wirkungen außerhalb des pharmakodynam. Wirkprofils

dosisunabhängig, nicht Arzneistoff-spezifisch, meist allergisch

Arzneimittelallergie

: Arzneistoff / Metabolit bindet (als Hapten) an körpereigenes Makromolekül → Bildung eines Vollantigens → Bildung von Antikörpern oder sensibilisierten T-Lymphozyten → allergische Reaktion nach Reexposition

Pseudoallergische Reaktion

: meist dosisabhängige, unspezif. Aktivierung immunologischer Prozesse, z.B. Freisetzung v. Mediatoren aus Mastzellen

Kapitel 3

Cholinerges System

3.1 cholinerge und adrenerge Übertragung im peripheren efferenten Nervensystem

3.1.1 Eigenschaften des somatomotor. und autonomen Systems

	somatomotor. System	autonomes System
distale Synapse	Vorderhorn	Ganglion
Plexusbildung	nein	ja (v.a. Sympathikus)
Verzweigung	ja (motor. Einheit)	ja (Symp.>Parasymp.)
Myelinisierung	Nerven myelinisiert	postganglionär nicht myelinisiert

3.2 Acetylcholin

3.2.1 Cholinerge Synapse

Depolarisation \rightarrow Ca^{2+} -Einstrom \rightarrow Freisetzung von Ach aus Vesikeln in den synapt. Spalt \rightarrow Bindung von Ach an postsynapt. Rezeptor \rightarrow Inaktivierung von Ach durch Acetylcholinesterase (260 kDa, $\alpha 2, \beta 2$ -Struktur, ca. 20.000/s)

3.2.2 Acetylcholinesterase

motorische Endplatte

3 x 4 enzymatische Untereinheiten über Kollagenanker an Basalmembran des synaptischen Spalts verankert
extrem hohe Umsatzrate (ca. 20.000 Ach-Moleküle/s)

ZNS

1 x 4 enzymatische Untereinheiten, über Lipidrest in Plasmamembran verankert

sezernierte Form

1 x 4 enzymatische Untereinheiten, hydrophil Acetylcholin-spezifische Form: u.a. Liquor unspez. Cholinesterase (Pseudocholinesterase, Butyrylcholinesterase): v.a. in der Leber synthetisiert, hohe Aktivität im Plasma

3.3 Pharmakologische Beeinflussung cholinergischer Systeme

- Nikotinischer Ach-Rezeptor (Agonisten/Antagonisten)
- Muskarinischer Ach-Rezeptor (Agonisten) \rightarrow Direkte Parasympathomimetika
- Muskarinischer Ach-Rezeptor (Antagonisten) \rightarrow Direkte Parasympatholytika
- Acetylcholinesterase-Hemmer \rightarrow Indirekte Parasympathomimetika

3.3.1 Cholinerge Rezeptoren

muskarinisch

G-Protein-gekoppelte Rezeptoren

Rezeptorsubtyp	Hauptlokalisation	zellulärer Effekt	Effektorsystem
M_1	neuronal ZNS	Exzitation	
	auton. Ganglien (v.a. enteral)	Magensaftsekretion \uparrow M.-D.-Motilität \uparrow	PLC \uparrow ($G_{q/11}$)
M_2	kardial Sinusknoten	diastol. Depolar. $\downarrow \Rightarrow$ HF \downarrow	K^+ -Kanal \uparrow
	AV-Knoten	Fortleitung \downarrow	Ca^{2+} -Kanal \downarrow
	Atrium (Ventrikel)	Kontraktionskraft \downarrow	A-cyclase \downarrow
M_3	präsynaptisch	Transmitterfreisetzung \downarrow	($G_{i/o}$)
	exokrine Drüsen (Pankreas, Parotis)	Sekretion \uparrow	
	glatte Muskulatur (Bronch., Darm, Harnbl.)	Kontraktion \uparrow	PLC \uparrow ($G_{q/11}$)
	vaskuläres Endothel	Vasodilatation (NO-Freisetz.)	
	Auge (Ziliarmuskel, M. constr. pupillae)	Kontraktion (Nahakomod.), Kontraktion (Miosis)	
M_4	ZNS	?	wie M_2
M_5	weit verbreitet (low level)	?	PLC \uparrow ($G_{q/11}$)

nikotinisch

ionotrope Rezeptoren, Pentamere, 2 α -Untereinheiten ($\alpha 2-10$ 3 β -Untereinheiten ($\beta 2-4$) α -Untereinheit bindet Ach Rezeptor bildet Na^+/K^+ -Kanal, der d. Bindung von Ach geöffnet wird $\rightarrow Na^+$ -Einstrom \rightarrow Depolarisation

N_M (muskulärer Typ) ($\alpha 1$)₂, $\beta 1, \delta, \epsilon$ (embryonal/denerv. Muskel: γ statt ϵ) neuromuskuläre Endplatte der Skelettmuskulatur, vermittelt Kontraktion N_N (neuronaler Typ) ($\alpha 4$)₂/($\beta 2$)₃ häufig im ZNS, (v.a. K^+/Na^+ permeabel) ($\alpha 7$)₅ häufig im ZNS, (auch Ca^{2+} permeabel) ($\alpha 3$)₂/($\beta 4$)₃ Ganglion-Typ \rightarrow Depolarisation/Weiterleitung; NN-Mark \rightarrow Sekretion von Katecholaminen

3.3.2 Agonisten / Antagonisten des nikotinischen Ach-Rezeptor

Nikotin

(agonistische Wirkung v.a. auf neuronalen Rezeptor (N_N))

Pharmakokinetik

- rasche Aufnahme über Mundschleimhaut oder Lunge (je nach pH-Wert)
- gute Verteilung (insb. ZNS) der nicht-ionisierten Form; Plasma-HWZ: 2-3 h
- 80% hepat. metabolisiert zu Cotinin

Pharmakodynamik niedrige Dosis: Ganglien erregend \rightarrow Adrenalinfreisetzung aus NNM, RR \uparrow , hohe Dosis: Ganglien blockierend (Depol.) + zentrale Effekte \rightarrow komplexe Effekte: Durchfall, Magensaftproduktion \uparrow , RR \downarrow , HF \downarrow , Speichelsekretion \uparrow , Übelkeit, Tremor; Krämpfe, Atemlähmung Sucht-erzeugende Wirkung durch Aktivierung des „reward pathways“ Toxizität: 50 mg tödlich (1 Zigarette \simeq 10 mg)

Cytisin / Vareniclin

(partieller Agonismus an ($\alpha 4$)₂($\beta 2$)₃ Rezeptoren Cytisin z.B. im Goldregen vorkommend, 3-4 Früchte für Kleinkinder tödlich Abkömmling Vareniclin als Raucherentwöhnungsmittel 3/07 zugelassen.

Muskelrelaxantien

(Wirkung v.a. auf muskulären Rezeptor (N_M))

- nicht-depolarisierende Muskelrelaxantien kompetitive Antagonisten am muskulären nikotinischen Ach-Rezeptor
- depolarisierende Muskelrelaxantien Agonisten am muskulären nikotinischen Ach-Rezeptor

Wirkung Motorische Lähmung, keine Bewusstseinsbeeinflussung äußere Augenmuskeln → Zunge → Finger → Nacken → Stamm → Extremitäten → Atemmuskulatur

Einsatz V.a. Narkose

Pharmakokinetik Quarternären Stickstoff → schlechte Resorption nach oraler Gabe → keine ZNS-Gängigkeit

3.3.3 nicht-depolarisierende Muskelrelaxantien

<i>Tubocurarin</i> : Wirkdauer 60-80 min; zusätzliche Wirkungen: Histaminfreisetzung aus Mastzellen Ganglienblocka-		Potenz (im Vergl. zu Tu-	Wirkdauer	Wirkbeginn
		bocurarin)		
Benzyloisochinoline				
de → RR↓; obsolet.	Atracurium	ca. 2x	20-35 min	2-4 min
	Mivacurium	ca. 3x	15-25 min	2-4 min
	Steroidderivate			
	Pancuronium	ca. 5x	60-120 min	4-6 min
	Vecuronium	ca. 5x	45-90 min	2-4 min
	Rocuronium	ca. 0,5x	35-70 min	1-2 min!

Elimination spontan (Atracurium); unspez. Esterasen (Atracurium, Mivacurium) renal/hepatisch: Steroid-derivate

Antidot Acetylcholinesterase-Hemmer

3.3.4 depolarisierende Muskelrelaxantien

Suxamethonium, Succinylcholin

Wirkung Agonismus am Rezeptor, langsamer Abbau persistierende Depolarisation → Inaktiv. spannungsabh. Na^+ -Kanälen → Sarcolemm elektrisch unerregbar; kein Antagonismus durch Ach-esterase-Hemmer! Wirkdauer 5-10 min, Abbau d. Esterspaltung (unspez. Cholinesterasen)

Einsatz nur noch selten eingesetzt (kurzdauernde Eingriffe)

unerwünschte Wirkungen protrahierte Apnoe (hereditärer Cholinesterase-Mangel); Muskelkater-ähnliche Symptome; Hyperkaliämie; maligne Hyperthermie

3.4 Agonisten / Antagonisten muskarinischer Rezeptoren antimuskarinerge Substanzen / Parasympatholytika

3.4.1 Belladonna-Alkaloide

- Atropin tertiäres Amin → gute Resorption, ZNS-gängig → Exzitation
- Scopolamin tertiäres Amin → gute Resorption, ZNS-gängig → Dämpfung; i.G. zu Atropin stärker mydriatisch, sekretionshemmend, schwächer spasmolyt., kardial wirks.

Wirkung

- Auge: Mydriasis, Akkomodationslähmung (8–12 d), intraokularen Drucks ↑
- Herz: Tachykardie, AV-Überleitungszeit verkürzt
- Bronchien: Bronchodilatation, Sekretion ↓, Hemmung eines Laryngospasmus M.-D.-Trakt: Speichelsekretion ↓ (Mundtrockenheit) (0,5 mg), Magensaftsekretion ↓ (1–2 mg), Motilität↓, Darmatonie, Tonus von Darm, Gallenblase ↓
- Harnwege: Tonusabnahme, Blasenatonie
- Schweißdrüsen: Sekretionshemmung, ZNS: Atropin: Unruhe/Verwirrtheit;
- Scopolamin: Sedation/Schlaf, Temperatur↑
- Tropicamid Mydriatikum (gute Hornhautpenetration, Wirkdauer: 6h)
- Pirenzepin nicht ZNS-gängig, M_1 -selektiv; Magensaftsekretion↓; M_1 -Blockade an ECL-Zellen: Histamin-freisetzung ↓; bei höherer Dosierung auch M_3 -Blockade an Parietalzellen

3.4.2 M3-selektiv

Solifenacin, Darifenacin

3.4.3 quaternäre Derivate

(schlecht resorbierbar, keine ZNS-Gängigkeit !!)

- N-Butylscopolamin Spasmolytikum bei Gallen-, Nierenkolik (meist i.v.-Gabe)
- Ipratropiumbromid Einsatz bei obstruktiven Atemwegserkrankungen
- Tiotropiumbromid (als Dosieraerosol) Plasma-HWZ: 4h (Ipratropiumbromid), 5d (Tiotropiumbromid)

Hauptindikationen für Parasympatholytika

- Spasmen der glatten Muskulatur (Gallen-, Nierenkolik, spast. Obstipation) v.a. N-Butylscopolamin
- chron.-obstruktive Lungenerkrankung (COPD) (Ipratropiumbromid, Tiotropiumbromid); symptomatisch wirksam, kein Einfluß auf Fortschreiten der Erkrankung, cave: kardial vorgeschädigte Patienten
- bradykarde Herzrhythmusstörungen (v.a. Atropin)
- Dranginkontinenz (Solifenacin, Darifenacin)
- Narkosevorbereitung (Schleimhautsekretion ↓, vagale Reflexe ↓) (v.a. Atropin)
- Mydriatikum (z.B. Tropicamid);
- Morbus Parkinson (Biperiden)
- Intoxikation mit Alkylphosphaten (Atropin, hohe Dosis)
- Prophylaxe von Kinetosen (Scopolamin)

unerwünschte Wirkungen (je nach erwünschter Wirkung) Mydriasis, Akkomodationsstörungen, Mundtrockenheit, Tachykardie, Obstipation

Kontraindikationen

- Glaukom (Kammerwasserabfluss ↓ unter Mydriasis)
- tachykarde Herzrhythmusstörungen
- Prostataadenom (Kontraktion des Detrusor vesicae↓)
- obstruktive gastrointestinale Störungen

3.5 muskarinerge Agonisten / direkte Parasympathomimetika

	Rezeptorspezifität muskarin.	Hydrolyse durch nikotin.	durch AchE/ChE
Acetylcholin	+++	+++	+++
Carbachol	+++	+++	-
Bethanechol	+++	-	-
Pilocarpin	++	-	-

Hauptindikation für direkte Parasympathomimetika

- Glaukom (miotische Wirkung → Kammerwasserabfluß↑) z.B. Pilocarpin lokal (gute Resorption, Wirkdauer: 1 Tag)
- Darm-/Blasenatonie (z.B. postop., neurolog. Läsionen)(Carbachol,Bethanechol)

unerwünschte Wirkung (je nach erwünschter Wirkung) Schweißausbruch; Speichelfluss; Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe; Bradykardie, Blutdruckabfall; asthmatische Beschwerden; Harndrang; Myopie

Kontraindikationen Herzinsuffizienz, Asthma bronchiale

3.6 Cholinesterase-Hemmer/indirekte Parasympathomimetika

3.6.1 Hydrolyse von Ach durch AchE:

3.6.2 Wirkung von AchE-Hemmern:

- reversible AchE-Hemmer (nicht-kovalent bzw. Carbaminsäure-Derivate) pharmakologische Bedeutung
- irreversible AchE-Hemmer (Alkylphosphate) toxikologische Bedeutung

3.6.3 reversible AchE-Hemmer

nicht-kovalent:

- Edrophonium kurz wirksam, nur peripher zur Diagnose der Myasthenia gravis eingesetzt, nicht ZNS-gängig
- Tacrin, Donepezil gute ZNS-Gängigkeit, Einsatz bei Alzheimer-Demenz (therapeut. Nutzen fraglich)

kovalent (carbamylierend)

- Physostigmin natürlich vorkommendes Alkaloid, ZNS-gängig (tert. Amin) mittellang wirksam (1-2 h), Einsatz als Antidot bei Vergiftungen mit parasympatholytischen Substanzen
- Neostigmin, Pyridostigmin 2-4 bzw. 3-6 h wirksam, keine ZNS-Gängigkeit

Hauptindikationen für ind. Parasympathomimetika

- Myasthenia gravis (diagnostisch, therapeutisch)
- Aufhebung der neuromuskulären Blockade durch nicht-depolarisierende Muskelrelaxantien (zusammen mit Atropin)
- Demenzen, z.B. M. Alzheimer (Verlust cholinerg Neurone)
- Darm- und Blasenatonie (s.c. oder oral), Glaukom (lokal)

3.6.4 irreversible AchE-Hemmer

Insektizide

- Parathion (E605) Verstoffwechselung zur wirksamen Form Paraoxon („Giftung“); hohe Humantoxizität

Kampfstoffe

- Tabun, Sarin, Soman extrem toxische „Nervengase“ Aufnahme in den Körper: oral, inhalatorisch, transdermal! Vergiftungssymptome:

- muskarinische Wirkung: Schweißausbruch, Speichel-, Bronchialsekretion, Bronchospasmus, Miosis, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Bradykardie
- nikotinische Wirkung: Muskelschwäche, evtl. Faszikulationen
- ZNS Wirkung: Angstgefühl, Kopfschmerz, Krämpfe, Atemlähmung
- Behandlung: Atropin (kein Effekt auf neuromuskuläre Blockade) Cholinesterase-Regeneratoren:
- Pralidoxim, Obidoxim besonders gute Wirkung an neuromusk. Synapse, keine ZNS-Gängigkeit, Wirkung nur wenige Stunden nach Vergiftung (Alterungsphänomen der AchE)

Kapitel 4

Adrenerges System

Noradrenalin Adrenalin

Katecholaminsynthese

Tyrosin → Dopa → Dopamin → Noradrenalin → Adrenalin

Abbau von Katecholaminen

- Monoaminoxidase A + B (MAO) Abbau vor allem im Neuron
- Catechol-O-Methyltransferase (COMT) Abbau zirkulierend. Katecholam. v.a. Leber/Niere

4.0.5 adrenerge Varikosität

das postganglionäre sympathische Neuron endet im Endorgan in Form eines Terminalretikulums, das Varikositäten aufweist Mechanismus der Freisetzung: Aktionspotential → Depolarisation → Einstrom von Ca^{2+} durch spannungsabhängige Ca^{2+} -Kanäle → Fusion synaptischer Vesikel mit der präsynaptischen Membran → Freisetzung von Noradrenalin zusammen mit Kotransmittern (z.B. ATP, Neuropeptid Y) Terminierung der Wirkung von Noradrenalin durch Wiederaufnahme.

4.0.6 Hemmer der NA-Freisetzung

- Reserpin (Rauwolfia-Alkaloid) hemmt Speicherung von NA in Vesikel über vesikul. Monoamin-Transporter → Wirkung auch auf Dopamin- und Serotonin-Speicherung
 - Einsatz: Reserveantihypertensivum
 - unerwünschte Wirkungen: Depression (ZNS-Effekt), Parkinsonismus, HF↓, (RR↓)
- Guanethidin Aufnahme und Speicherung wie NA → Anreicherung in Axon → Blockade schneller Na^+ -Kanäle → Depol.↓ → NA-Freisetzung↓
- α -Methyldopa pro-drug, Umwandlung in α -Methyl-NA → vesikuläre Speicherung als „falscher Transmitter“
 - Agonist an prä- und postsynapt. α_2 -Adrenozeptoren
 - NA-Freisetzung↓, Sympathikotonus↓ (zentraler Effekt)

4.0.7 indirekte Sympathomimetika

Amphetamin, Ephedrin: Aufnahme über NA-Carrier in Axoplasma

- Hemmung der NA-Aufnahme in Vesikel und des NA-Abbaus d. MAO
- NA-Konzentration im Axoplasma ↑
- NA-Ausschleusung über NA-Carrier (umgekehrt) + Wiederaufnahme ↓
- NA-Konzentration im synaptischen Spalt ↑↑

nach wiederholter Gabe nimmt Effekt rapide ab (Tachyphylaxie)

- periphere Wirkung: sympathomimetisch
- zentrale Wirkung: (Amphetamin > Ephedrin): Euphorie, Aufmerksamkeit↑, Selbstvertrauen↑, Appetit↓, Halluzinationen, Stereotypien

Effekt von Amphetamin auf die Noradrenalin (NA)-Freisetzung: Effekte auf verschied. Neurotransmittersysteme unterschiedlich stark ausgeprägt v.a. Noradrenalin, Dopamin: (Met)Amphetamin>Methylphenidat, Fenetylin> Ephedrin v.a. Serotonin: MDA, MDMA, Fenfluramin, Sibutramin

4.1 adrenerge Rezeptoren

Tabelle 4.1:

Rezeptorsubtyp	Hauptlokalisation	zellulärer Effekt	Effektor- system
$\alpha_1(\alpha_{1A,B,D})$	glatte Gefäßmuskulatur (Haut, Schleimhaut, Abdomen, Niere)	Kontraktion	PLC \uparrow (G_q/G_{11})
	Blasensphinkter	Kontraktion	
	Leber	Glycogenolyse \uparrow Gluconeogenese \uparrow	
	Auge (M. dilatator pup.)	Mydriasis	
$\alpha_2(\alpha_{2A,B,C})$	sympathische, postgangl. präsynapt. Nervenend. ($\alpha_{2A} + \alpha_{2C}$)	NA-Freisetzung \downarrow	K^+ -Kanal \uparrow A-cyclase \downarrow Ca^{2+} -Kanal \downarrow (G_i/G_o)
	ZNS (α_{2A})	Sympathikotonus \downarrow Sedierung	
	β -Zellen (Pankreas)	Insulin-Freisetzung \downarrow	
β_1	Herz	Inotropie \uparrow Chronotropie \uparrow Dromotropie \uparrow	A-cyclase \uparrow Ca^{2+} -Kanal \uparrow (Herz via PKA) (G_s)
	juxtaglomeruläre Zellen	Renin-Freisetzung \uparrow	
β_2	Bronchialmuskulatur	Relaxation	A-cyclase \uparrow (G_s)
	glatter Gefäßmuskel (Skelettm.)	Relaxation	
	Herz	wie β_1 (weniger stark)	
	Uterusmuskulatur	Relaxation	
	Skelettmuskel	Glycogenolyse	
	Leber	Glycogenolyse, Gluconeogenese	
β_3	Fettzellen	Lipolyse	A-cyclase? (G_s)

4.2 β_2 -Adrenozeptor-Agonisten / β_2 -Sympathomimetika

mittellang wirksam (4-6 h) Fenoterol; Salbutamol; Terbutalin Akuttherapie oder 3-4 x tgl.
lang wirksam (12 h, „LABA“) Formoterol; Salmeterol
ultra lang wirksam (24 h, uLABA) Indacaterol

Gabe oral oder per inhalationem (Wirkungseintritt innerhalb 5-15 min)

Indikation

- Astma bronchiale (Prävention und bedarfsorientiert b. Beschwerd.)
 - stärkste Bronchodilatoren
 - Zilien-Flimmerbewegung $\uparrow \rightarrow$ mukoziliäre Clearance \uparrow
 - Hemmung der Mediatorfreisetzung aus Mastzellen
- Tokolyse

unerwünschte Wirkungen (v.a. bei system. Gabe)

Skelettmuskeltremor; Unruhe, Angstgefühl; Tachykardie, Herzklopfen; anabole Wirkung (v.a. Clenbuterol)

4.3 α -Adrenozeptor-Agonisten

Phenylephrin ($\alpha_1 > \alpha_2$) Oxymetazolin ($\alpha_2 > \alpha_1$) Xylometazolin

Indikation zur lokalen Anwendung: Schleimhautabschwellung bei Konjunktivitis, Sinusitis, Rhinitis; Mydriatikum (Phenylephrin)

unerwünschte Wirkungen chron. Einnahme: Wirkungsverlust; atroph. Mukosaschäden (Rhinitis sicca); Säuglingen und Kindern: Vergiftungsgefahr durch Resorption (Koma, Atemlähmung) nur verdünnte Lösungen anwenden!

4.4 α_2 -Adrenozeptor-Agonisten

Clonidin	Guanfacin	Moxonidin	α -Methyldopa: Umwandlung zu α -Methylnoradrenalin
----------	-----------	-----------	------------------------------------------------------------------

Indikation

- Antihypertensivum
 - Aktivierung postsynaptischer α_2 -Rezeptoren im Bereich des Nucl. tractus solitarii (u.a. Umschaltstelle des Barorezeptoren-Reflexes) \rightarrow Sympathikotonus \downarrow , Parasympathikotonus \uparrow
 - Aktivierung peripherer, präsynaptischer α_2 -Rezeptoren \rightarrow NA-Freisetzung \downarrow
 - Hemmung der Adrenalinfreisetzung aus NNM über α_2 -Rezeptoren
 - Reservetherapeutika, Einsatz bei therapieresistenten Formen der Hypertonie oder bei Schwangerschaftshypertonie (α -Methyldopa) bzw. hypertensiver Krise (Clonidin)
- Migränetherapie (Intervallbehandlung, Tonisierung meningealer Gefäße)
- Opiat-Entzugssyndrom (überschießende Aktivität noradrenerger Neurone, die durch Opiate gehemmt wurden)
- Alkohol-Entzugssyndrom

unerwünschte Wirkungen • Sedation (zentrale α_2 -Rezeptoren) • Mundtrockenheit (Parasympathikotonus \downarrow , präsynaptische α_2 -Rezeptoren an cholinergen Neuronen); • Potenzstörungen • bei plötzlichem Absetzen: hypertensive Krise

4.5 α_1 -Adrenozeptor-Antagonisten

	Plasma-HWZ	
Prazosin	2,5 h	
Terazosin	8-14 h	
Doxazosin	22 h	
Bunazosin	12 h	
Urapidil	3-8 h	(zusätzl 5-HT _{1A} Rezeptoragonist)

Indikation Hypertonie (art./ven. Vasodilatation) benigne Prostatahyperplasie Urapidil: auch hypertensive Notfälle / Krise (über zentrale 5-HT_{1A} Rezeptoren: Sympathikotonus $\downarrow \rightarrow$ Reflextachykardie vermindert)

unerwünschte Wirkungen v.a. initial Hypotonie (einschleichend dosieren!), sonst selten

4.6 •

4.6.1 Wirkprofil

β_1 -Selektivität („Kardioselektivität“)

- relative Selektivität für β_1 -Rezeptoren
- geringer ausgeprägte metabolische Effekte (β_2 -Rezeptoren) bei Diabetikern
- geringere Gefahr der Bronchokonstrikt. b. Pat. m. obstrukt. Ventilationsstörg.
- bei Schwangeren: β_2 -vermittelte Effekte nicht gehemmt
- vermindertes Risiko für periphere Durchblutungsstörungen

Tabelle 4.2:							
	Rezept.- spez.	Lipophilie	Bioverfüg- barkeit	Elimination	Plasma- HWZ (h)	Dosis (mg) KHK	Dosis(mg) RR↑
unselektive							
Propranolol	β_1/β_{2A}	+++	30%	hepat.	3-4	3/4x10/40	2/3x40
Pindolol	β_1/β_{2A} (pA)	+	95%	hep./ren.	4-6	3x5/103x5	
β -selektive							
Metoprolol	$\beta_1 > \beta_2$	+	50%	hepat.	3-4	2x50/100	2x50
Bisoprolol	$\beta_1 > \beta_2$	0/+	90%	hep./ren.	10-12	1x5/10	1x2,5/5
Atenolol	$\beta_1 > \beta_2$	0	50%	renal	6-9	1x50/100	1x25/50
vasodilatierende							
Carvedilol	$\beta_1/\beta_2/\alpha_1$	++	25%	hep./ren.6-7	1x12/25	1x12/25	
Nebivolol	$\beta_1 > \beta_2$ +NO-Freisetzung	20-80%	hep./ren.	10	1x2,5/5	1x2,5/5	
Celiprolol	β_1 -Antag. + β_{2A} -Agon.	0/+	30-70%	renal	5-7	1x200/400	1x200

partielle agonistische Aktivität (PAA)

- früher: intrinsische sympathomimetische Aktivität (ISA); z.B. Pindolol
- Wirkungen abhängig vom Sympathikotonus
 - Tonus hoch: Überwiegen antagonistischer Effekte (z.B. HF↓)
 - Tonus niedrig: agonistische Effekte (Ruhefrequenz unbeeinflusst oder erhöht)
- klinisch kein Vorteil; bei Myokardinfarkt und Sekundärprävention geringere Mortalitätssenkung als durch β -Blocker ohne PAA

„membranstabilisierende Wirkung“

(z.B. Propranolol)

- lokalanästhetische Wirkung unabhängig von β -blockierender Wirkung
- in therapeutischen Dosen unbedeutend

vasodilatierende Wirkung

- durch Antagonismus an α_1 -adrenergen Rezeptoren (Carvedilol), Agonismus an β_2 -adrenergen Rezeptoren (Celiprolol) oder Freisetzung von NO (Nebivolol); hepatisch gebildeter Nebivolon-Metabolit steigert NO-Bildung im Endothel
- therapeutischer Nutzen derzeit unklar

4.6.2 Pharmakokinetik

Lipophilie↑

gute Resorption

starker first-pass-Effekt

Lipophilie↓

überwiegend hepatisch metabolisiert

schlechte Resorption

geringer first-pass-Effekt

überwiegend renal eliminiert

4.6.3 Kontraindikationen

- ausgeprägte Bradykardie
- AV-Block II./III. Grades Anwendung nur mit bes. Vorsicht bei obstruktiven Atemwegserkrankungen

4.6.4 Wechselwirkungen

- Ca^{2+} -Antagonisten vom Verapamil- und Diltiazem-Typ (Kardiodepression; AV-Block)
- Herzglykoside (neg. chronotrop)
- orale Antidiabetika/Insulin (verstärkte Hypoglykämieeigung)

4.6.5 Indikation

- koronare Herzkrankheit (Anfallsprophylaxe, Sekundärprävention)
 - Blockade von β_1 -Rezeptoren am Herzen $\rightarrow O_2$ -Verbrauch des Myokards \downarrow
- Herzinsuffizienz
 - für Metoprolol, Bisoprolol und Carvedilol Wirksamkeit nachgewiesen
 - Abschwächung kardiotox. Langzeiteffekte von Katecholaminen im Rahmen der neurohumoralen Gegenregulation
 - antiarrhythmischer, antitachykarder Effekt
- tachykarde Herzrhythmusstörungen (β_1 -selektive Blocker)
- Hypertonie (v.a. bei gleichzeitig bestehender KHK oder Herzinsuffizienz)
 - Blockade von β_1 -Rezeptoren am Herzen \rightarrow Abschwächung des positiv inotropen, chronotropen, dromotropen und bathmotropen Einflusses des Sympathikus
 - Abnahme der Renin-Sekretion \rightarrow Angiotensin II \downarrow
 - zentrale Wirkung \rightarrow Sympathikotonus \downarrow
- Hyperthyreose (unselektive Blocker, z.B. Propranolol)
- Migräneprophylaxe
- Glaukom (lokale Gabe) Kammerwasserproduktion \downarrow (Mechanismus unklar)
- Angstzustände, Tremor (Hemmung des Sympathikotonus)

4.6.6 unerwünschte Wirkungen

- kardiovaskulär Bradykardie, Blutdruckabfall, SA/AV-Blockierungen (β_1 -Blockade) Verstärkung peripherer Durchblutungsstörungen; Kältegefühl (β_2 -Blockade)
- pulmonal Atemwegswiderstand \uparrow , evtl. Auslösung asthmatischer Beschwerden (β_2 -Block.)
- zentralnervös Kopfschmerzen, Schwindel Müdigkeit, depressive Verstimmung, Schlafstörungen
- metabolisch Hypoglykämieeigung bei Diabetes mellitus direkte metabolische Effekte (Glykogenolyse (Mechanismus unklar)), Hemmung der sympathotonen Gegenregulation bei beginnender Hypoglykämie, Unterdrückung der Prodromi (Tachykardie, Schwitzen, Tremor)
- Potenzstörungen
- Rebound-Phänomen bei plötzlichem Absetzen

4.7 Relative Rezeptorselektivität von Adrenozeptor-Agonisten und -Antagonisten

Kapitel 5

RAAS/ Diuretika

5.1 Renin-Angiotensin-System

5.2 Renin-Inhibitoren

Aliskiren

seit 9/2007 zugelassen; Vorteile gegenüber ACE-Hemmern unklar (Reninaktivität↓)

Pharmakokinetik Bioverfügbarkeit: 2,6%; 50% metabolisiert (u.a. CYP3A4); Plasma-HWZ: 25-60h

Unerw. Wirkungen ähnlich ACE-Hemmer (weniger Husten, Angioödem)

Einsatz essentielle Hypertonie (klinischer Stellenwert unklar; teuer!)

Kontraindikationen wie ACE-Hemmer (Schwangerschaft etc.)

5.3 ACE-Hemmer

	Plasma-HWZ	Bioverfügbarkeit	Elimination	Tageszieldosis (mg) bei Herzinsuff.	Hypertonie
Captopril	1,7 h	60%	renal	3 x 50	2-3 x 12,5-50
Enalapril	11 h	40%	renal	1 x 20	1-2 x 5-10
Lisinopril	12,5 h	25%	renal	1 x 20	1 x 5-10
Quinapril	2 h	35%	v.a. renal	1 x 20	1-2 x 10
Fosinopril	12,5 h	25%	biliär+renal	1 x 20	1 x 10-20
Ramipril	15 h	44%	renal	1 x 10	1 x 2,5-5
Cilazapril	15-20 h	30%	renal	1 x 5	1 x 2,5
Perindopril	6 h	19%	renal	1 x 4	1 x 4
Benazepril	10 h	30%	renal	2 x 5-10	2 x 5-10
Trandolapril	16-24 h	50%	renal	1 x 4	1 x 4

Pharmakokinetik

- unterschiedl. Wirkdauer (langwirks. Formen mit 1 x tägl. Gabe bevorzugen)
- pro-drugs (außer Captopril und Lisinopril); - Elimination renal (außer Fosinopril)

unerwünschte Wirkungen

- trockener Reizhusten (Dosis-unabhängig, durch Kininase II-Hemmung)
- Hypotonie (v.a. zu Beginn der Behandlung; einschleichend dosieren)
- Verschlechterung einer Nierenfunktionsstörung (Nierenfunktionskontrolle)
- Muskel-/Gelenk-/Kopfschmerzen, Schwindel, Geschmacksstörungen
- angioneurotisches Ödem (sehr selten)

Indikation

- Herzinsuffizienz, indiziert in allen Stadien der chron. Herzinsuffizienz (Senkung der Mortalität durch Studien belegt)
- Hypertonie
- Zustand nach Herzinfarkt
- diabetische Nephropathie

Kontraindikationen

- Nierenarterienstenose, Hyperkaliämie, Niereninsuffizienz
- Schwangerschaft, Angioödem in der Anamnese

Wechselwirkungen

- K^+ -sparenden Diuretika vermeiden (Hyperkaliämiegefahr)
- nicht-steroidale Antirheumatika (ACE-Hemmerwirkung↓)

5.4 AT_1 -Rezeptor-Antagonisten

Plasma-HWZ	Bioverfüg.	Elimination	antiypert. Dosis	
Losartan	2 bzw. 6-9 h	33%	v.a. biliär	1 x 100 mg
Valsartan	6-9 h	23%	v.a. biliär	1-2 x 80-160 mg
Eprosartan	5-9 h	13%	v.a. renal	1-2 x 200-400 mg
Irbesartan	11-15 h	60-80%	v.a. biliär	1 x 150-300 mg
Candesartan	6-9 h	14%	v.a. renal	1 x 8-16 mg
Olmesartan	10-15 h	26%	biliär + renal	1 x 10-40 mg
Telmisartan	24 h	43%	v.a. biliär	1 x 20-80 mg

Wirkmechanismus Kompetitiver Antagonismus am AT_1 -Rezeptor, Wirkungen wie ACE-Hemmer aber: fehlende Beeinflussung des Abbaus von Kininen und Substanz P sowie Hemmung der Wirkung von ACE-unabhängig gebildetem Ang II

Einsatz 2. Wahl, wenn ACE-Hemmer nicht gegeben werden können; keine Vorteile bei Kombination mit ACE-Hemmern, eher mehr UEW

5.5 Klassen von Diuretika

Klasse	Wirkort
Schleifendiuretika	aufsteigender Ast der Henleschen Schleife
Benzothiadiazine/Thiazide	frühdistaler Tubulus
K^+ -sparende Diuretika	spätdistaler Tubulus, Sammelrohr
Aldosteronantagonisten	spätdistaler Tubulus, Sammelrohr
osmotische Diuretika	

5.5.1 Tubuloglomeruläre Feedback-Mechanismen

Regulation durch den „juxta-glomerulären Apparat“ Macula densa Zellen → ermitteln NaCl Konzentration im Tubulus Mesangiale Zellen (extraglomerulär) → Vermittlung des Feedback ?
Juxtaglomeruläre Zellen / Vas afferens → Reninfreisetzung / Tonusregulation

Regulation der GFR des Einzelneurons (TGF sensu stricto) GFR → NaCl-Aufnahme in MD-Zellen → ATP/ Adenosin-Bildung → Vasokonstriktion d. Vas afferens

Regulation der Reninfreisetzung über MD z.B. drohender NaCl/Volumen-Verlust → NaCl-Aufnahme in MD-Zellen → PGE2 → Reninfreisetzung

5.6 Schleifendiuretika

Furosemid
Torasemid

Piretamid
Bumetamid

Wirkmechanismus reversible Hemmung des $Na^+ K^+ 2Cl^-$ -Cotransporters (NKCC2) im aufsteig. Schenkel der Henleschen Schleife, rascher Venen-dilatierender Effekt (humoral über die Niere vermittelt) Wirkung ist kurz und intensiv („high ceiling“)

- maximal 25% des glomerulär filtrierten Volumens
- Wirkungseintritt: innerhalb 1 h nach oraler Gabe, innerhalb von Minuten nach i.v.-Gabe
- Wirkdauer: 4-6 h nach oraler Gabe, 2-3 h nach i.v.-Gabe,
- Nierendurchblutung \uparrow

vermehrte Ausscheidung von Na^+ , Cl^- , K^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+} direkt und indirekt v.a. durch erhöhte Strömungsgeschwindigkeit im distalen Tubulus und im Sammelrohr

Pharmakokinetik

- gute Resorption nach oraler Gabe, hohe Plasmaeiweißbindung
- Bioverfügbarkeit 65-90%; Plasma-HWZ: 2-4 h
- Elimination: glomerulär filtriert, proximal tubulär sezerniert \rightarrow Konzentration im Tubulus 20-50 x höher als im Blut, \rightarrow selektive Wirkung auf NKCC2 (NKCC1 ubiquitär)

Unerwünschte Wirkungen

- Hämokonzentration, Hypovolämie, Hypotonie, \rightarrow Thromboembolieneigung
- Elektrolyt-Störungen, insb. Hypokaliämie
- Hyperurikämie
- Glucosetoleranz \downarrow (Insulinsekretion \downarrow durch Hypokaliämie ?)
- Hörstörungen (bei rascher i.v.-Gabe höherer Dosen)

Einsatz

- Dauertherapie Herzinsuffizienz/Hypertonie (wenn Thiazide nicht mehr wirksam)
- kardiale, renale oder hepatogene Ödeme
- akute Herzinsuffizienz (v.a. bei Lungenödem)
- Niereninsuffizienz (akut und chronisch)
- Hyperkalzämie
- forcierte Diurese bei Intoxikationen

Interaktionen bei gleichzeitiger Gabe von Aminoglykosiden: erhöhte Oto- und Nephrotoxizität

5.7 Thiazide

	Bioverfügbarh.	HWZ	max. Tagesdosis
Hydrochlorthiazid	70%	6-8 h	75 mg
Chlortalidon	64%	50 h	200 mg
Indapamid	93%	15-18 h	2,5 mg
Xipamid	>95%	7 h	40 mg

Wirkmechanismus Hemmung des fast ausschließlich im frühdistalen Tubulus exprimierten Na^+/Cl^- -Kotransportes (NCC)

Wirkung weniger stark aber länger als Schleifendiuretika

- maximal 10% des glomerulär filtrierten Volumens
- Wirkungseintritt: innerhalb von 1-2 h nach oraler Gabe
- Wirkdauer: 8-12 h (Hydrochlorthiazid)
- GFR ↓

vermehrte Ausscheidung von Na^+ , Cl^- , K^+ , Mg^{2+} verminderte Ausscheidung von Ca^{2+}

Pharmakokinetik

- Bioverfügbarkeit: 70-100
- Plasma-HWZ: 7-50 h
- Elimination: unverändert renal (filtriert, proximal-tubulär sezerniert)

Unerwünschte Wirkungen bei niedriger Dosierung selten!

- Hämokonzentration, Hypovolämie
- Elektrolyt-Störungen, insb. Hypokaliämie
- Hyperurikämie (kompetitive Hemmung der Harnsäureausscheidung)
- Glucosetoleranz ↓ (Insulinsekretion ↓ durch Hypokaliämie ?)
- Hyperlipoproteinämie
- Hyperkalzämie

Einsatz

- Herzinsuffizienz (insb. bei Flüssigkeitsretention)
- akute kardiale, renale oder hepatogene Ödeme
- Hypertonie (relativ niedrige Dosen)
 - Volumenverminderung
 - direkter relaxierender Effekt auf Widerstandsgefäße (Mechanismus ?)
- renaler Diabetes insipidus (Mechanismus ?)
- Hyperkalziurie

Kontraindikationen Niereninsuffizienz (Kreatinin $> 2,5 \frac{mg}{dl}$), bei Hypokaliämieentwicklung: Kalium-reiche Kost oder Kombination mit Kalium-sparenden Diuretika (Triamteren 50 mg, Amilorid 5 mg; keine Kombination mit ACE-Hemmern!)

5.8 K^+ -sparende Diuretika

Triamteren

Amilorid

Wirkmechanismus Hemmung des epithelialen Na^+ -Kanals (ENaC) im spätdestalen Tubulus und im Sammelrohr

schwacher diuretischer Effekt, lange Wirkung

- maximal 2-3% des glomerulär filtrierten Volumens
- Wirkungseintritt: innerhalb von 1-2 h nach oraler Gabe
- Wirkdauer: 10 h (Triamteren), 20 h (Amilorid)

schwacher Effekt!

Leicht vermehrte Ausscheidung von Na^+ , Cl^- , HCO_3^-

Leicht verminderte Ausscheidung von: K^+ , Mg^{2+}

kaum Einfluß auf Ausscheidung von Ca^{2+}

Hemmung der Na^+ -Resorption \rightarrow lumen negatives transzelluläres Potential ↓ \rightarrow passive Sekretion von K^+ ↓

Pharmakokinetik Resorption nach oraler Gabe: 80% (Triamteren), 40% (Amilorid), HWZ: 6-9 h (Amilorid); 2-3 h (Triamteren), hepatische Metabolisierung von Triamteren (akt. Metabolite), glomerulär filtriert, tubulär sezerniert

Unerwünschte Wirkungen relativ geringe therapeutische Breite
Hyperkaliämie, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Schwindel, Kopfschmerzen

Einsatz kardiale, renale oder hepatogene Ödeme (meist in Kombination mit Thiaziden (ähnliche Wirkdauer, gegenläufiger Effekt auf K^+ -Ausscheidung))

Kontraindikationen Niereninsuffizienz, Hyperkaliämie

Wechselwirkungen ACE-Hemmer (Hyperkaliämiegefahr)

5.9 Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonisten

Spironolacton

Eplerenon

Wirkung Antagonismus am Mineralokortikoid-Rezeptor (Eplerenon ist selektiver!) protrahierte, schwache Wirkung

- maximal 2% des glomerulär filtrierten Volumens
- Wirkungseintritt: 1-2 Tage nach oraler Gabe; Wirkdauer: 5-7 Tage
- keine Wirkung ohne Aldosteron (z.B. kochsalzreiche Diät, M. Addison)
- leicht vermehrte Ausscheidung von Na^+ , Cl^- , Ca^{2+} , HCO_3^-
- leicht verminderte Ausscheidung von K^+

Pharmakokinetik Gute Resorption nach oraler Gabe. Spironolacton: Metabolisierung zu Canrenon (aktiver Metabolit), renal ausgeschieden, HWZ: 16.5 h (Canrenon) Eplerenon: CYP3A4-abh. Metabolisation in inakt. Metabolite (Plasma-HWZ: 5h)

Unerwünschte Wirkungen

- Hyperkaliämie (v.a. bei Niereninsuffizienz)
- gastrointestinal Beschw.
- Spironolacton (nicht jedoch Eplerenon) besitzt antiandrogene und progestagene Effekte → Männer: Gynäkomastie, Potenzstörungen Frauen: Menstruationsstörungen, Amenorrhoe

Einsatz

- primärer Hyperaldosteronismus
- Ödeme bei sekundärem Hyperaldosteronismus z.B. Leberzirrhose + Aszites (Plasmavol. ↓ → RAAS ↑, Aldosteronabbau ↓)
- Herzinsuffizienz: NYHA III-IV (RALES-Studie 1999), NYHA II (EMPHASIS-HF-Studie 2011)

Interaktionen Erhöhte Gefahr v. Hyperkaliämien b. gleichz. Gabe v. ACE-Hemmern, Max. Spironolactondosis in Kombi. mit ACE-Hemmern: 25 mg

Kontraindikationen Niereninsuffizienz, Hyperkaliämie

5.10 Arterielle Hypertonie

Definition und Klassifikation der Hypertonie (Joint National Committee VI, 1997) Blutdruckwerte bei 3 unabhängigen Messungen

	RR syst. (mmHg)		RR diast. (mmHg)
Optimal	<120	und	<80
Normal	<130	und	<85
Hochnormal	130-139	oder	85-89
Hypertonie			
Stadium 1 (Grenzwert.)	140-159	oder	90-99
Stadium 2	160-179	oder	100-109
Stadium 3	≥ 180	oder	110

Prävalenz: 15-20% (Erwachsene); Komplikationen: KHK/Herzinfarkt, Schlaganfall, Herz-/Niereninsuffizienz, Augenschäden; Ätiologie: 90-95% idiopathisch; 5-10% sekundär (renal, endokrin, Aortenisthmusstenose etc.)

5.11 Therapie der Hypertonie

Ziel

Senkung des Blutdrucks auf < 140/90 mmHg (bei Diabetes mellitus oder Nierenerkrankung auf < 130/85 mmHg)

nicht-medikamentös

bei leichter Hypertonie; regelmäßige RR-Kontrolle über mehrere Monate

- regelmäßige körperliche Aktivität
- Gewichtsreduktion, ggf. Cholesterin-senkende Diät
- kochsalzarme Diät (< 6 g / Tag)
- Beschränkung des Alkoholkonsums (< 30 g / Tag), Rauchverzicht

medikamentös

Indikationen für medikamentöse Therapie abh. von kardiovask. Gesamtrisiko:

RR hochnormal (130-139 / 85-89 mmHg) bei hohem kardiovaskulärem Risiko (hypertensive Organschäden, symptomat. kardiovask. Erkrankungen und/oder Diabetes mellitus)

Stadium 1 (140-159 / 90-99 mmHg) wenn nicht-medikamentöse Therapie nach 6-12 Monaten nicht anspricht oder hohes kardiovaskuläres Risiko besteht

Stadium 2 und 3 (≥ 160 / ≥ 100 mmHg)

Stufentherapie

1. Stufe Monotherapie (Responder-Rate: 45-50%)

- Diuretika (Thiazide)
- ACE-Hemmer (z.B. bei Herzinsuff. oder diabet. Nephropathie)
- β -Blocker (v.a. bei KHK oder Herzinsuffizienz)
- Ca^{2+} -Antagonisten (z.B. bei KHK)

2. Stufe Zweierkombination (Responder-Rate: 70-80%)

bei nicht ausreichender Blutdrucksenkung durch Monotherapie

- Diuretikum + β -Blocker oder
- Diuretikum + ACE-Hemmer Ca^{2+} -Antag. (Dihydropyridin) + β -Blocker
- Diuretikum + Ca^{2+} -Antagonist Ca^{2+} -Antagonist + ACE-Hemmer

3. Stufe Mehrfachkombination (Responder-Rate: 90-95%), indiziert bei schwerer Hypertonieform, die mit Zweierkombination nicht zu behandeln ist (Diuretikum obligat). Nutzung der in Stufe 1 und 2 eingesetzten antihypertensiven Pharmaka plus ggf. Reserveantihypertensiva (Dihydralazin, Minoxidil, Clonidin, α_1 -Antagonist u.a.)

Kapitel 6

Digitalisglykoside

6.1 Herzinsuffizienz

Ursachen

Koronare Herzkrankheit (KHK), langjährige Hypertonie, Kardiomyopathie, Herzklappenfehler, Myokarditis, Arrhythmien, Stoffwechselerkrankungen

Pathogenese und Klinik

Kompensierte Herzinsuffizienz klinisch kompensiert durch:

- Frank-Starling-Mechanismus
- neurohumorale Gegenregulation (Sympathikotonus \uparrow , Aktivierung d. RAAS)
- kardiale Hypertrophie

Dekompensierte Herzinsuffizienz „Umkippen“ des kompensierten Systems \rightarrow Circulus vitiosus

bei der Diagnosestellung Unterscheidung in

- HF-pEF (heart failure with preserved ejection fraction $>50\%$)
- HF-rEF (heart failure with reduced ejection fraction $<40\%$)

Symptome

Dyspnoe, Müdigkeit, Flüssigkeitsretention

Klassifikation

(New York Heart Association):

NYHA I	keine Symptome
NYHA II	Beschwerden bei mittelschwerer bis schwerer Belastung
NYHA III	Beschwerden bei geringer alltäglicher Belastung
NYHA IV	Beschwerden in Ruhe

Prognose

10% der Patienten im Stadium NYHA II und III sowie 50% der Patienten im Stadium NYHA IV sterben im ersten Jahr nach Diagnosestellung (Prognose korreliert mit Ausmaß der neurohumoralen Gegenregulation)

Zur Behandlung der chron. Herzinsuff. eingesetzte Pharmaka

- ACE-Hemmer, β -Blocker, Mineralokortikoid-Rezeptorantagonisten
- ggf. AT_1 -Antag., Digitalisglykoside, Ivabradin, Hydralazin/ISDN
- Diuretika (symptomatisch)

6.2 Digitalisglykoside

natürliche Digitalisglykoside

Digoxin

Digitoxin

halbsynthetische Digitalisglykoside

β -Acetyldigoxin

Metildigoxin

Wirkmechanismus

Hemmung der plasmalemmalen Na^+-K^+ -ATPase

- kardial: Akkumulation von Na^+ in der Zelle $\rightarrow Na^+/Ca^{2+}$ -Antiport (NCX1) \downarrow
 - Steigerung der intrazellulären Ca^{2+} -Konzentration
 - positiv inotrop, positiv bathmotrop
- zentral: Erregung zentraler Vaguskerne, gesteigerte Empfindlichkeit der Barorezeptoren \rightarrow Parasympathikotonus \uparrow , Sympathikotonus \downarrow (bereits bei niedriger Dosierung) \rightarrow negativ chronotrop, negativ dromotrop
- glatte Gefäßmuskulatur: Tonisierung bei Gesunden, bei Herzinsuffizienten als Nettoeffekt allerdings Abnahme des Gefäßtonus durch Normalisierung des erhöhten Sympathikotonus

Pharmakokinetik

	Digoxin	Digitoxin
enterale Resorption	50-80%	98%
Plasma-Eiweiß-Bindung	30-40%	>95%
Metabolisation	30%	70%
Elimination	überwiegend unverändert renal	überwieg. hepatisch metabol. (enterohep. Kreisl.)
Plasma-HWZ	35-50 h	5-8 d

β -Acetyldigoxin und Metildigoxin werden sehr rasch (teils bereits in der Darmmukosa) zu Digoxin metabolisiert (Resorptionsquote 80-90%)

Unerwünschte Wirkungen

(geringe therapeutische Breite!)

- kardial (häufig): Bradykardie, AV-Überleitungsstörungen, ventrikuläre Extrasystolen, Kammerflimmern
- gastrointestinal (häufig): Inappetenz, Übelkeit, Erbrechen (durch Chemorezeptor-Aktivierung in der Area postrema der M. oblongata); selten: Diarrhoe
- ZNS: Verwirrung, Agitiertheit, Müdigkeit, Schlaflosigkeit, Depressionen, Psychosen, Sehstörungen (Halo-Phänomene, verändertes Farbsehen (Gelb-Grün))

Kontraindikationen

- Hypokaliämie, Hyperkaliämie, Hyperkalziämie
- Bradykardie, AV-Block 2./3. Grades

Interaktionen / Wechselwirkungen

- Hyperkaliämie: Wirkung \downarrow
- Hypokaliämie und Hyperkalziämie: Wirkung \uparrow
- Resorption \downarrow bei gleichzeitiger Gabe von Anionenaustauscher

Vorgehen bei Digitalisierung

Kumulationsgefahr, geringe therapeutische Breite!

	Digoxin	Digitoxin
Abklingquote (tägl. prozentualer Wirkverlust)	20%	7%
Erhaltungsdosis pro Tag	0,15-0,3 mg	0,07-0,1 mg
therapeut. Plasmakonzentration	0,5-0,8 ng/ml	10-20 ng/ml

langsame Digitalisierung tägl. 1x Erhaltungsdosis, Vollwirkspiegel erreicht: nach 7-8 Tagen (Digoxin), bzw. 3-4 Wochen (Digitoxin)

mittelschnelle Digitalisierung Digoxin: z.B. 2 Tage 2 x Erhaltungsdosis/d, dann 1 x tägl. 1x Erhaltungsdosis

Digitoxin: z.B. 3 Tage 3 x Erhaltungsdosis/d, dann 1 x tägl. 1x Erhaltungsdosis

Vergiftung

Zeichen Herzrhythmusstörungen (AV-Block, Bradykardie, ventrikuläre Rhythmusstörung), gastrointestinale, neurotoxische Symptome (Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Verwirrtheit, Farbensehen, Kopfschmerzen)

Therapie leichte Intoxikation (chron.): Absetzen über mehrere Tage schwere Intoxikation: Magenspülung, Aktivkohle, Digitalis-Antikörper (Fab- Fragmente), ggf. K^+ -Spiegel auf hochnormale Werte anheben, ansonsten symptomatische Behandlung

Stellenwert der Digitalisglykoside

- DIG-Studie 1997: Senkung der Hospitalisierungsrate, kein Effekt auf Mortalität;
- DIG- Studie 2003:
 - unter niedriger Dosierung (0,5-0,8 ng/ml Digoxin): Mortalitätssenkung
 - unter mittlerer Dosierung (0,9-1,1 ng/ml Digoxin): kein Effekt auf Mortalität
 - unter höherer Dosierung (1,1-1,2 ng/ml Digoxin): Erhöhung der Mortalität
- bei Niereninsuffizienz Digoxin-Dosisreduktion oder Umsetzen auf Digitoxin
- indiziert (laut Therapierichtlinie der AKDAE, 2007) bei :
 - NYHA I + II u. tachysystolischem Vorhofflimmern (niedrige Zielserumspiegel)
 - NYHA II im Sinusrhythmus nach Besserung von schwerer Symptomatik
 - Herzinsuffizienz NYHA III + IV bei persistierenden Symptomen unter ACE Hemmer- und β -Blocker Gabe (niedrige Zielserumspiegel)

Therapie der chron. Herzinsuffizienz

nicht medikamentös

- Reduktion d. körperl. Aktivität bei hochgradiger und decomp. Herzinsuffizienz
- Reduktion des Kochsalzkonsum ($< 6 \frac{g}{d}$), Flüssigkeitsreduktion ($1-2 \frac{l}{d}$)
- ggf. Gewichtsreduktion, Nikotin- und Alkoholkarenz

medikamentös

	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA IV
ACE-Hemmer*	+	+	+	+
β_1 -Blocker	-	+	+	+
Mineralkortikoidrezeptor-Antagonist (MRA)**		+	+	+
Therapien mit weniger eindeutigen Nutzen:				
Digitalisglykoside***	-	(+)	(+)	(+)
Ivabradin****	-	(+)	(+)	(+)
Hydralazin- ISDN*****	-	(+)	(+)	(+)

Diuretika in allen Stadien zur Herstellung der Euvolämie bei Luftnot/Ödemen

Kapitel 7

Antiarrhythmika

Ströme, die an der Generierung von Ruhepotential und Aktionspotential beteiligt sind:

- Phase 0: Aktivierung eines schnellen Na^+ -Einwärtsstroms (I_{Na}), wenn Membranpotential einen bestimmten Schwellenwert erreicht (ca. -60 mV)
- Phase 2: Ca^{2+} -Einwärtsstroms (v.a. L-Typ Kanäle; I_{Ca-L}), Ca^{2+} -Einstrom stellt Ca^{2+} für elektromechan. Kopplung zur Verfügung; K^+ -Leitfähigkeit nimmt langsam zu
- Phase 3: Ca^{2+} -Kanäle inaktivieren \rightarrow Repolarisation; K^+ -Auswärtsstrom (I_K) über spannungsabhäng. K^+ -Kanäle mit langsamer Aktivierungskinetik \rightarrow Repolarisation
- Phase 4 (diastolische Vordepolarisation) langsame Depol., die Schrittmacherpotential erzeugt; langsamer Na^+ -Einwärtsstroms bis zur Schwelle über unspezif. Kationenkanal (I_f ; Hyperpolarisations-aktiv. Kanal), gegen Ende: langsamer Ca^{2+} -Einwärtsstroms (v.a. L-Typ Kanäle, aber auch T-Typ); führt zur Depol. und Fortleitung \rightarrow Phase 0; K^+ -Leitfähigkeit \downarrow . Phase 0 (Depolarisation) überw. durch Ca^{2+} -Einwärtsstrom getragen (T-/L-Typ); Phase 3 (Repolarisation) Ca^{2+} -Einwärtsstrom \downarrow , K^+ -Auswärtsstrom \uparrow .

7.1 Mechanismen der Arrhythmieentstehung

abnorme Schrittmacheraktivität

Sinusknoten, AV-Knoten (Phase 4); - Arbeitsmyokard bei geschädigten Zellen \rightarrow meist durch Na^+/Ca^{2+} -Ionen getragene Depol. \rightarrow ektope Erregungsbildung

Nachdepolarisation

frühe Nachdepolarisation (EAD) Störung d. Repol.; K^+ -Strom (I_{Kr}), Verläng. d. Ca^{2+}/Na^+ -Einstroms \rightarrow QT-Zeit $\uparrow \rightarrow$ Gefahr d. Entwicklung v. torsade de pointes Häufig d. Pharmaka: Klasse III Antiarrhythmika, Erythromycin, Terfenadin, Clarithromycin, Cisaprid*, Astemizol*, Sertindol* u.a.

*vom Markt genommen

späte Nachdepolarisation durch Ca^{2+} -Überladung der Zelle, z.B. durch Katecholamine, Digitalisglykoside, Ischämie

Blockade der Fortleitung

z.B. AV-Block

Reentry

normalerweise endet Impuls mit der Erregung des Arbeitsmyokards. Voraussetzung für „Reentry“-Phänomen: Kreisweg durch Leitungshindernis, unidirektionaler Block; Leitungszeit lang genug, daß kreisende Erregung auf nicht-refraktäres Gewebe trifft.

7.2 Antiarrhythmika-Klassen (Vaughan-Williams)

7.2.1 Klasse I-Antiarrhythmika

v.a. Blockade des schnellen Na^+ -Einstroms in Phase 0 \rightarrow Hemmung der Aktionspotential-Weiterleitung Erholungszeit der Na^+ -Kanäle $\uparrow \rightarrow$ Refraktärzeit \uparrow

Klasse I Antiarrhythmika binden bevorzugt an offenen und/oder inaktiven Zustand des Na^+ -Kanals \rightarrow je häufiger aktiviert, desto größer der Grad der Blockade Dissoziation vom ruhenden Kanal

Klasse Ia

Chinidin
Disopyramid

Procainamid
Ajmalin

Wirkmechanismus mittellange Blockade von Na^+ -Kanälen (I_{Na}) im offenen Zustand \rightarrow Depolarisationsgeschwindigkeit $\downarrow \rightarrow$ Anstiegssteilheit des Aktionspotentials (Phase 0/1) $\downarrow \rightarrow$ Leitungsgeschwindigkeit, Automatie, Erregbarkeit \downarrow (auch reguläre Impulse werden beeinflusst) \rightarrow möglicher proarrhythmogener Effekt)

- Blockade von verschiedenen K^+ -Kanälen \rightarrow Repolarisation $\downarrow \rightarrow$ Aktionspotentialdauer / Refraktärzeit \uparrow
- anticholinerge Wirkung (v.a. Chinidin, Disopyramid ; ggf. paradoxe Wirkung bei niedriger Dosierung \rightarrow Tachykardie)

Pharmakokinetik gute Bioverfügbarkeit; Plasma-HWZ: 4-7 h (Chinidin lang)

Einsatz Chinidin: Reservemittel zur Rhythmisierung bei Vorhofflimmern. Disopyramid, Procainamid: Reservemittel bei komplexen ventrikulären/ supraventrikulären Herzrhythmusstörungen. Ajmalin: Reservemittel zur Akuttherapie lebensbedrohlicher ventrikulärer Herzrhythmusstörungen.

unerwünschte Wirkungen relativ häufig (v.a. Chinidin) kardial: negativ ino-, dromotrop; potentiell arrhythmogen gastrointestinale Störungen, Mundtrockenheit (anticholinerge Wirkung) zentralnervöse Störungen (Cinchonismus): Kopfschmerzen, Schwindel, Sehstörungen, Delirien, Psychose; allergische Reaktionen

Interaktionen v.a. Chinidin: Erhöht freie Plasmakonzentration von Digitalisglykosiden; Hemmung von CYP2D6 \rightarrow Abbau einiger β -Blocker, Antidepressiva, Neuroleptika \downarrow

Klasse Ib

Lidocain

Phenytoin

Wirkmechanismus kurzfristige Bindung an Na^+ -Kanäle (I_{Na}) im inaktivierten Zustand ; Dissoziation und Assoziation im Rhythmus des Herzschlages \rightarrow effektive Blockade bei frühzeitiger Erregung \rightarrow binden v.a. im depolarisierten Zustand (z.B. Ischämie) \rightarrow Einsatz bei Ischämie-bedingten Arrhythmien; Frequenzfiltereffekt (je tachykarder desto wirksamer); (reguläre Impulse werden kaum beeinflusst)

Pharmakokinetik Lidocain: hoher first-pass-Effekt (nur i.v.-/i.m.-Gabe)

Plasma-HWZ ca. 1 h (meist nur akute Therapie); Phenytoin: gute Resorption n.oraler Gabe, Plasma-HWZ: 10-20/15-25 h)

Einsatz ventrikuläre Arrhythmien; z.B.: nach Herzinfarkt [akut: Lidocain(i.v.)]; durch Digitalis-Intoxikation (Phenytoin)

unerwünschte Wirkungen kardial: weniger stark ausgeprägt als bei Klasse Ia/c; schwach negativ inotrop und chronotrop, schwach arrhythmogen. zentralnervöse Störungen (bei Überdosierung): Unruhe, Tremor, Krämpfe, Koma

Klasse Ic

Flecainid

Propafenon

Wirkmechanismus langfristige Bindung an Na^+ -Kanäle (langsame Dissoziation); Blockade über mehrere Herzschläge \rightarrow verringerte Erregbarkeit, Leitungsgeschwindigkeit \downarrow ; Beeinflussung regulärer Impulse (proarrhythmogener Effekt); zusätzlich: β -Adrenozeptor-Blockade durch Propafenon

unerw. Wirkungen negativ ino-/dromo-/chronotrop; arrhythmogen (CAST-Studie)

Einsatz Reservemittel b. ventrikuläre/supraventrikulären Arrhythmien; obsolet

7.2.2 Klasse II-Antiarrhythmika

β -Adrenozeptor-Blocker

Supraventrikuläre Tachykardien (Sinustachykardie, paroxysmale Tachykardie); Vorhofflimmer, -flutter; - ventrikuläre Arrhythmien (durch Belastung oder Aufregung); cave: Kombination mit Verapamil, Diltiazem

7.2.3 Klasse III-Antiarrhythmika

Amiodaron

Sotalol

Dronedaron

Wirkmechanismus Blockade verschiedener K^+ -Kanäle \rightarrow Aktionspotential verlängert \rightarrow Refraktärzeit verlängert; β -Adrenozeptorblockade (v.a. Sotalol) Amiodaron: zusätzlich leichte Blockade von Na^+ - und Ca^{2+} -Kanälen

Pharmakokinetik Sotalol: 100% bioverfügbar, Plasma-HWZ 7-18 h Amiodaron: 22-86% bioverfügbar, Plasma-HWZ 20-100 Tage !; hohe Plasmaproteinbindung (96%), lipophil; Anreicherung im Gewebe, Wirkungseintritt nach 4-10 Tagen

Einsatz therapieresistente supraventrikuläre und ventrikuläre Arrhythmien, Rezidivprophylaxe supraventr. Tachykardien; Vorhofflimmern, -flattern; anhalt. Kammertachykardie (Amiodaron auch bei ventrikular vorgeschädigten Pat.)

unerwünschte Wirkungen Long-QT-Syndrom, negativ inotrop (v.a. Sotalol), Sinusbradykardie (Sotalol); Amiodaron: gelbbraune Ablagerungen an der Vorderseite der Hornhaut, Schilddrüsenfunktionsstörung, phototoxische Hautreaktionen, Neuropathien, Lungeninfiltrate Dronedaron: jodfreies Amiodaron-Derivat (\rightarrow kein Einfluss auf Schilddrüsen-funkt.), hepatotoxisch; pharmadynamisch wie Amiodaron, aber weniger wirksam NICHT bei Herzinsuffizienz, permanentem VHF, AV-Block °II-III, Bradykardie

7.2.4 Klasse IV-Antiarrhythmika

Verapamil

Diltiazem

Wirkmechanismus Ca^{2+} -Kanal-Blockade (L-Typ) \rightarrow Depolarisationsgeschwindigkeit in spontan-depolarisierenden Zellen $\downarrow \rightarrow$ z.B. AV-Überleitung $\downarrow \rightarrow$ pathol., Ca^{2+} -Kanal-vermittelte Depolarisationen $\downarrow \rightarrow$ Nachdepolarisationen \downarrow

Einsatz paroxysmale, supraventrikuläre Tachykardien; Vorhofflimmern, -flattern

unerwünschte Wirkungen Flush, Hitzegefühl, Obstipation; allergische Reaktion, Schwindel, Benommenheit; Bradykardie / AV-Blockierung cave: Kombination mit β -Blockern

7.2.5 weitere als Antiarrhythmika eingesetzte Pharmaka

Digitalisglykoside

(supraventrikuläre Tachykardien, Vorhofflimmern/flatern)

Atropin

Einsatz: Sinusbradykardien

Adenosin

Wirkung über Adenosin A1 Rezeptoren im Vorhof, Sinus- und AV-Knoten: Aktivierung von K^+ -Kanälen, Hemmung von Ca^{2+} -Kanälen \rightarrow Hyperpolarisation, negativ dromotrop, chronotrop

Pharmakokinetik sehr schnelle Inaktivierung (Aufnahme und Desaminierung in Erythrozyten); Plasma-HWZ: Sekunden ! \rightarrow Bolusinjektion

Einsatz Akutbehandlung supraventrikuläre Tachykardien

Unerw. Wirkungen AV-Block, Flush, Dyspnoe, Brustschmerzen, Übelkeit

7.2.6 weitere Kardiaka mit Wirkung auf kardiale Kanäle

Ivabradin

Blocker des atrialen Schrittmacherkanals (If; HCN2/HCN4)

Wirkung negativ chronotrop; kein Effekt auf Dromotropie und Inotropie

Einsatz - chron. stabile Angina pectoris in Komb. mit β -Blockern oder wenn Blocker nicht vertragen werden; bei Pat. mit Herzinsuff. + Tachykardie (SHIFT-Studie 2010) bzw. + VHF

Unerw. Wirkungen Sehstörungen (Phosphene, 3% der Pat.), ggf. Bradykardie

7.3 Relaxantien glatter Muskulatur

7.3.1 Regulation des Tonus der glatten Muskulatur

Gefäße, Bronchien, Uterus, Magen-Darm-Trakt, Ableitende Harnwege

Regulation über Rezeptoren

Gefäß	AT_1 -Blocker, α_1 -Blocker
Bronchien	Parasympatholytika, β_2 -Agonisten
Uterus	Oxytocinrezeptor-Antagonisten, Prostaglandine, β_2 -Agonisten
M.-D.-Trakt	Parasympatholytika, dir./indir. Parasympathomimetika
	Prokinetika (indirekt), Opiate/Opioide (indirekt)

7.3.2 NO-Donatoren

Organische Nitrate

Glyceroltrinitrat	Isosorbiddinitrat (ISDN)
Isosorbidmononitrat (ISMN)	Molsidomin
Natriumnitroprussid	

Wirkmechanismus

Toleranzentwicklung bei organischen Nitraten

- verminderte Wirkung nach wiederholter Gabe durch Erschöpfung des zellulären Metabolismus zu NO (Verfügbarkeit von SH-Gruppen \downarrow 4)
- vermehrte Inaktivierung von NO zu $ONOO^-$ durch vermehrte Bildung von $O_2^- \rightarrow$ Intervalltherapie (mind. 8 h Pause / Tag)

Kardiovaskuläre Effekte von NO-Donatoren

- in therapeutischen Dosen: Dilatation v.a. großer venöser Gefäße (Natrium-nitroprussid auch arterielle Gefäße) Vorlast $\downarrow \rightarrow$ kard. Füllungsdruck \downarrow ,
 - Wandspannung $\downarrow \rightarrow$ myokardialer O_2 -Verbrauch* \downarrow
 - Abnahme der extravasalen Komponente des Koronarwiderstands \rightarrow koronarer Perfusionsdruck $\uparrow \rightarrow$ Innenschichtdurchblutung \uparrow
 - Kollateraldurchblutung \uparrow
- v.a. unter Natriumnitroprussid und auch Molsidomin Nachlastsenkung
- direkte Koronardilatation nur bei vasospastischer Angina relevant
- Bedeutung der Thrombozytenfunktionshemmung durch NO-induzierte cGMP Bildung in Thrombozyten unklar

* Hauptdeterminanten d. O_2 -Verbrauchs: Wandspannung (Vorlast, Nachlast), Herzfrequenz, Kontraktilität, Myokardmasse

Pharmokokinetik

Glyceroltrinitrat

- oraler Gabe: Extrem hoher first-pass-Effekt
- sublinguale Gabe: max. Plasmakonzentration nach 4 min Plasma-HWZ: 1-3 min, Wirkdauer: 30 min
- auch transdermale Gabe (Nitratpflaster); selten i.v. (Perfusor)

ISDN / ISMN

- gute Resorption nach oraler Gabe, rasche Metabol. von ISDN zu ISMN,
- Plasma-HWZ: ISDN 50 min, ISMN 5 h; Wirkbeginn nach oraler Gabe: 10-30 min (ISDN schneller als ISMN); Wirkdauer: 4-6 h

Natriumnitroprussid

- instabil → nur i.v.-Gabe, Zerfall unter CN-Freisetzung
- Antidot: Natriumthiosulfat (Thiosulfat ($S_2O_3^{2-}$) + CN^- → Sulfit (SO_3^{2-}) + SCN^-)

Molsidomin

- gute Resorption nach oral. Gabe
- hepatisch zu SIN1 metabolisiert (pro-drug), langsam. Wirkbeginn
- Plasma-HWZ: 1-2 h

Indikationen

- KHK Anfall: Glyceroltrinitrat (s.l.), evtl. ISDN (s.l.) Prophylaxe: ISDN, ISMN, Molsidomin
- therapieresistente Hypertonie (Natriumnitroprussid i.v.)

unerwünschte Wirkungen

- vasomotorische Kopfschmerzen (Verschwinden bei Dauertherapie)
- orthostatische Dysregulation (bei hohen Dosen), Reflextachykardie
- Flush, Schwindel

Kontraindikationen Kreislaufschock, symptomat. Hypotonie

Interaktionen PDE5-Hemmer

7.4 Ca^{2+} -Kanalblocker

7.4.1 spannungsabhängige Ca^{2+} -Kanäle

Current Type	Subunit	Localization	Function/Modulation	Blocker
L-Type(long lasting; high voltage activating, high conductance, slow inactivation)	α_{1S} -subunit $Ca_v1.1$ (α_{1S})	Skeletal muscle (tub.)	Excitation-contraction coupling (PKA \uparrow)	Dihydropyridines, Phenylalkylamines, Benzothiazepines (wirksam v.a. bei $Ca_v1,2a$ und $Ca_v1,2b$)
	$Ca_v1.2a$ (α_{1C-a}) $Ca_v1.2b$ (α_{1C-b}) $Ca_v1.2c$ (α_{1C-c})	Cardiomyocyte Smooth muscle Neurons	Hormone release, synaptic integration	
	$Ca_v1.3$ (α_{1D}) $Ca_v1.4$ (α_{1F}) $Ca_v2.1$ (α_{1A})	neuroendocrine Retina Nerve terminals and dendrites	Transmitter release Neurotransmitter release; dendritic transients($G\beta\gamma \downarrow$)	ω -Agatoxin IVA
P/Q-Type (Purkinje; mod. Voltage activ., med. Conduct., very slow inactiv.)				
N-Type (neuronal; high voltage activ., med. Conduct., med. Inactiv.)	$Ca_v2.2(\alpha_{1B})$	Nerve terminals and dendrites	Neurotransmitter release; dendritic Ca^{2+} transients ($G\beta\gamma \downarrow$)	ω -Conotoxin GVIA
R-Type	$Ca_v2.3(\alpha_{1E})$	Neuronal cell bodies and dendrites	Repetitive firing ($G\beta\gamma \downarrow$)	SNX-482
T-Type(transient; low volt. Activ., small cond., fast inact.)	$Ca_v3.1(\alpha_{1G})$ $Ca_v3.2(\alpha_{1H})$ $Ca_v3.3(\alpha_{1I})$	Neuronal cell bodies and dendrites; cardiomyocytes ($Ca_v3.1/3.2$)	Pacemaking, repetitive firing	Mibefradil

Dihydropyridine

Nifedipin	Amlodipin
Nitrendipin	Nimodipin u.a.

- binden von extrazellulär v.a. an den inaktivierten Kanal und stabilisieren den inaktivierten Zustand, der v.a. in Zellen der glatten Muskulatur häufig auftritt
- die im glatten Gefäßmuskel vorherrschende Splice-Variante α_{1C-b} zeigt eine höhere Sensitivität gegenüber Dihydropyridinen als die kardiale Variante α_{1C-a}
- Wirkung: Glatter Gefäßmuskel > Herz

Phenylalkylamine

Verapamil Gallopamil

binden an offenen Zustand des Kanals, Wirkung frequenzabhängig, blockieren Pore von innen, gute Wirkung am Herzen (Myokard und Reizleitungssystem) Wirkung: Glatter Gefäßmuskel = Herz

Benzothiazepine

Diltiazem

genauer Blockademechanismus ungeklärt. Die Gewebeempfindlichkeit entspricht weitgehend der der Phenylalkylamine

Wirkmechanismus Hemmung spannungs-abhängiger Ca^{2+} -Kanäle (L-Typ)

- Herz: $[Ca^{2+}]_i \downarrow$? negativ inotrop, Ca^{2+} -Einstrom in diastolisch depolaris. Zellen $\downarrow \rightarrow$ negativ chronotrop und dromotrop $\rightarrow O_2$ -Verbrauch \downarrow ; Verapamil $>$ Diltiazem $>$ Nifedipin

- glatte Gefäßmuskulatur: $[Ca^{2+}]_i \downarrow \rightarrow$ generalisierte arterielle Dilatation kein oder geringer Effekt auf Venen; Nachlastsenkung, spasmolyt. Wirkung auf Koronarien, bessere Kollateraldurchblutung (cave: Steal Effekt); Nifedipin \geq Diltiazem = Verapamil

kardiovaskuläre Effekte

	Dihydropyridine	Phenylalkylamine	Benzothiazepine
periph. Art. Widerstand	\downarrow	\downarrow	\downarrow
Blutdruck	\downarrow	\downarrow	\downarrow
Herzfrequenz	\uparrow	\downarrow	\downarrow
Herzkontraktionskraft	-/(\uparrow)	(\downarrow)	(\downarrow)
AV-Überleitung	-/(\uparrow)	\downarrow	(\downarrow)

Indikationen KHK (2. Wahl), Hypertonie (v.a. Dihydropyridine), paroxysm. Supraventrik. Arrhythmien (Phenylalkylamine, Benzothiazepine)

Unerwünschte Wirkungen alle Gruppen: Flush, Hitzegefühl, allerg. Reaktion, Schwindel, Benommenheit; v.a. Dihydropyridine: Reflextachykardie, Knöchelödeme; Verapamil: Obstipation Diltiazem, Verapamil: Bradykard., AV-Block., Inotropie \downarrow

Kontraindikationen Herzinsuff. (NYHA III/IV), akut. M-Infarkt, AV-Block II./III. Grades, Sick-Sinus-Syndrom (Verapamil, Diltiazem); Schwangerschaft, Stillzeit
Keine gleichzeitige Gabe von Diltiazem/Verapamil und β -Blockern!

7.5 Koronare Herzkrankheit (KHK)

7.5.1 Pathogenese und Klinik

Stabile Angina pectoris

Reversible Beschwerden z.B. nach Belastung, meist atherosklerot. Verengung epikardialer Koronarien

Akutes Koronarsyndrom

Beschwerden auch in Ruhe, Infarktrisiko! Meist Ruptur atherosklerot. Plaques \rightarrow Thrombozytenadhäsion und -aggregation.

Instabile Angina pectoris

Keine Nekrosezeichen (EKG, Labor)

Nicht ST-Hebungsinfarkt

Keine ST-Streckenhebung, pos. Nekrosemarker(Troponin)

ST-Hebungsinfarkt

ST-Streckenhebung + pos. Nekrosemarker

Sonderformen

z.B. Prinzmetal-Angina: Spasmen von Koronarien

7.5.2 Symptomatische Behandlung der Angina pectoris (A.p.)

- β -Rezeptorenblocker mit β_1 -Selektivität (meist 1. Wahl) negativ dromotrop, negativ chronotrop, negativ inotrop $\rightarrow O_2$ -Verbrauch \downarrow
- Organische Nitate / Molsidomin (zusätzlich oder bei KI von β -Blocker) Dilatation v.a. venöser Gefäße $\rightarrow \dots \rightarrow O_2$ -Verbrauch \downarrow Kollateraldurchblutung \uparrow
- Ca^{2+} -Antagonisten (selten Monotherapie, nicht bei u. 4 Wochen nach Infarkt!) Dihydropyridine (fast ausnahmslos retardierte Formulierungen): Gefahr d. Reflextachykardie, sinnvoll Komb. mit β -Blocker
- Verapamil/Diltiazem: nicht bei Bradykardie, AV-Überleitungsstörung, β -Blocker

Th. von Risikofaktoren (v.a. Diab. mell., Hypertonie, Hyperlipidämie, Rauchen)

Symptomatische Therapie der A.p. je nach Begleitarkrankungen

Hypertonie	β -Blocker, Ca^{2+} -Antagonisten
Herzinsuffizienz	β -Blocker, Nitrate (zusätzl. zu ACE-Hemmern)
Diabetes mellitus	Nitrate, (Ca^{2+} -Antagonisten)
Asthma bronchiale	Nitrate, Ca^{2+} -Antagonisten; [cave: β -Blocker]
supraventr. Tachykardie	β -Blocker, Ca^{2+} -Antagonisten
periph.-art. Verschl.-Krankh.	Nitrate; [cave: β -Blocker]

Prognose verbessernde Pharmakotherapie (Mortalitätssenkung)

ASS	Thrombozytenaggregationshemmung, ↓Rate z.B. von Reinfarkten
Statine	↓Progression atheromatöser Plaques (Koronarsklerose)
β -Rez.-Blocker bei Postinfarktpatienten	↓ventr. Arrhythmien, ↓Reinfarkte

7.5.3 Therapie des akuten Angina-pectois Anfall

Mittel d. Wahl: Glyceroltrinitrat als Zerbeißkapseln oder sublingual als Spray (Wirkeintritt binnen weniger Minuten), ggf. Wdhlg. (RR-Kontrolle!), Isosorbiddinitrat p.o. oder sublingual als Spray (Wirkeintritt langsamer)

7.6 K^+ -Kanalöffner

ATP-abhängiger K^+ -Kanal

Aktivierung des Kanals in der glatten Gefäßmuskul. (Kir6.1/SUR2B) d. K^+ -Kanalöffner (z.B. Cromakalim) → Relaxation v.a. arterieller Gefäße → Gefäßwiderstand

7.7 Phosphodiesterase(PDE)-Hemmer

Isoform	Substrat	Expression	Regulation	Hemmer
PDE 1	cAMP	glatter Muskel, Gehirn	Ca^{2+} /CaM↑	
PDE 2	cAMP/cGMP	Thrombozyten	cGMP↑	
PDE 3	cAMP	glatter Muskel, Herz u.a.	cGMP↓	Amrinon, Milrinon
PDE 4	cAMP	Bronchien, Immunz., Gehirn	Roflumilast, Cilomilast	
PDE 5	cGMP	glatte Muskulatur	Sildenafil, Vardenafil	
PDE 6	cGMP	Retina		

7.7.1 Unselektive PDE-Hemmer

Methylxanthine

Theophyllin	Coffein
-------------	---------

Wirkmechanismus

- unselektive Hemmung von PDE (halbmax. Hemmkonz. für PDE: 400-700 μ M)
- Antagonismus an Adenosin (A_1/A_2)-Rezeptoren (K_D : 2-10 μ M) → Vermittlung z.B. der psychostimulierenden Effekte

Wirkung bei Asthma / COPD: Bronchodilatation, Anti-Inflammation (PDE4)

Pharmakokinetik

- gute Bioverfügbarkeit nach oraler Gabe
- Wirkbeginn: 5-15 Minuten, Wirkmaximum: 30 Minuten, Wirkdauer: 6-8 h
- nahezu vollständige hepatische Metabolisierung

sehr stark schwankende individuelle Plasma-Halbwertszeiten

Clearance ↑: Kinder, Raucher, versch. Pharmaka (Enzyminduktion; CYP1A2)

Clearance ↓: ält. Patient., Alkohol, Koffein, versch. Pharmaka (Enzymhemm.)

unerwünschte Wirkungen

	PDE-Hemmung	Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen
(geringe therapeutische Breite)	$A_{1/2}$ Antagonismus	Unruhe, Schlafstörungen, Diuresis
		Krampfschwelle ↓

Einsatz (vorzugsweise p.o.; i.v.) Prophylaxe und Soforttherapie des Asthmaanfalls, Status asthmaticus

Kontraindikationen KHK, Tachyarrhythmie, Hyperthyreose etc.

7.7.2 Selektive PDE-Hemmer

PDE 3-Hemmer

Amrinon

Milrinon

Einsatz stark eingeschränkt wegen unerwünschter Wirkungen (Arrhythmien, Progredienz einer linksventrikulären Dysfunktion u.a.) Evtl. Kurzzeittherapie bei schwerer Herzinsuffizienz, die gegenüber anderen Pharmaka refraktär ist

PDE 5-Hemmer

Sildenafil

Vardenafil

Tadalafil

Wirkung v.a. auf PDE 5 der glatten Gefäßmuskulatur → Verstärkung natürlicher NO-relaxierender Effekte

Einsatz: Pulmonale Hypertonie, Erektile Dysfunktion

Wirkung nur bei intakter NO-Freisetzung. Im Bereich des Corpus cavernosum NO-Freisetzung aus nitrergen (NANC) parasymphathischen Neuronen, daneben Endothel-vermittelt nach Aktivierung endothelialer M3-Rezeptoren.

Pharmakokinetik Bioverfügbarkeit 40%, Max. Plasmaspiegel 1 h, Plasma-HWZ: 3-5 h (Tadalafil: 18 h), Hepat. Metabolisierung

Unerw. Wirkungen RR ↓, Kopfschmerzen, Schwindel, Flush, Störungen des Blau/Grün-Sehens (PDE 6)

Wechselwirkungen NO-Donatoren → RR ↓, → Reflextachykardie
gleichzeitige Gabe kontraindiziert, Gefahr v.a. bei kardial vorgeschädigten Patienten !

Kapitel 8

Antidiabetica

8.1 Diabetes mellitus

	Nüchtern-Blutglukose (mg/dl)	2 h nach oraler Glukosebelastung (75g) (mg/dl)
Normal	< 110	< 140
Pathol. Glukosetoleranz	110-126	140-200
Diabetes	≥126	≥200

8.1.1 Typ I Diabetes

- absoluter Insulinmangel, meist aufgrund autoimmunologisch zerstörter β -Zellen des Pankreas
- ca. 200.000 Patienten in Deutschland, Manifestation meist vor dem 40. Lebensjahr

8.1.2 Typ II Diabetes

- Insulinresistenz und zunehmend inadäquate kompensatorische Insulinsekretion
- Vererbungsrisiko höher als bei Typ I Diabetes Manifestation und Verlauf von exogenen Faktoren (Ernährung, Körpergewicht, Bewegung) abhängig
- ca. 4 Mio. Patienten in Deutschland, Typ IIa (Normalgewicht): 10% Typ IIb (Übergewicht): 90%; Manifestation meist nach dem 40. Lebensjahr

8.1.3 Sonderformen

- nicht-medikamentös (Diät, „lifestyle“)
- medikamentös: orale Antidiabetika: Sulfonylharnstoffe, Biguanide, α -Glukosidasehemmer, Thiazolidindione Insulin

8.2 Insulinsynthese/-sekretion

Synthese in den β -Zellen der Langerhansschen Inseln

8.2.1 Insulin-Rezeptor

200.000 - 300.000 Rezeptoren pro Leber- / Fettzelle 2 α -Untereinheiten (135 kDa), 2 β -Untereinheiten (95 kDa)
Bindung von Insulin führt zur Aktivierung einer Tyrosinkinase-Aktivität (β -Untereinheit) → Autophosphorylierung sowie Phosphorylierung spezifischer zellulärer Substrate an Tyrosin-Resten (z.B. IRS-1, IRS-2 u.a., „Insulin-Rezeptor-Substrate“)

→ Induktion verschiedener Signaltransduktionskaskaden (Phosphoinositid-3-Kinase „PI-3-Kinase“, Ras/MAP-Kinase etc.)

→ Auslösung zellulärer Effekte

- Translokation von Glukosetransportern (GLUT-4) an die Plasmamembran
- Regulation von Stoffwechselenzymen
- Induktion von Wachstumsprozessen

8.3 Insulin

8.3.1 Kurz-/ultrakurz-wirksame Insuline

- Reguläres Insulin („Alt-Insulin“; „Normal-Insulin“)

Analoge (Stellenwert umstritten)

- Insulin lispro Austausch von Prolin 28 und Lysin 29 der B-Kette
- Austausch von Prolin 28 gegen Asparagin B-Kette. Gentechnisch hergestellte Formen des Humaninsulins mit geringerer Neigung zur Hexamer-Bildung → schnellere Resorption nach s.c.-Gabe

8.3.2 Mittellang-/lang-wirksame Insuline

- NPH-Verzögerungsinsulin (Neutral-Protamin Hagedorn) Resorptionsverzögerung durch Kristallbildung mit Protamin

Analoge (Stellenwert umstritten)

- Insulin glargin Ersatz v. Asparagin 21 der A-Kette d. Glycin; Verlängerung der B-Kette C-terminal d. 2 Arginin-Reste Gentechnisch hergestellte Form des Humaninsulins mit erhöhter Neigung zur Hexamer-Bildung → langsamere Resorption nach s.c.-Gabe
- Insulin detemir verzögerte Resorption und Ausscheidung durch Anheftung eines Myristinsäurerestes

Insulin (-Analogon)	Wirkbeginn (h)	Wirkungsmaximum (h)	Wirkdauer (h)
Kurz-/ultrakurz-wirksame Insuline			
Reguläres Insulin 0,5	2-4	5-8	
Insulin lispro	0,25	1	2-4
Insulin aspart	0,25	1	2-4
Mittellang-/lang-wirksame Insuline			
NPH-Insulin	1-2	4-8	16-20
Insulin-Zn ²⁺ -Suspension	2-4	6-12	18-24
Insulin glargin	2-4	5-15	20-36
Insulin detemir	1-2	5-12	20

8.3.3 Kombinations-/Mischinsuline

Kombination aus kurz-/ultrakurz-wirksamen Insulinen und Verzögerungsinsulin → schneller Wirkeintritt, lange Wirkdauer

8.3.4 Insulinapplikation

- i.v. (Bolus, Perfusor) bei Coma diabeticum, Intensivmedizin
- s.c. (Einmalspritzen, Pen, Insulinpumpe) Standardverfahren,
 - bevorzugt Unterhautfettgewebe des Bauchs oder obere Außenfläche des Oberschenkels (Resorptionsgeschw.: Bauch > Oberschenkel)
 - Insulinpumpe nur bei kooperativen, gut geschulten Patienten

unerwünschte Wirkungen Hypoglykämie, allergische Reaktionen (z.B. durch Konservierungsstoffe), Lipodystrophie am Injektionsort

8.4 Sulfonylharnstoffe

z.B.:	Tagesdosis	Wirkdauer	Tagesdosen
Tolbutamid (obsolet)	500-2000 mg	6-10 h	2-3
Glibenclamid	2,5-15 mg	18-24 h	1-3
Glipizid	2,5-30 mg	16-24 h	1-3
Glimepirid	1-8 mg	1-3	

Wirkmechanismus Hemmung ATP-sensitiver K^+ -Kanäle der β -Zellen

- Insulin-Sekretion \uparrow
- Wirkung abhängig von endogener Insulinproduktion
- Insulinfreisetzung \uparrow

8.4.1 ATP-abhängiger K^+ -Kanal

Hemmung des Kanals in β -Zellen des Pankreas (Kir6.2/SUR1) durch Sulfonylharnstoffe

Isoformen des Kanals

β -Zellen des Pankreas	Kir6.2	SUR1	Sulfonylharnstoffe \downarrow
Herz-/Skelettmuskel	Kir6.2	SUR2A	
Glatte Muskel	Kir6.2	SUR2B	
Glatte Gefäßmuskel	Kir6.1	SUR2B	Cromakalim \uparrow

Pharmakokinetik

- gute Bioverfügbarkeit
- hohe Plasmaeiweißbindung
- Wirkdauer $>$ Plasma-HWZ (Anreicherung u.a. in β -Zellen)
- meist hepatisch metabolisiert; renal/biliär ausgeschieden

unerwünschte Wirkungen

- Hypoglykämien (protrahiert; v.a. alte Patienten)
- gastrointestinal (Übelkeit, Erbrechen)
- allergische Reaktionen (Haut, hämolyt. Anämien, Agranulozytosen)
- Gewichtszunahme

Interaktionen Interferenzen durch hohe Plasma-Eiweißbindung (Salicylate, Cumarin-Derivate, Phenylbutazon)

Indikationen Typ IIa Diabetes, wenn Diät nicht erfolgreich
Typ IIb Diabetes, wenn Biguanide/Acarbose-Therapie erfolglos

Kontraindikationen Typ I Diabetes, Schwangerschaft / Stillzeit

8.5 α -Glucosidasehemmer

Acarbose

Miglitol

Wirkmechanismus hemmen als Pseudosubstrate die Disaccharidasen im Bürstensaum des Darmepithels
 \rightarrow Ausmaß und Geschwindigkeit des Blutzuckeranstiegs nach Kohlehydrat-Aufnahme vermindert, keine Veränderung der Netto-Kohlehydrat-Aufnahme, keine nennenswerte Resorption

unerwünschte Wirkungen Meteorismus, Flatulenz, Tenesmen, Diarrhoe

Kontraindikationen Malassimilation, Schwangerschaft

Indikation Typ I und II Diabetes, insbesondere diätetisch unzureichend behandelbarer Typ IIb; therapeutischer Nutzen wahrscheinlich gering; eventuelle Vorteile: keine Hypoglykämiegefahr

8.6 Biguanide

Metformin

Wirkmechanismus Steigerung der Insulinempfindlichkeit der Gewebe periphere Glucoseutilisation ↑, Insulinsensitivität ↑, hepatische Gluconeogenese ↓, aerobe Glykolyse ↓, enterale Glucoseresorption ↓, Mechanismus: Stimulation der AMP-aktivierten Proteinkinase, Hemmung der Glukagonwirkung an Hepatocyten (cAMP↓)
 → keine Hypoglykämiegefahr, Fettstoffwechsel günstig beeinflusst,
 → Appetit ↓

Pharmakokinetik

- Bioverfügbarkeit 50-60%
- Plasma-HWZ: 2-4 h
- unverändert renal eliminiert

unerwünschte Wirkungen

- Laktatazidose (Kontraindikationen beachten !)
- gastrointestinal (Übelkeit, Diarrhoe, Inappetenz)
- Blutbildveränderungen

Kontraindikationen

- alle Erkrankungen, die zu einer azidotischen Stoffwechsellage disponieren
 - Nierenfunktionsstörungen
 - kardiale, pulmonale, hepat. Erkrankungen
 - Infekte, Neoplasien, Alkoholismus
- Schwangerschaft
- perioperativ (ggf. absetzen)

Indikationen v.a. Typ IIb Diabetes, wenn Diät erfolglos und keine Kontraindikationen vorliegen; Vorteile: keine Hypoglykämiegefahr, eher Gewichtsabnahme

8.7 Thiazolidindion-Derivate ("Glitazone")

Pioglitazon	Rosiglitazon (Marktrücknahme 2010 wegen ungünstigem Nutzen-Schaden Profil)
-------------	---------------------------------------------------------------------------------------

Wirkmechanismus Aktivierung des Peroxisomenproliferator-Aktivator-Rezeptor- γ (PPAR γ , nukleärer Rezeptor); Wirkung v.a. auf Adipozyten → Adipozytendifferenzierung → ↓ Freisetzung/Bildung Insulinresistenzfördernder Faktoren, ↑ Insulin-Sensitivität

unerwünschte Wirkung

- Flüssigkeitsretention, Ödeme, Gewichtszunahme, Hepatotoxizität
- Frakturrisiko ↑ bei Frauen, Osteoblastendifferenzierung ↓, Blasentumorrisiko ↑
- erhöhtes Herzinfarkt-/Herzinsuffizienzrisiko bei Langzeitgabe

Einsatz Kombination mit Metformin oder Sulfonylharnstoffen Therapeutischer Nutzen und Unbedenklichkeit nach wie vor umstritten!

8.8 Glucagon-like-peptide-1 (GLP-1)-Agonisten

Exenatid (synthetisches Peptid aus 39 Aminosäuren) Liraglutid

Wirkmechanismus Agonist am GLP-1 Rezeptor auf β -Zellen und im Magen-Darm-Trakt → Glucose-abhängige Insulinsekretion ↑, Magenentleerung verzögert

unerwünschte Wirkungen Übelkeit/Erbrechen, Durchfall, Pankreatitis, Bildung inaktivierend. AK. Häufige Inzidenz von Neoplasien?

Kontraindikationen Typ-I Diabetes; Insulin-pflichtiger Typ-II Diabetes

Einsatz subkutane Gabe 2 x tägl. (morgens und abends vor den Mahlzeiten); Zusatz bei Typ-2 Diabetikern ab Therapiestufe 2 (Metforminunverträglichkeit) bzw. Stufe 3; teuer, Wirksamkeitsbelege zur Risikoreduktion klinischer Endpunkte fehlen

8.9 Dipeptidyl-Peptidase-IV(DPP-IV)-Hemmer

Sitagliptin

Vildagliptin

Wirkmechanismus

Hemmt den Abbau von GLP-1 und des Glucose-dependent insulintropic peptide (GIP)

Unerwünschte Wirkungen

Übelkeit/Erbrechen, Leberschäden

Pharmakokinetik

87% bioverfügbar; Plasma-HWZ: 12h; 80% unverändert renal ausgeschieden

Einsatz

orale Gabe, Sitagliptin: 1 x tägl., Vildagliptin: 2 x tägl.; Zusatz bei Typ-2 Diabetikern ab Therapiestufe 2 (Metforminunverträglichkeit) bzw. Stufe 3; teuer, Wirksamkeitsbelege zur Risikoreduktion klinischer Endpunkte fehlen

8.10 SGLT2-Inhibitoren

Dapagliflozin, seit 2013

Wirkmechanismus

Hemmung des SGLT2-Glukosetransporters im proximalen Tubulus HbA_{1c}-Abfall um ca 0,6%, Gewichtsverlust (2-3 KG), geringe Blutdrucksenkung, unwirksam bei Niereninsuffizienz oder Volumenmangel (Schleifendiuretika!), UAW: Harnwegs- und Genitalinfektionen, klinischer Stellenwert noch unklar

8.11 Diabetes-mellitus Behandlung

8.11.1 Typ I Diabetes

- Diät
- Insulintherapie, bevorzugt „intensivierte Insulintherapie“
- evtl. Gabe von α -Glucosidasehemmern

8.11.2 Typ II Diabetes

Nationale Versorgungsleitlinie (Sept. 2013): Festlegung individualisierter Therapieziele (Zielwerte) unter Berücksichtigung Manifestationsfördernder Faktoren (u.a. Adipositas, Dyslipoproteinämie, Hypertonie, Alter, familiäre Belastung, Komedikation sowie Lebensstilfaktoren wie Rauchen bzw. Bewegungsmangel) für:
HbA_{1c} (meist 6,5%-7,5%), LDL-Cholesterin, Blutdruck und Körpergewicht

Pharmakotherapie

- bei unzureichendem Effekt lebensstilmodifizierender, nichtmedikamentöser Therapiemaßnahmen (Stufe 1)
- Stufe 2: Metformin (bei Unverträglichkeit Humaninsulin oder andere orale Antidiabetika, OAD)*
- Stufe 3: Insulintherapie oder Zweifachkombinationen, z.B. Insulin+ Metformin (bzw. Glibenclamid oder DPP4-Hemmer) oder OAD-Zweifachkombinationen*
- Stufe 4: Insulintherapie (patientenspezifisch konventionell oder intensiviert) ohne oder zusammen mit oralen Antidiabetika

* unterschiedliche Priorisierung durch einzelne Fachgesellschaften !
konventionelle Insulintherapie:

- tägl. 2 Injektionen von Normalinsulin (1/3) und NPH-Insulin (2/3)
- morgens (2/3) und abends (1/3), Spritz-Ess-Abstand: 30 Minuten

Nachteil starres Mahlzeiten- und Zwischenmahlzeitemschema. Patient muss essen, da er Insulin gespritzt hat

- günstige Effekte der Blutzuckersenkung bei D. mellitus Typ 2 stellen sich erst spät ein (z.B. 10 J. später; UKPDS Folgestudien)
- intensive, normnahe Blutzuckereinstellung bei älteren Typ-2 Diabetikern: Retinopathierisiko ↓, Albuminurie ↓, trotzdem kein Effekt auf Rate von Visusverlust und Niereninsuffizienz; Schaden durch schwere Hypoglykämien ↑; gefährdet durch Übersterblichkeit (ACCORD, ADVANCE)

Kapitel 9

Lipidsenker

9.1 Lipoproteinstoffwechsel

9.2 Fettstoffwechselstörung

9.2.1 Primäre Hyperlipoproteinämie

Bezeichnung	Häufigkeit	Typ	erhöht	KHK-Risiko
Hypercholesterinämie				
„polygene“ Hypercholesterinämie	sehr häufig	IIa	LDL/Chol.	variabel (weitere Risikofaktoren)
familiäre Hypercholesterinämie	heterozygot 1:500	IIa	LDL/Chol.	sehr hoch
	homozygot 1:1Mio	IIa	LDL/Chol.	extrem hoch
Kombinierte Hyperlipidämie				
familiäre kombin. Hyperlipidämie	0,5-3:100	IIb	LDL/VLDL Chol./TG	hoch
Typ III-(Remnant-) Hyperlipoproteinämie	1:5000-10000	III	Remnants Chol./TG	hoch
Hypertriglyzeridämie				
familiäre Hypertriglyzeridämie	relativ selten	IV	VLDL / TG	gering
Chylomikronen-Syndrom	selten	I	Chylom./TG	variabel, aber: Pan- kreatitisrisiko

9.2.2 Sekundäre Hyperlipoproteinämie

- Hypercholesterinämie: Fehlernährung, Hypothyreose, Schwangerschaft, nephrot. Syndrom, Cholestase
- Kombinierte Hyperlipidämie: Fehlernährung, Diabetes mellitus Typ 2, nephrot. Syndrom, Alkohol, Thiazide
- Hypertriglyzeridämie: Diabetes mellitus Typ 2, Alkohol, Niereninsuffizienz, Schwangerschaft, Arzneimittel (Thiazide, β -Blocker, Kontrazeptiva, Glukokortikoide)

9.2.3 Bedeutung der Therapie insb. der Hypercholesterinämie

Das LDL-Cholesterin ist ein hochspezifischer Parameter zur Bewertung des Atherosklerose-Risikos (v.a. KHK). Die Indikation zur Therapie wird durch Vorhandensein weiterer Risikofaktoren (vorhandene kardiovaskuläre Erkrankung, Alter, Geschlecht, art. Blutdruck, Raucher/Nichtraucher, evtl. HDL-Cholesterin-Plasmakonz.) bestimmt.

Die Wirksamkeit einer Lipid-senkenden Therapie im Rahmen der Sekundärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen ist durch verschiedene Studien belegt.

Studie / Statin	Methode	Gesamt mortalität Placebo	Gesamt mortalität Verum	p-Wert
Sekundärprävention				
4S (1994) Simvastatin	4444 KHK, 5,4 J. LDL-C.188 → 122 mg/dl	11,5%	8,2%	0,0003 NNT 164
CARE (1996) Pravastatin	4159 KHK, 5 J. LDL-C.139 → 98 mg/dl	9,4%	8,6%	ns
LIPID (1998) Pravastatin	9014 KHK, 6,1 J. LDL-C.150 → 113 mg/dl	14,1%	11,0%	<0,0001 NNT 197
HPS (2002) Simvastatin	20536 KHK,AVK,Diabetes, 5 J.,LDL-C.131 → 92 mg/dl	14,7%	12,9%	0,0003 NNT 278
PROSPER (2002) Pravastatin	5804 Pat. /70-82 J.), vask. Risikofaktoren, LDL-C.147 → 97 mg/dl	10,5%	10,3%	ns

Diverse große Studien, wie z.B. ALLHAT-LLT (2002), ASCOT-LLA (2003), JUPITER (2008), MEGA (2006) u.v.a. sowie eine ausführliche Metaanalyse ergaben, dass bei niedrigem kardiovask. Risiko kein Nutzen von Statinen in der Primärprävention vorhanden sind; dies ist erst sinnvoll bei hohem Ausgangsrisiko (ab 10-Jahres-Risiko von 20

9.2.4 Therapie

nicht medikamentös
medikamentös

technische Verfahren

Diät, körperliche Aktivität

HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine) Anionen-Austauscher-Harze, Fibrate, Nikotinsäurederivate

z.B. extrakorporale LDL-Elimination

9.3 HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine)

	Tagesdosis	syst. Bioverfügbar.	hepat. Metabol.
Lovastatin	10-80 mg	< 5%	CYP 3A4
Simvastatin	5-40 mg	< 5%	CYP 3A4
Pravastatin	10-40 mg	17%	
Atorvastatin	2,5-80 mg	30%	CYP 3A4
Fluvastatin	20-40 mg	24%	CYP 2C9
Cerivastatin	0,1-0,3 mg	60%	CYP 3A4/2C8

Wirkmechanismus

Hemmung der Cholesterin-Synthese v.a. in der Leber → vermehrte Bildung hepatischer LDL-Rezeptoren

→ vermehrte Aufnahme von LDL- Cholesterin aus dem Blut

→ LDL-C: ↓↓ (20-50%), HDL-C: ↑ (5-10%), VLDL: ↓; TG: ↓ (7-30%)

⇒ verminderte Progression/Ruptur von atheromatösen Plaques

Pleiotrope Wirkungen

- Verbesserung der Endothelfunktion,
- Thrombozytenstabilisation
- Fibrinogenreduktion (korreliert mit TG-Abfall)
- Hemmung der mit Atherosklerose-assoziierten Entzündungsreaktion

Pharmakokinetik

- Resorption 30-98%
- Teilweise hoher first-pass-Effekt (Lovastatin, Simvastatin) mit geringer Bioverfügbarkeit. Allerdings ist die systemische Verfügbarkeit für die Lipid-senkende Wirkung weniger relevant (cave: unerwünschte Effekte)

- größtenteils hepatisch metabolisiert; renal/biliär ausgeschieden
- Plasma-HWZ: 1-3 h (Atorvastatin: 14 h)

unerwünschte Wirkungen

- gastrointestinale Störungen (v.a. unspez. Oberbauchschmerzen)
- Hepatotoxizität (Transaminasenanstieg)
- Myalgien, Myopathien, Rhabdomyolyse (CK-Anstieg)
- Kopfschmerzen, Schlafstörungen, Schwindel

Interaktionen

Lovastatin, Simvastatin + Makrolide, Azol-Antimykotika, Fibrate, Ciclosporin, Grapefruitsaft: vermehrtes Auftreten hepatotoxischer und myopathischer Effekte, v.a. bei Gabe von Lovastatin und Simvastatin (Hemmung der CYP 3A4 bei hohem first-pass-Effekt und hoher Gewebegängigkeit/Lipophilie von Lovastatin und Simvastatin)

alternativ bei diesen Patienten: Fluvastatin (CYP2C9) oder Pravastatin (kein Metabol. über CYP-Enzyme)

Kontraindikationen

Lebererkrankungen, Muskelerkrankungen, Kinder, Schwangerschaft / Stillzeit

9.4 Cholesterol-Resorption

9.5 Anionen-Austauscher-Harze

Colestyramin	3 x 4-8g pro Tag vor oder während der Mahlzeiten
Colestipol	3 x 5-10g pro Tag vor oder während der Mahlzeiten

Wirkmechanismus

hohe Affinität für Gallensäuren, nicht resorbierbar
 → erhöhte Gallensäureausscheidung (enterohepatischer Kreislauf)
 → Cholesterin-Konzentration in der Leber ↓
 → Neusynthese von hepat. LDL-Rezeptoren ↑
 → LDL-C: ↓ (10-20%), HDL-C: -/↑ (3-5%); TG: Ø

unerwünschte Wirkungen

Obstipation, Völlegefühl (häufig !); Verlust fettlöslicher Vitamine bei hoher Dosierung

Ineraktionen

Beeinflussung der Resorption verschiedener Pharmaka: Cumarine, Digitalisglykoside, Thyroxin, Thiazide, Tetracykline → versetzte Einnahme 1 Stunde vor oder 4 Stunden nach Anionenaustauscher-Harze

9.6 Cholesterinresorptionshemmer

Ezetimib 10mg/d

Wirkmechanismus

Hemmung der intestinalen Resorption von diätetischem sowie biliärem Cholesterin um mehr als 50% durch Blockade der Internalisation von Cholesterin durch das Protein „Niemann-Pick C1-like 1“ (NPC1L1)
 → LDL-C: ↓ (15-20%), Anstieg der Cholesterinsynthese; HDL-C: -/↑; TG: -/↓ Trotz deutlicher LDL-Senkung (auch additiv zu HMG-CoA-Reduktase Hemmer) wurde in klinischen Studien bisher kein Zusatznutzen zur Reduktion atherosklerotischer Spätschäden gezeigt

Pharmakokinetik

- Gute Resorption, intestinale und hepatische Glukuronidierung
- Ezetimib und glukuronidiertes Ezetimib unterliegen einem ausgeprägten enterohepatischen Kreislauf; biliäre Ausscheidung, Plasma HWZ: 13-21 h

Indikation

- Zusatztherapie zu Statinen bei schwerer Hypercholesterinämie (z.B. homozygote familiäre Hypercholesterinämie)
- alternativ bei unerwünschten Wirkungen unter hochdosierter Statin-Therapie

unerwünschte Wirkungen

Transaminasenanstieg

9.7 Fibrate

Bezafibrat	3 x 200 mg oder 1 x 400 mg retard.
Fenofibrat	3 x 100 mg oder 1 x 250 mg retard.
Etofibrat	1-2 x 500 mg retard.
Gemfibrozil	2 x 450 mg oder 1 x 900 mg retard.

Wirkmechanismus

Aktivierung des Transkriptionsfaktors Peroxisome-proliferator-activator-receptor α (PPAR α)

- hepat. Triglyzerid-Synthese ↓ → VLDL-Produktion ↓
- Lipoproteinlipase-Aktivität ↑
- Abbau von VLDL in der Peripherie ↑
- TG: ↓ (20-40%), VLDL: ↓, LDL-C: ↓ (5-20%), HDL-C: ↑ (10-20%)

Pharmakokinetik

- gute Resorption nach oraler Gabe
- Plasma-HWZ: 1,5-5 h
- überwiegend renal ausgeschieden

unerwünschte Wirkungen

- gastrointestinale Störungen
- Myalgien, Myositis (CK-Anstieg)
- Gallensteinbildung

Interaktionen

- Wirkungsverstärkung von Antikoagulantien vom Cumarin-Typ
- Verstärkung der Muskelbeschwerden bei Kombination mit Statinen

Kontraindikationen

Lebererkrankungen; Schwangerschaft / Stillzeit; Kinder

9.8 Nikotinsäurederivate

Nikotinsäure	0,45 - 3 g pro Tag
Acipimox	2-3 x 250 mg pro Tag

Wirkmechanismus

teilweise unklar; Lipolyse-Hemmung durch Aktivierung des G_i-gekoppelten Rezeptors GPR109A auf Adipozyten; VLDL-Produktion ↓, LDL-Bildung ↓ TG: ↓ (20-40%); LDL-C: ↓ (5-25%), HDL-C: ↑ (20-50%)

unerwünschte Wirkungen

- Flush ausgelöst durch Aktivierung des Rezeptors GPR109A auf dermalen Immunzellen; vermittelt durch Bildung vasodilatatorischer Prostanoiden, v.a. PGD_2 und PGE_2 (Hemmung des Flush durch COX-Hemmer sowie durch den PGD_2 Rezeptor (DP_1) Antagonisten Laropiprant)
- gastrointestinale Beschwerden
- evtl. Schwindel
- Hyperurikämie (bei Patienten mit entsprechender Neigung)
- Glukosetoleranz ↓

Bei randomisierten Studien jedoch kein Vorteil von retardierter Nikotinsäure gegenüber Statinen (AIM-HIGH-Studie 2011)

9.9 Therapieindikationen bei Hypercholesterinämie

BILDUNTERTITEL dikation zur Behandlung von Gesamtrisiko-Konstellation bezüglich kardiovaskulärer Ereignisse abhängig.

Risikokonstellation	Behandlungsziel (NCEP ATPIII Guideline 2004)
niedriges bis leicht erhöhtes Risiko (< 5-10%)	LDL-Cholesterin: < 160 mg/dl
mäßig erhöhtes Risiko (10-20%)	LDL-Cholesterin: < 130 mg/dl
hohes Risiko (> 20%)	LDL-Cholesterin: < 100 mg/dl
KHK oder ausgeprägtes Risikoprofil	LDL-Cholesterin: < 100 mg/dl

Risikofaktoren: LDL-Cholesterin-Plasmakonz., Zigarettenrauchen, Hypertonie, HDL-Cholesterin (<40 mg/dl), pos. Familienanamnese, Alter, männl. Geschlecht.

Kapitel 10

Hömostase, Thrombose

10.1 Thrombozyten-Adhäsion/-Aktivierung

Vermittelt durch von Willebrand Faktor und Kollagen, die auf der subendothelialen Oberfläche deponiert bzw. exponiert vorliegen

- „Shape change“, rasche Umwandlung des Thrombozyten von diskoider in runde Form unter Ausbildung von Pseudopodien
- Degranulation von Mediatoren (ADP, Serotonin), Koagulationsfaktoren (Faktor V, Fibrinogen), Wachstumsfaktoren
- „Biosynthese von Mediatoren (Thromboxan A₂, „Platelet activating factor „)
- Aggregation: Aktivierung von Glykoprotein IIb/IIIa (GP IIb/IIIa, integrin $\alpha_{IIb}\beta_3$ → Bindung von Fibrinogen und von Willebrand Faktor → Vernetzung von Thrombozyten

10.2 Fibrinbildung über Koagulationskaskade

10.2.1 Antikoagulatorische Mechanismen

Antithrombin III

hemmt unter dem Einfluß von Heparin und Heparin-ähnlichen Molekülen auf der Endotheloberfläche (z.B. Heparansulfat) verschied. aktiv. Faktoren (v.a. IIa + Xa)

Protein C

(Vitamin K-abhängige Synthese) Aktivierung an Endotheloberfläche durch Thrombin, das an das Membranprotein Thrombomodulin gebunden ist; aktiviertes Protein C (APC) führt unter Beteiligung von Protein S zur proteolytischen Inaktivierung der Kofaktoren Va und VIIIa; Mutation des Faktor V (Faktor V Leiden) mit Resistenz gegenüber APC führt zur häufigsten angeborenen Form von Thromboseneigung

10.2.2 Pathogenese und Zusammensetzung arterieller und venöser Thromben

Arterieller Thrombus (weißer Thrombus)

Z.B. auf der Basis eines atherosklerotischen Plaque: Thrombozyten + Leukozyten + Fibrinnetzwerk; meist auf der Basis einer Atherosklerose → Ischämie, Infarkt

Venöser Thrombus (roter Thrombus)

Z.B. aufgrund von Stase: Häufig kleine „weiße“ Spitze gefolgt von größerem Blutgerinnsel (intravital geronnene Blutsäule) → Embolie

10.2.3 Medikamentöse Beeinflussung

Thrombozytenfunktionshemmer, Antikoagulantien, Fibrinolytika

10.3 Thrombozytenfunktionshemmer

10.3.1 Acetylsalicylsäure (ASS)

Wirkmechanismus

Irreversible Hemmung der thrombozytären Cyclooxygenase-1 (COX-1) durch Acetylierung von Serin-530 → Hemmung der TXA₂-Synthese über die gesamte Lebenszeit des Thrombozyten (7-10 Tage) Thrombozytäre Effekte treten in deutlich niedrigeren Konzentrationen auf (75-300 mg) als andere ASS-Effekte

- Thrombozyten sind nicht in der Lage, COX-1 nachzusynthetisieren
- Acetylsalicylsäure wird bereits während der ersten Leberpassage zu einem großen Teil zu Salicylsäure deacetyliert → relativ hohe ASS-Konzentration im Pfortaderblut, die zu einer selektiven Inaktivierung von Thrombozyten führt.

unerwünschte Wirkungen

tungen v.a. im oberen GI-Trakt (selten unter niedriger Dosierung); ggf mit Protonenpumpen-Hemmern kombinieren

Kontraindikationen

Allergische Disposition; Asthma; Kinder < 12 Jahren (Reye-Syndrom)

Einsatz

- Sekundärprophylaxe arterieller thrombotischer Erkrankungen
- Instabile Angina pectoris, Myokardinfarkt
- Primärprophylaxe bei Patienten mit hohem Risiko für arterielle thromboembolische Erkrankungen

10.3.2 Thienopyridine

Clopidogrel
Prasugrel

Ticlopidin
Ticagrelor

Wirkmechanismus

Nach hepatischer Biotransformation Bildung eines aktiven Metaboliten, der spezifisch den thrombozytären Purinozeptor P2Y₁₂ blockiert und dadurch den Effekt von ADP beeinflusst → Wirkung tritt erst nach ca. 2 Tagen auf.

unerwünschte Wirkungen

Diarrhoe, Exantheme; Leukopenie (Ticlopidin), Blutungen (v.a. Prasugrel)

Einsatz

- Mittel der 2. Wahl zur Sekundärprophylaxe arterieller thrombot. Erkrankungen, wenn ASS kontraindiz.
- vorübergehend bei akutem Koronarsyndrom / koronaren Interventionen (zusätzlich zu ASS)
- Ticagrelor: reversible Hemmung von P2Y₁₂; Senkung der kardiovaskulären und Gesamtmortalität stärker als bei Clopidogrel

10.3.3 GPIIb/IIIa(Integrin α IIb β 3)-Rezeptor-Antagonisten

Abciximab

Fab-Fragment eines monoklonalen Antikörpers, blockiert auch Integrin α M β 2/ α v β 3; Langanhalt.: Blockade über mehrere Tage

Eptifibatid
Tirofiban

niedermolekulares ringförmiges Peptid; reversibel
nicht-peptidische Verbindung (parenteral); reversibel

Wirkmechanismus

Blockade der Bindung von Fibrinogen und von Willebrand Faktor an GP IIb/IIIa → Hemmung des Endschrilles der Thrombozytenaggregation

unerwünschte Wirkung

Blutungen, Thrombozytopenie (seltener)

Einsatz

Akutes Koronarsyndrom, interventionelle Kardiologie

	Abciximab	Eptifibatid	Tirofiban
Molekulargewicht (Da)	50.000	800	500
Integrinselektivität α IIb β 3, α V β 3	α IIb β 3	α IIb β 3	
Affinität für α IIb β 3 (KD, nmol/l)	5	120	15
Plasma-HWZ	0,5 h	2 – 2,5 h	2 h
Wirkdauer	12 – 24 h	2 – 2,5 h	2 h
Elimination	Proteolyse / renal	v.a. renal	v.a. renal

10.4 Antikoagulationen

- Vitamin-K-Reduktase-Hemmer (Cumarin-Derivate; Vitamin-K-“Antagonisten“)
- Antithrombin-III-Aktivatoren (Heparine; synthet. Pentasaccharide)
- direkte Thrombin-/ Faktor Xa-Inhibitoren (Hirudine; niedermolek., orale Inhibitoren)

10.4.1 Vitamin-K-Reduktase-Hemmer (Cumarin-Derivate)

Wirkmechanismus

Hemmung der Reduktion von Vitamin K in der Leber → Störung der posttranslationalen γ -Carboxylierung der Gerinnungsfaktoren II, VII, IX, X sowie von Protein C u.a.

→ Bildung physiologisch inaktiver Gerinnungsfaktoren (fehlende Interaktion mit Ca^{2+}). Effekt abhängig von HWZ der Faktoren: Protein C: 6 h; Faktor X: 40 h; Faktor VII: 6 h; Faktor II: 60 h; Faktor IX: 24 h.

Pharmakokinetik

- Schnelle fast vollst. Resorption nach oraler Gabe
- Geringes Verteilungsvolumen (99)
- Hepat. Metabolisierung durch P450-Monooxygenasen (v.a. CYP2C9) + Glucuronidierung
- Plasma-HWZ: Warfarin: 40 h Phenprocoumon: 6 d
Wirkdauer: Warfarin: 2-6 d Phenprocoumon: 6-10 d

unerwünschte Wirkungen

- Blutungen (Magen-Darm, Harnwege, intrakraniell)
- Nekrosen der Haut / Unterhautfettgewebe durch Thrombosierung von Kapillaren/Venolen v.a. zu Beginn der Therapie(selten, ausgelöst durch Protein C-Mangel)
- Haarausfall, Leberfunktionsstörungen (selten)

Maßnahmen je nach Schweregrad: Absetzen, Gabe von Vitamin K (Wirkdauer: 8-32 h), Substitution der Gerinnungsfaktoren (sofortige Wirkung)

Interaktionen

- Verstärkung der Effekte durch verminderte hepatische Metabolisierung; z.B.: Amiodaron, Erythromycin, Metronidazol u.a.
- Verminderung der Effekte durch verstärkten hepatischen Abbau z.B.: Rifampicin, Carbamazepin, Barbiturate, Griseovulvin u.a.
- Vitamin-K-reiche Ernährung

Kontraindikationen

erhöhtes Blutungsrisiko; Schwangerschaft (teratogene Wirkung 6.-12. Woche; fetale Anomalien)

Einsatz

Prophylaxe thromboembolischer Erkrankungen z.B.: Venenthrombosen, Lungenembolie, bei Vorhofflimmern, Herzklappenersatz Probleme: Verzögerter Wirkbeginn (3-5 d); Beginn der Therapie mit Heparin; variables Ausmaß der Wirkung; geringe therapeutische Breite

Dosierung nach Thromboplastin-Zeit („Quick-Wert“ bzw. INR)

INR: International Normalized Ratio (Verhältnis von „Quick-Wert“ des Patienten zu „Quick-Wert“ eines Normalkollektivs); Angestrebte Werte je nach Erkrankung: INR: 2 - 3,5

10.4.2 Antithrombin-III-Aktivatoren

Unfraktioniertes Heparin

Negativ geladene sulfatierte Glucosaminoglykane, ca. 15-150 Hexose-Einheiten. Mit typ. Pentasaccharid (MW: 6.000 - 30.000 Da); Bindung der Pentasaccharid-Sequenz des Heparins an Antithrombin III

→ Konformationsänderung des AT III Bindung und Inaktivierung von Faktor Xa Thrombin bindet an negative Bereiche des Heparins außerhalb der Pentasaccharid-Sequenz und gleitet entlang des Heparins → Bindung und Inaktivierung durch ebenfalls Heparin-gebundenes AT III

Niedermolekulares Heparin (z.B. Enoxaparin, Nadroparin, Dalteparin)

Niedermolekulares Heparin: MW: 4.000 - 7.000 (10-25 Monosaccharideinheiten) Aktivierung von AT III → Inaktivierung von Faktor Xa, aber kaum Effekt auf Thrombin

Synthetische Pentasaccharide (z.B. Fondaparinux)

leicht modifiziertes Pentasaccharid; Wirkung ähnlich niedermolekularem Heparin

	Unfraktioniertes Heparin	Niedermolekulares Heparin	Synthetische Pentasaccharide (Fondaparinux)
Hexoseeinheiten / Molekulargewicht (Da)	20 - 100 / 6.000 - 30.000	10 - 15 / 3.000 - 7.000	5 / 1.728
Relative Hemmung der aktiven Gerinnungsfaktoren Xa u. IIa	IIa = Xa 1:1	IIa < Xa 1:3	nur Xa
Applikation	s.c. und i.v.	s.c.	s.c.
Bioverfügbarkeit (s.c.-Gabe)	30%	> 90%	> 95%
Plasma-HWZ	1-2 h	2-5 h	18 h
Elimination	v.a. durch das RES*	v.a. renal	v.a. renal
Gabe (Thromboseprophylaxe)	2-3xtägl.	1-2xtägl.	1xtägl.

unerwünschte Wirkungen

- generell: Blutungen
- Heparine: Thrombozytopenie (seltener mit niedermolekularem Heparin)
- Typ I: frühzeitig, leicht, reversibel; Typ II: seltener, schwerer, nach ca. 1 Woche
- Heparin-induzierte Thrombozytopenie (HIT): Antikörperbildung gegen Komplex aus Heparin und Plättchenfaktor 4 → Aktivierung des thrombozytären Immunglobulinrezeptors → Thrombozytenaktiv., Thrombosen, intravaskuläre Koagulat.
- Osteoporose (bei Langzeittherapie > 6 Monate)
- Allergien
- Haarausfall (4-12 Wochen n. Therapiebeginn; Haarwurzeleinblutung?)

Maßnahmen je nach Schweregrad: Absetzen, Gabe von Protamin i.v. (bildet inaktiven Komplex mit Heparin)

Einsatz

Thromboseprophylaxe; Ther. thromboembolischer Erkrankungen

10.4.3 Direkte Thrombin-Inhibitoren

Hirudine

(Hirudin, Lepirudin; 65 Aminosäuren) Protein aus der Speicheldrüse des Blutegels *Hirudo medicinalis*; bildet hochaffinen 1:1 Komplex mit Thrombin → Inhibition; hemmt i.G. zu akt. AT-III auch Fibrin-gebundenes Thrombin; Gabe: s.c. oder i.v.; Einsatz z.B. bei HIT Typ II

niedermolekulare Thrombin-Inhibitoren

Argatroban (nur pareneterale (i.v.) Gabe möglich). Einsatz bei HIT Typ II, wenn orale antithrombotische Therapie nicht möglich

Dabigatranetexilat Oraler Thrombin-Inhibitor (Zulassung 2008). Pro-drug; gute Resorption, Umwandlung in Dabigatran Einsatz: Thromboseprophylaxe nach größeren orthopädischen Operationen, Prophylaxe von Schlaganfällen und system. Embolien bei Vorhofflimmern.

10.4.4 Direkte Faktor Xa-Inhibitoren

Rivaroxaban (Zulassung 2008) Apixaban (Zulassung 2011)
gute Resorption, Plasma-HWZ: 7-11h; Metabol. u.a. über CYP3A4

pEinsatz

1) Thromboembolienprophylaxe nach elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatz-OP, 2) Proph. von Schlaganfällen und system. Embolien bei Vorhofflimmern, 3) Akutes Koronarsyndrom, 4) Behandlung u. Proph. von tiefen Beinvenenthrombosen und Lungenembolien (3) u. 4) nur Rivaroxaban) (insbes. wenn Einstellung mit Cumarinen oder INR Kontrolle erschwert ist)

Vorteile

gegenüber Cumarinen: schneller OnSet/Offset, konstante Dosierung, kein Gerinnungsstatus-Monitoring, weniger Wechselwirkungen (Medik., Nahrung)

Nachteile

schneller OnSet/Offset (schneller Wirkverlust bei Einnahmefehlern), kein Antidot, (Kosten).

Nutzen

bisher keine Überlegenheit in Endpunktstudien

10.5 Fibrinolytika

Wirkmechanismus

Umwandlung von Plasminogen in Plasmin → Abbau von v.a. Fibrin

10.5.1 Streptokinase

- nicht-enzymatisches Protein (MW: 46.000) aus β -hämolyt. Streptokokken
- Bindung an Plasminogen → Konformationsänderung des Plasminogens → Streptokinase/Plasminogen-Komplex, wandelt Plasminogen in Plasmin um
- Bildung von Anti-Streptokinase-Antikörpern, Plasma-HWZ: 40-80 Minuten

10.5.2 Gewebsplasminaktivator (rt-PA / Alteplase)

- Serinprotease (MW: 70.000), die u.a. von Endothelzellen synthetisiert wird (gentechnisch hergestellt)
- Bildet Plasmin v.a. aus Fibrin-gebundenem Plasminogen → effektive lokale Fibrinolyse Plasma-HWZ: 4 min (Gabe als Bolus + 60-90 min Infusion)
- neuere Entwicklung: Reteplase (HWZ: 18 min; Gabe: 2 Boli im Abstand v. 30 min)

unerwünschte Wirkungen

- Blutungen (entsprechende Kontraindikationen beachten)
- Allergische Reaktionen (Streptokinase)

Einsatz

- akuter Myokardinfarkt (innerhalb 12 Stunden)
- akuter thrombotischer Hirninfarkt (innerhalb 3-4 $\frac{1}{2}$ Stunden)
- periphere arterielle Thromben
- venöse Thromben

10.6 Arterielle Thrombose, Beispiel: Akutes Koronarsyndrom

10.6.1 Instabile Angina pectoris

(Troponin-Test 2 x negativ innerhalb 12 h)

- Acetylsalicylsäure (100-325 mg/d) + evtl. Clopidogrel (75 mg/d)
- Heparin 80 I.E./kg i.v. Bolus, danach effekt. Heparinis. (aPTT 1,5-2-fach ↑)
- Nitrate (z.B. 1-5 mg/h Glyceroltrinitrat i.v.)
- β_1 -Blocker (z.B. Metoprolol 2 x 25-50 mg/d)

wenn Troponin-Test positiv, aber keine ST-Streckenhebung zusätzlich

GPIIb/IIIa Rezeptorantagon. (z.B. Abciximab 0,25 mg/kg Bolus, dann 0,125 mg/kg x min.) Heparindosis ↓

bei eingetretenem Myokardinfarkt zusätzlich

- Opioid. Analgetika (z.B. Morphin 3-5 mg i.v.; Buprenorphin 2 mg s.l. (nicht i.m.!).)
- O₂ (3-6 l / min per Nasensonde)
- fakultativ:
 - bei Unruhe: 5-10 mg Diazepam langsam i.v.
 - bei ventr. Arrhythmien: 50-200 mg Lidocain langsam i.v.; alternativ: Amiodaron
 - bei Bradykardie: 0,5-1 mg Atropin i.v., ggf. wiederholen
- Reperfusionstherapie (Lysetherapie, PTCA, aortocoronarer Bypass)
 - Lysetherapie
 - innerhalb von 12 Stunden
 - Heparin Bolus und Vollheparinisierung s.o.
 - tPA 50 mg Bolus, dann über 60 min 100 mg i.v.

Kapitel 11

Antiphlogistika

11.1 Nicht-steroidale Antiphlogistika / Antirheumatika (NSAID, NSAR)

Wirkung v.a. durch Hemmung der Cyclooxygenase (COX-1 und COX-2)
→ verminderte Bildung von Prostaglandinen

11.1.1 Erwünschte Wirkqualitäten nicht-steroidaler Antiphlogistika

Antiphlogistische Wirkung

Entzündung: physiol. Antwort auf verschiedene Stimuli wie Infektionen, Gewebeschädigung etc.; Akute Entzündung mit lokaler und systemischer Reaktion

Lokale Reaktion Prostaglandin E₂ und I₂ (durch COX-1/COX-2 synthetisiert) sind wichtige Mediatoren der Entzündungsreaktion (Histamin, PAF, Leukotriene, C5a/C5b, Bradykinin u.a.)

- Erhöhte Permeabilität v.a. postkapillärer Venolen (u.a. PGE₂, PGI₂) → Tumor
- Vasodilatation (u.a. PGE₂, PGI₂) → Rubor, Calor
- Sensibilisierung nozizeptiver Nervenendigungen (u.a. PGE₂, PGI₂) → Dolor

Chronische Entzündung mit persistierender Immunantwort (pathologisch)

Systemische Reaktion Akute-Phase-Reaktion: Fieber, Leukozytose, hepat. Bildung von Akute-Phase-Proteinen (C-reaktives Protein etc.), Kortisonausschüttung aus NNR Mediatoren: IL-1, IL-6, TNF α

Analgetische Wirkung

v.a. Prostaglandin E₂ (COX-1/COX-2) sensibilisiert Nozizeptoren für schmerzauslös. Mediatoren (z.B. Bradykinin, Serotonin); Wirkung auch auf spinaler Ebene (COX-1 / COX-2); wirksam v.a. bei: Entzündungsschmerz, den meisten Formen v. Kopfschmerz, Zahnschmerzen, Dysmenorrhoe, Arthritis, deg. Erkrankungen etc.

Antipyretische Wirkung

endog. Pyrogene (IL-1, LPS, TNF α) → Hypothalamus → Sollwertverstellung der Körpertemperatur unter Vermittlung von PGE₂ (kein Effekt auf normale Körpertemp.)

11.1.2 Unerw. Wirkqualitäten nicht-steroidaler Antiphlogistika

Gastrointestinal (v.a. COX-1)

Magenschleinhauterosionen, Ulzera, Übelkeit, Erbrechen: physiolog. protektiver Effekt von PGE₂ Säureproduktion↓, Schleimproduktion↓, Regulation der Schleimhautdurchblutung, mögl. Rolle von COX-2 bei Heilungsvorgängen; Gefahr der Ulkusblutung zusätzlich durch Thrombozytenfunktionshemmung (COX-1 → TXA₂-Synthese)
Ulkusprophylaxe bei NSAID-Therapie: Misoprostol (PGE₂-Analogon) unerw. Wirkung: Diarrhoe Zusätzlich/alternativ: z.B. Omeprazol)

Renal (COX-1 / COX-2)

(v.a. bei vorgeschädigter Niere)

Rolle von COX-1/2 bei renaler Steuerung des Salz- und Wasserhaushaltes, z.B.:

- Macula densa: Salzarme Kost \rightarrow COX-2 \uparrow \rightarrow PGE2 \rightarrow Renin \uparrow , RR \uparrow
- Medulla: Salzreiche Kost \rightarrow COX-2 \uparrow \rightarrow PGE/I2 \rightarrow Durchblutung \uparrow , Na $+$ -Exkretion \uparrow \rightarrow RR \downarrow

Insbes. bei vorgeschädigter Niere kann Organdurchblutung PG-abhängig sein Salz- und Wasserretention, Abschwächung der Wirkung versch. Antihypertensiva; reversibles akutes Nierenversagen; chron. Nephritis, Papillennekrose (Analgetika-Nephropathie)

Provokation von asthmatischen Beschwerden bei Asthmatikern

(Bildung bronchokonstrikt. Leukotriene \uparrow)

erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse

am niedrigsten mit Naproxen, am höchsten mit selektiven COX-2-Hemmern

11.1.3 Salicylate

Acetylsalicylsäure

Einsatz und Dosierung

100-300 mg/Tag: Thrombozytenfunktionshemmung (z.B. Sekundärprophylaxe); 1-3 g/Tag: analgetisch, antipyretisch (leichte und mittlere Schmerzen, Fieber); 3-6 g/Tag: antiphlogistisch (chron. entzündl. Erkrankungen)

Pharmakokinetik

gut resorbiert, überwiegend hepatisch metabolisiert (Deazetylierung), renal ausgeschieden; Plasma HWZ: dosisabhängig, bei übl. analgetischer Dosierung ca. 4h

Vergiftung

ab 8-10 g/Tag metabolische Azidose; Therapie: NaCO₃ zusätzl.

unerwünschte Wirkungen

Blutungsneigung (Thrombozytenfunktionshemmung); Reye-Syndrom bei Kindern und Jugendlichen (Enzephalopathie, Hepatopathie nach viralen Infektionen)

Kontraindikationen

Ulkus duodeni und ventriculi; hämorrhagische Diathese; Schwangerschaft; schwere Nierenfunktionsstörung; virale Erkrankungen bei Kindern und Jugendlichen

11.1.4 Arylessigsäuren

Diclofenac

Indometacin

Einsatz und Dosierung

- akute und chron. Schmerzen (v.a. Diclofenac) Tageshöchstdosis: 200-300 mg (p.o., Supp.); 150 mg (i.m.) -
- chron. entzündl. Erkrankungen Tageshöchstdosis: 200-300 mg (Diclofenac); 150 mg (Indometacin)

Pharmakokinetik

gute, schnelle Resorption; Plasma HWZ: 2 h (Diclofenac); 3-11 h (Indometacin)

unerwünschte Wirkungen

Kopfschmerzen und psych. Reaktionen (v.a. Indometacin); Überempfindlichkeitsreaktionen (v.a. Diclofenac nach i.m.-Gabe)

11.1.5 Arylpropionsäuren

Ketoprofen
Naproxen

Ibuprofen

Einsatz und Dosierung

akute und chron. Schmerzen; Tageshöchstdosis: 2400 mg (p.o., Supp.); chron. entzündl. Erkrankungen; Tageshöchstdosis: 2400 mg

Pharmakokinetik

gute, schnelle Resorption; Plasma HWZ: 2 h

11.1.6 Oxicame

Piroxicam

Meloxicam

Pharmakokinetik

Plasma-HWZ: 45-50 h (Piroxicam); 20 h (Meloxicam); nur bei chron. entzündl. Erkrankungen zugelassen (nicht erste Wahl)

11.1.7 Selektive COX-2 Hemmer

Celecoxib

~~Rofecoxib~~ (Marktrücknahme 9/04)

~~Lumiracoxib~~ (Marktrücknahme 2009)

Wirkungen

analgetisch, antipyretisch

antiphlogistische Wirksamkeit bei chronisch entzündlichen Erkrankungen vergleichbar mit nicht-selektiven COX-Hemmern; renale unerwünschte Wirkungen ähnlich wie unter nicht-selektiven COX-Hemmern, geringe Reduktion klinisch relevanter gastrointestinaler Komplikationen im Vergleich zu nicht-selektiven COX-Hemmern (herkömmliche NSAID); Komplikationsrate auf gleichem Niveau wie unter Placebo

Kardiovask. Risiko unter COX-2 Hemmung ist erhöht (Marktrücknahmen); Langzeiteffekte z. Zt. noch unklar; deutlich teurer im Vergleich zu herkömmlichen NSAID

Indikationen

(z. Zt. unklar): Chron. entzündliche Erkrankungen (Arthritis, aktiv. Arthrosen) bei Patienten mit erhöhtem Risiko für gastrointestinale unerwünschte Wirkungen von NSAID und wenn kein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko vorliegt

11.1.8 Langfristig wirksame Antirheumatika (LWAR)

Methotrexat

Leflunomid

Sulphasalazin

Unbekannter Wirkmechanismus, verändern langfristig Eigenschaften von Entzündungszellen (z.B. Sekretion von Mediatoren), langsamer Wirkungseintritt

Einsatz

Rheumatoide Arthritis, entzündliche Darmerkrankungen

TNF α /IL-1-Hemmstoffe

gentechnologisch hergestellte monoklonale anti-TNF α -Antikörper (Infliximab, Adalimumab), Fusionsproteine die freien TNF α binden (Etanercept) oder Interleukin-1 Rezeptorantagonisten (Anakinra)

Einsatz

aktive rheumatoide Arthritis bei Methotrexat Unverträglichkeit (Etanercept) oder in Kombination mit Methotrexat wenn NSAID erfolglos

unerwünschte Wirkung

Überempfindlichkeitsreaktionen, Infektionsgefahr ↑ sehr hohe Kosten

11.1.9 Glukokortikoide

Freiname	Relative antiphlogist. Potenz	Mineralkortikoid-Potenz	Cushing-Schwellen-Dosis	Biolog. HWZ
Cortison	0,8	0,8	30 mg	8-12 h
Hydrocortison (Cortisol)	1	1	30 mg	8-12 h
Prednison	4	0,6	7,5 mg	12-36 h
Prednisolon	4	0,6	7,5 mg	12-36 h
Triamcinolon	6	0	6 mg	12-36 h
Methyl-prednisolon	5	0	6 mg	12-36 h
Fluocortolon	5	0	6 mg	12-36 h
Dexamethason	30	0	1,5 mg	36-72 h
Betamethason	30	0	1 mg	36-72 h

Inhalat. Glukokortikoide: Beclometason, Budesonid, Flunisolid, Fluticason

Entzündungshemmung durch Glukokortikoide

In hohen Dosen, unabh. von Ursache (mechan., chem., infektiös., immunol.) Hemmung von Transkriptionsfaktoren, die die Wirkung zentraler Mediatoren der Entstehung und Aufrechterhaltung von entzündlichen Vorgängen (IL-1, TNF α , LPS etc.) vermitteln (NF κ B, AP-1), Synthese von Lipocortin $\uparrow \rightarrow$ PLA₂-Aktivität \downarrow

Immunsuppression

Hemmung der Funktion v.a. von Makrophagen und T-Lymphozyten durch Störung der Mediatorbildung oder -wirkung (IL-1, IL-2, INF γ , MIF etc.)

Pharmakokinetik von Glukokortikoiden

gute enterale Resorption; inhalative Glukokortikoide (Beclometason, Budesonid, Flunisolid, Fluticason) besitzen hohen first-pass-Effekt (80-99%) \rightarrow keine systemische Wirkung nach enteraler Aufnahme
hepatisch metabolisiert, Cortison (inaktiv) \rightarrow Hydrocortison (Cortisol); Prednison (inaktiv) \rightarrow Prednisolon;
Cortisol/Prednisolon: Glukuronidierung, Sulfatierung, renal elimin.. Biologische Wirkdauer ($\frac{1}{2}$ - 3 Tage) > Plasma-HWZ ($\frac{1}{2}$ - 5 h)

Dosierung / Applikation von Glukokortikoiden

Cushing-Schwellendosis beachten, Einnahmezeit: Hauptdosis morgens 6⁰⁰-8⁰⁰. Absetzen von Glukokortikoiden: langsame Reduktion der Dosis über Wochen bis Monate nach längerer Therapie (NNR-Suppression)
Applikationsort: lokal, oral, i.v. (in Ausnahmen bei hochakuten Krankheiten), inhalativ: bei Asthma bronchiale (Prophylaxe, Behandlung)

Unerwünschte Wirkungen (Dauertherapie)

eine Einzeldosis ist in der Regel ohne Nebenwirkungen

oral, lokal

- Infektanfälligkeit \uparrow (immunsuppressiv, antiphlogistisch)
- Magen-Darm-Geschwüre, Reaktivierung! (Wundheilung \downarrow), Pankreatitis
- Osteoporose (Eiweißabbau, Ca²⁺-Verlust, Phosphatclearance \uparrow), Osteoklastenaktivität \uparrow , Osteoblastenaktivität \downarrow , katabole Wirkung
- Wachstumshemmung (Kinder); Myopathie (Eiweißabbau)
- diabetogen (KH-Stoffwechsel, Gluconeogenese \uparrow), Hyperlipoproteinämie
- ZNS: Unruhe, Euphorie, Depression, Persönlichkeitsveränderungen
- Haut: Steroid-Akne, Striae, Atrophie, Teleangiektasien
- Auge: Katarakt, Glaukom

- NNR-Insuffizienz/Atrophie (Gefahr v.a. bei plötzlichem Absetzen nach Dauertherapie)
- Cushing-Syndrom (Fettverteilung, Hypertonie (mineralokortikoide Wirkung))
- Schwäche, Müdigkeit, Persönlichkeitsveränderungen, Frauen: Hirsutismus, Amenorrhoe)

inhalativ Soormykose, Heiserkeit

Relative Kontraindikationen

Ulkusanamnese, bestehende Ulzera	(schwere) Osteoporose
Psychosen	Infektionen (v.a. viral)
Glaukom	Hypertonie, Diabetes mellitus
Kindesalter (Wachstumshemmung)	Schwangerschaft, Stillzeit

Therapeutische Anwendung von Glukokortikoiden

Substitutionstherapie 20-35 mg Cortisol (2/3 morgens, 1/3 abends) bei Belastungen (Unfall, Infektionen etc.): 5-10 fache Menge

Prim. NNR-Insuff. (M.Addison) in Komb. mit Mineralokortik. (Fludrocortison), sekundäre NNR-Insuffizienz (HVL-, Hypoth.-Insuffizienz)

„pharmakodynamische“ Therapie antiallergisch, antiphlogistisch, immunsuppressiv; meist deutlich höhere Dosen als bei Substitutionstherapie; Mittel der Wahl in der Regel: Prednisolon

- rheumatische Erkrankungen (Arthritis, Karditis); Kollagenosen (SLE etc.)
- allergische Erkrankungen, autoimmunologische Erkrankungen
- Asthma bronchiale (inhalative Glukokortikoide, Prednisolon)
- Hauterkrankungen (Ekzeme etc.)
- Morbus Crohn
- Sarkoidose
- Hirnödem (Dexamethason)
- Lymphozytäre Leukämien, Lymphome Proliferationshemmung, proapoptotisch (Prednisolon, Dexamethason)
- Transplantationen

11.2 Pharmakotherapie des Asthma bronchiale (Stufenschema)

Stufe 1

(intermittierende Beschwerden, tagsüber: ≥ 2 x pro Woche, Symptome nachts: ≥ 2 x pro Monat)
bei Bedarf: kurz-wirksames β_2 -Sympathikomimetikum inhalativ

Stufe 2

(leicht persistierend, Symptome tagsüber: < 1 x pro Tag, Symptome nachts: > 2 x pro Monat)
bei Bedarf: kurz-wirksames β_2 -Sympathikomimetikum inhalativ
Dauertherapie: Glukokortikoid in niedriger Dosierung inhalativ alternativ (bei Kindern): Degranulationshemmer

Stufe 3

(mittelgradig persistierend, Symptome tagsüber: täglich, Symptome nachts: > 1 x pro Woche)
bei Bedarf: kurz-wirksames β_2 -Sympathikomimetikum inhalativ
Dauertherapie: Glukokortikoid in mittlerer Dosierung inhalativ lang-wirksames β_2 -Sympathikomimetikum inhalativ/oral zusätzlich evtl. retardiertes Theophyllin

Stufe 4

(schwer persistierend, Symptome tagsüber: ständig, Symptome nachts: häufig) bei Bedarf: kurz-wirksames β_2 -Sympathikomimetikum inhalativ

Dauertherapie: Glukokortikoid in hoher Dosierung inhalativ; Glukokortikoid oral (z.B. 25-50 mg Prednisolon pro Tag; langsame Dosisreduktion nach Besserung); lang-wirksames β_2 -Sympathikomimetikum inhalativ/oral; zusätzlich evtl. retardiertes Theophyllin; ab Stufe 2 können Leukotrien-Rezeptorantagonisten (z.B. Montelukast) zusätzlich gegeben werden (klinischer Nutzen fraglich). Stellenwert der lang-wirksamen β_2 -Sympathikomimetika derzeit umstritten

Kapitel 12

Analgetika

12.1 Nozizeptoren

Freie Nervenendigungen von nozizeptiven A δ - und C-Fasern

Fasertyp	Funktion	Faserdurchmesser	Leitungsgeschwindigkeit
A α	Motoneurone, primäre Muskelspindelafferenzen	15 μm	70-120 m/s
A β	Hautafferenzen für Berührung und Druck	8 μm	30-70 m/s
A γ	Motorisch zu Muskelspindeln	5 μm	15-30 m/s
A δ	Hautafferenzen für Temperatur und Nozizeption	<3 μm	12-30 m/s
B	Sympathisch präganglionär	3 μm	3-15 m/s
C	Hautafferenzen für Temperatur und Nozizeption Sympathische postganglionär	1 μm marklos!	0,5-2 m/s

- thermische Nozizeptoren (>45°C oder <5 °C) myelinisierte A δ -Fasern
- mechanische Nozizeptoren (Druck, Berührung, Vibration) A δ -Fasern
- polymodale Nozizeptoren (mech., therm., chem.) nicht-myelin. C-Fasern

Plasmamembran freier nozizeptiver Nervenendigungen besitzt Proteine, die thermische, mechanische oder chemische Reize in ein depolarisierendes elektrisches Potential umwandeln. Bsp.: Vanilloid aktivierter Kationenkanal (TRPV1)-Vorkommen v.a. auf C-Faser-aktiviert durch Wärme (>43 °C oder H^+ -Ionen, pH <6) sowie Capsaicin TRPV1-homologer Kationenkanal (TRPV2) Vorkommen v.a. auf A δ -Fasern, aktiviert durch Hitze (>52 °C)

Chronifizierung des Schmerzes bei pathologischen Zuständen: Periphere Sensibilisierung

durch Bradykinin, Histamin, Serotonin, Prostaglandine, K^+ , H^+ , ATP \rightarrow Auslösung pathologischer Zustände: Hyperalgesie Allodynie, spontane Schmerzen

12.2 Nozizeptive Synapse des Hinterhorns

Transmitter exzitatorischer nozizeptiver A δ - und C-Fasern

Glutamat: Wirkung über AMPA-Rezeptoren \rightarrow schnelle synaptische Potentiale
Substanz P, Calcitonin gene related peptide (CGRP): Wirkung über G-Protein gekoppelte, modulatorische Rezeptoren (PI-response) \rightarrow langsame exzitatorische postsynaptische Potentiale

Chronifizierung des Schmerzes bei pathologischen Zuständen: Zentrale Sensibilisierung

Bei starken persistierenden peripheren Schmerzreizen kommt es zur repetitiven Aktivierung von C-Fasern \rightarrow starke, repetitive Aktivierung von AMPA- und NMDA-Rezeptoren \rightarrow Potenzierungseffekt an der glutamatergen Synapse ähnlich LTP, wobei NO und evtl. Prostaglandine als retrograde Verstärker der synaptischen Transmission fungieren. Außerdem kommt es durch starke Depolarisation zur Aufhebung des Mg^{2+} -Blocks von

NMDA-Rezeptoren → wind-up-Phänomen / chronische Schmerzen. Zentrale Sensibilisierung kommt auch bei Synapsen des Thalamus und der Grosshirnrinde vor.

12.3 Deszendierendes anti-nozizeptives System

Ursprungskerne: Periaquäduktales Grau, Locus coeruleus, Nucleus raphe magnus

Periaquäduktales Grau

u.a. durch Tractus spinomesencephalicus innerviert, besitzt selbst Opiat-Rezeptoren, außerdem beeinflusst von Cortex und Thalamus. Neurone des periaquä-duktalen Graus aktivieren serotoninerge Neurone des Nucleus raphe magnus

→ Aktivierung inhib. opioiderges Interneurone im Hinterhorn (Laminae I,II,V)

→ Freisetzung von Enkephalinen → prä- und postsynaptische Hemmung nozizeptiver Synapsen

12.4 Analgetika

- nicht-opioide Analgetika / antipyretische Analgetika
 - antiphlogistische/saure Analgetika;
 - nichtsteroidale Antiphlogistika / Antirheumatika (NSAID, NSAR)
 - nicht-saure Analgetika: Anilinderivate (z.B. Paracetamol)
- narkotische / opioide Analgetika
 - schwach/mittelstark wirksame (nicht BtM-pflichtig)
 - stark wirksame (BtM-pflichtig)
- Koanalgetika / Adjuvantien

12.4.1 antiphlogistische/saure Analgetika s. „Antiphlogistika“

Acetylsalicylsäure

Diclofenac

Wirkung v.a. durch Hemmung der Cyclooxygenase (COX-1 und COX-2)

erwünschte Wirkqualitäten

analgetisch v.a. Prostaglandin E sensibilisiert Nozizeptoren für schmerzauslösende Mediatoren (z.B. Bradykinin, Serotonin); Wirkung auch auf spinaler Ebene wirksam v.a. bei: Entzündungsschmerz, den meisten Formen von Kopfschmerz, Zahnschmerzen, Dysmenorrhoe, Arthritis, deg. Erkrankungen etc.

antiphlogistisch / antipyretisch

s. „Antiphlogistika“

12.4.2 Nicht-saure Analgetika

gute analget. und antipyret. Wirkung, geringe antiphlogistische Wirkung Wirkmechanismus unklar

12.4.3 Anilinderivate

Paracetamol (Acetaminophen)

Einsatz und Dosierung

- analgetisch, erste Wahl bei Säuglingen und Kindern sowie während Schwangerschaft und Stillzeit (v.a. nicht-viszerale Schmerzen)
- antipyretisch
- Dosierung Erwachsene: Einzeldosis 500-1000 mg, Tageshöchst-dosis 4g Kinder: 50 mg/kg in 2-3 Einzeldosen (Saft, Supp.)

Pharmakokinetik

gut resorbiert, überwiegend hepatisch metabolisiert (Konjugation); Plasma HWZ: 2h, Wirkdauer 4-6 h

unerwünschte Wirkungen

allgemein gut verträglich; cave: Überdosierung

Vergiftung

ab 6-10 g/Tag: Erschöpfung der Inaktivierung toxischer Metabolite (N-Acetylbenzochinonimin) in der Leber durch Konjugation an Glutathion → Bindung reaktiver Zwischenprodukte an Leberzellproteine → Leberzellnekrosen

Klinik

Übelkeit, Erbrechen, abdominelle Schmerzen (2-14 h nach Ingestion); Leberversagen (12-36 h nach Ingestion)

Therapie

primäre Elimination (Erbrechen, Magenspülung), N-Acetylcystein (bis 12 h nach Ingestion); Kontraindikationen: Leberinsuffizienz

12.4.4 Pyrazolderivate

Metamizol

Einsatz und Dosierung

- analgetisch, bei schweren akuten und chronischen Schmerzzuständen, Koliken (spasmolyt. Effekt)
- antipyretisch (Reservemittel bei hohem Fieber)
- Dosierung: Einzeldosis 500-1000 mg (p.o., i.v., Supp.) Injektion unter Puls-, Atem- und RR-Kontrolle
Tageshöchstdosis 5 g

Pharmakokinetik

gut wasserlöslich (auch i.v.-Gabe möglich); gute Resorption, rasche Metabolisierung zu teilw. aktiven Metaboliten; Wirkdauer 4 h

unerwünschte Wirkungen

allergische Reaktionen, anaphylakt. Schock (v.a. nach i.v.-Gabe); Agranulozytose (1 Fall pro 20.000 Anwendungen)

Kontraindikationen

instabile Kreislagsituation; Säuglinge und Kleinkinder; Schwangerschaft

12.4.5 narkotische / opioide Analgetika

- | | |
|---------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Opiate | Hauptalkaloide des Opiums z.B. 12% Morphin, 0,5% Codein |
| Opioide | Endogene Substanzen (Endorphine, Dynorphine, Enkephaline) Synthetische / halbsynthetische Substanzen |

Opioid-Rezeptoren

μ -Opioidrezeptoren: Haupt-Angriffsort der meisten klinisch eingesetzten Opioide; vermittelt u.a. Analgesie, Atemdepression, Euphorie, Abhängigkeit, Miosis

κ -Opiatrezeptoren: vermitteln u.a. spinale Analgesie, Dysphorie, Sedierung

δ -Opiatrezeptoren: vermitteln u.a. spinale Analgesie

Wirkungen

Zentral

- Schmerzhemmung
 - Aktivierung absteig. Schmerz-hemmender Systeme (Angriff im Bereich des periaquäduktalen Graus)
 - Unterdrückung nozizeptiver Impulse auf spinaler Ebene
 - Beeinflussung der Schmerzerlebens (limb. System)
 - Periphere Wirkung durch Hemmung nozizept. Nervenendigungen v.a. im Rahmen von Entzündungen
- Atemdepression (bei Schmerzpatienten gering!) CO₂-Empfindlichkeit ↓, Hemmung des Prä-Bötzinger-Komplex (Hirnstamm)
- Sedierung; Anxiolyse, Tranquilisierung; euphorisierend; antitussiv (Hemmung des Hustenreflex); emetisch (Stim. der Chemorezeptor-Triggerzone); miotisch (Aktivierung des Edinger-Westphal-Kerns)
- Barorezeptorenreflex ↓ → orthostatische Hypotonie

Peripher

- Magen-Darm-Trakt: Tonus ↑, Motilität ↓; spastische Obstipation (+ antisekretorisch b. Diarrhoe); Magenentleerung ↓, Gallenfluß ↓ (Konstriktion d. Sphinkter Oddi)
- Urogenital-Trakt; Harnblasenentleerung ↓ (Konstriktion des Sphinkter vesicae)
- Blutgefäßtonus ↓; Histaminfreisetzung aus Mastzellen

Kontraindikationen

Bei starken Schmerzen sind alle Kontraindikationen relativ

Opiat-Abhängigkeit in der Anamnese	Bewusstseinsstörungen
Astma bronchiale, andere Lungenerkrankungen (Hustenreflex↓)	Atemstörungen (Atemdepression)
Schwangerschaft, Stillzeit	

wichtige unerwünschte Wirkungen bei Dauerschmerztherapie

100% Obstipation (dosisabhängig)
20% Übelkeit, Erbrechen (individueller Früheffekt; in den ersten 5-7 Tagen)
20% Sedierung (dosisabhängig, bei Langzeitanwendung gering)
1-2% Verwirrtheit, Halluzinationen
praktisch nie: Atemdepression, Abhängigkeit

Opiatintoxikation

Leitsymptomtrias: Bewusstseinstörung; Atemdepression; Miosis Therapie: Seitenlage, Überwachung der Vitalfunktionen; Naloxon 0,4-2 mg i.v. über 2-3 min (evtl. auch i.m. oder s.c.); ggf. wiederholen

Reine Agonisten

Morphin und seine Derivate)

Morphin nach oraler Aufnahme hoher first-pass-Effekt (Bioverfügbarkeit 20-40%), mäßig ZNS-gängig; v.a. Glukuronidierung an OH-Gruppen in Position 3 und 6
→ Morphin-3-glukuronid (55%), unwirksam, renal ausgeschieden
→ Morphin-6-glukuronid (10%), wirksam!, ZNS-gängig, renal ausgeschieden
Einsatz: Analgetikum, oral (Retardform), i.m., s.c.

Codein natürlich vorkommendes Opiat, selbst unwirksam; gute Resorption (Bioverfügbarkeit 40-60%), Methylgruppe in Position 3 schützt vor Abbau. 10% wird hepatisch durch CYP2D6 zu Morphin demethyliert (akt. Prinzip)
Einsatz: Analgetikum, Antitussivum (Gabe: oral), Suchtgefahr gering

Heroin (Diacetylmorphin), synthetisches Opioid, selbst unwirksam, nach i.v.-Gabe extrem schneller Übertritt in das ZNS, dort Deacetylierung zu Morphin

Weitere reine Agonisten

(schwach wirksame Opiode der WHO Stufe 2)

Tilidin und Naloxon Tilidin (Agonist): Prodrug; Bioverfügbarkeit: 60-70%, Wirkdauer 3-5 Std. Naloxon (Antagonist): Bioverfügbarkeit: 1-2%, Wirkdauer 1 Std.

Einsatz: Analgetikum (p.o.): Bei erster Leberpassage wird Tilidin aktiviert, Naloxon inaktiviert; bei parenteraler Gabe oder Überdosis hemmt Naloxon die suchterzeugende Wirkung von Tilidin.

Weitere reine Agonisten

(hohe analgetische Potenz)

Levomethadon, Methadon 4-fach stärker und länger wirksam als Morphin, hohe Bioverfügbarkeit (92%), Plasma-HWZ: 1-1,5 Tage; langsame Toleranzentwicklung

Einsatz: Analgetikum (p.o., s.c., i.m.); Substitutionstherapie (p.o.)

Hydromorphon 7,5-fach stärker wirksam als Morphin; Plasma HWZ: 3 Std.

Fentanyl hochpotent (100-fach stärker wirksam als Morphin), Wirkdauer 20-30 min)

Einsatz: Neuroleptanalgesie (i.v.); chron. Tumorschmerztherapie (transdermal), Wirkdauer 72 Std.

Partielle Agonisten

Buprenorphin hochpotent (30-40-fach potenter als Morphin), maximale analgetische Wirkung geringer als die des Morphins; Bioverfügbarkeit unter 20%, Wirkdauer 6-8 Std.; mäßiges Abhängigkeitspotential, durch Naloxon nicht voll antagonisierbar (cave: Atemdepression); Einsatz: Analgetikum (p.o., s.l., i.m.)

Pentazocin schwacher partieller Agonist am μ -Opioid-Rezeptor, Agonist am κ -Opioid-Rezeptor; in Deutschland nicht mehr im Handel

μ -Opioid Agonisten mit hemmender Wirkung auf NA/5-HT-Wiederaufnahme

Tramadol schwach wirksames Opioid der WHO Stufe 2, Bioverfügbarkeit: 60-70% Wirkdauer: 6 h; Einsatz: Analgetikum (p.o., i.v., s.c.); Razemat hemmt NA/5-HT Wiederaufnahme; analgetische, atemdepressive und suchterzeugende Wirkungen sind deutlich geringer als bei klassischen Opioiden; häufig Übelkeit aufgrund 5-HT Wiederaufnahmehemmung

Tapentadol Wirkungsgrad gleicht stark wirksamen Opioiden, weniger Inzidenz von unerwünschten Nebenwirkungen

Antagonisten

Naloxon Antagonist an allen Opioid-Rezeptoren; Plasma-HWZ: 2 Std., Bioverfügbarkeit 2%, kein Effekt bei Normalpersonen, Entzugssyndrom bei Abhängigen; Einsatz: akute Opiat-Intoxikation, Diagnose einer Opiat-Abhängigkeit, Abhängigkeitsprophylaxe (Tilidin + N)

Methylnaltrexon Antagonist v.a. am μ -Opioid-Rezeptor; Plasma-HWZ: 8 Std., Bioverfügbarkeit nach oraler Gabe gering \rightarrow s.c.-Gabe; als quartäres Amin keine ZNS-Gängigkeit. Einsatz: Behandlung Opioid-induzierter Obstipation; zur Reduktion des Rückfallrisikos nach Alkoholentzug

12.5 Toleranz, Abhängigkeit

Toleranz

Abnehmende Wirkung nach wiederholter Gabe bei gleicher Dosis; bei Opiat-Toleranz v.a. pharmakodynamische Mechanismen (z.B.: Rezeptorzahl \downarrow ; Ansprechen nachgeordneter Signaltransduktionsvorgänge \downarrow)

Abhängigkeit

Körperliche Abhängigkeit

Auftreten von Entzugssymptomen (meist vegetativer Natur) bei abruptem Absetzen nach chronischer Einnahme; Entzugssymptomatik: Gänsehaut, Schweißausbruch, Tränenfluß, Unruhe, Tremor, Glieder-Muskel-Schmerzen, Muskelspasmen, Gliederschmerzen, Schlaflosigkeit, Übelkeit/ Erbrechen, Tachykardie, RR ↑; Häufig eng mit Toleranzphänomenen verknüpft

Psychische Abhängigkeit

Unstillbares Verlangen („Craving“), Kontrollverlust. Verhaltensweisen, die zur Einnahme führen, werden verstärkt, Einnahme wird als „Belohnung“ („reward“) empfunden

Reward-Systeme z.B.: im mesolimbischen dopaminergen Systems, Neurone des ventralen Tegmentes vermitteln „reward“ Dopaminfreisetzung durch Opioide u.a. erhöht

12.6 Koanalgetika / Adjuvantien

12.6.1 Hemmer neuronaler Natrium und Calcium Kanäle

Lidocain(Pflaster, 5%) topische Hemmung peripherer Na^+ Kanäle

Ziconitid Hemmung der spinalen nozizeptiven Übertragung durch Blockade v.a. von präsynaptischen Ca^{2+} Kanälen (Neurotransmitterfreisetzung ↓)

Carbamezapin

Gabapentin (s. Antikolpulsiva)

Lamotrigin (s. Antikonvulsiva); hemmen periph. Sensibilisierung + ektopische Erregung von Nozizeptoren durch Na^+ und Ca^{2+} Kanäle

12.6.2 Nicht-selektive Noradrenalin Serotonin Wiederaufnahmehemmer

Desipramin

Nortriptylin (s. Antidepressiva)

Hemmung der Wiederaufnahme von Noradrenalin und Serotonin im synaptischen Spalt → erhöhte Freisetzung von Enkephalinen in Rückenmark, d.h. prä- und post-synaptische Hemmung der spinalen nozizeptiven Übertragung. Verbesserung der chronischen Schmerz-assoziierten negativen Symptome wie Depression, Verlust des Selbstwertgefühls

12.7 Chronische Schmerzkrankheiten

1. Verlauf ohne offensichtliche periphere Pathologie: z.B. Fibromyalgie, Spannungskopfschmerzen, Migräne, zentrales Schmerzsyndrom
2. Verlauf mit Pathologie: Inflammatorische Schmerzen (z.B. Rheumatoide Arthritis, Morbus Bechterew, Pankreatitis), Neuropathische Schmerzen (Phantomschmerzen, Post-Herpes Neuralgie, Diabetische Neuropathie, Trigeminus-Neuralgie), Tumor-bedingte Schmerzen (Knochenmetastasen, Pankreaskarzinom)

12.7.1 Stufenplan der WHO für Behandlung chron. Tumorschmerzen

Stufe 1 - Nicht-opioide Analgetika

Paracetamol/ASS	500-1000 mg	alle 4-6 h	max. 6000 mg
Diclofenac	25-50 mg	alle 4-8 h	max. 200-300 mg
Ibuprofen	500 mg	alle 4-8 h	max. 2400 mg
Metamizol	500-1000 mg	alle 4-6 h	max. 6000 mg

Stufe 2 - Mittelstarke Opiate/Opioide + ggf. nicht-opioide Analgetika

Codein	30-60 mg	alle 4-6 h	max. 360 mg
Dihydrocodein ret.	60-120 mg	alle 8-12 h	max. 360 mg
Tramadol ret.	100 mg	alle 8-12 h	max. 600 mg
Tilidin+Naloxon	50 + 4 mg	alle 2-4 h	max. 600 mg Tilidin

Stufe 3 - Starke Opiate/Opioide + ggf. nicht-opioide Analgetika

Morphin	5-500 mg	alle 4 h	keine Obergrenze (BtM: 2000 mg)
Morphin retard .I	10-500 mg	alle 8-12 h	
Morphin retard .II	20-500 mg	alle 12-24 h	
Buprenorphin	0,2-0,6 mg	alle 6-8 h	max. 4 mg
Fentanyl(transdermal)	0,6-12 mg	alle 48-72 h	

Stufe 4 - Starke Opioide kontinuierlich i.v., s.c., peridural

Begleittherapie unerw. Wirkungen: Laxantien, Antiemetika, evtl. Methylnaltrexon. Koanalgetika / Adjuvantien: Antidepressiva, Glukokortikoide, Antikonvulsiva

12.7.2 Therapieempfehlung bei chronischen Schmerzen

Degenerative Gelenkerkrankungen	Paracetamol (1. Wahl) NSAR (2. Wahl)
Inflammatorische Schmerzen	NSAR; Opioidanalgetika bei refraktären Schmerzen
Rückenschmerzen	Vergleichbare Wirkung bei NSAR und Paracetamol; Opioidanalgetika bei refraktären Schmerzen
Post-Herpes Neuropathie	Gabapentin (1. Wahl), Lidocain Pflaster (5%)
Trigeminus-Neuralgie	Carbamezapin (1. Wahl); Lamotrigin
Diabetische Neuropathie	Gabapentin
Neuropathische Schmerzen aller Art als Mittel der 1. oder 2. Wahl	Desipramin; Nortriptylin
Starke, therapieresistente neuropathische Schmerzen aller Art als Mittel der 3. oder 4. Wahl	Oxycodon, Morphin, Methadon, Fentanyl (Transdermal)
Therapie-resistente Schmerzen wenn andere Analgetika erfolglos	Ziconitid (intrathekal)
Migräne	Triptane; β -Blocker (prophylaktisch)

Kapitel 13

Sexualhormone

Wirkmechanismus

Bindung an nukleären Rezeptor → Regulation transkriptioneller Vorgänge
Beispiel: Östrogenrezeptor

13.1 Östrogene

Natürliche Östrogene; geringe Bioverfügbarkeit

Östradiol	Östriol	Östron
-----------	---------	--------

Synthetische Östrogene

konjugiert	Estradiolvalerat	sulfat./glukuron. Estradiol
ethinyliert	Mestranol (Vorstufe d. Ethinylestradiol)	Ethinylestradiol
vollsynthetisch	Fosfestrol	

Indikationen

- Bestandteil oraler Kontrazeptiva (häufig Ethinylestradiol)
- ovarielle Insuffizienz
- Substitutionstherapie bei der Frau (Klimakterium, nach Hysterektomie) meist werden natürliche Östrogene mit Gestagenen kombiniert (Estradiol, Estradiolvalerat, konj. Estradiol; oral/transdermal) bei komb. Gabe mit Gestagen ist Endometriumkarzinom-Risiko nicht erhöht alleinige Gabe von Östrogenen nur bei Frauen nach Hysterektomie
 - günstiger Effekt auf klimakterische Beschwerden
 - Prophylaxe der Osteoporose (Knochenresorption ↓, Hüftfrakturrisiko ↓)

aber: Mammakarzinomrisiko ↑, Herzinfarkt-/Schlaganfallrisiko ↑, Thromboembolierisiko ↑ → Langzeiteinsatz obsolet (WHI-Studie 2002). Kurzfristiger Einsatz zur Linderung klimakterischer Beschwerden vertretbar.
Gabe: oral oder transdermal

unerwünschte Wirkung

- erhöhtes Thromboembolie-Risiko (u.a. Fakt. VII, VIII + Fibrinogen ↑; Prot. S + AT-III ↓) → kardiovaskuläre Komplikationen (insb. bei zusätzl. Risikofaktoren)
- Endometriumhyperplasie (bei Dauer-Monotherapie ohne Gestagen)
- Übelkeit, Erbrechen (zu Beginn der Therapie)
- Wasserretention ↓ Mammakarzinomrisiko ↑

Kontraindikationen

Lebererkrankungen, Thromboembolien, Mammakarzinom, Schwangerschaft

13.2 Selektive Estrogen-Rezeptor Modulatoren (SERM)

Bindung von SERMs an Östrogenrezeptor führt zu einer Konformationsänderung, die eine Interaktion mit bestimmten Koaktivatoren und Korepressoren ermöglicht.

→ SERMs wirken Gewebe-abhängig agonistisch oder antagonistisch

	Mamma	Knochen	Endometrium	Leber
Tamoxifen (T)	Ant.	Ag.	Ag.	Ag.
Raloxifen (R)	Ant.	Ag.	-	Ag.

Indikationen: Mamma-Ca (Tamoxifen), postmenopausale Osteoporose (Raloxifen)

Clomiphen

überwiegend antagonistisch

Indikationen: Anregung der Ovulation bei Sterilität (vermehrte Gonadotropinausschüttung durch Aufhebung der negativen Rückkopplung)

13.3 Antiöstrogene

Fulvestrant

Indikation: fortgeschrittenes Östrogen-Rezeptor positives Mamma-Ca bei postmenopausalen Frauen

13.4 Aromatase-Hemmer

Formestan	Exemestan
Anastrozol	

Indikation: fortgeschrittenes Mamma-Ca

13.5 Gestagene

13.5.1 Synthetische Gestagene

Nortestosteron-Derivate		Norethisteron(acetat)	Desogestrel/Etonogestrel
	androgen	Levonorgestrel	
	antiandrogen	Dienogest	
17 α -Hydroxyprogesteron-Derivate		Medroxyprogesteron	Medrogeston
	antiandrogen	Clormadinon(acetat)	Cyproteron(acetat)
	antiandrogen / antimine- ralokortikoid	Drospirenol	

Indikationen

- Bestandteil oraler Kontrazeptiva
- Hormongabe in der Menopause
- Dysmenorrhoe, Endometriose, Zyklusregulation, Mastopathie, prämenstruelles Syndrom (therap. Wert umstritten)
- fortgeschrittenes Mamma-, Endometrium-, Prostatakarzinom

unerwünschte Wirkungen

(selten)

Übelkeit/Erbrechen	Libido-Veränderungen	Blutungsunregelmäßigkeiten
evtl. Gewichtszunahme, Akne	vaginale Sekretionssteigerung (Candidiasis)	

Kontraindikationen

schwere Leberfunktionsstörungen, Schwangerschaft

13.6 Antigestagene

Mifepriston (RU486)

seit 1999 in Dtl. zugelassen zur Abortinduktion durch Luteolyse bis zum 49. Tag nach Beginn der letzten Regelblutung; orale Gabe von Mifepriston + 2 Tage später: Prostaglandin-E-Analogon (z.B. Misoprostol oral oder Gemeprost vaginal) zur Förderung der Uteruskontraktion; Wirkungsweise: Blockade wachstumsfördernder und kontraktionshemmender Effekte von Progesteron auf Endometrium und Myometrium;

unerw. Wirkungen

Blutungen, schmerzhafte Uteruskontraktionen, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Kopfschmerzen

13.7 Hormonale Kontrazeptiva (Antikonzeptiva)

Verhütung der Schwangerschaft durch Zufuhr von Östrogenen und/oder Gestagenen

Östrogenkomponente Ethinylestradiol (gute orale Wirksamkeit; 20-50 $\mu\text{g/d}$)

Gestagenkomponente Levonogestrel, Norethisteronacetat, Dienogest, Desogestrel, Norgestinat, Chlormadinonacetat (schwach antiandrogen)

Wirkmechanismus

- Hemmung der Ovulation (Hemmung der LH/FSH-Freisetzung)
- direkter Effekt auf Follikelreifung und Gelbkörperfunktion
- Verminderung der Tubenmotilität (v.a. Gestagene)
- erhöhte Viskosität des Zervixschleimes (v.a. Gestagene)

13.7.1 Konzepte

Einstufen-Kombinationspräparat

leichtbleibende Dosierung über 21 Tage und niedriger Östrogenanteil von 20-50 μg . Ethinylöstradiol + Gestagen; sicherste Verhütungsmethode mit oralen Kontrazeptiva 3-4 Tage nach Absetzen: Abbruchblutung

Zwei-/Dreistufen-Kombinationspräparat

Zweiphasen- /Sequenzpräparat

Monopräparat („Minipille“)

kontinuierliche Gabe geringer Dosen eines Gestagens → primär periphere Effekte zeitl. exakte Einnahme erforderlich, keine sichere Antikonception

Depot-Gestagene

Injektion von Gestagen i.m. alle 3 Monate oder als Implantat bei unzuverlässiger Einnahme von Kontrazeptiva.

„postkoitale Kontrazeption“

Levonogestrel oral 2x 750 μg oder einmalig 1,5 mg, spätestens 72 Std. postkoital eingesetzt; hemmt Ovulation und verhindert Nidation; unerwünschte Wirkungen: Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen, Bauchkrämpfe. Progesteronrezeptormodulator Ulipristalacetat: bis zu 5 d postkoital eingesetzt

unerwünschte Wirkungen

allgemein selten bei neueren Präparaten mit niedriger Dosierung

- Thromboembolierisiko (durch Östrogenanteil); Risikofaktoren: bekannte Thromboembolieeigung; Alter > 35 Jahre, Übergewicht, Hypertonie, Rauchen
- neoplastische Erkrankungen ? evtl. Verminderung für Endometrium- und Ovarialtumoren; Lebertumoren ? Mammakarzinomrisiko nach Ergebnissen der CARE-Studie (2002) nicht erhöht

Gründe für „Pillenversager“

- Einnahmefehler
- Diarrhoe
- Arzneimittelwechselwirkungen; z.B. Induktion von CYP3A durch Barbiturate, Phenytoin oder Rifampicin
→ vermehrter Abbau von Ethinylestradiol

Kontraindikationen

thromboembolische Erkrankungen, kardiovaskuläre Erkrankungen (auch anamnestisch)	Hypertonie > 160/100
Diabetes mellitus, Fettstoffwechselstörung	Mamma-, Korpus-, Lebertumoren
starkes Zigarettenrauchen (> 15 / Tag)	Lebererkrankungen

13.7.2 Sicherheit verschiedener hormonaler Kontrazeptiva (Pearl-Index)

Ovulationshemmer: 0,1-1,0; „Minipille“: 0,5-3,0; Dreimonatsspritze (Gestagen): 0,3-1,5; Gestagen-haltiges IUP: 0,1; Subdermales Gestagenimplantat: 0; Postkoitale Kontrazeption: 1-3

13.8 Androgene

Testosteron ist gut resorbierbar, unterliegt jedoch einem sehr hohen first-pass-Effekt; Keine orale Anwendung; Wirkungsverlängerung nach i.m.-Gabe oder transdermaler Gabe durch Acylierung.

13.8.1 synthetische Androgene

Testosteronpropionat	Testosteronenantat
Testosteronundecanoat	

medizinische Indikationen: primärer (testikulärer) / sekundärer (hypothalamisch-hypophysärer) Hypogonadismus.

unerwünschte Wirkungen

(bei Überdosierung): Leberfunktionsstörungen, Akne, Seborrhoe, Alopezie, Übelkeit, Erbrechen, psych. Veränderungen (Libido, Aggressivität), Wasserretention, Hemmung der Spermatogenese; Einsatz bei Klimakterium virile: häufigere Inzidenz von unerwünschten kardiovaskulären Ereignissen!

13.8.2 Androgenrezeptor-Antagonisten

Cyproteronacetat

auch gestagene Eigenschaften) u.a. Hemmung der Gonadotropin-Ausschüttung (gestagener Effekt); fragl. Hepatotoxizität; Indikationen: Behandlung von Virilisierungserscheinungen bei der Frau; Pubertas praecox, Prostatakarzinom

Flutamid

(nicht steroidal)
Einsatz: Prostatakarzinom (nicht steroidal) Einsatz: Prostatakarzinom

13.8.3 5 α -Reduktasehemmer

Finasterid

geringe Beeinflussung des Effektes von Testosteron auf Muskulatur/Knochen, negative Rückkopplung, Libido und Potenz bleiben weitestgehend erhalten.
Indikationen: ausgeprägte Prostatahyperplasie, androgenetische Alopezie (umstritten !)

Kapitel 14

Schilddrüse

14.1 Schilddrüsenhormone

Thyroxin (T_4)

Prohormon

Trijodthyronin (T_3)

14.1.1 Bildung

Wirkmechanismus

v.a. T_3 gelangt in den Zellkern und bindet an nukleären Rezeptor → direkte Rezeptor-DNA-Interaktion → Transkriptionsregulation

Wirkung

- Wachstum, Entwicklung insbesondere ZNS und Skelettsystem; Kretinismus unter T_3/T_4 Mangel !
- kalorogene Wirkung basaler Energieumsatz ↑, O_2 -Verbrauch ↑ u.a. oxidativer Abbau von Fetten und Kohlehydraten; Mechanismus ? v.a. Herz, Skelettmuskel, Leber, Niere; kein Effekt auf: Gehirn, Milz, Gonaden
- metabolische Effekte Cholesterinplasmakonz. ↓ (Abbau zu Gallensäuren ↑); Kohlenhydrat-Abbau ↑ Lipolyse ↑ (lipolyt. Effekt von Katecholaminen ↑)
- kardiovaskuläre Effekte direkte und indirekte Regulation von Chronotropie und Inotropie
Beeinflussung von β -Adrenozeptordichte und -empfindlichkeit (erhöht bei Hyperthyreose); Beeinflussung der Expression myokardialer Proteine ($MHC\alpha/\beta$, Myosin, Ca^{2+} ATPase)

14.2 Therapeutische Anwendung von L-Tyroxin

- z.B. bei Hypothyreose
- meist lebenslange Dauertherapie mit L-Thyroxin (T_4) (selten T_3)
- Dosis langsam über Wochen steigern (z.B.: 25 μg -Schritte)
- Gabe 1 x täglich morgens (80% Resorption in nüchternem Zustand, 50-70% mit Nahrung)
- Kontrolle: Klinik, Bestimmung basaler TSH-Spiegel
- Erhaltungsdosis meist: 2 $\mu g/kg/Tag$

unerwünschte Wirkungen

- Hyperthyreose (bei Überdosierung)
- bei kardiovaskulär vorbelasteten Patienten nach langer Hypothyreose: Myokardinfarktgefahr
- Glukosetoleranz ↓

kontraindikationen

frischer Myokardinfarkt
Angina pectoris

Myokarditis
tachykarde Arrhythmien (relative KI)

Wechselwirkungen

Cumarinwirkung ↑, Antidiabetikawirkung ↓; Cholestyramin: T₄ Resorption ↓

14.3 Thioharnstoff-Derivate / Thionamide

	Initialdosis	Erhaltungsdosis
Propylthiouracil	3 x 50-100 mg	3 x 25-50 mg
Thiamazol	2 x 10 mg	1 x 2,5-5 mg
Carbimazol	2-3 x 10-30 mg	1 x 5-20 mg

Wirkmechanismus

Hemmung der Hormonsynthese durch Hemmung der Peroxidase in den Follikelzellen der Schilddrüse → Iodisationshemmer. Wirkungseintritt nach Tagen bis 2 Wo. (Inkretion fertiger Hormone unbeeinflusst)

Pharmakokinetik

gute enterale Resorption; Carbimazol wird zu Thiamazol metabolisiert

unerwünschte Wirkungen

- Leukopenie, Agranulozytose (<0,5%)
- Exantheme, Pruritus
- Fieber, Gelenkschmerzen
- Cholestase, Übelkeit, Erbrechen

Kontraindikationen

Cholestase, Stillzeit; hämatopoetische Störungen

Indikationen

- primäre Behandlung der Hyperthyreose nach Erreichen der Euthyreose ggf. OP oder Radiojodtherapie
- thyreotoxische Krise, Thioharnstoffderivate, β -Blocker, Glukokortikoide, evtl. Jodid therapeut. Anwendung von Radiojod oder Iodid

14.4 Iodid-Ionen

14.4.1 Kaliumjodid (KJ)

- Physiologischer Jodid-Bedarf: 150-200 $\mu\text{g}/\text{d}$
- Jodid-Ionen in hoher Konzentration (>5-10 mg/d) hemmen kurzfristig die Freisetzung von T₃/T₄ aus der Schilddrüse (v.a. durch Proteolyse-Hemmung)

Pharmakokinetik

gute enterale Resorption, Wirkungsbeginn: innerhalb von 24 Stunden. Wirkdauer bei Hochdosis-gabe: vorübergehend (Maximum nach 10-14 d)

unerwünschte Wirkungen

Jodismus: Schleimhautreizung im Kopf-Hals-Bereich, Bronchitis, Fieber, Magen-Darm-Störungen (Diarrhoe, Gastroenteritis)

Indikationen

- Prävention der Jodmangelstruma
- Hochdosis-Gabe: nicht Jod-induzierte thyreotox. Krise
früher: präoperativ zur Herstellung einer euthyreotischen Stoffwechsellage

14.5 Iodprophylaxe

Folgen Größenzunahme durch lokale Wachstumsfaktoren wie „epidermal growth factor“ (EGF) und „insulin-like growth factor I“ (IGF I)
→ Hyperplasie von Thyreozyten
TSH → Hypertrophie von Thyreozyten → endemische Struma
normaler Jod-Bedarf: 150-200 $\mu\text{g}/\text{d}$ (50% davon werden verwertet) 5-15% der deutschen Bevölkerung (F > M) haben einen Jodmangel

Gefahr lokale Kompressions-/Verdrängungskomplikationen Jod-induzierte Hyperthyreose Entwicklung einer funktionellen Autonomie

Prophylaxe jodiertes Speisesalz, jodhaltige Nahrung (Meeresfische). Kaliumjodid 100-200 $\mu\text{g}/\text{d}$ in Tablettenform (konst. Aufnahme)

Therapie Jodid + evtl. T_4 (100-200 $\mu\text{g}/\text{d}$) ggf.: operativ, Radiojodtherapie

Kapitel 15

Antineoplastika

Nebenwirkungen der Zytostatikatherapie

Schnell proliferierende Gewebe sind am stärksten betroffen! Frühreaktionen: Erbrechen, Übelkeit, Fieber, allergische Erscheinungen; Spätreaktionen: Knochenmarkschädigungen, gestörte Hämatopoese; gastrointestinale Wirkungen durch Beeinträchtigung der Schleimhäute; Haarausfall; Reproduktionstrakt: Infertilität, Teratogenität; hepatotoxische Wirkungen; mutagene, teratogene und kanzerogene Wirkungen. Indirekte Wirkungen: Immunsuppression: gehäuftes Auftreten von bakteriellen, viralen und Pilzinfektionen; Erhöhung des Harnsäurespiegels: Hyperurikämie, Harnsäurenephropathie; Paravasate: Phlebitis oder Nekrose

15.1 Antimetabolite

Hemmung der an der Nukleosid-Synthese beteiligten Enzyme; Einbau als falsche Basen in DNA/RNA → Hemmung v. Polymerasen und DNA-/RNA-Strangabbruch

Substanzen	Hemmung der ...	Falsche Base?
Folsäure-Analoga		
Methotrexat	Dihydrofolsäurereduktase	-
Purin-Analoga		
6-Mercaptopurin	Adenylosuccinatsynthetase	+
6-Thioguanin	IMP-Dehydrogenase	+
Pentostatin	Adenosindesaminase	+
Pyrimidin-Analoga		
5-Fluorouracil	Thymidylatsynthase (FdUMP)	+ (FUMP)
Cytarabin	-	+
Gemcitabin	-	+

15.1.1 Hemmer der Dihydrofolatreduktase

Methotrexat

Wirkmechanismus

Gestörte Thymidin- und Purinsynthese; Kinetik: Applikation: oral, parenteral; Intrazelluläre Umwandlung in Polyglutamat-Derivate → Kumulation intrazellulär; Elimination renal

unerwünschte Wirkungen

Knochenmarksuppression; Schleimhautschäden; Pneumonitis; Nephro-/Hepatotoxizität

Indikation

Leukämien, Lymphome, Karzinome; Autoimmune Erkrankungen

Besonderes

Gleichzeitige Folsäuregabe (Formyl-Tetrahydrofolsäure) zur Milderung der Wirkung auf gesundes Gewebe

15.1.2 Antipurine

6-Mercaptopurin

6-Thioguanin

Wirkmechanismus

Aktivierung zum entsprechenden Ribonukleotid (Thio-IMP, -GMP); - Hemmung der Purinsynthese (Adenylosuccinatsynthetase, IMP-Dehydrogenase); Einbau als “falsche Base” in DNA;

Indikationen

Leukämien (6-MP), Autoimmune Erkrankungen (Azathioprin, hepatisch zu 6-MP metabol.)

unerwünschte Wirkungen

Knochenmarksdepression; Hepato-/Nephrotoxizität; Dosisreduktion unter Allopurinol-Gabe (hemmt Abbau d. Xanthinoxidase)!

15.1.3 Pentostatin

Aus *Streptomyces antibioticus*

Wirkmechanismus

Hemmung der Adenosindeaminase → erhöhte dATP-Spiegel → “feedback”-Hemmung der Bildung anderer Desoxyribonukleotide.

15.1.4 Pyrimidin-Antimetabolite

5-Fluoruracil i.v.-Gabe

Wirkmechanismus

als FdUMP Hemmung der Thymidinsynthese; als FUMP Einbau als falsche Base; Wirkung bei TH4-Gabe;

Indikationen

kolorektale Tumoren, Mammakarzinom

Cytarabin i.v.-Gabe

Wirkmechanismus

Wirkmechanismus: Falsche Base

Indikationen

z.B. AML

Gemcitabin i.v.-Gabe

Wirkmechanismus

Falsche Base

Indikationen

Panreas-, Bronchial-, Blasenkarzinom

15.2 Alkylantien

Stickstofflost-Derivate

Nitrosoharnstoffderivate

Platinderivate

andere

Cyclophosphamid, Ifosfamid, Trofosfamid, Melphalan, Chlorambucil

Carmustin, Lomustin, Nimustin, Streptozotozin

Cisplatin, Carboplatin

Procarbazin, Dacarbazin, Thiotepa, Busulfan

15.2.1 Stickstofflost-Derivate

Cyclophosphamid

Pharmakokinetik

Gabe i.v. oder oral; Aktivierung in der Leber (CYP) zu N-Lostphosphorsäureamid und Acrolein (urotoxisch: hämorrhag. Zystitis, Blasen-Karzinom); Prophylaxe der urologischen Komplikationen: Diurese + Mesna (Natrium-2-Mercaptoethansulfonat) neutralisiert Acrolein;

unerwünschte Wirkungen

hämorrhagische Zystitis, Leukopenie, Alopezie

Indikationen

Lymphome, Leukämien, Karzinome, Autoimmune Erkrankungen

15.2.2 Platinfreisetzende Verbindungen

Cisplatin

Carboplatin

Wirkmechanismus

Intrazelluläre Aktivierung durch Abspaltung der Chlorliganden (Cisplatin) bzw. der Cyclobutandicarboxylgruppe (Carboplatin). Alkylierung von DNA, RNS und Proteinen.

unerwünschte Wirkungen

Kumulative Nephro-, Neuro- und Ototoxizität. Stark emetisch (v.a. Cisplatin), stark myelosuppressiv (v.a. Carboplatin); Alopezie, Sehstörungen, GI-Störungen, Herzrhythmusstörungen
Indikationen: Keimzelltumoren, NHL, Sarkome

15.2.3 Nitrosoharnstoffderivate

Carmustin

Lomustin

Nimustin

Besonderheiten

Gute ZNS-Gängigkeit

unerwünschte Wirkungen

Knochenmarkdepression

- Thiotepe: v.a. lokale Anwendung (Harnblasenpapillom/-karzinom, Pleurakarzinose, Peritonealkarzinose, Meningitis leucaemica)
- Busulfan: Cave: Busulfanlung (Pneumonitis, Fibrose)

15.3 Zytostatisch wirksame Antibiotika

15.3.1 Anthracycline

Daunorubicin

Doxorubicin

Epirubicin

Wirkmechanismus

Interkalation in DNA mit verminderter DNA-/RNA-Synthese, Hemmung der Topoisomerase II, DNA-Strangbrüche; Biotransformation zu freien Radikalen: Strangbruch; Bindung an Zellmembranen mit gestörter Membranfunktion

unerwünschte Wirkung

kardiotoxisch (dosisabhängig, oft irreversibel)

- Bleomycin: metallcheliegender Glykoproteinkomplex, Interkalation in DNA, Bildung freier Radikale; Unerwünschte Wirkungen: Lungenfibrose, mukokutane Veränderungen, relativ geringe Knochenmarkstoxizität

15.4 Mitosehemmstoffe

15.4.1 Vinca-Alkaloide

Vinblastin	v.a. myelotoxisch
Vincristin	v.a. neurotoxisch
Vindesin	geringere Toxizität
Colchizin	(Einsatz bei akutem Gichtanfall; Leukozytenmigration und -aktivierung ↓)

Wirkmechanismus

Hemmung der Zellteilung durch Hemmung der Polymerisation von Mikrotubuli

15.4.2 Taxane

Paclitaxel (=Taxol)	Docetaxel
---------------------	-----------

Wirkmechanismus

Hemmung der Mikrotubulus-Depolymerisation; Bindung an β -Tubulin Einsatz bei metastasierenden Ovarial- und Mammakarzinomen; Unerw. Wirkungen: Myelotoxizität, periphere Neuropathie, ZNS-Nebenwirkungen

15.5 Inhibitoren der Topoisomerase

Topotectan

Hemmt Topoisomerase I welche temporäre Einzelstrangbrüche in DNA erzeugt; wichtig für DNA- und RNA-Synthese.

Etoposid

Hemmung der Topoisomerase II, welche ATP-abhängig temporäre Doppelstrangbrüche in DNA erzeugt (→ negative "Supercoils" in DNA); Unterbindung des Zusammenfügens des gespaltenen DNA-Stranges Kurzinfusion bei Ovarial-, Dick-, und Enddarmkarzinom Andere Substanzen, die die Topoisomerase II hemmen:

- Anthrazykline (s.o.)
- Actinomycin D

Hemmung der Wiederverknüpfung getrennter DNA-Stränge bei verschiedenen Neoplasien

15.6 Hormontherapie

15.6.1 Hormon-sensitives Mammakarzinom

(wächst unter Östrogeneinfluß)

- Antiöstrogene (Tamoxifen)
- Aromatasehemmer (Aminoglutethimid, Formestan)
- Östrogenentzug (Ovarektomie)
- Gestagene (Medoxyprogesteronacetat)

15.6.2 Hormonsensitives Prostatakarzinom

(wächst unter Testosteroneinfluß)

- Antiandrogene (Cyproteronacetat, Flutamid)
- Androgenentzug (Orchiektomie)
- Gestagene (Medoxyprogesteronacetat, Megestrolacetat)

Über Feed-back-Mechanismen: hypophysäre LH-/FSH-Sekretionshemmung durch Ethinylestradiol (synthet. Östrogen), Down-Regulation des GnRH-Rezeptors durch GnRH-Agonisten (Buserelin, Goserelin)

15.7 Tyrosinkinase-Hemmer

Imatinib Hemmung der ausgehend vom Philadelphia-Chromosom bei der CML gebildeten Fusionsprotein-Tyrosinkinase bcr-abl; Resistenzentwicklung!

Gefitinib Hemmung der Rezeptortyrosinkinase ErbB1 (EGF-Rezeptor)

15.8 Protease-Inhibitor

Bortezomib Einsatz: Multiples Myelom

15.9 Antikörper

Transtuzumab gegen ErbB2(HER2); Einsatz bei metastas. Mammakarzinom mit ErbB2-Überexpression; met. Magen-CA; Kardiotoxizität

Bevacizumab gegen VEGF-A; Einsatz bei metastasiertes Kolon-, Rektum-bzw. Mamma-CA, met. oder rez. Kleinzelligen Bronchial-CA, Nierenzell-CA, Ovarial-, Eileiter und Peritoneal-CA

Rituximab gegen CD20 Antigen auf B-Zellen; Einsatz b. Non-Hodgkin-Lymphomen, CLL, schwere Formen der Rheumatoiden Arthritis

Cetuximab gegen ErbB1(EGF-Rezept.); Einsatz bei metastas. Kolorektalkarzinom, Plattenepithelkarzinome im Kopf- u Halsber

15.10 Resistenzentwicklungen

1. Überexpression des Multi-Drug-Resistance-Gens (MDR-1): Energie-abhängige Membranpumpe, beschleunigt Auswärtstransport verschiedener Substanzen
2. Verminderte zelluläre Aufnahme z.B. Methotrexat
3. Überexpression inaktivierender Enzyme Glutathion-S-Transferase, Glutathionperoxidase bei Platinverbindungen
4. Verminderte metabolische Aktivierung Phosphorylierung von Antimetaboliten
5. Erhöhte Expression und veränderte Aktivität des Zielproteins - Methotrexat, Topoisomeraseinhibitoren
6. Beschleunigte Reparatur von DNA-Schäden Alkylantien
7. Mutationen im p53 und Bcl-2 Gen

Kapitel 16

Toxikologie

16.1 Behandlungsprinzipien akuter Intoxikationen

Hemmung von Resorption

1. Giftzufuhr beenden
2. Erbrechen induzieren (Kontraindikationen: s. unten !) Ipecacuanha-Sirup: Reflex-Emetikum, wirkt durch Irritation der Magenschleimhaut. Wirkbeginn nach ca. 15 Minuten, Nebenwirkung: anhaltendes Erbrechen, Diarrhoe mechanische Reizung Rachenhinterwand Apomorphin oder Kochsalzlösung: sind obsolet
3. Magenspülung
4. Aktivkohle (während Magenspülung oder oral)

Induziertes Erbrechen nie bei

- Bewusstseinsstörung, Krampfanfall
- Vergiftung mit Säuren/Laugen, Schaumbildnern, organischen Lösungsmittel (Perforations-/Aspirationsgefahr !)

Beschleunigte Giftelimination

- renale Toxinausscheidung
 - Forcierte Diurese: Volumengabe, Schleifendiuretika, Osmodiuretika,
 - Minderung der tubulären Rückresorption durch Ansäuern oder Alkalisieren des Harnes
- Unterbrechung des enterohepatischen Kreislaufes: Aktivkohle oder Cholestyramin, z.B. bei Intoxikation mit Amitriptylin, Imipramin, Digitoxin
- Hämodialyse (Diffusion Blut gegen Dialyselösung), funktioniert umso besser,
 - je kleiner das Molekulargewicht des Toxins
 - je geringer an Plasmaproteine gebunden
 - je geringer das Verteilungsvolumen
- Hämo-perfusion (Diffusion Blut gegen Aktivkohle): effektivste Methode der extrakorporalen Entgiftung, da auch lipophile, nicht dialysierbare Substanzen adsorbiert werden können

Antidote

Zur Antidottherapie eignen sich Stoffe mit geringer Eigentoxizität und hoher spezifischer Aktivität. Man unterscheidet:

- funktionelle Antidote: verdrängen das Gift vom Wirkort
- Dekorporierungsantidote: Antidot reagiert direkt mit dem Gift und wandelt es in ein weniger toxisches, gut eliminierbares Produkt um.

16.2 Gase

Reizgase	Systemisch wirksame Gase
Vertreter: NO, NO ₂ , O ₃ , SO ₂ , COCl ₂ (Phosgen), HCHO (Formaldehyd)	Vertreter: H ₂ S, CO, HCN
Klinik: lokale Reizung bis Lungenödem (je nach Eindringtiefe)	Wirkung: Störung des O ₂ -Transportes (CO), periphere und zentrale Atemlähmung (H ₂ S, HCN)

16.2.1 Reizgase

H ₂ O-Löslichkeit	Angriffsort	Beispiele
hoch	Auge, Larynx, Trachea	NH ₃ , HCl, HCHO, F ₂
mittel	Bronchien, Bronchiolen	SO ₂ , Cl ₂ , Br ₂
gering	Bronchiolen, Alveolen, Kapillaren	O ₃ , NO ₂ , COCl ₂

Toxisches Lungenödem

initial Hustenreiz, Atemnot, Unruhe

Vollbild (evtl nach beschwerdefreiem Intervall!): Zyanose, bräunlicher Schaum aus Mund und Nase, Tachykardie. Tod durch Erstickung oder Herzversagen]

Therapie Glukokortikoide (inhalativ), Oberkörper hochlagern, O₂, Absaugen, Furosemid i.v., Sedierung

16.2.2 Systemisch wirkende Gase

Gas	Vorkommen	Warnung	Wirkmechanismus und Symptome	Therapie
H ₂ S	red. Eiweißzersetzung, (Tierhaltung, Abwasser), Erdgas	faule Eier (aber Desensibilisierung)	Hemmung von Enzymen, z.B. Atmungskette (CN-ähnlich), Atemwegsreizung, Lungenödem. Symptome: Bewußtlosigkeit, zentrale und periphere Atemlähmung, Koma	symptomatisch
CO	Unvollst. Verbrennung, Mikroorganismen	Farb-, geruchlos	Konkurriert mit O ₂ um Hb (Affinität 200-300 x), Schädigung durch O ₂ -Mangel, CO ₂ -Stau, Laktatazidose. Symptome: Bewußtlosigkeit, Koma	O ₂ - u. Bicarbonat
HCN	Metallhärtung, Bittermandeln, Tabakrauch, Nitroprussid-Natrium	Bittermandelgeruch	Reversible Bindung von CN ⁻ an Fe ³⁺ der Cytochromoxidase u. anderer Metalloenzyme → Hemmung der Atmungskette → innere Erstickung. Symptome: Hyperpnoe, rote Haut Unwohlsein, Erbrechen; zentrale und periphere Atemlähmung	4-DMAP: CN→MetHb oder: Thiosulfat: CN→SCN (Rhodanese)

16.2.3 Methämoglobinbildner

Mechanismus

Pharmaka (Sulfonamide, Primaquin) und Gifte (Nitrite, Nitrobenzol, Anilin u.a.) oxidieren Fe²⁺ in Hämoglobin zu Fe³⁺, dadurch Störung des O₂-Transports.

Klinik

wie CO-Intoxikation.

Therapie

Redoxfarbstoffe (Toluidinblau, Methylenblau)

16.2.4 Metalle

Metall	Vorkommen	Wirkweise	Symptome	Therapie
Arsenik As_2O_3	Glasindustrie, Holzschutzmittel, Rattengift, Halbleiterherstellung	Reaktivität an SH-Gruppen in Proteinen	akut: Kapillarwirkung (Diarrhoe, Ödem) → Hypovolämie, Schock, Nierenfunktion ↓, Tod chronisch: „Arsenschnupfen“, Melanose, Hyperkeratose, Hauttumoren, Polyneuritis	DMSA, DMPS
Blei	Batterien, Farben, Antiklopfmittel (Tetraethylblei)	Bindet an Hb, stört Enzymfunktionen; Speicherung in Zähnen und Knochen	Erythrozyten: Hb-synthese ↓, δ -ALA ↑ hypochr. Anämie, basophile Tüpfelung Glattmuskelspasmen: Bleiblässe, Bleikolik Nervensystem: Bleilähmung (N.radialis)	Na_2 -Ca-EDTA, DMSA
Thallium	Rattengift, Elektroindustrie	Epithel- und Nervengift (Mech. unklar)	zunächst symptomfrei, dann schwere Gastroenteritis, später Polyneuropathie, psych. Veränderungen, typ. Haarausfall nach 2 Wochen	Fe-III-Hexacyanoferrat (Berliner Blau)
Quecksilber	Metallisch: Amalgam, Thermometer (Metалldampf), Anorgan.: z.B. Elektrotechnik, organisch : z.B. Fungizide	Reaktivität an SH-Gruppen in Proteinen	akut: erst lokale Symptome (pulmonal: Entzündung; oral: Verätzung), Gastro-enteritis, Anurie/Urämie; nach einigen Tagen Colitis mucomembranacea, Stomatitis mit Metallgeschmack chron.: ZNS-Störungen, bei Fungiziden: Schwere ZNS-Störungen (gut lipidlöslich)	DMPS Dimercaprol

andere: Eisen (Desferoxamin parenteral), Kupfer (z.B. bei M. Wilson; D-Penicillamin); Cadmium (Na_2 -Ca-EDTA), Mangan, Nickel, Chrom, Cobalt (alle DMPS)

16.2.5 Säuren, Laugen, Tenside, Lösungsmittel

Substanz	Beispiele	Symptome orale Intoxikation	Therapie
Säuren	Salzsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure	lokale Verätzung mit Ätzschorf (Koagulationsnekrose) Schluckbeschwerden, Bluterbrechen	viel Wasser trinken (evtl Milch, Antazida); Schock- und Schmerzbehandlung
Laugen	Natronlauge, Kalilauge	Schleimhaut glasig gequollen (Kolliquationsnekrose !); Schmerz, Erbrechen, Perforationsgefahr (keine Magenspülung !)	viel Wasser trinken (evtl Milch); Schock- und Schmerztherapie
Tenside	Waschmittel, Desinfektionsmittel	Gastroenteritis, Diarrhoe; bei Erbrechen Aspirationsgefahr	viel Wasser oder Milch trinken, Entschäumer
Lösungsmittel	Benzol, Benzine, Chloroform	Erbrechen, Aspiration, Krämpfe, Narkose/Koma, Atemlähmung (Inhalation besonders relevant !*)	symptomatisch

andere wichtige Applikationswege: transdermal, inhalativ, Auge

16.2.6 Halogenierte aromatische Kohlenwasserstoffe: Polychlorierte Dibenzodioxine und -furane

Gruppe von Verbindungen mit ≈ 200 Isomeren; toxikologisch relevant ist z.B. 2,3,7,8 Tetrachlordibenzo-p-dioxin („Seveso-Dioxin“)

Entstehung

bei Verbrennungen (Hausbrand, Motoren) und metallurgischen Verfahren

Kinetik

Akkumulation, insbes. Leber u. Fettgewebe, Kaum Metabolismus und Elimination ! (HWZ: 5-10 Jahre)

Wirkung

Bindung an „Ah (Arylhydrocarbon)-Rezeptor“, Enzyminduktion (z.B. CYP1A1 / CYP1A2) und Störung des Zellstoffwechsels

Toxische Wirkung

Akut: Übelkeit und Erbrechen, Bronchialreizung

Verzögert: Auszehrungssyndrom, Magen-Darm Blutungen, Chlorakne, Leberschäden, Kanzerogenität

$$EtOH \text{ im Blut } [g/l] = \frac{EtOH \text{ aufgenommen } [g]}{KG[kg] * VD[l/kg]} \quad (16.1)$$

Abbildung 16.1: Blutethanol Berechnung $VD_{Männer} = 0,7$ $VD_{Frauen} = 0,6$

16.2.7 Bakterielle Toxine

Toxin	Spezies	Mechanismus	Klinik	Therapie
Cholera	V. cholerae	Konstitutive Aktivierung cAMP-Bildung Transport von Ionen und Wasser vom Blut ins Darmlumen	G_s - = → 10 l/d Gastroenteritiden, Wasserverluste bis zu 10 l/d	Wasser- u. Elektrolytersatz, Tetracyclin
Pertussis	B. pertussis	ADP-Ribosylierung → Adenylatcyclase↑, Blockade Kationenkanäle	ADP-Ribosylierung Gi → Adenylatcyclase↑, Blockade von Kationenkanälen	Tetracyclin
Tetanus	Cl. tetani	Aufnahme über Haut-verletzungen, retrograder axonaler Transport ins Rückenmark, Glycin und GABA-Freisetzung aus Interneuronen gehemmt (proteolytische Spaltung von SNARE-Molekülen) Tonische Kontraktionen der willkürlichen Muskulatur → Dauerkrämpfe → Tod durch Ersticke	Immunserum; Penicillin G, symptomatisch. Präventiv aktive Immunisierung	
Botulinus A-G, C ₁	Cl. botulinum	v.a. Lebensmittelkonserven: Hemmung der ACh-Freisetzung an der neuromuskulären Synapse (proteolytische Spaltung von SNARE-Molekülen)	Lähmung	symptomatisch u. Antitoxin

16.2.8 Alkohole (Methanol, Ethanol)

Pharmakokinetik

- Kinetik 0. Ordnung (Abnahme ♂ 0.1g/kg/h; ♀ 0.085g/kg/h = 0.15‰/h)
- vollständige Resorption durch Diffusion nach oraler Gabe
- 1-2h nach Alkoholaufnahme ist das Maximum der Blutkonzentration erreicht
- Metabolisierung durch Alkoholdehydrogenase bzw. Aldehyddehydrogenase:
 - Methanol: via Formaldehyd zu Ameisensäure
 - Ethanol: via Acetaldehyd zu Essigsäure

akute Effekte Ethanol

0.3-1.0‰ euphorische Phase: Enthemmung, beginnende Gangstörung, verzögerte Reaktionen, u.U. bereits beginnende Dämpfung

- 1.0-2.0‰ Exzitationsstadium: Erregung, Aggressivität, Enthemmung
- 2.0-2.5‰ Rauschstadium: Bewusstseinsstörung, Amnesie, Schmerzwahrnehmung↓, rosige Haut, Hypothermie, Hypertonie, Diurese, Hypoglykämie.
- 2.5-4.0‰ Narkosestadium: Bewusstlosigkeit, beginnender Schock
- >4.0‰ Asphyxiestadium: tiefes Koma

chronische Effekte Ethanol

- Toleranz, psychische Abhängigkeit, physische Abhängigkeit
- neurologisch: chronischer Tremor, Korsakow-Psychose, Wernicke-Enzephalopathie, Polyneuropathie, alkoholtoxische Hirn-/Kleinhirnatrophie
- internistisch: Zungen- und Ösophaguskarzinom, Gastritis, Ulkus, Resorptionsstörungen, Anämie, Hypertonie (chronisch), Kardiomyopathie, Leberzirrhose, Pankreatitis, Hyperlipidämie

akute Effekte Methanol

Rausch gering ausgeprägt; ab 2.-3. Tag reversible Störung des Visus und schwere metabolische Azidose; ab 4.-5. Tag irreversible Sehstörungen

16.2.9 Tabakrauch

Tabakrauch

Hauptstromrauch + Nebenstromrauch

Gemisch aus Gasen und Aerosolen (ca. 1000 identifiziert):

- Reizende Substanzen: NO, NO₂, NH₃
- Bluttoxische Substanzen: CO
- Narcotoxische Substanzen: Nicotin
- Kanzerogene Substanzen: Benz(a)pyren und andere PAK, Nitrosamine, aromatische Amine, Schwermetalle wie Cr, As, Cd, V.

akute Wirkung v.a. Nikotin

- Stimulation von nAChR an autonomen Ganglien (Parasympathikus: Magensaftsekretion ↑, Darmmotilität↑; Sympathikus: Hypertonie, Tachykardie, Tachypnoe)
- zentrale Effekte
- Vasopressinausschüttung (Antidiurese)
- Abhängigkeit erzeugend

chronische Wirkung

- Tabakkrebs (Ursache in Partikelphase, „Teer“) (s. krebserzeugende Stoffe)
- Kardiovaskuläres Risiko (z.B. pAVK)

16.3 Krebserzeugende Stoffe

Polycyclische aromatische Kohlenwasserstoffe: Benzo(a)pyren, Benzo(a)anthracen

Entstehung

durch unvollständige Verbrennung organischen Materials, z.B. Tabakrauch, Verbrennungsmotoren

Pharmakokinetik

Starke Induktion verschiedener hepatischer Enzyme (CYP1A1/CYP1A2) über nukleären Ah-Rezeptor (ähnlich Dioxin)

Chronische Toxizität

Kanzerogenität durch Bildung von DNA-Addukten, v.a. Haut- und Lungentumoren

16.3.1 Nitrosamine / Nitrosamide

Exogene Entstehung

Tabakrauch (Lungen-CA!), Lebensmittel (Pökelfleisch, alkoholische Getränke), verschiedene Industriezweige

Endogene Entstehung

Bildung aus Aminen der Nahrung in Anwesenheit nitrosierender Agentien [Stickoxid, Nitrit (NO_2)] v.a. im Magen

Wirkung

Giftung durch Cytochrom P450-vermittelte oxidative Denitrosierung zu alkylierenden Verbindungen, Teilweise spontaner Zerfall unter Alkylantien-Bildung

Toxizität

Akut: zytotoxisch (hohe Dosen erforderlich)

Chronisch: kanzerogen (Magen, Speiseröhre, Leber, Niere, Harnwege)

Andere krebserzeugende Substanzen

Aromatische Amine (gegrilltes Fleisch, Tabakrauch), Aflatoxine, Metalle (Ni, Cr, As)

16.4 Pilzgifte

Niedere Pilze (Ascomyceten)

Aspergillusarten: Befall v. Lebensmitteln wie Erdnüsse, Weizen, Reis, Mais, Sojabohnen u.a.; Aflatoxine: nach enteraler Aufnahme Umwandl. in der Leber in reaktionsfäh. Epoxide → kovalente Bindung an Makromoleküle der Zelle; akute Einnahme großer Mengen → Leberzellnekrosen, Leberversagen; chron. Aufnahme geringer Dosen → Leberzirrhose, Lebertumoren

Höhere Pilze (Basidiomyceten)

Knollenblätterpilze: Grüner / weißer / gelber Knollenblätterp. (*Amanita phalloides* / *virosa* / *citrina*); Frühlingsknollenblätterpilz (*Amanita verna*); 80-90% der tödl. Verlauf. Pilzvergiftung. (50-60 Fälle/Jahr in Dtl.) d. grünen Knollenblätterpilz; Amatoxine / Phallotoxine: Thermostabile zyklische Peptide; nach enteral. Aufnahme Wirkung v.a. auf Leberzellen (first-pass-Effekt, enterohepat. Kreislauf), Schädigung d. GI-Traktes und der Nieren; Wirkmechanismus: α - und β - Amanitin gelangen in den Kern und hemmen die RNA-Polymerase II → Abnahme der mRNA-Konzentr. → Verarmung der Zellen an Protein → Zelltod; Phallotoxine binden an Aktin → Hemmung d. Depolymerisation; Symptomatik der Vergiftung: v.a. durch Amatoxine bedingt: nach Latenz von 8-24 h: Erbrechen / Durchfall; nach weiteren 3-10 d: Leber- und Nierenversagen; Toxizität: tödliche Dosis: 0,1mg Amatoxin; 5-10 mg Phallotoxin; 100 g Frischpilz enthält 17 mg Amatoxine → 1 ausgewachsener Pilz ist bereits letal; Therapie erschwert wegen Latenz der Symptomentw.: Erbrechen auslösen, Magenspülung; Aktivkohle; Dialyse, Schockbekämpfung, Ausgleich v. Elektrolyt- und Wasserverlust; Hemmung der Aufnahme von Amatoxinen durch Penicillin, Silibinin; Lebertransplantation

Fliegenpilz (*Amanita muscaria*); Pantherpilz (*Amanita pantherina*)

Muscimol → Ibotensäure; Auslösung einer toxischen Psychose (Pantherpilz > Fliegenpilz); Erregungszustände, Verwirrtheit, Halluzinationen, Koma Therapie: Emetika, Magenspülung, Aktivkohle, Sedativa, Tranquillantien

Risspilze (*Inocybe* – Arten)

enthalten große Mengen Muscarin parasymphomimetische Wirkungen bis zu Atemnot, Schock; Therapie: Atropin

16.5 Chemische Kampfstoffe

16.5.1 Organophosphate

Tabun, Sarin, Soman u.a.; s. cholinerges System

16.5.2 Alkylatien

Substanzen, die Alkylreste auf andere Verbindungen (insb. Nukleins.) übertragen können. Anwend. auch als Zytostatika. Anwendung erstmals im I. WK, eingeführt d. Lommel und Steinkopf (Lost); lipophile, hochreaktive Verbindungen, die auf allen Wegen rasch in den Organismus gelangen. Rasche Reaktion und Elimination → Detoxifikationsmaßnahmen meist zu spät;

Symptomatik

Exposition wird nicht wahrgenommen, gelegentlich nur als Geruch (Fisch, Knoblauch, Senf), durch Verunreinigungen; nach Exposition symptomfreies Intervall von meist mehreren Stunden (je nach Dosis); langsames Einsetzen der Symptome (max. nach 2-3 Tagen); → Jucken, Erythem/Blasenbildung, Übelkeit/Erbrechen/Durchfall, Husten/Bronchitis/Pneumonie; Konjunktivitis/Korneaerosion;

Therapie

symptomatisch

16.6 Wichtige Intoxikationen

Intoxikation mit...	Mechanismus	Klinik	spezifische pie/Antidot	Thera-
Antidepressiva (v.a. tri- zyklische) Atropin (+ andere Alkaloide von Nacht- schattengewächsen) Benzodiazepine	anticholinerge Wirkung, direkte Kardiotoxizität Antagonismus an musk. ACh-Rezeptoren	Arrhythmie, Exzitation anticholinerges Syndr. Anticholinerges Syndrom	Physostigmin rhythmika Physostigmin	Antiar-
Blausäure / HCN	Vermehrte Wirkung von GABA am GABAA-Rez.	Bewusstseinsverlust, Atemdepression (in Komb. mit Ethanol)	Flumazenil (bei schwerer Misch-intoxikation)	
Cumarine	CN- blockiert Cytochrom-oxidase in Atmungskette	Bewusstseinsstörung bis Koma, Hyperpnoe, rote Haut	Na-Thiosulfat, Met-Hb- Bildner	
Heparine	Hemmung der Synthese von Faktor II, VII, IX, X Faktor X und II- Hemmung	Blutung	Vitamin K	
Herzglykosid	Hemmung Na/K- ATPase: Elektrolyt- verschiebung, veränderte Erregbarkeit	Herzrhythmusstörung, ZNS-Störung, GI- Störung	K ⁺ , F(ab)-Frag-ment, Cholestyramin	
Kohlenmonoxid	Verdrängung von O ₂ aus Hb-Fe ²⁺ -Bindung	Konz-abhängig leichte Dyspnoe bis Koma	O ₂	
Met-Hb-Bildner	Fe ²⁺ in Hämoglobin wird zu Fe ³⁺ (=Met-Hb) oxidiert O ₂ -Transport unmöglich	Bewusstseinsstörung bis Koma, blasse Haut	Methylenblau, O ₂	
Opioid	Agonismus an δ , κ , μ - Opioidrezeptoren	Miosis, Bewusstlosigkeit, Atemdepression	Naloxon	
Organophosphate	Irreversible Hemmung der Cholinesterase	Cholinerges Syndrom	Atropin, Obidoxim	
Paracetamol	Toxischer Metabolit Ben- zochinonimin	Leberversagen	N-Acetylcystein	
Schwermetalle	oft Enzymhemmung	variabel	Chelatbildner	

16.6.1 Typische Vergiftungssyndrome

- Narkotisches Syndrom: Koma, Hypoventilation, Hypotonie etc (typisch bei: Narkotika, Opioiden, Ethanol+Sedativa)
- Cholinerges Syndrom: Miosis, Bradykardie, Erbrechen, Urinabgang, Defäkation, Tränenfluß; bei schwerer Intox: Tachykardie, Hypertonie, Muskelfaszikulation, Lähmung, Atemlähmung (bei: Organophosphaten)
- Anticholinerges Syndrom: trockene, gerötete Haut; Schluckstörung, Fieber, Exsikkose, Mydriasis, Tachykardie, Delir, Krämpfe (bei: trizykl. Antidepressiva, Fliegenpilz, Tollkirsche)
- Sympathomimetisches Syndrom: Hypertonie, Tachykardie, Fieber, psych. Erregung, Krämpfe (bei: Cocain, Amphetamin, Theophyllin, Coffein)

Kapitel 17

Antiinfektiva

17.1 Antibakterielle Wirkstoffe

17.1.1 Definitionen

Chemotherapeutika Chemisch-synthetisch (z.B. Sulfonamide, Chinolone)

Antibiotika Stoffwechselprodukte von Mikroorganismen, biosynthetisch (z.B. Penicilline, Cephalosporine, Makrolide), oft synthetisch modifiziert

Bakteriostase Hemmung der Proliferation (z.B. Tetracycline, Makrolide, Sulfonamide)

Bakterizidie Abtötung der Keime (z.B. Penicilline, Gyrasehemmer, Aminoglykoside)

MHK (MIC) - minimale Hemmkonzentration Minimale Konzentration zur bakteriostatischen Hemmung

MBK (MBC) - minimale bakterizide Konzentration Minimale Konzentration zur Abtötung von 99.9% der Bakterien (Wirkstoffkonzentration in vivo oft niedriger als in vitro)

PAE - Postantibiotischer Effekt Reduzierte Bakterienproliferation auch nach Absetzen des Antibiotikums (z.B. Aminoglykoside, Chinolone, Carbapeneme) - ermöglicht Pulsdosierung

17.1.2 Hemmstoffe der Tetrahydrofolsäure-Synthese

Sulfonamide (Sulfamethoxazol)

Wirkmechanismus Konkurrenz mit p-Aminobenzoessäure bei der DHF-Synthese (Dihydropteroat-Synthetase), Bakteriostatisch.

Nebenwirkungen Allergie, Exanthem, GI-Störung, Interferenzen durch Verdrängung aus Albuminbindung, Kristallbildung in Nierentubuli.

Diaminopyridine Trimethoprim

Wirkmechanismus Inhibition der DHF-Reduktase, bakteriostatisch

Nebenwirkungen GI-Störungen, Allergie, nephrotoxisch, Anwendung beider Substanzgruppen überwiegend in Kombination: erweitertes Wirkspektrum, weniger Resistenzen, teilw. Bakterizidie; z. B. Sulfamethoxazol + Trimethoprim = Cotrimoxazol

Indikationen Harnwegsinfektionen, Pneumocystis carinii Pneumonie, Bronchitis; zunehmend Resistenzen

17.1.3 Hemmstoffe der bakteriellen Zellwandsynthese

Alle Substanzen, die mit der Zellwandsynthese interferieren, wirken bakterizid auf proliferierende Keime

β -Lactame: Penicilline, Cephalosporine, atypische Laktame

Wirkmechanismus Inhibition d. D-Alanintranspeptidase (=PBP) Durch Strukturverwandtschaft mit d.

Substrat Gruppe	Substanz	Säure-stabil?	P.-ase stabil?	Wirkung Gram(+)	Wirkung Gram(-)	Wirkung P.aerug.
Benzyl-Penicillin	Penicillin G Depot-Pen.	-	-	Kokken, Stäbchen, Spirochaeten	Kokken	-
Phenoxy-penicilline (Oral-P.)	Penicillin V Propicillin	+	-	Kokken, Stäbchen, Spirochaeten	Kokken	-
Isoxazolyl-Penicillin	Oxacillin, Dicloxacillin, Flucloxacillin	+	+	Penicillinase-bildende Staphylokokken	-	-
Aminopenicillin	Ampicillin, Amoxycillin	+	-	Wie Pen G (schwächer) Stäbchen (E. coli, H. infl. Prot. mirabilis)	-	-
Acylamino-penicillin	Mezlocillin, Piperacillin	-	-	Wie Pen G (schwächer) erweitert	v.a. Piperacillin	-

Benzylpenicilline

Benzylpenicillin (Penicillin G); 1 Mio. I.E. (1 Mega I.E.) = 0,6 g (1944)

Depotpräparate	Procain-Benzylpenicillin, Wirkdauer 24 h; Clemizol-Benzylpenicillin, Wirkdauer 48–72 h; Benzathin-Benzylpenicillin, Wirkdauer 21–28 d
Pharmakokinetik	Elimination renal: 85–95% unverändert, 10% glomerulär filtriert, 90% tub. sezerniert (Hemmung durch Probenecid); HWZ: 40 min, bei Anurie 10 h (über Galle); Depotpräp.: schwerlösliche org. Salze, z.B. Procain; Verteilung \uparrow : Niere, Lunge, Leber, Haut/Schleimhaut; \downarrow : Muskel, Knochen, Gehirn, Auge; Li-quorgängigkeit gering, bei Meningitis \uparrow ; keine: intrazellulär
Nebenwirkungen	Allergische Reaktionen (0,5–2%; Anaphylakt. Schock: 0,01–0,04%, Kreuzallergie aller Penicilline!); Diarrhoe; Herxheimer-Jarisch-Reaktion; Procain-haltige Penicilline: Hoigné-Syndrom. Potentiell neurotoxisch (bei sehr hohen Dosen oder intrathekalen Gabe)
Resistenz	β -Lactamasen (Staphylok., Gonok., Enterobakterien); PBPs (Staphylok., Pneumok.); Permeabilität \downarrow (bei gramnegativen Bakt.)

Oral-Penicilline

Phenoxymethylpenicillin

Penicillin V

Vorteile Säurestabil, zuverlässige Resorption, einfache Applikationsart, keine Spritzenabszesse, geringere Allergierate; **Nachteile**: Geringere Serumspiegel, deshalb nicht bei schweren Infektionen anwenden, z.B. Meningitis, Endokarditis; **Spektrum**: wie Benzylpenicillin (nicht Penicillinase-stabil); **Indikationen**: leichte, ambulant erworbene Infektionen durch sensible Erreger (Tonsillitis, Erysipel, Otitis, Bronchitis)

Isoxazolyl-Penicilline

Substanz	Resorption	HWZ	Besonderes
Oxacillin	40%	25 min	Transaminasenanstieg
Dicloxacillin	70%	45 min	Lokale Irritation nach i.m. und i.v. Gabe
Flucloxacillin	50%	60 min	Mittel der Wahl oral und i.v.

Wirkspektrum Penicillinase-bildende Staphylokokken; Sonst schwächer wirksam als Benzylpenicillin (1/10); Häufig resistente Stämme (bis zu 50%)

Anwendung Infektionen mit Penicillin G-resistenten Staphylokokken, z.B. Furunkulose, Osteomyelitis → „Staphylokokken-Penicilline“; zunehmend Methicillin-resistente Staphylokokken (MRSA) mit hohem Mortalitätsrisiko bei Intensivpatienten (29% vs. 7%)

Amiopenicilline

Ampicillin (30-40% Resorptionsquote)

Amoxycillin (80-90% Resorption)

Wirksamkeit Verstärkt wirksam gegen gramneg. Bakterien: E. coli, Proteus mirabilis, H. influenzae (70%), Salmonellen, Shigellen; nicht β -Lactamase-stabil

Nebenwirkungen Wie Penicillin, häufig makulöses Exanthem

Indikationen Unkomplizierte Harnwegsinfektionen; Gallenwegsentzündungen, Haemophilus-Meningitis, Enterokokken-Endokarditis, Listeriose.

Kontraindikation Penicillinallergie; infektiöse Mononukleose (M. Pfeiffer), chronische lymphatische Leukämie wegen häufiger Exantheme (50-80%)

Penicilline mit erweitertem Spektrum (Gram -)

Acylaminopenicilline Mezlocillin

Azlocillin

Piperacillin

Ähnliches Spektrum wie Aminopenicilline und zusätzliche Aktivität gegen gramnegative Bakterien, wie Serratia und Klebsiella, teilweise auch Pseudomonas aeruginosa (Piperacillin); In Kombination mit β -Lactamaseinhibitoren.

β -Lactamasehemmer Clavulansäure

Sulbactam

Tazobactam

Spaltung durch β -Laktamasen, Spaltprodukte hemmen β -Laktamasen (keine eigene antibiotische Wirkung); Kombinationen z.B.: Amoxicillin + Clavulansäure; Ampicillin + Sulbactam; Piperacillin + Tazobactam; Breiteres Wirkungsspektrum von Penicillinen, Aufhebung β -Lactamase-bedingter Resistenz

Cephalosporine

Bakterizid, Hemmung der Zellwandsynthese; breiteres Spektrum als Penicilline, penicillinastabil (aber z.T. empfindlich gegenüber Cephalosporinasen gram-negativer Erreger); weitgehend untoxisch.

Applikation	Gruppe	Beispiel	Gram +	Gram -	Indikation
parenteral	1	Cefazolin	++++	+	Leichte, ambulant erworbene Infektionen
	2	Cefuroxim	+++	++	Mittelschwere Pneumonien, Harnwegs-Infekte
	3a	Cefotaxim	++	+++	schwerste Infektionen (Sepsis, Pneumonie)
	3b	Ceftazidim	+	++++	schwerste Infektionen (Sepsis, Pneumonie), wirkt auch gegen Pseudomonas, Enterobakter
oral	1	Cefalexin Cefaclor	+++	+	Leichte Harnwegs-, Atemwegs- und Weichteilinfektionen
	2	Cefuroxim-Axetil	++	++	Leichte bis mittelschwere Harnwegs-, Atemwegs- und Weichteilinfektionen
	3	Cefexim	+	+++	”

17.1.4 Hemmstoffe der bakteriellen Proteinsynthese

Aminoglykoside

systemisch

Gentamicin

Tobramycin

Netilmicin

Amikacin

lokal

Neomycin

Paromomycin

Wirkung Binden an 30s-Untereinheit, induzieren mRNA-Ablesefehler; in höheren Konz. bakterizid, breites Spektrum, rascher Wirkungseintritt u. PAE; Permeation durch äußere Membran: durch Poren oder direkt; Permeation durch innere Membranen entlang Potentialgefälle; Im anaeroben Milieu schlechte Penetration

Kinetik Schlechte Resorption, kaum metabolisiert; Applikation i.v., „Einmal-tägliche-Dosierung“; Oft mit β -Lactamen kombiniert; HWZ: 2h

Besonderheiten Postantibiotischer Effekt; Transitorische Resistenz bei Erregern, die die erste Gabe des Aminoglykosids überlebt haben (daher Gabe 1x/d); Resistenzen durch modifizierende Enzyme und verminderte Aufnahme

Indikationen Problemkeime, Sepsis, Peritonitis, Endokarditis, Pneumonie, Meningitis, Verbrennungen, TBC

Minocyclin

Wirkung Bindung an Interphase der ribosomalen Untereinheiten u. Hemmung der Aminoacyl-tRNA-Anlagerung: Bakteriostatisch; relativ breites Spektrum aber viele Resistenzen! (z.B. modifizierter Transportmechanismus); gute Resorption; Elimination: Doxycyclin wird zu 30-50% metabolis. und v.a. über den Darm ausgesch.

unerw. Wirkung GI-Störungen, Photosensibilisierung, Ablagerung in Knochen und Zähnen (daher kontraindiziert bei Schwangeren, Stillenden u. Kindern <8 Jahre)

Wechselwirkung Resorption↓ d. Antazida, Eisen- und Kalziumpräparate (auch Milch- und Milchprodukte)

Indikationen Intrazelluläre Erreger (Mycoplasmen, Chlamydien), bakterielle Atem- u. Harnwegsinfekte durch sensible Erreger, Akne vulgaris

Tigecyclin

Ähnliches Wirkprinzip wie Tetracycline; Einsatz: gegen komplizierte intraabdominelle Infektionen (*C. difficile*); wirksam gegen grampositive, gramnegative u. MRSA.

	Resorptionsquote	Plasma-HWZ
Erythromycin	<50%	2 h
Clarithromycin	65%	2,5 h
Roxithromycin	75%	10 h
Azithromycin	40%	>40 h !

Mechanismus Binden an ribosomale 50S Untereinheit u. verhindern Weiterrücken des Ribosoms an der mRNA (bakteriostatisch)

unerw. Wirkung milde GI-Störungen; Arzneimittelinterakt. (CYP3A4-Inhibition; Exantheme

Indikationen alternative zu Penicillinen, bakt. Atemwegsinfekt. u. Infekt. mit intrazellulären Erregern; *Helicobacter pylori* Eradikation

Gruppe I	Substanz Norfloxacin	Spektrum (Sp) und Indikation (Ind) Sp: gram(-) Stäbchen, Pseudomonas; Ind: Harnwegsinfekte
II	Ciprofloxacin Ofloxacin Fleroxacin Enoxacin	Sp: gut: Enterobakterien, H. influenzae; schwächer: gram+Keime, atypische Erreger (Mykopl., Chlamyd., Legionellen), teilweise auch Pseudomonas-Aktivität. Ind: Atemwegs-, Harnwegs-, Knochen-, Gelenkinfektionen
III	Levofloxacin	Sp: gegenüber II höhere Aktivität gegen gram+ und atyp. Erreger Ind: Atemwegs-, Harnwegs-, Knochen-, Gelenkinfektionen
IV	Moxifloxacin Gatifloxacin	Sp: gegenüber III noch höhere Aktivität gegen gram+ und atyp. Erreger, zusätzlich Anaerobier Ind: v.a. Atemwegsinfektionen, Harnwegsinfektionen (nicht Moxifl.)

Mechanismus	Hemmung der bakteriellen Topoisomerase II (Gyrase) und IV → Hemmung der Transkription und Replikation; bakterizid
-------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Pharmakokinetik gute enterale Resorption (70-95%); Ausnahme: Norfloxacin (30-40%); Plasma-HWZ: 6-12 h, Ciprofloxacin: 3-4 h, Sparfloxacin: 15-16 h; II-IV: gute Gewebegängigkeit (Lunge, Knorpel, Knochen, Liquor); unveränderte Ausscheidung im Urin (Ausnahme: Moxifloxacin); Gut wirksam bei Harnwegsinfekt.

unerw. Wirkungen	ZNS- Störungen (Kopfschmerzen, Schwindel, Unruhe, Verwirrtheit, Halluzinationen, Krämpfe; Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe; allerg. Reaktionen; selten Effekte auf Hamatopoese.
Wechselwirkung	Resorption ↓ durch Magnesium/Aluminiumhaltige Antazida (Chelatkomplexbildung); Theophyllinclearance ↓
Resistenzm.	Veränderungen der Zielstruktur durch Mutationen im Topoisomerase-Gen; Verringerte Penetration zum Zielort durch Porinbildung ↓ [gram(-)]; Ausschleusung ↑ [gram(+ und -)]

17.1.5 Resistenzmechanismen

Mechanismus	Beispiele
Entfernung aus der Zielzelle mittels Efflux-Pumpen	Tetracycline, Makrolide, Chinolone
Zerstörung durch ein bakterielles Enzym	β -Laktame
Inaktivierende Modifikation durch bakterielles Enzym	Aminoglykoside
Mutation der Zielstruktur, zB der bakt. Topoisomerase	Chinolone
Verminderte Aufnahme / Penetration zum Zielort	Aminoglykoside, Chinolone, β -Laktame

17.1.6 Reserve-Antibiotika

Mit sehr breitem Spektrum

Gruppe	Hemmung der ...	Spektrum	Unerwünschte Arzneiwirkungen (UAW), Indikation (Ind), Besonderheiten (Bes)
Carbapeneme: Imipenem, Meropenem	Zellwand-synthese- (bakterizid)	Gram+ Gram-(breit)	UAW: Neuro-/nephrotoxisch Ind: nur bei schwersten (Misch-)infektionen (v.a. bei Sepsis, Immunsuppression) Bes.: rascher Abbau von Imipenem durch Dehydropeptidase I kann durch Cilastatin gehemmt werden = fixe Arzneimittelskomb.
Chloramphenicol	50S-Ribosomen-UE (b-statisch)	Gram+ Gram- (breit)	UAW (schwer): tox. Knochenmarksschädigung mit u.U. letaler aplastischer Anämie, GI-Störungen, Neuritis, Exanthem, Gray-Syndrom Ind: schwere Salmonellen, Meningitiden
Fosfomycin	Zellwandsynthese- (bakterizid)	Gram+ Gram-	Ind: schwere Infektionen; Sepsis, Meningitiden

Mit sehr selektivem Spektrum

Monobactame: Aztreonam	Zellwand-synthese- (bakterizid)	Nur Gram-	Ind: Infektionen mit gram-negativen Erregern UAW: oto- und nephrotoxisch, Ind: schwere Staphylokokkeninfektion (MRSA); Antibiotika-assoziierte Enterokolitis (oral) UAW: häufig GI-Beschwerden, Ind: therapieresistente Staph-Infektionen (MRSA); Anaerobierinfektionen Ind: schwere Staph-Infektionen (MRSA) UAW: GI-Störungen; Alkoholintoleranz, Ind: Anaerobier- und Protozoeninfektionen UAW: starke Venenreizung > Gabe über ZVK, Ind: Infektion mit MRSA oder Vancomycin-resistentem E. faecium Ind: Infektion mit MRSA, Bes.: stärkstes Bakterizid; Wirkung ohne Zelllyse
Glykopeptide: Vancomycin, Teicoplanin	Zellwand-synthese- (bakterizid)	Nur Gram+	
Lincosamine: Clindamycin, Lincomycin	50S-Ribosomen-UE (b-statisch)	Gram+ Anaerobier	
Fusidinsäure	50S-Ribosomen-UE (b-statisch)	v.a. Gram+	
Nitromidazole: Metronidazol	Nukleinsäu-resynthese (bakterizid)	Anaerobier, Protozoen	
Streptogramine: Quinupristin + Dalfopristin	50S-Ribosomen-UE (b-statisch/ bakterizid)	v.a. Gram+	
Zyklische Lipopeptide: Daptomycin	Ausb. von Membranporen	Gram+	

17.2 Tuberkulosemittel

Isoniazid	Interferenz mit Nikotinsäure, bakterizid, UAW: ZNS-/Hepatotoxizität
Rifampicin	hemmt bakt. RNA-Polymerase, bakterizid, UAW: Hepatotoxizität
Pyrazinamid	Wirk. ähnl. INH, bakterizid, UAW: Hepatotoxizität, Hyperurikämie
Ethambutol	hemmt Zellwandsynthese, bakteriostatisch, UAW: Neuritis n. optici
Streptomycin	

17.2.1 Kurzzeittherapie

2-3 Monate	Isoniazid + Rifampicin + Pyrazinamid + Etambutol oder Streptomycin
4 Monate	Isoniazid + Rifampicin

17.2.2 Langzeittherapie

2-3 Monate	Isoniazid + Rifampicin + Etambutol oder Streptomycin
7-10 Monate	Isoniazid + Rifampicin

17.3 Antimykotika

17.3.1 Allylamine (Squalenepoxidase-Hemmer)

Naftifin (lokale Therapie)	Terbinafin (lokale/orale Therapie)
----------------------------	------------------------------------

Pharmakokinetik Terbinafin: Gute Resorption; Anreicherung in Haut, Hautanhangsgeb.; Plasma-HWZ: Tage

Einsatz Therapie v. Dermato-/Onycho-Mykosen

17.3.2 Azol-Antimykotika (Lanosterin-Demethylase-Hemmer)

lokale Therapie	Clotrimazol	Econazol	Bifonazol
orale Therapie	Ketoconazol	Itraconazol	
orale/i.v. Therapie	Fluconazol		

unerw. Wirkung Leberschäden (v.a. Ketoconazol); gastrointestinal

Interaktionen CYP3A4-Hemmung (v.a. Ketoconazol)

Kontraindikation Schwangerschaft, Stillzeit, Lebererkrankungen

17.3.3 Polyen-Antimykotika

lokale Therapie Nystatin Natamycin
system. Therapie Amphotericin B

Bindung an Ergosterol der Pilzzellmembran → Porenbildung
Amphotericin B: parenterale Applikation; HWZ: 1-2 Tage, Ausscheidung über Wochen; diverse allg. NW + Nephrotoxizität; Einsatz: Organ-/System-Mykosen

17.4 Prophylaxe und Therapie der Malaria

Substanz	UAW	Besonderes	Indikation (P=Prophylaxe; T=Therapie)
Artemether/Lumefantrin	Bei allen GI-Störungen und	QT-Verlängerung	T unkompl. Formen
Atovaquon/Proguanil	neurotoxische Wirkung (nicht Primaquin),		P + T unkompl. Formen
Chinin	oft hämatologische UAW (nicht Mefloquin)	Chinonismus	T bei Resistenz
Chloroquin Mefloquin Proguanil		Keratino-/Retopathie Herzrhythmusstörung	P+T bei sens. M. tropica P+T bei res. M. tropica P (meist mit Chloroquin)

17.5 Virustatika

17.5.1 Antimetabolite

Wirksamkeit	Aciclovir	Ganciclovir
Aktivierung; DNA-Polymerase-Spez.	HSV; VZV	HSV, VZV, CMV
	Virusinduzierte Thymidinkinasen; 30 x größer als für human DNA-Pol.	Virale und zelluläre Kinasen; Weniger spezifisch
Bioverf./Metabolis.	15-30%; 10%	3-7%;-
Elimination	70% renal, 2% biliär	95% renal
Unerwünschte Wirkungen	Thrombophlebitis, Nephotoxizität (Kristallbildung in Tubuli); GI-Störungen; Langzeittherapie: neurologische Störungen	Hämat. Komplikationen; Augenschäden (Netzhautschäden); ZNS-Störungen; Hepatotoxizität

Valaciclovir/Valganciclovir: hohe orale Bioverfügbarkeit; in vivo Bioaktivierung über Esterasen

17.5.2 Antiretrovirale Therapie

Wirkmech.	Substanz	Besonderheiten
Nukleosidale Reverse-Transkriptase-Hemmer (NRTI) in vivo Phosphorylierung nötig	Emtricitabin	GI-Störungen, Kopfschmerzen
	Lamivudin	rasche Resistenzentwicklung
	Zidovudin	Neutropenie, Anämie
	Abacavir	Überempfindlichkeitsreaktionen, v.a. bei Vorhandensein des Genmarkers HLA-B*5701
Nukleotid-analoge Reverse Transkriptase Hemmer (NTRTI)	Tenofovir	GI-Störungen, selten Nierenfunktionsstörungen
Nicht-nukleosidale RT-Hemmer (NNRTI)	Nevirapin	Exantheme, Leberschäden, CYP-Induktion
	Delavirdin	Exantheme, CYP-Hemmung
	Efavirenz	Exantheme, ZNS-Symptome, CYP-Interaktion
Integrasehemmer	Raltegravir	gute Verträglichkeit, selten lebensbedrohliche Haut- und Überempfindlichkeitsreaktionen
Protease-inhibitoren (bei allen starke CYP3A4-Hemmung)	Atazanavir (1x tgl.)	günstiges Lipidprofil, Interaktion mit Protonenpumpenhemmer
	Darunavir	günstiges Lipidprofil, Hautreaktionen
	Saquinavir	Übelkeit, Diarrhö, (meist mild)
	Ritonavir	Übelkeit, Diarrhö, Hypertriglyzeridämie
	Lopinavir	Dyslipidämie, Lipodystrophie
	Fosamprenavir	Hautreaktionen

Beispiel Initialtherapie bei HIV

HAART: hochaktive, antiretrovirale Therapie)

- A 2 Nukleosid-Analoga (z.B. Zidovudin + Lamivudin oder Tenofovir + Emtricitabin) + 1 geboosterter Proteaseinhibitor (z.B. Lopinavir; geboostert = subtherapeutische Gabe von Ritonavir führt durch Hemmung von CYP3A4 zum verminderten Abbau des wirksamen PI-Hemmers)
- B 2 Nukleosid-Analoga + Proteaseinhibitor
- C 2 Nukleosid-Analoga + Integraseinhibitor (Raltegravir)

Mimbranfusionshemmer Enfuvirtid (bindet gp41 bei HIV)

Einsatz: Komb.therapie, Reservetherapeutikum bei HIV

Neuramidasehemmer Zanamivir; Oseltamivir (teratogen!)

Hemmung der viralen Neuraminidase, Indikation: Frühphase der Influenza A und B-Infektionen (incl. „saisonale Virusgrippe“, „Schweinegrippe“); Nutzen nicht überzeugend insb. im Vergleich zu Impfung!

Kapitel 18

Hypnotika

18.1 γ -Aminobuttersäure (GABA)

- häufigster inhibitor. Transmitter im ZNS
- v.a. Transmitter inhibitorischer Interneurone
- fast alle Neurone sind GABA-sensitiv

Synthese aus Glutamat durch Glutamat-Decarboxylase (GAD)

Inaktivierung durch GABA-Transaminase (GABA-T) zu Succinatsemialdehyd (SSA)

18.1.1 GABA-Rezeptoren

GABA_A – Rezeptor

selekt. Agonist	selekt. Antagonist
Muscimol	Bicucullin

Pentamer (2 x α , 2 x β , 1 x γ), das einen Liganden-gesteuerten Chlorid-Kanal bildet

α -Untereinheiten $\alpha_1, \alpha_2, \alpha_3, \alpha_4, \alpha_5, \alpha_6$

β -Untereinheiten $\beta_1, \beta_2, \beta_3$

γ -Untereinheiten $\gamma_1, \gamma_2, \gamma_3$

Wirkmechanismus der Benzodiazepine

Benzodiazepine binden an α -Untereinheit ($\alpha_1, \alpha_2, \alpha_3, \alpha_5$; nicht: α_4, α_6) im Kontaktbereich zur γ -Untereinheit

→ Verstärkung der Wirkung von GABA am GABA_A-Rezeptor

→ Modulation der GABA-Wirkung am Rez.

GABA_B-Rezeptor

selekt. Agonist	selekt. Antagonist
Baclofen	CGP-35348

18.2 Benzodiazepine

kurzwirksam	Plasma-HWZ	akt. Metabolite	Standarddosis (mg)
Midazolam	2-3 h	(ja)	5
Triazolam	2-6 h	(ja)	0,25
Brotizolam	5-9 h	ja	0,25
mittellangwirksam			
Oxazepam	8-13 h	nein	10
Lormetazepam	11-12 h	nein	1
Temazepam	12-13 h	nein	10
Alprazolam	12-15 h	ja 0,5	
Lorazepam	12-18 h	nein	1
langwirksam			
Chlordiazepoxid	6-37 h	ja	30
Flunitrazepam	10-30 h	ja	2
Clobazam	12-60 h	ja	20
Bromazepam	15-28 h	(ja)	6
Tetrazepam	13-44 h	(ja)	25
Diazepam	20-50 h	ja	10
Nitrazepam	25-30 h	ja	10
Clonazepam	30-40 h	nein	1

Wirkprofil

Wirkung
beruhigend, Angst- und Spannungs-lösend (v.a. über α_2 -Untereinheit)
sedierend, schlafanstoßend (v.a. über α_1 -Untereinheit)
antikonvulsiv (v.a. über α_1 -Untereinheit)
muskelrelaxierend (v.a. über α_2/α_3 -Untereinheit)

Einsatz
Anxiolytikum, Tranquilizer
Sedativum, Hypnotikum
Antiepileptikum
Muskelrelaxanz

Unterschiede zwischen den einzelnen Benzodiazepinen bestehen vor allem hinsichtlich ihrer Potenz und Pharmakokinetik (z.B. Wirkdauer); keine wesentlichen pharmakodynamischen Unterschiede; meist Frage der Dosierung, welche Wirkung im Vordergrund steht.

Wirkdauer ist z.B. relevant bei der Anwendung als Schlafmittel. Kurzwirks. Benzodiazepine bei Einschlafstörungen, mittellang-wirksame Benzodiazepine bei Durchschlafstörungen

Pharmakokinetik

gute Resorption, Bioverfügbarkeit ≈ 80 häufig Metabolisierung zu aktiven Metaboliten (Kumulationsgefahr)
überwiegend renale Ausscheidung konjugierter Metabolite

unerwünschte Wirkungen

- Müdigkeit, Schläfrigkeit, Aufmerksamkeit und Reaktionsvermögen \downarrow
- paradoxe Erregungs- und Verwirrheitszustände mit Halluzinationen (v.a. ältere Patienten)
- Gangunsicherheit (Muskelrelaxation und Sedierung)
- mnestiche Störungen
- Zyklusstörungen
- Appetitsteigerung
- bei chronischem Gebrauch: affektive Verflachung, kognitive Leistungseinbußen, verringerte Initiative

Abhängigkeit und Toleranz

- psychische Abhängigkeit (Gewohnheitsbildung) häufig !! Entzugssymptomatik: Ruhelosigkeit, Schlaflosigkeit, Angst
- physische Abhängigkeit (eher selten), Entzug: Delir, Krämpfe, Störungen der visuellen Wahrnehmung
 - Verordnung nicht über einen längeren Zeitraum
 - Bei längerer Einnahme langsam absetzen

akute Vergiftung

(große therapeutische Breite !) v.a. Atemdepression (verstärkt durch gleichzeitige Äthanolintoxikation) Antidot: Flumazenil (kompetitiver Antagonist an der Benzodiazepin-Bindungsstelle des GABA_A-Rezeptor)

Wechselwirkungen

Sedativa, Hypnotika, Neuroleptika, Alkohol, Muskelrelaxantien

18.2.1 Zyklopyrrolone (Zopiclon); Imidazopyridine (Zolpidem); Pyrazolopyrimidine (Zaleplon)

- gleicher Wirkmechanismus wie Benzodiazepine
- i.G. zu Benzodiazepinen geringere Beeinflussung des Tiefschlafes Einsatz: Schlafstörungen
- Plasma-HWZ: Zolpidem: 2,5 h; Zopiclon: 5 h; Zaleplon: 1h
- weniger stark muskelrelaxierend und antikonvulsiv (Zolpidem: hohe Affinität zur α_1 -Untereinheit des GABA_A-Rezeptors)
- Abhängigkeitspotential geringer ?

18.3 Behandlung von Schlafstörungen

- sorgfältige Indikationsstellung
- nicht-medikamentöse Behandlung oder Einsatz pflanzlicher Präparate erwägen
- Einsatz von Benzodiazepinen bzw. Zolpidem/Zopiclon/Zaleplon hohes Missbrauchspotential !
→ kontrollierte Verordnung
 - Therapiedauer zunächst max. 14 Tage mit exakt festgelegtem
 - Therapieregime (Arzneimittel, Dosis, Einnahmezeitpunkt) geeignet vor allem Substanzen mit kurzer oder mittel-langer HWZ
- Benzodiazepine nie abrupt absetzen, sondern ausschleichen, Dauer des Ausschleichens: 10% der Einnahmedauer

„Vier-K-Regel“ (nach Borbély, 1986)

Klare Indikation, Kleine Dosis, Kurze Anwendung, Kein abruptes Absetzen

18.3.1 Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin zur Anwendung von Benzodiazepinen

Hier noch Diagramm anchen und einfügen!!

Kapitel 19

Narkotika

Reversible Lähmung von Teilen des ZNS

→ Ausschaltung von:

- Bewusstsein (hypnotische, narkotische Wirkung)
- Schmerzempfindung (analgetische Wirkung)
- Muskelspannung (muskelrelax. Wirkung)

Wirkmechanismus

Beeinflussung der synaptischen Transmission:

- unspezifisch: Einlagerung in Plasmamembran (Membranzustand ↑, Fluidität ↑)
- spezifisch: Interaktion mit hydrophoben Bereichen von Membranproteinen z.B. GABA_A-/Glyzin-Rezeptor, NMDA-Rezeptor

19.0.2 Inhalationsnarkotika

Pharmakon	Struktur	analgetisch	narkotisch	muskelrelax.
Diethylether (obsolet)		+++	+++	++
Halothan (obsolet)		+	+++	+
Isofluran		+	+++	+++
Desfluran		+	+++	+++
Sevofluran		+	+++	+++
Lachgas, N ₂ O, Stickoxydul		+++	+	ø

Pharmakokinetik

lipophile Moleküle

Pharmakon	Verteilungskoeffizient Öl / Gas	MAC Vol.%	Verteilungskoeffizient Blut / Gas	An-/Abflutgeschwindigkeit
Diethylether	65	1,92	12	langsam
Halothan	224	0,75	2,4	mittel
Isofluran	91	1,15	1,4	mittel
Sevofluran	53	2,00	0,65	mittel
Desfluran	19	6,00	0,45	mittel-schnell
Distickstoffoxyd	1,4	105	0,47	schnell

Verteilungskoeffizient Öl / Gas beeinflusst:

Potenz Minimale alveoläre Narkotikumkonzentration (MAC-Wert) Narkotikumkonzentration bei der 50% der Patienten nicht mehr auf Schmerzreize (z.B. Hautinzision) reagieren; umgekehrt proportional zur Lipidlöslichkeit

Verteilung Verteilungskoeffizient Blut / Gas beeinflusst:

Geschwindigkeit An- und Abflutgeschwindigkeit (N₂O>Desfluran> Sevo/Isofluran>Halothan>>Ether)

19.0.3 Isofluran, Desfluran, Sevofluran

Pharmakokinetik kaum biotransformiert Sevofluran: 3-5%; Isofluran: 0,2%; Desfluran: 0,02%

- unerw. Wirkung
- Atemdepression
 - Kardiodepression (v.a. neg. inotrop)
 - Blutdruck ↓ (peripherer Widerstand ↓)
 - Katecholamin-sensibilisierende Wirkung (weniger stark als bei Halothan)

Einsatz Inhalationsnarkose (meist zusammen mit N₂O, O₂)

obsolet Halothan, Enfluran

- Halothan: stark metabolisiert; Leberschädigungen, maligne Hyperthermie
- Enfluran: i.G. zu neueren Fluranen langsames An-/Abfluten; prokonvulsiv

19.0.4 Lachgas / N₂O / Stickoxydul

- schlechte Löslichkeit im Blut
- hohe inspirator. Konzentration nötig für ausreichende Narkosetiefe
→ schnelles An- und Abfluten (gut steuerbar)
- stark analgetisch, schwach narkotisch, euphorisierend

Wirkmechanismus

- Aktivierung noradrenerger bulbospinaler Neurone des deszendierenden anti-nozizeptiven Systems
→ vermehrte Freisetzung von Noradrenalin im Hinterhorn
→ Hemmung nozizeptiver Signale über adrenerge α_{2B} -Rezept.
- Hemmung von NMDA-Rezeptoren

Unerwünschte Wirkungen

sehr gering!

- nach Beendigung der Narkose strömt N₂O in großen Mengen in die Alveolen
→ Verdünnung des eingeatmeten O₂ → Gefahr v. Diffusionshypoxie
kann verhindert werden durch Erhöhung der inspiratorischen O₂ Konzentration während der Narkoseausleitung
- schnelle Diffusion in Luft-gefüllte Körperhöhlen → Druckanstieg in Mittelohr, Nebenhöhlen, Darm

Einsatz

- Narkoseeinleitung zusammen mit Injektionsnarkotika
- Unterhaltung der Narkose (z.B. 70% N₂O, 30% O₂, 0,5-1% Halothan)

19.1 Injektionsnarkotika

- i.v. Gabe, sofortiger Wirkungseintritt → psychische Schonung des Patienten
- geringe Steuerbarkeit → erhöhtes Risiko

	analgetisch	narkotisch	muskelrelax.
Barbiturate	∅	+++	∅
Ketamin	+++	+	∅
Etomidat	∅	+++	∅
Propofol	∅	+++	∅
Benzodiazepine	∅	++	∅

19.1.1 Barbiturate

Methohexital	Thiopental
rasche narkotische Wirkung nach i.v.Gabe (Minuten), geringe analget. und muskelrelax. Wirkung	
Mechanismus	Sensibilisierung von GABA _A -Rezeptoren unspezifische Unterdrückung zentralnervöser Prozesse
Pharmakokinetik	hohe Plasmaeiweißbindung, typische Verteilung, fast vollständig hepatisch metabolisiert
unerw.Wirkung	<ul style="list-style-type: none">– Atemdepression (Beatmungsmöglichkeit sollte vorhanden sein)– negativ inotrop → RR ↓, Herzfrequenz ↑ (refl.)– Injektionsschmerz, Thrombophlebitis, paravenös → Gewebeschäden i.a. → Nekrose
Einsatz	Narkoseeinleitung, zusammen mit analget. Substanzen bei kurzen Eingriffen

19.1.2 Ketamin

- ruft eine dissoziative Anästhesie hervor
- starke analgetische Wirkung 20-30 Minuten nach einmaliger Gabe
- Patient erscheint geistig abwesend, nicht narkotisiert (4-8 h), Amnesie, Augen bleiben weit geöffnet
- kaum Atemdepression
- verwandt mit Phencyclidin (PCP)

Mechanismus Blockade von Glutamat-Rezeptoren (NMDA-Typ)

Pharmakokinetik rasche Verteilung, metabol., renal eliminiert

unerw.Wirkung

- unangenehme Träume und Halluzinationen in der Aufwachphase (vermeidbar durch gleichzeitige Gabe von Neuroleptika oder Benzodiazepinen), weniger ausgeprägt bei Kindern und älteren Patienten
- Übelkeit, Schwindel, Kopfschmerzen

Einsatz Narkoseeinleitung, bei kurzen, schmerzhaften Eingriffen, Notfall-, Katastrophenmedizin

19.1.3 Etomidat

- gut narkotisch, nicht analgetisch, muskelrelaxierend
- keine Atemdepression oder Kardiodepression
- kurze Wirkdauer (3-5 Minuten), Verstärkung GABAerger Effekte

unerw.Wirkung Myoklonien, Dyskinesien

Einsatz Narkoseeinleitung

19.1.4 Propofol

- gut narkotisch, nicht analgetisch, muskelrelaxierend
- Atemdepression bis zur Apnoe!, - Verstärkung GABAerger Effekte
- βWirkdauer 5-10 Minuten

Einsatz Narkoseeinleitung, zusammen mit starken Analgetika bei Kurzanästhesie

19.1.5 Benzodiazepine

Diazepam	Flunitrazepam	Midazolam
<ul style="list-style-type: none">• hypnotisch-narkotisch, ø analgetisch, geringe Muskelrelaxation• atemdepressiv!, Antidot: Flumazenil		

Einsatz Narkoseeinleitung, Kurznarkose, Kurzanästhesie

19.2 Kombinationsnarkose (Beispiel)

Prämedikation

- Tranquillantien,
- Analgetika
- Parasympathikolytika
→ vagale Reaktionen (RR↓) ↓
→ Speichel-, Schleimproduktion ↓

Einleitung

- Präoxygenierung; -Injektionsnarkotikum z.B. Thiopental
- Muskelrelaxantium
- Intubation
- O₂ / N₂O / Halothan, En-, Isofluran
- ggf. weitere Muskelrelaxantien

Ausleitung

- rechtzeitige Reduktion der inspirator. Konzentration von Inhalationsnarkotika
- kurz vor Ende: Narkosegase abstellen, Beatmung mit 100% O₂ (Diffusionshypox.)
- Extubation
- Muskelrelaxanz-Überhang mit Pyridostigmin behandeln („Decurarisierung“)

Kapitel 20

Anti-Parkinsonmittel

20.1 Dopaminerges System

20.1.1 Dopaminerge Synapse

Dopaminerge Rezeptoren

Subtyp	Lokalisation	Effektor
D ₁	weit verbreitet, Frontalkortex, limbisches System, Nucleus accumbens, Amygdala, Striatum, glatter Muskel	A-cyclase \uparrow (G_s)
D ₂	weit verbreitet, Frontalkortex, limbisches System, Nucleus accumbens, Amygdala, Striatum, Hypophyse	K ⁺ -Kanal \uparrow , Ca ²⁺ -Kanal \downarrow , A-cyclase \downarrow ($G_{i/o}$)
D ₃	limbisches System, Nucleus accumbens, Amygdala	K ⁺ -Kanal \uparrow , Ca ²⁺ -Kanal \downarrow , A-cyclase \downarrow ($G_{i/o}$)
D ₄	Frontalkortex, limbisches System, Nucleus accumbens Mittelhirn, Amygdala	K ⁺ -Kanal \uparrow , Ca ²⁺ -Kanal \downarrow , A-cyclase \downarrow ($G_{i/o}$)
D ₅	Thalamus, Hippocampus	A-cyclase \uparrow (G_s)

Dopaminerge Systeme

nigrostriatal	Subst. nigra \rightarrow Striatum	extrapyramidale Motorik
mesocortical	Mittelhirn \rightarrow Frontalkortex	kognitive Funktionen, Motivation, plan. Denken, Aufmerksamkeit
mesolimbisch	Mittelhirn \rightarrow limb. System Nucl. accumb Amygdala	soziales Verhalten, Emotionen, Gedächtnis? „reward system“
tuberohypo-physeal	Hypothalamus \rightarrow Hypophyse	Regulation der Prolaktinfreisetzung

20.2 Morbus Parkinson

(Prävalenz: 1% > 65 Jahre; 2% > 75 Jahre)

- Akinese (Minussymptome)
- Ruhetremor, Rigor (Plussymptome)
- vegetative Störungen: Speichel- / Tränenfluss \uparrow ; Talgproduktion \uparrow ; Wärmeregulation gestört; Schweißproduktion gestört; RR \downarrow ; Funktionsstörungen von Darm und Blase;
- psychische Störungen: depressive Verstimmung; später: verlangsamte Denkabläufe, Bradyphrenie, Demenz

20.3 Extrapyramidales System / Basalganglien

20.3.1 Funktionskreis

Thalamus – Cortex – Basalganglien

Modulation d. pyramidalen motorisch. Systems durch Basalganglienschleife; Umsetzung eines motor. Bewegungsentwurfs in einen koord. Bewegungsablauf. Gewollte Bewegungen gefördert, ungewollte Bewegungen gehemmt; Aktivierung des nigrostriatal. dopaminerg. System vermind. Inhibition thalamocortical. Neurone \rightarrow Erleichterung von im Cortex initiierten Bewegungen

20.3.2 Direkter Weg

Striatum → Globus pallidus med. → Thalamus

Aktivierung inhibiert Thalamus; über D₂-Rezept. durch nigrostriatal. System inhibiert

Indirekter Weg: Striatum → Globus pallidus lat. → Ncl. Subthalam. → Thalamus

Aktivierung inhibiert Thalamus; über D₂-Rezept. durch nigrostriatal. System inhibiert

20.3.3 Bei M. Parkinson

Degeneration nigrostriataler dopaminerger Neurone

→ Enthemmung cholinерger striataler Interneurone

→ Enthemmung glutamaterger striataler Interneurone

→ Dysbalance des striatalen „output“

→ vermehrte GABAerge Hemmung thalamocorticaler Neurone

20.4 Therapie des Morbus Parkinson

20.4.1 Erhöhung der striatalen Dopaminkonz. durch Gabe von L-Dopa sowie d. Hemmung des Dopaminabbaus (MAO_B/COMT-Hemmer)

Levodopa (L-Dopa)

Über Aminosäure-Transporter in das Gehirn aufgenommen und durch Dopa- Decarboxylase in Dopamin umgewandelt; Gabe von L-Dopa heute nur noch zusammen mit peripher wirksamen DDC-Hemmern

Dopa-Decarboxylase-Hemmer

Benserazid

Carbidopa (nicht ZNS-gängig)

- Dosisreduktion von L-Dopa
- Steigerung der zerebralen Verfügbarkeit von L-Dopa von 1% auf ca. 10%
- weniger periphere Nebenwirkungen durch Dopamin, Noradrenalin, Adrenalin (Übelkeit, Erbrechen, Arrhythmien, orthost. Dysregulationen)

Wirkung von L-Dopa + DDC-Hemmer lässt nach 3-5 Jahren nach

Wirkungseinschränkung Kürzere Wirkdauer, Wirkungsausmaß d. Einzeldosis ↓

Wirkungsfluktuation / on-off-Phänomen Plötzlicher Wirkungsverlust, nach unterschiedl. Zeitintervall abrupte Wirkungsrückkehr; Pharmakokinetik? (Puffer-Phänomen ↓); weniger ausgeprägt, wenn Plasmaspiegel konstant gehalten werden (Retardpräparate)

Dyskinesien Schnelle choreatische oder dystonische langsame unwillkürliche Bewegungen orofacial oder an den Extremitäten meist während der on-Phase weniger ausgeprägt bei konstanten Plasmaspiegeln

unerw. Wirkungen peripher (s.o.); paranoid-halluzin. Sympt.

Einsatz v.a. Patienten > 70 J.

Monoaminoxidase B Hemmer

Selegilin

Monoaminoxidase-Isoformen (MAO)

Isoform MAO-A

MAO-B

Substrate Serotonin, Noradrenalin, Adrenalin, Tyramin, Dopamin, Tyramin, Dopamin

Blocker Moclobemid (revers.)

Selegilin (irrevers.)

- Hemmung des Dopaminabbaus d. MAO-B (Haupt-Isoform im Striatum)
- allein gegeben ohne große Wirkung bei Morbus Parkinson
→ meist zusammen mit Levodopa/DDC-Hemmer → Levodopa-Dosis ↓, gleichmäßige Wirkung (Verbesserung der on-off-Symptomatik)

unerw. Wirkung Übelkeit, Blutdruckabfall, Angst, Schlaflosigkeit

Catecho-O-Methyltransferase (COMT)-Hemmer

Entacapon Im peripheren Gewebe Hemmung der COMT, über die L-Dopa in Gegenwart von DDC-Hemmern vermehrt peripher abgebaut wird → Erhöhung der zerebralen L-Dopa-Verfügbarkeit, geringerer L-Dopa-Bedarf; günstige Wirkung auf Fluktuationen

unerw. Wirkung Dyskinesien, Übelkeit, Schwindel, Diarrhoe, Urinverfärbung

Indikation in Kombination mit L-Dopa + DDC-Hemmer insbesondere bei Patienten mit Fluktuationen bei „end of dose“ Akinesien; meist L-Dopa Dosisreduktion um ca. 30% nötig

20.4.2 Direkte Stimulation zentraler Dopaminrezeptoren

Dopamin-Rezeptoragonisten

Bromocriptin
Pramipexol

Lisurid
(Pergolid)

Ropinirol
(Cabergolin)

- vorwiegend Dopamin D₂ Rezeptoragonisten (Pergolid und Cabergolin auch Serotonin 5-HT_{2B}-Agonisten → unerw. Wirkungen)
- Wirkungsgrad unabhängig vom Decarboxylierungspotential des Striatums
- Plasma HWZ mehrere Stunden (L-Dopa 1-2h)
- Einsatz als initiale Monotherapie v.a. Patienten <55 J.
- auch zur Unterdrückung der Laktation nach der Geburt bzw. zum Abstillen eingesetzt (hypophysäre D₂ Rezeptoren → Prolactin - Freisetzung)

unerw. Wirkung Übelkeit, Erbrechen, orthost. Störungen, Verwirrtheit, Halluzinationen; Pergolid u. Cabergolin: Herzklappenveränderungen (daher 2. Wahl)

20.4.3 Hemmung zentraler muscarinischer Rezeptoren

Muskarinrezeptor-Antagonisten

Biperiden
Metixen

Trihexyphenidyl
Bornaprin

- zentral wirksame Anticholinergika zur Abschwächung der Überaktivität cholinergischer striataler Interneurone
- mäßige Wirkung v.a. auf Tremor, geringe Wirkung auf Rigor u. Akinese

unerw. Wirkung : Sedation, Verwirrtheit, Obstipation, Mundtrockenh., Harnverhalt

cave Glaukom

20.4.4 Blockade von Glutamat-Rezeptoren (NMDA-Typ)

NMDA Rezeptor-Antagonisten

Amantadin

Memantin

- Blockade von Glutamat-Rezeptoren vom NMDA-Typ
- mäßige Wirkung (im Vergleich zu Levodopa/DDC-Hemmer) bei alleiniger Gabe
- Wirkung v.a. auf Akinese
- relativ geringe unerwünschte Wirkungen

Kapitel 21

Antiepileptika

Prävalenz der Epilepsie: 0,5 – 1%; meist chron. Erkrankung, die mit epilept. Anfällen einhergeht → abnorme elektrische Entladung im Großhirn. In der Regel Sekunden bis Minuten dauernd (Ausnahme: status epilept.)
Störung von: Bewusstsein, Motorik, Sensibilität, Vegetativum, Denken, Gedächtnis, Wahrnehmung, Emotion

21.1 Formen der Epilepsie

21.1.1 Fokal

(synchrone Entladung in einer Hemisphäre, oft d. erworbene Schädigung)

4% einfache fokale Anfälle (Bewußtsein erhalten)

16% komplex fokale Anfälle (Bewußtsein verändert oder aufgehoben)

33% sekundär generalisierte (fast immer tonisch-klonische Anfälle mit fokalem Beginn (Bewußtsein im Generalisationsstadium aufgehoben)

21.1.2 Primär generalisiert

(synchrone Entladung v. Neuronen in beiden Hemisphären)

1% Absencen (Bewußtsein kurzfristig aufgehoben)

1% myoklonische Anfälle (Bewusstseinsausfall wegen kurzer Dauer kaum wahrnehmbar)

33% generalisierte ton. und/oder klon. Anfälle (Bewußtsein aufgehoben)

<1% atonische Anfälle (Bewusstseinsausfall wegen kurzer Dauer kaum wahrnehmbar), j1

21.1.3 Nicht klassifizierbar

< 8%

21.2 Pathomechanismen der Epilepsie

- Dysbalance zwischen inhibitorischen und exzitatorischen Einflüssen
- Elektrische Instabilität einzelner Neurone

21.2.1 Zelluläres Korrelat

paroxysmale Depolarisation

hochfrequente Aktionspotentiale

Nachhyperpolarisation

Ca²⁺-Einstrom,
Aktivierung

Na⁺-Einstrom

K⁺-Ausstrom, GABA-Rezeptor-Aktivierung

AMPA/NMDA-Rezeptor-