

# Pharmakologie Skriptum

20. September 2015

# Inhaltsverzeichnis

<b>1 Pharmakokinetik</b>	<b>8</b>
1.1 Definitionen . . . . .	8
1.2 Bezeichnung von Pharmaka . . . . .	8
1.3 Pharmakokinetik/Pharmakodynamik . . . . .	8
1.4 Biotransformation / Metabolisierung . . . . .	8
1.4.1 Phase I: Funktionalisierungsreaktion . . . . .	9
1.4.2 Phase II: Konjugationsreaktion . . . . .	9
1.4.3 Bedeutung von Arzneimittelmetabolisierungsprozessen . . . . .	9
1.4.4 Superfamilie der humanen Cytochrom P450 Monooxygenasen . . . . .	10
1.4.5 Induktion von Cytochrom P450 Monooxygenasen . . . . .	10
1.4.6 Arzneimittelinteraktionen durch Enzymhemmung und -induktion . . . . .	10
1.4.7 Phase II Reaktionen . . . . .	11
1.4.8 Bildung aktiver oder toxischer Metabolite (Beispiele) . . . . .	12
1.4.9 First-Pass-Effekt . . . . .	12
1.4.10 Pharmakogenetik / Genetisch bedingte Unterschiede in der Metabolisierung von Pharmaka (Beispiele)	12
1.5 Ausscheidung . . . . .	13
1.5.1 Elimination von Pharmaka . . . . .	13
1.6 Pharmakokinetische Parameter . . . . .	13
1.6.1 Bioverfügbarkeit . . . . .	13
1.6.2 „area under the curve“ (AUC) . . . . .	13
1.6.3 Verteilungsvolumen . . . . .	14
1.6.4 Clearance . . . . .	14
1.6.5 Plasmahalbwertszeit $t_{\frac{1}{2}}$ . . . . .	14
<b>2 Pharmakodynamik</b>	<b>16</b>
2.1 Angriffsorte von Pharmaka . . . . .	16
2.1.1 Fremdorganismus / Mikroorganismus . . . . .	16
2.1.2 Menschlicher / tierischer Organismus (Makroorganismus) . . . . .	16
2.2 Kanäle: Definiton und Funktion . . . . .	16
2.3 Transporter: Definition und Funktion . . . . .	17
2.3.1 Carrier . . . . .	17
2.4 Enzyme . . . . .	19
2.5 Rezeptor: Definition und Funktion . . . . .	19
2.6 Rezeptortypen . . . . .	20
2.7 G-Protein-gekoppelte Rezeptoren (GPCR) . . . . .	20
2.7.1 Aktivierungs-/Inaktivierungs-Zyklus . . . . .	20
2.8 G-Protein vermittelte Signalwege (ubiquitär) . . . . .	20
2.8.1 $G_s$ -gekoppelte Rezeptoren . . . . .	20
2.8.2 $G_{i/o}$ -gekoppelte Rezeptoren . . . . .	20
2.9 Liganden-gesteuerte Ionenkanäle . . . . .	21
2.10 Liganden-regulierte Enzyme . . . . .	21
2.10.1 Rezeptoren mit Tyrosinkinase-Aktivität (Beispiel: Insulin-Rezeptor) . . . . .	21
2.11 nukleäre Rezeptoren . . . . .	21
2.12 Pharmakon-Rezeptor-Interaktion . . . . .	21
2.13 Wirkungsauslösung . . . . .	21
2.13.1 Intrinsische Aktivität (Wirksamkeit, „efficacy“) . . . . .	21
2.13.2 Konzentrations-Wirkungs-Beziehung: . . . . .	21
2.14 Wirksamkeit/Potenz . . . . .	21
2.15 Agonismus . . . . .	25
2.16 Antagonismus . . . . .	25
2.17 Toleranzphänomene . . . . .	26

2.17.1 Toleranz . . . . .	26
2.17.2 Tachyphylaxie . . . . .	26
2.18 Unerwünschte Wirkungen von Pharmaka . . . . .	26
2.18.1 Häufigkeit unerwünschter Arzneimittelwirkungen . . . . .	27
2.18.2 Unerwünschte Wirkungen im Rahmen des pharmakodynamischen Wirkprofils . . . . .	27
2.18.3 Ursachen dosisabhängiger unerwünschter Arzneimittelwirkungen . . . . .	27
2.18.4 Arzneimittel-unabhängige Faktoren, die zu einer relativen Überdosierung führen . . . . .	27
2.18.5 Unerwünschte Wirkungen durch Arzneimittelinteraktionen . . . . .	28
2.18.6 Unerw.Wirkungen außerhalb des pharmakodynam. Wirkprofils . . . . .	28
<b>3 Cholinerges System</b>	<b>30</b>
3.1 cholinerge und adrenerge Übertragung im peripheren efferenten Nervensystem . . . . .	30
3.1.1 Eigenschaften des somatomotor. und autonomen Systems . . . . .	31
3.2 Acetylcholin . . . . .	31
3.2.1 Cholinerge Synapse . . . . .	31
3.2.2 Acetylcholinesterase . . . . .	31
3.3 Pharmakologische Beeinflussung cholinriger Systeme . . . . .	32
3.3.1 Cholinerge Rezeptoren . . . . .	32
3.3.2 Agonisten / Antagonisten des nikotinischen Ach-Rezeptor . . . . .	32
3.3.3 nicht-depolarisierende Muskelrelaxantien . . . . .	33
3.3.4 depolarisierende Muskelrelaxantien . . . . .	34
3.4 Agonisten / Antagonisten muskarinischer Rezeptoren antimuskarinerge Substanzen / Parasympatholytika . . . . .	34
3.4.1 Belladonna-Alkaloide . . . . .	34
3.4.2 M3-selektiv . . . . .	34
3.4.3 quarternäre Derivate . . . . .	34
3.5 muskarinerge Agonisten / direkte Parasympathomimetika . . . . .	35
3.6 Cholinesterase-Hemmer/indirekte Parasympathomimetika . . . . .	35
3.6.1 Hydrolyse von Ach durch AchE: . . . . .	35
3.6.2 Wirkung von AchE-Hemmern: . . . . .	35
3.6.3 reversible AchE-Hemmer . . . . .	36
3.6.4 irreversible AchE-Hemmer . . . . .	37
<b>4 Adrenerges System</b>	<b>38</b>
4.0.5 adrenerge Varikosität . . . . .	38
4.0.6 Hemmer der NA-Freisetzung . . . . .	38
4.0.7 indirekte Sympathomimetika . . . . .	38
4.1 adrenerge Rezeptoren . . . . .	39
4.2 $\beta_2$ -Adrenozeptor-Agonisten / $\beta_2$ -Sympathomimetika . . . . .	39
4.3 $\alpha$ -Adrenozeptor-Agonisten . . . . .	39
4.4 $\alpha_2$ -Adrenozeptor-Agonisten . . . . .	40
4.5 $\alpha_1$ -Adrenozeptor-Antagonisten . . . . .	40
4.6 • . . . .	40
4.6.1 Wirkprofil . . . . .	40
4.6.2 Pharmakokinetik . . . . .	41
4.6.3 Kontraindikationen . . . . .	41
4.6.4 Wechselwirkungen . . . . .	41
4.6.5 Indikation . . . . .	42
4.6.6 unerwünschte Wirkungen . . . . .	42
4.7 Relative Rezeptorselektivität von Adrenozeptor-Agonisten und -Antagonisten . . . . .	42
<b>5 RAAS/ Diuretika</b>	<b>43</b>
5.1 Renin-Angiotensin-System . . . . .	43
5.2 Renin-Inhibitoren . . . . .	43
5.3 ACE-Hemmer . . . . .	43
5.4 $AT_1$ -Rezeptor-Antagonisten . . . . .	44
5.5 Klassen von Diuretika . . . . .	44
5.5.1 Tubuloglomeruläre Feedback-Mechanismen . . . . .	44
5.6 Schleifendiuretika . . . . .	44
5.7 Thiazide . . . . .	45
5.8 $K^+$ -sparende Diuretika . . . . .	46
5.9 Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonisten . . . . .	47
5.10 Arterielle Hypertonie . . . . .	47
5.11 Therapie der Hypertonie . . . . .	48

<b>6 Digitalisglykoside</b>	<b>49</b>
6.1 Herzinsuffizienz . . . . .	49
6.2 Digitalisglykoside . . . . .	50
<b>7 Antiarrhythmika</b>	<b>52</b>
7.1 Mechanismen der Arrhythmieentstehung . . . . .	52
7.2 Antiarrhythmika-Klassen (Vaughan-Williams) . . . . .	52
7.2.1 Klasse I-Antiarrhythmika . . . . .	52
7.2.2 Klasse II-Antiarrhythmika . . . . .	53
7.2.3 Klasse III-Antiarrhythmika . . . . .	54
7.2.4 Klasse IV-Antiarrhythmika . . . . .	54
7.2.5 weitere als Antiarrhythmika eingesetzte Pharmaka . . . . .	54
7.2.6 weitere Kardiaka mit Wirkung auf kardiale Kanäle . . . . .	54
7.3 Relaxantien glatter Muskulatur . . . . .	55
7.3.1 Regulation des Tonus der glatten Muskulatur . . . . .	55
7.3.2 NO-Donatoren . . . . .	55
7.4 Ca <sup>2+</sup> -Kanalblocker . . . . .	57
7.4.1 spannungsabhängige Ca <sup>2+</sup> -Kanäle . . . . .	57
7.5 Koronare Herzkrankheit (KHK) . . . . .	58
7.5.1 Pathogenese und Klinik . . . . .	58
7.5.2 Symptomatische Behandlung der Angina pectoris (A.p.) . . . . .	58
7.5.3 Therapie des akuten Angina-pectoris Anfall . . . . .	59
7.6 K <sup>+</sup> -Kanalöffner . . . . .	59
7.7 Phosphodiesterase(PDE)-Hemmer . . . . .	59
7.7.1 Unselektive PDE-Hemmer . . . . .	59
7.7.2 Selektive PDE-Hemmer . . . . .	60
<b>8 Antidiabetica</b>	<b>61</b>
8.1 Diabetes mellitus . . . . .	61
8.1.1 Typ I Diabetes . . . . .	61
8.1.2 Typ II Diabetes . . . . .	61
8.1.3 Sonderformen . . . . .	61
8.2 Insulinsynthese/-sekretion . . . . .	61
8.2.1 Insulin-Rezeptor . . . . .	61
8.3 Insulin . . . . .	62
8.3.1 Kurz-/ultrakurz-wirksame Insuline . . . . .	62
8.3.2 Mittellang-/lang-wirksame Insuline . . . . .	62
8.3.3 Kombinations-/Mischinsuline . . . . .	62
8.3.4 Insulinapplikation . . . . .	62
8.4 Sulfonylharnstoffe . . . . .	62
8.4.1 ATP-abhängiger K <sup>+</sup> -Kanal . . . . .	63
8.5 α-Glucosidasehemmer . . . . .	63
8.6 Biguanide . . . . .	63
8.7 Thiazolidindion-Derivate ("Glitazone") . . . . .	64
8.8 Glucagon-like-peptide-1(GLP-1)-Agonisten . . . . .	64
8.9 Dipeptidyl-Peptidase-IV(DPP-IV)-Hemmer . . . . .	65
8.10 SGLT2-Inhibitoren . . . . .	65
8.11 Diabetes-mellitus Behandlung . . . . .	65
8.11.1 Typ I Diabetes . . . . .	65
8.11.2 Typ II Diabetes . . . . .	65
<b>9 Lipidsenker</b>	<b>67</b>
9.1 Lipoproteinstoffwechsel . . . . .	67
9.2 Fettstoffwechselstörung . . . . .	67
9.2.1 Primäre Hyperlipoproteinämie . . . . .	67
9.2.2 Sekundäre Hyperlipoproteinämie . . . . .	67
9.2.3 Bedeutung der Therapie insb. der Hypercholesterinämie . . . . .	67
9.2.4 Therapie . . . . .	68
9.3 HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine) . . . . .	68
9.4 Cholesterin-Resorption . . . . .	69
9.5 Anionen-Austauscher-Harze . . . . .	69
9.6 Cholesterinresorptionshemmer . . . . .	69
9.7 Fibrate . . . . .	70

9.8 Nikotinsäurederivate . . . . .	70
9.9 Therapieindikationen bei Hypercholesterinämie . . . . .	71
<b>10 Hämостase, Thrombose</b>	<b>72</b>
10.1 Thrombozyten-Adhäsion/-Aktivierung . . . . .	72
10.2 Fibrinbildung über Koagulationskaskade . . . . .	72
10.2.1 Antikoagulatorische Mechanismen . . . . .	72
10.2.2 Pathogenese und Zusammensetzung arterieller und venöser Thromben . . . . .	72
10.2.3 Medikamentöse Beeinflussung . . . . .	72
10.3 Throbozytenfunktionshemmer . . . . .	73
10.3.1 Acetylsalicylsäure(ASS) . . . . .	73
10.3.2 Thienopyridine . . . . .	73
10.3.3 GPIIb/IIIa(IntegrinαIIbβ3)-Rezeptor-Antagonisten . . . . .	73
10.4 Antikoagulation . . . . .	74
10.4.1 Vitamin-K-Reduktase-Hemmer (Cumarin-Derivate) . . . . .	74
10.4.2 Antithrombin-III-Aktivatoren . . . . .	75
10.4.3 Direkte Thrombin-Inhibitoren . . . . .	76
10.4.4 Direkte Faktor Xa-Inhibitoren . . . . .	76
10.5 Fibrinolytika . . . . .	76
10.5.1 Streptokinase . . . . .	76
10.5.2 Gewebsplasminaktivator (rt-PA / Alteplase) . . . . .	76
10.6 Arterielle Thrombose, Beispiel: Akutes Koronarsyndrom . . . . .	77
10.6.1 Instabile Angina pectoris . . . . .	77
<b>11 Antiphlogistika</b>	<b>78</b>
11.1 Nicht-steroidale Antiphlogistika / Antirheumatika (NSAID, NSAR) . . . . .	78
11.1.1 Erwünschte Wirkqualitäten nicht-steroidaler Antiphlogistika . . . . .	78
11.1.2 Unerw. Wirkqualitäten nicht-steroidaler Antiphlogistika . . . . .	78
11.1.3 Salicylate . . . . .	79
11.1.4 Arylessigsäuren . . . . .	79
11.1.5 Arylpropionsäuren . . . . .	80
11.1.6 Oxicame . . . . .	80
11.1.7 Selektive COX-2 Hemmer . . . . .	80
11.1.8 Langfristig wirksame Antirheumatika (LWAR) . . . . .	80
11.1.9 Glukokortikoide . . . . .	81
11.2 Pharmakotherapie des Asthma bronchiale (Stufenschema) . . . . .	82
<b>12 Analgetika</b>	<b>83</b>
12.1 Nozizeptoren . . . . .	83
12.2 Nozizeptive Synapse des Hinterhorns . . . . .	83
12.3 Deszendierendes anti-nozizeptives System . . . . .	84
12.4 Analgetika . . . . .	84
12.4.1 antiphlogistische/saure Analgetika s. „Antiphlogistika“ . . . . .	84
12.4.2 Nicht-saure Analgetika . . . . .	84
12.4.3 Anilinderivate . . . . .	84
12.4.4 Pyrazolderivate . . . . .	85
12.4.5 narkotische / opioide Analgetika . . . . .	85
12.5 Toleranz, Abhängigkeit . . . . .	87
12.6 Koanalgetika / Adjuvantien . . . . .	88
12.6.1 Hemmer neuronaler Natrium und Calcium Kanäle . . . . .	88
12.6.2 Nicht-selektive Noradrenalin Serotonin Wiederaufnahmehemmer . . . . .	88
12.7 Chronische Schmerzkrankheiten . . . . .	88
12.7.1 Stufenplan der WHO für Behandlung chron. Tumorschmerzen . . . . .	88
12.7.2 Therapieempfehlung bei chronischen Schmerzen . . . . .	89
<b>13 Sexualhormone</b>	<b>90</b>
13.1 Östrogene . . . . .	90
13.2 Selektive Estrogen-Rezeptor Modulatoren (SERM) . . . . .	91
13.3 Antiöstrogene . . . . .	91
13.4 Aromatase-Hemmer . . . . .	91
13.5 Gestagene . . . . .	91
13.5.1 Synthetische Gestagene . . . . .	91
13.6 Antigestagene . . . . .	92
13.7 Hormonale Kontrazeptiva (Antikonzepitiva) . . . . .	92

13.7.1 Konzepte . . . . .	92
13.7.2 Sicherheit verschiedener hormonaler Kontrazeptiva (Pearl-Index) . . . . .	93
<b>13.8 Androgene . . . . .</b>	<b>93</b>
13.8.1 seynthetiche Androgene . . . . .	93
13.8.2 Androgenrezeptor-Antagonisten . . . . .	93
13.8.3 5 $\alpha$ -Reduktasehemmer . . . . .	93
<b>14 Schilddrüse</b>	<b>94</b>
14.1 Schilddrüsenhormone . . . . .	94
14.1.1 Bildung . . . . .	94
14.2 Therapeutische Anwendung von L-Tyroxin . . . . .	94
14.3 Thioharnstoff-Derivate / Thionamide . . . . .	95
14.4 Iodid-Ionen . . . . .	95
14.4.1 Kaliumjodid (KJ) . . . . .	95
14.5 Iodprophylaxe . . . . .	96
<b>15 Antineoplastika</b>	<b>97</b>
15.1 Antimetabolite . . . . .	97
15.1.1 Hemmer der Dihydrofolatreduktase . . . . .	97
15.1.2 Antipurine . . . . .	97
15.1.3 Pentostatin . . . . .	98
15.1.4 Pyrimidin-Antimetabolite . . . . .	98
15.2 Alkylantien . . . . .	98
15.2.1 Stickstofflost-Derivate . . . . .	98
15.2.2 Platinfreisetzende Verbindungen . . . . .	99
15.2.3 Nitrosoharnstoffderivate . . . . .	99
15.3 Zytostatisch wirksame Antibiotika . . . . .	99
15.3.1 Anthracycline . . . . .	99
15.4 Mitosehemmstoffe . . . . .	100
15.4.1 Vinca-Alkaloide . . . . .	100
15.4.2 Taxane . . . . .	100
15.5 Inhibitoren der Topoisomerase . . . . .	100
15.6 Hormontherapie . . . . .	100
15.6.1 Hormon-sensitives Mammakarzinom . . . . .	100
15.6.2 Hormonsensitives Prostatakarzinom . . . . .	100
15.7 Tyrosinkinase-Hemmer . . . . .	101
15.8 Protease-Inhibitor . . . . .	101
15.9 Antikörper . . . . .	101
15.10 Resistenzentwicklungen . . . . .	101
<b>16 Toxikologie</b>	<b>102</b>
16.1 Behandlungsprinzipien akuter Intoxikationen . . . . .	102
16.2 Gase . . . . .	103
16.2.1 Reizgase . . . . .	103
16.2.2 Systemisch wirkende Gase . . . . .	103
16.2.3 Methämoglobinbildner . . . . .	103
16.2.4 Metalle . . . . .	104
16.2.5 Säuren, Laugen, Tenside, Lösungsmittel . . . . .	105
16.2.6 Halogenierte aromatische Kohlenwasserstoffe: Polychlorierte Dibenzodioxine und -furane . . . . .	105
16.2.7 Bakterielle Toxine . . . . .	106
16.2.8 Alkohole (Methanol, Ethanol) . . . . .	106
16.2.9 Tabakrauch . . . . .	107
16.3 Krebszeugende Stoffe . . . . .	107
16.3.1 Nitrosamine / Nitrosamide . . . . .	107
16.4 Pilzgifte . . . . .	108
16.5 Chemische Kampfstoffe . . . . .	108
16.5.1 Organophosphate . . . . .	108
16.5.2 Alkylatien . . . . .	108
16.6 Wichtige Intoxikationen . . . . .	109
16.6.1 Typische Vergiftungssyndrome . . . . .	109

<b>17 Antiinfektiva</b>	<b>110</b>
17.1 Antibakterielle Wirkstoffe . . . . .	110
17.1.1 Definitionen . . . . .	110
17.1.2 Hemmstoffe der Tretrahydrofolsäure-Synthese . . . . .	110
17.1.3 Hemmstoffe der bakteriellen Zellwandsynthese . . . . .	110
17.1.4 Hemmstoffe der bakteriellen Proteinsynthese . . . . .	112
17.1.5 Resistenzmechanismen . . . . .	114
17.1.6 Reserve-Antibiotika . . . . .	114
17.2 Tuberkulosemittel . . . . .	115
17.2.1 Kurzzeittherapie . . . . .	115
17.2.2 Langzeittherapie . . . . .	115
17.3 Antimykotika . . . . .	115
17.3.1 Allylamine (Squalenepoxidase-Hemmer) . . . . .	115
17.3.2 Azol-Antimykotika (Lanosterin-Demethylase-Hemmer) . . . . .	115
17.3.3 Polyen-Antimykotika . . . . .	115
17.4 Prophylaxe und Therapie der Malaria . . . . .	115
17.5 Virustatika . . . . .	116
17.5.1 Antimetabolite . . . . .	116
17.5.2 Antiretrovirale Therapie . . . . .	116
<b>18 Hypnotika</b>	<b>117</b>
18.1 $\gamma$ -Aminobuttersäure (GABA) . . . . .	117
18.1.1 GABA-Rezeptoren . . . . .	117
18.2 Benzodiazipine . . . . .	118
18.2.1 Zyklopypyrrrolone (Zopiclon); Imidazopyridine (Zolpidem); Pyrazolopyrimidine (Zaleplon) . . . . .	119
18.3 Behandlung von Schlafstörungen . . . . .	119
18.3.1 Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin zur Anwendung von Benzodiazepinen . . . . .	119
<b>19 Narkotika</b>	<b>120</b>
19.0.2 Inhalationsnarkotika . . . . .	120
19.0.3 Isofluran, Desfluran, Sevofluran . . . . .	121
19.0.4 Lachgas / $N_2O$ / Stickoxydul . . . . .	121
19.1 Injektionsnarkotika . . . . .	121
19.1.1 Barbiturate . . . . .	122
19.1.2 Ketamin . . . . .	122
19.1.3 Etomidat . . . . .	122
19.1.4 Propofol . . . . .	122
19.1.5 Benzodiazepine . . . . .	122
19.2 Kombinationsnarkose (Beispiel) . . . . .	123
<b>20 Anti-Parkinsonmittel</b>	<b>124</b>
20.1 Dopaminerges System . . . . .	124
20.1.1 Dopaminerge Synapse . . . . .	124
20.2 Morbus Parkinson . . . . .	124
20.3 Extrapyramidales System / Basalganglien . . . . .	124
20.3.1 Funktionskreis . . . . .	124
20.3.2 Direkter Weg . . . . .	125
20.3.3 Bei M.Parkinson . . . . .	125
20.4 Therapie des Morbus Parkinson . . . . .	125
20.4.1 Erhöhung der striatalen Dopaminkonz. durch Gabe von L-Dopa sowie d. Hemmung des Dopaminabbaus ( $MAO_B/COMT$ -Hemmer) . . . . .	125
20.4.2 Direkte Stimulation zentraler Dopaminrezeptoren . . . . .	126
20.4.3 Hemmung zentraler muscarinischer Rezeptoren . . . . .	126
20.4.4 Blockade von Glutamat-Rezeptoren (NMDA-Typ) . . . . .	126
<b>21 Antiepileptika</b>	<b>127</b>
21.1 Formen der Epilepsie . . . . .	127
21.1.1 Fokal . . . . .	127
21.1.2 Pimär generalisiert . . . . .	127
21.1.3 Nicht klassifizierbar . . . . .	127
21.2 Pathomechanismen der Epilepsie . . . . .	127
21.2.1 Zelluläres Korrelat . . . . .	127
21.2.2 Versagen der Umfeldhemmung . . . . .	127

21.3	Antiepileptika . . . . .	128
21.3.1	Hemmung der Erregbarkeit von Neuronen . . . . .	128
21.3.2	Verstärkung der Umfeldhemmung epileptisch aktiver Neurone . . . . .	128
21.3.3	Pharmaka . . . . .	128
21.3.4	Antiepileptika - Indikationen . . . . .	129
21.4	Pharmakotherapie bei Status epilepticus . . . . .	129
<b>22</b>	<b>Antidepressiva</b>	<b>130</b>
22.1	Pharmakodynamik . . . . .	130
22.2	Nicht-selektive Monoamin-„Reuptake“-Inhibitoren (NSMRI) . . . . .	131
22.3	Selektive Serotonin-„Reuptake“-Inhibitoren (SSRI) . . . . .	131
22.4	MAO-A-Hemmer . . . . .	132
22.5	Pharmaka zur Phasenprophylaxe affektiver Psychosen bzw. Therapie einer Manie . . . . .	132
22.5.1	Lithium . . . . .	132
<b>23</b>	<b>Neuroleptika</b>	<b>134</b>
23.1	”Klassische“ Neuroleptika . . . . .	134
23.2	Wirkmechanismen / Nebenwirkungen klassischer Neuroleptika . . . . .	134
23.3	Ätypische Neuroleptika . . . . .	136
23.3.1	Neuroleptika mit anderem Wirkprofil . . . . .	136
23.3.2	Antagonismus am Serotonin 5-HT <sub>2A</sub> Rezeptor . . . . .	136
23.3.3	Nebenwirkungen . . . . .	136
23.3.4	Rezeptorprofil atypischer Neuroleptika (Antagonismus) . . . . .	136
<b>24</b>	<b>Magen-Darm-Pharmaka</b>	<b>137</b>
24.1	Regulation der Magensaftsekretion . . . . .	137
24.1.1	Regulation der H <sup>+</sup> -Produktion im Magen . . . . .	137
24.2	Antazida . . . . .	137
24.2.1	Schichtgitter Antazida . . . . .	137
24.3	Protonenpumpenhemmer . . . . .	137
24.4	H <sub>2</sub> -Rezeptoragonisten . . . . .	138
24.5	Eradikationsbehandlung bei Helicobacter pylori-assoziierten Ulzera . . . . .	139
24.6	Erbrechen . . . . .	139
24.6.1	Emetika . . . . .	139
24.7	Prokinetika . . . . .	140
24.8	Diarrhoe . . . . .	140
24.8.1	Ursachen . . . . .	141
24.8.2	Therapie . . . . .	141
24.9	Obstipation . . . . .	141
24.9.1	Ursachen . . . . .	141
24.9.2	Therapie . . . . .	141

# Kapitel 1

## Pharmakokinetik

### 1.1 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

### 1.2 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.)

### 1.3 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)

### 1.4 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.

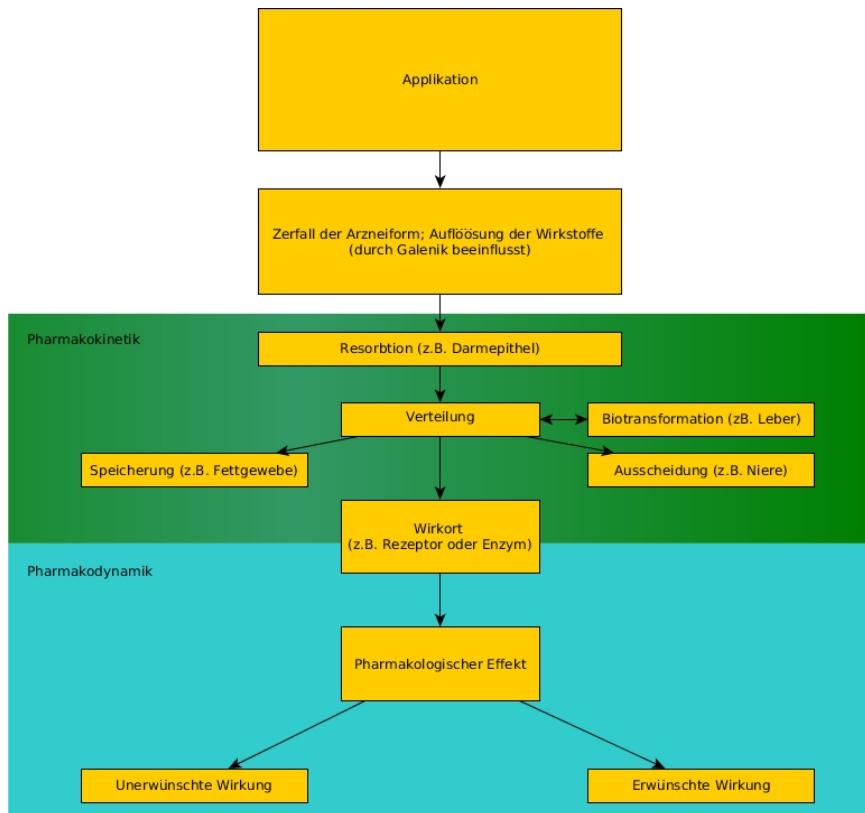


Abbildung 1.1: Pharmakokinetik/Pharmakodynamik

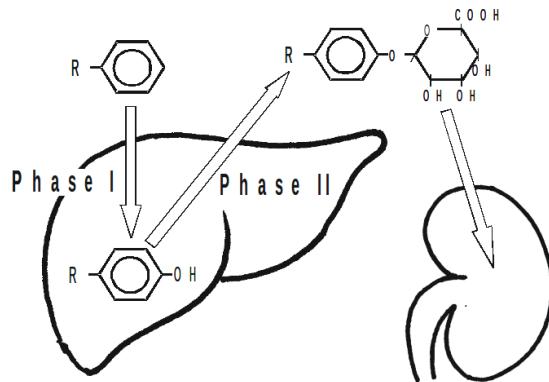


Abbildung 1.2: Biotransformation

### 1.4.1 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

### 1.4.2 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.

### 1.4.3 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 Arzneimittelelimination

#### 1.4.4 Superfamilie der humanen Cytochrom P450 Monooxygenasen

Name	Vorkommen	typische Substrate	Induktoren	Inhibitoren	Bemerkungen
CYP1A1	intestinal pulmonal	arom. Kohlenwas- serstoffe, Paraceta- mol	arom. Kohlenwasserstof- fe, via Ah-Rezeptor	Chinole	mögliche Bedeutung bei Biotoxinfizierung von Präkanzerogenen
CYP1A2	hepatisch	Coffein, Theophyl- lin	arom. Kohlenwasserstoffe via Ah-Rezeptor (z.B. Ta- bakrauch)		mögliche Bedeutung bei Biotoxinfizierung von Präkanzerogenen
CYP2B6	hepatisch	Cyclophosphamid	Cyclophosphamid, Phe- nobarbital		
CYP2C9/19	hepatisch intestinal	Phenytoin, Wafa- rin, Omeprazol	Barbiturate, Rifampicin	Cimetidin	ca. 20% aller Pharmaka
CYP2D6	hepatisch intestinal renal	$\beta$ -Blocker Antiarrhythmika Antidepressiva Neuroleptika		Chinidin SSRI (z.B. Fluoxetin)	ca. 25% aller Pharmaka, 40% aller Allele defekt
CYP2E1	hepatisch intestinal Leukozyten	Ethanol Nitrosami- ne	Ethanol Isoniazid	Disulfiram	ca. 15% aller Pharmaka Biotoxifizierung?
CYP3A4	hepatisch intestinal	Ciclosporin Nife- dipin Terfendadin Ethindylestradiol HIV-Proteaseh. Statine	Rifampicin Carbama- zepin Phenytoin Phe- nobarbital Hyperforin (Johanniskraut)	Azol- Antimykotika Naringin (Grape- fruitsaft) HIV- Proteaseh. Makrolide	ca. 40-50% aller Pharma- ka

Tabelle 1.1: Für den Fremdstoffmetabolismus wichtige Vertreter aus der Superfamilie der humanen Cytochrom P450 Monooxygenasen (CYP)

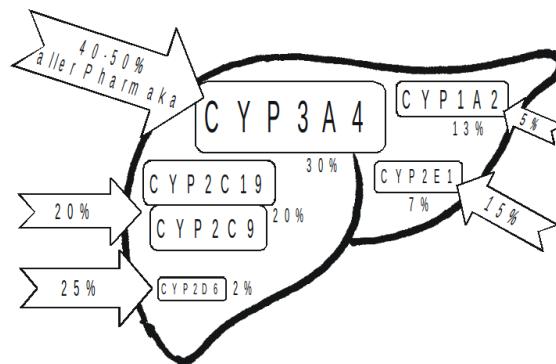


Abbildung 1.3: CYP-Beispiele

#### 1.4.5 Induktion von Cytochrom P450 Monooxygenasen

#### 1.4.6 Arzneimittelinteraktionen durch Enzymhemmung und -induktion

##### Enzyminduktion (Beispiele)

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

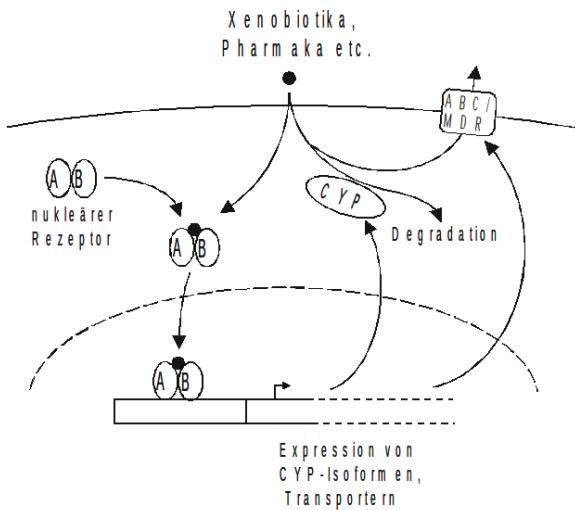


Abbildung 1.4: Induktion von Cytochrom P450 Monooxygenasen

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

Tabelle 1.2: Induktion von Cytochrom P450 Monooxygenasen

- Abbau von Ciclosporin (Transplantat-Abstoßung) etc.

### Enzymhemmung (Beispiele)

- 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)

### 1.4.7 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

### 1.4.8 Bildung aktiver oder toxischer Metabolite (Beispiele)

Inaktiv (Pro Drug)	Aktiv	Toxisch ("Giftung")
Codein	Diazepam → Oxazepam	
L-Dopa	Morphin	
Azathioprin	Paracetamol → Dopamin	N-Acetyl-benzo-chinonimin (Leberzellnekrose)
Parathion (E 605)		Mercaptopurin → Paraoxon (Acetylcholinesterasehemmer)

Abbildung 1.5: Bildung aktiver oder toxischer Metabolite (Beispiele)

### 1.4.9 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

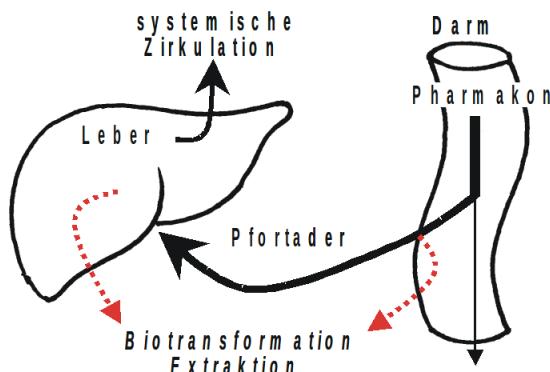


Abbildung 1.6: First-Pass-Effekt

### 1.4.10 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. ↓

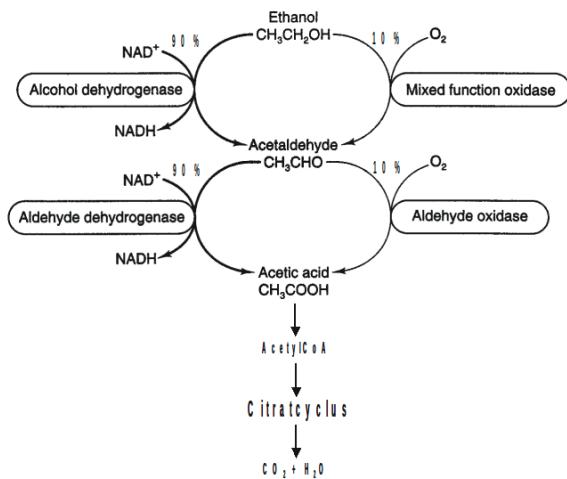


Abbildung 1.7: Ethanol Biotransformation

## 1.5 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

## 1.5.1 Elimination von Pharmaka

## 1.6 Pharmakokinetische Parameter

### 1.6.1 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

### 1.6.2 „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  $f = \frac{AU\dot{C}_x}{AU\dot{C}_{i.v.}} * 100[\%]$

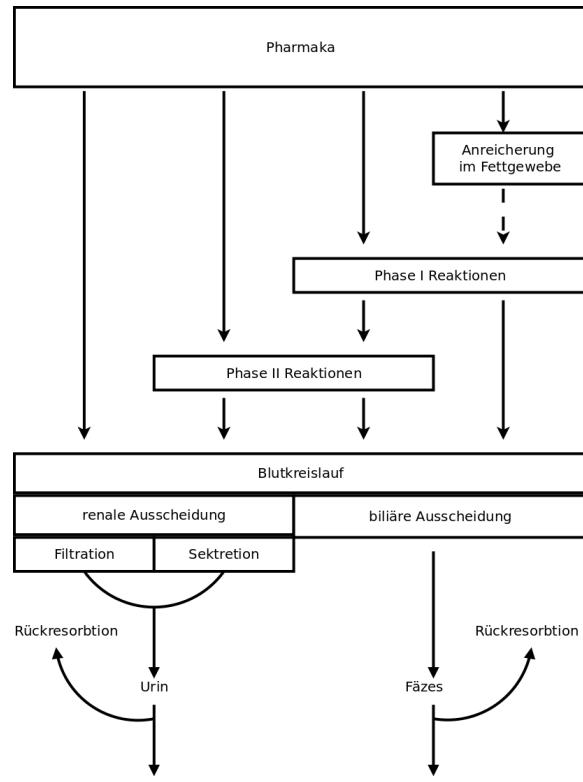


Abbildung 1.8: Elimination

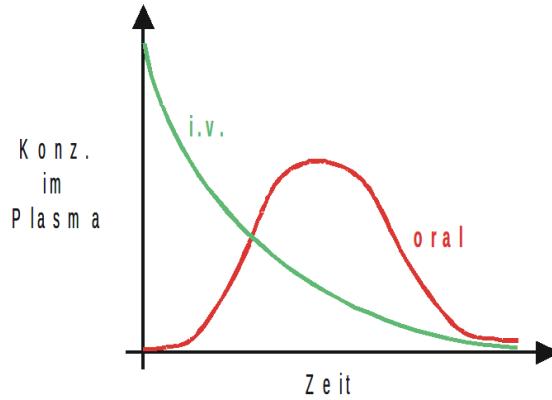


Abbildung 1.9: Bioverfügbarkeit

### 1.6.3 Verteilungsvolumen

fiktives Volumen, in dem sich ein Pharmakon verteilen würde, wenn es die gleiche Konzentration wie im Plasma hätte

$$V = \frac{\text{Menge des Pharmakon im Organismus}}{\text{Plasmakonzentration}} \quad (1.1)$$

Das Verteilungsvolumen ist ein Proportionalitätsfaktor zwischen der im Körper vorhandenen Menge und der Plasmakonzentration

### 1.6.4 Clearance

Plasmavolumen, das pro Zeiteinheit von einem Pharmakon befreit wird → Maß für die Eliminationsleistung

$$CL = \frac{\text{Menge eines Pharmakons, die pro Zeiteinheit eliminiert wird}}{\text{Plasmakonzentration}} \quad (1.2)$$

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

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

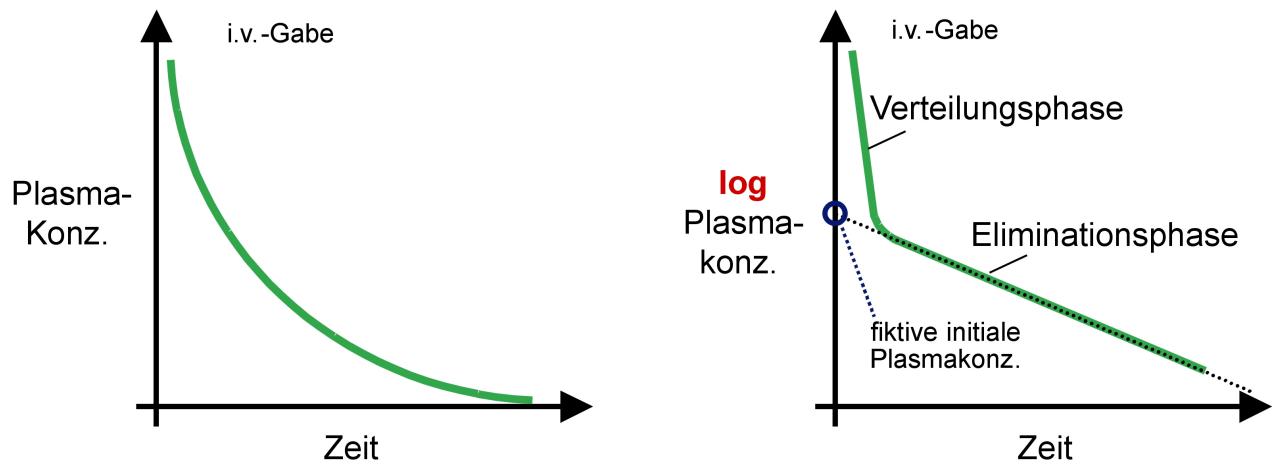
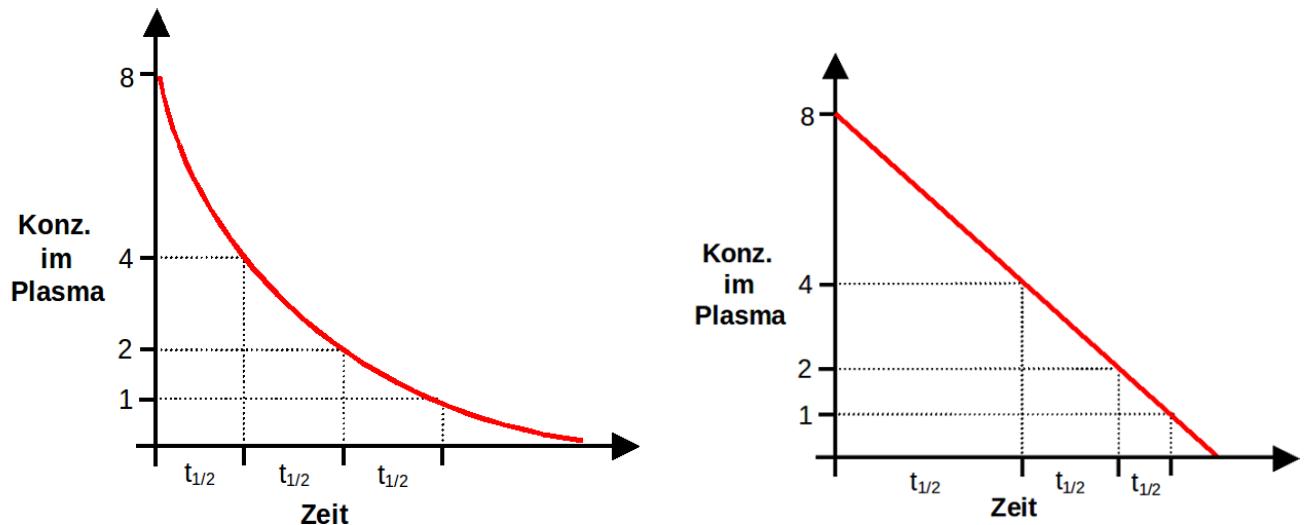


Abbildung 1.10: Clearance



(a) Kinetik 0. Ordnung: (häufig !) Eliminationsgeschwindigkeit proportional zur jeweiligen Plasmakonzentration, Exponentiellefunktion

(b) Kinetik 1. Ordung: (selten) Eliminationsgeschwindigkeit ist konstant z.B. durch Sättigung des abbauenden Enzym

Abbildung 1.11: Kinetik 0. und 1. Ordung

### Kinetik nach wiederholter Gabe

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

### Kumulation

Wirkstoffzunahme nach wiederholter Gabe; abhängig vom relativen Dosierintervall ( $\epsilon$ );

$$\epsilon = \frac{\text{Dosierintervall}(\tau)}{\text{Eliminations - HWZ}}(t_{\frac{1}{2}}); \epsilon < 1 \quad (1.3)$$

→ Gefahr der Kumulation (z.B. Pharmaka mit langer  $t_{\frac{1}{2}}$ ; 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.: Vincaalkoloide (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  $\text{Na}^+$ -Kanal (Lokalanästhetika) Spannungsabh.  $\text{Ca}^{2+}$ -Kanal (Calciumkanal-Blocker) ATP-regulierter  $\text{K}^+$ -Kanal (Sulfonylharnstoffe)
5. Schlüsselenzyme (meist Inhibition) z.B.:  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -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.

##### $\text{Na}^+$ -Kanäle

(Beispiele)

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

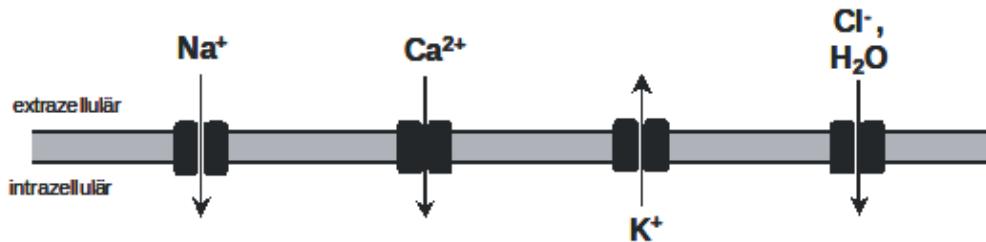


Abbildung 2.1: Kanäle der Zellmembran

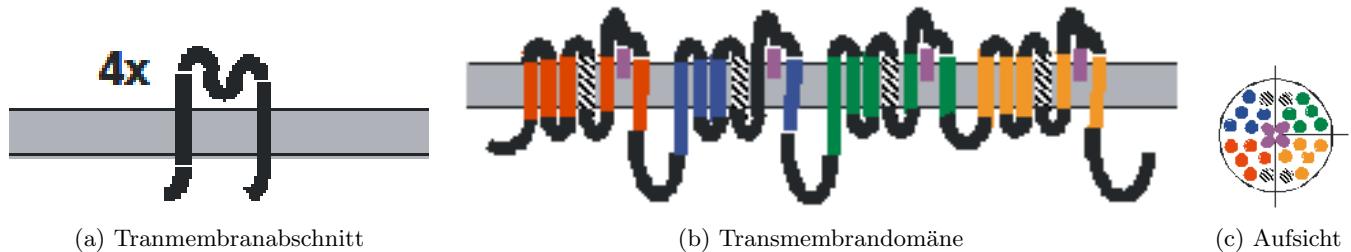


Abbildung 2.2: Struktur des  $\text{Na}^+$ -Kanals

### $\text{Ca}^{2+}$ -Kanäle

(Beispiele)

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

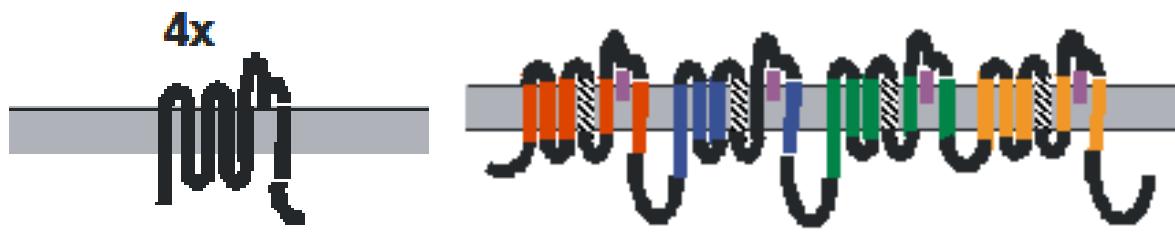


Abbildung 2.3: Struktur des  $\text{Ca}^{2+}$ -Kanals

### $\text{K}^+$ -Kanäle

(Beispiele)

- Spannungs-abhängige  $\text{K}^+$ -Kanäle  
Pharmaka: Klasse-III-Antiarrhythmika (z.B. Amiodaron, Sotalol)
- ATP-regulierte  $\text{K}^+$ -Kanäle  
Pharmaka: Orale Antidiabetika (Sulfonylharnstoffe; z.B. Glibenclamid, Vasorelaxantien (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:  $10^0 - 10^4 \frac{\text{Moleküle}}{\text{Sekunde}}$

### 2.3.1 Carrier

(primär nicht-aktiver Transporter), Uniporter, Kotransporter (Symporter), Antiporter (Austauscher)  
Beispiele:

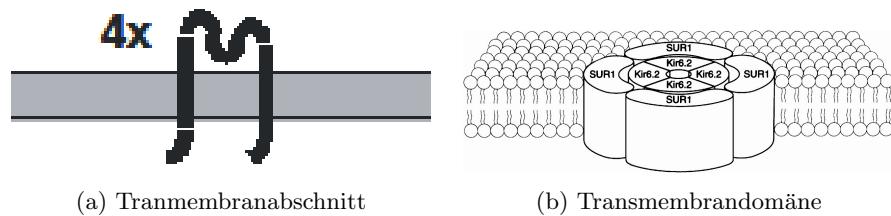


Abbildung 2.4: Struktur des  $\text{K}^+$ -Kanals

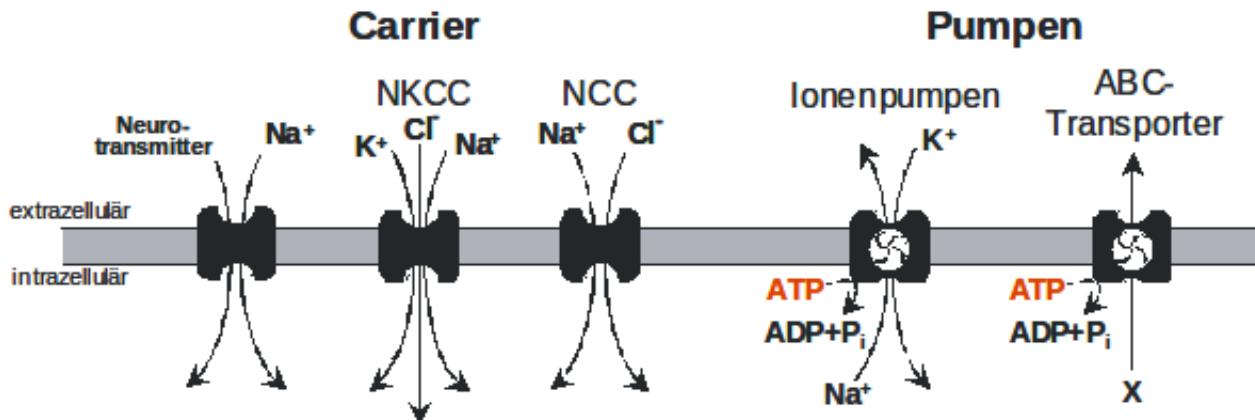


Abbildung 2.5: Carrier und Pumpensysteme

### $\text{Na}^+$ /Neurotransmitter-Kotransporter

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

### Kation/ $\text{Cl}^-$ -Kotransporter

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

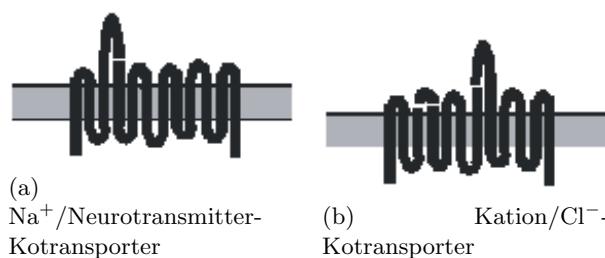


Abbildung 2.6: Carrier - Beispiele

### Pumpen

(aktive, primär ATP-verbrauchende Transporter)

### Ionenpumpen (Beispiele)

- $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase *Pharmaka:* Digitalisglykoside (z.B.: Digitoxin)
- $\text{H}^+/\text{K}^+$ -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
5α-Reduktase	Testosteron	5α-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, Sa- rin(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, Molsidomin
Dopamin-decarboxylase	L-Dopa	Dopamin	Benserazid, Carbidopa

Tabelle 2.2: Übersicht: pharmakologisch relevante Enzyme

## 2.5 Rezeptor: Definition und Funktion

1. Erkennen (hohe Spezifität) und reversibles Binden (hohe Affinität) des Wirkstoffes (physiol. Ligand oder Pharmakon)
2. Bindung löst Signalweiterleitungsfunktion aus

Mikrobielle Enzyme	Pharmakon (Beispiel)
Bakterien	
Peptidoglykansynthetasen	$\beta$ -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
Neuramidase	Zanamivir

Tabelle 2.4: Übersicht: pharmakologisch relevante Enzyme

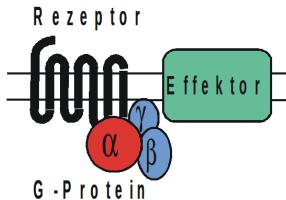


Abbildung 2.7: G-Protein

## 2.6 Rezeptortypen

- membranär
  - G-Protein-gekoppelte Rezeptoren
  - Liganden-gesteuerte Ionenkanäle
  - Liganden-regulierte Enzyme multimere Rezeptoren
- zytosolisch/nuklear
  - 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.  $\text{Ca}^{2+}$ -Kanal ↓ →  $\text{K}^+$ -Kanal (GIRK) ↑ → Erregbarkeit ↓

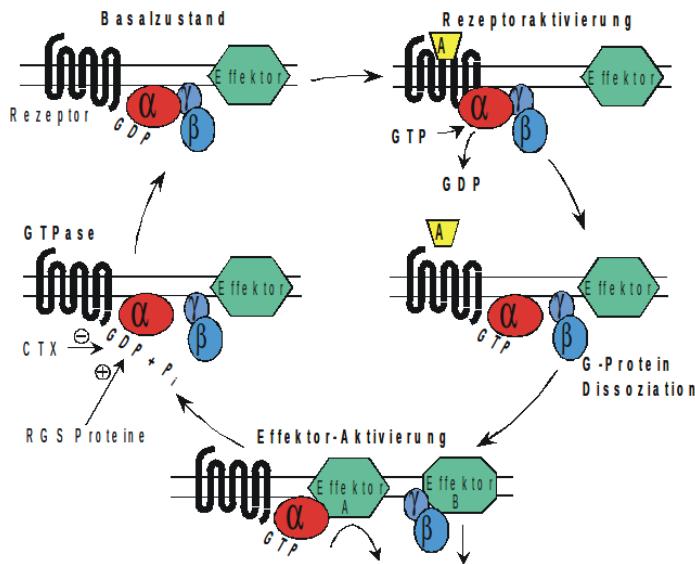


Abbildung 2.8: GPCR-Zyklus

## Beispiele

Opiode ( $\mu, \delta, \kappa$ ), GABA<sub>B</sub>, Cannabinoide CB<sub>1,2</sub>, Dopamin D<sub>2-4</sub>, mGluR2-4,6-8,  $\alpha_2$ 4-adrenerg, muskarinerg M<sub>2,4</sub>, Adenosin A<sub>1</sub>, Somatostatin Sst<sub>1-5</sub>, 5-HT<sub>1</sub> Chemokine CCR1-10; CXCR1-5

## 2.9 Liganden-gesteuerte Ionenkanäle

## 2.10 Liganden-regulierte Enzyme

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

- 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

## 2.12 Pharmakon-Rezeptor-Interaktion

## 2.13 Wirkungsauslösung

### 2.13.1 Intrinsische Aktivität (Wirksamkeit, „efficacy“)

Maß für die maximale Wirkung eines Pharmakons

### 2.13.2 Konzentrations-Wirkungs-Beziehung<sup>21</sup>

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

Physiol. Ligand	Rezeptor	G-Protein(e)	Pharmaka (Beispiele)
<b>Aminosäuren</b>			
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)
<b>Biogene Amine</b>			
Acetylcholin (Nor)Adrenalin	$M_1, M_3, M_5; M_2, M_4$ $\alpha_{1A}, \alpha_{1B}, \alpha_{1D}, \alpha_{2A},$ $\alpha_{2B}, \alpha_{2C}, \beta_1, \beta_2, \beta_3$	$G_{q/11}; G_{i/o}$ $G_{q/11}; G_{i/o}, G_S$	Atropin (Ant); Carbachol (Ag) Phenylephrin (Ag); Prazosin (Ant) Clonidin (Ag); Yohimbin (Ant) Isopropanol (Ag); Propranolol (Ant)
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	$TA_1, TA_2$	$G_S$	
<b>Ionen</b>			
Calcium	CaSR	$G_{q/11}; G_{i/o}$	Cinacalcet (Modul.)
<b>Nukleotide / Nukleoside</b>			
Adenosin	$A_1, A_3; A_{2A}, A_{2B}$	$G_{i/o}, G_S$	Theophyllin, Coffein (Ant)
ADP	$P2Y_{12}, P2Y_{13}$	$G_{i/o}$	Clopidogrel ( $P2Y_{12}$ -Ant)
<b>Lipide</b>			
Endocannabinoide	$CB_1, CB_2$	$G_{i/o}$	$\Delta 9$ -THC (Ag); Rimonabant (CB1-Ant)
$LTC_4, LTD_4$	$CysLT_1, CysLT_2$	$G_{q/11}$	Montelukast (Ant)
Lysophospholipide	$LPA_{1-5}, S1P_{1-5}$	$G_{q/11}, G_{12/13}, G_{i/o}$	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)
<b>Peptide / Proteine</b>			
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	$G_{q/11}.G_S$	BIBN 4096 BS (Ant, exp.)
Chemokine	CCR1-10; CXCR1-5	$G_{i/o}$	Maraviroc (CCR5-Antag.)
Cholecytokinin	$CCK_1, CCK_2$	$G_{q/11}.G_S$	
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)
Galanil	GAL1-3	$G_{q/11}, G_{i/o}$	
Glucagon-like pept.	GLP1-3	$G_s$	Exenatid (Ag)
Glykoproteinhorm.	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)
Opiode	$\gamma, \kappa, \mu, ORL_1$	$G_{i/o}$	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	$VPAC_{1,2}, PAC_1$	$G_s$	
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)

Tabelle 2.6: Übersicht: pharmakologisch relevante Enzyme

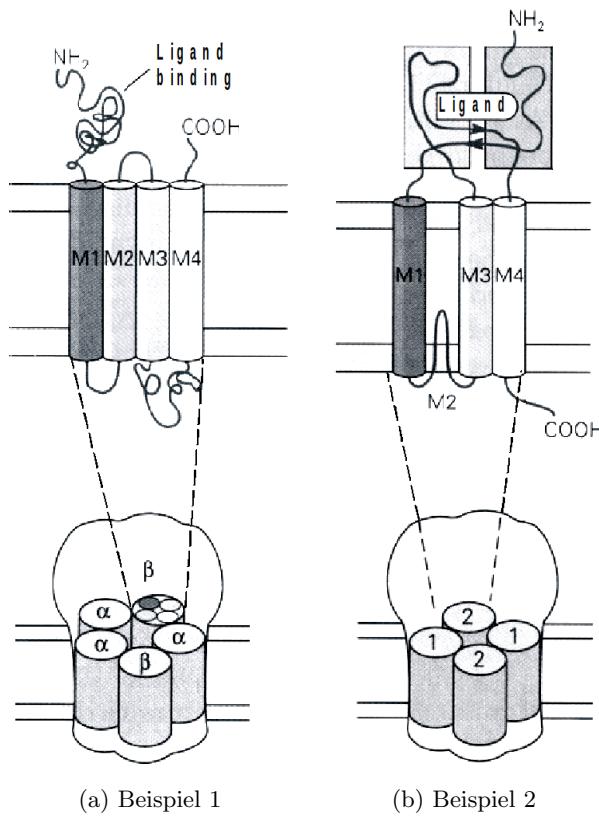


Abbildung 2.9: Liganden-regulierte Enzyme

Rezeptor	Ligand	Kanaltytyp	Pharmaka(Beispiele)
Pentamere			
nikotinisch	Acetylcholin	$Na^+ / K^+$	Curare/Muskelrelaxantien (Ant)
5-HT <sub>3</sub>	Serotonin	$Na^+ / K^+$	Ondansetron (Ant; Antiemetika)
GABA <sub>A</sub>	GABA <sub>A</sub>	$Cl^-$	Benzodiazepine (Modul.)
Glyzin-R.	Glyzin-R.	$Cl^-$	Strychnin (Ant)
Tetramere			
NMDA	Glutamat	$Na^+ / K^+ / (Ca^{2+})$	Phencyclidin (Ant), Memantin (Modul.)
AMPA	"	$Na^+ / K^+$	
Kainat	"	$Na^+ / K^+$	
Trimere			
ATP	P2X	$Na^+ / K^+ / (Ca^{2+})$	

Tabelle 2.8: Wichtige Rezeptortypen

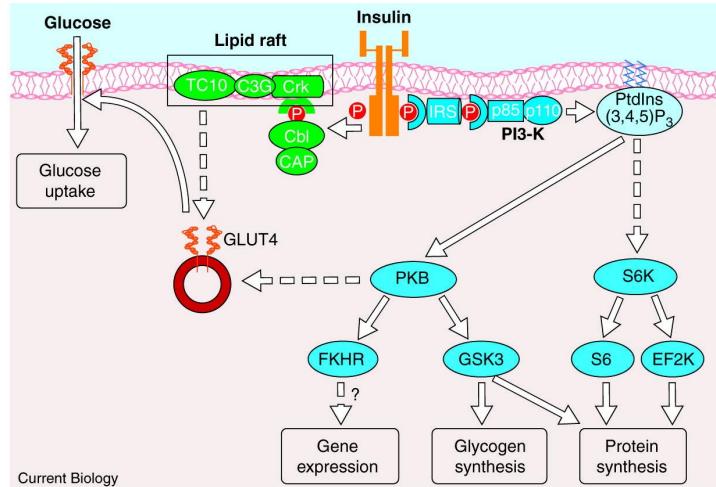


Abbildung 2.10: Beispiel: Insulinrezeptor

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	Spiranonolacton (Ant); Fludrocortison (Ag)
Glukokortikide	GR/GR	Dexamethason (Ag)
Retinsäure	RAR/RXR	Acitretin (Ag)
Schilddrüsenhormon	TR/RXR	T <sub>3</sub> (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 $\alpha$ / RXR	Fibrate (Ag)
Fettsäuren	PPAR $\gamma$ / RXR	Thiazolidindione (Ag)

Tabelle 2.10: Relevante Liganden und ihre nukleären Rezeptoren



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

Abbildung 2.11: 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



Abbildung 2.12: Wirkungsauslösung: Der Effekt ist proportional der Rezeptor-Besetzung

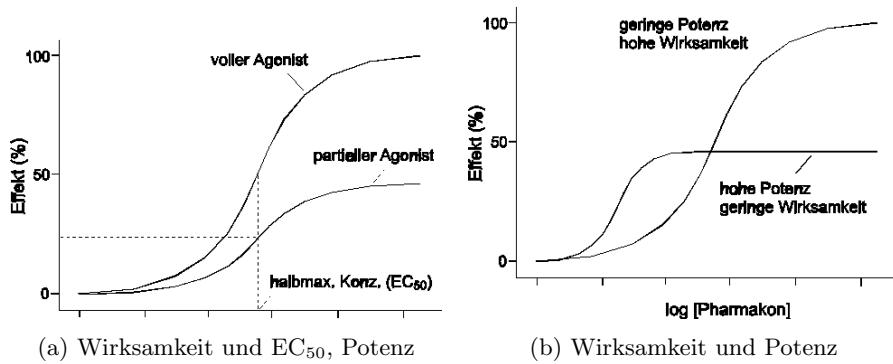


Abbildung 2.13: Intrinsic Activity, EC<sub>50</sub>, Potency

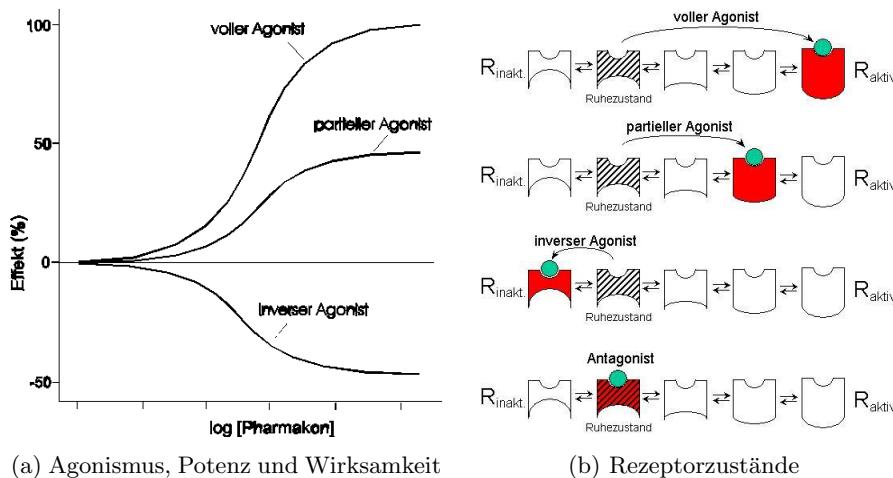


Abbildung 2.14: Agonismus

## 2.15 Agonismus

### Agonist

Affinität zum Rezeptor + intrinsische Aktivität

- 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

### Antagonist

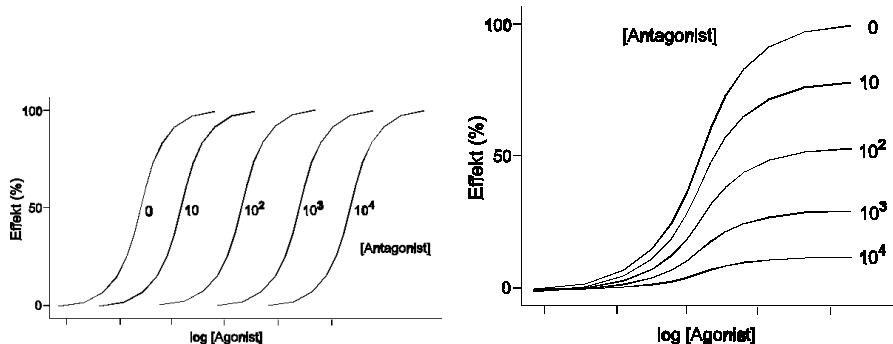
Affinität zum Rezeptor, keine intrinsische Aktivität

### kompetitiver Antagonismus

Antagonist konkurriert mit Agonist um Bindungsstelle → Parallelverschiebung der DWK

### nichtkompetitiver Antagonismus

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



(a) Parallelverschiebung bei kompetitivem Antagonismus

(b) Wirkungsreduktion durch nicht-kompetitiven Antagonismus

Abbildung 2.15: Antagonismus

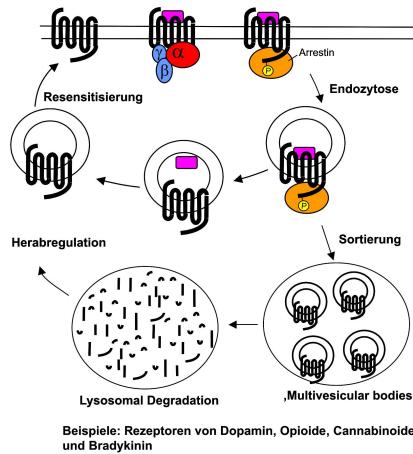


Abbildung 2.16: Pharmakokinetische Toleranz

## 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 ↓ ( $\beta$ -Adrenozeptor-Agonisten)

### 2.17.2 Tachyphylaxie

sehr rasche Toleranzentwicklung (Minuten bis Stunden)

- indirekte Sympathomimetika
- (organische Nitrat; 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

$$\text{erwünschte therapeutische Wirkung (Hauptwirkung)} \longleftrightarrow \text{unerwünschte Wirkung (Nebenwirkung)} \quad (2.4)$$

### 2.18.1 Häufigkeit unerwünschter Arzneimittelwirkungen

2-5% in der Praxis

6 - 20% in der Klinik

ca. 5% der Klinikaufnahmenerfolgen 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“

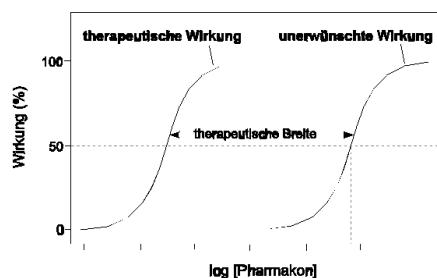


Abbildung 2.17: Therapeutische Breite

- 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↑; hepatic. Metabol. und renale Ausscheidung: ↓ bei Früh- /Neugeborenen; ↑ ab 1-2 Monaten) Nur bei Kindern auftretende unerwünschte Wirkungen z.B.: Tetracycline → Gelbfärbung der Zähne, Kariesanfälligkeit; Acetylsalicylsäure → Reye-Syndrom; Chloramphenicol → Grey-Syndrom
  - ältere Menschen
    - \* Polymorbidität, Compliance
    - \* Pharmakokinetik (hepatische Metabolisierung ↓; renale Elimination ↓)
- Einfluss der Krankheit
  - auf Pharmakokinetik (z.B.: Metabolisierungs- und Ausscheidungsstörungen bei Leber- und Nierenerkrankungen)
  - auf Pharmakodynamik (z.B.: Hypokaliämie → verstärkte Digitaliswirkung)
- Schwangerschaft und Stillzeit
  - Unerw: Wirkungen in der Schwangerschaft meist Phasen-spezifisch

- Blastogenese bei Schädigung → Abstoßung
- Embryogenese/Organogenese (Tag 15 - Tag 60) hohe Gefährdung durch teratogene Substanzen ! z.B.: Thalidomid → Phokomelien, Lithium → Herzmißbildungen, Alkohol → Entwicklungsverzögerung, Gesichtsmißbildungen, Phenytoin → 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 → RR ↓ → Nierenfunktion ↓ → Anurie → Fruchtwassermangel; Tetrazykline: Einlagerung als Ca<sup>2+</sup>-Komplex in Zahnschmelz und Knochen → 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

## 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

Pharmakokinetisch		
Resorption		Effekte
Ca <sup>2+</sup> , Mg <sup>2+</sup> , Al <sup>2+</sup> , Fe <sup>2+</sup>	+ Tetracycline	Tetracyclinresorption ↓
Colestyramin	+ Digitalisglyk., Thyroxin u.a.	Resorption ↓
Metabolismus		
CYP3A4 Induktion		
Johanniskraut, Rifampicin	+ Ciclosporin	Transplantatabstoßung
Phenytoin, Carbamazepin	+ Ethinylestradiol	“Pilleversager”
HIV-Protease Hemmer		Wirkverlust der antiviralen Therapie
CYP3A4 Hemmung		
Azol-Antimykotika,	+ Statine	Statin-Abbau ↓ → Myopathierisiko ↑
HIV-Proteasehemmer,	+ Ciclosporin	Nephrotoxizität ↑
Makrolide, Grapefruitsaft	+ Cisaprid, Terfenadin	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/Diltiazem	Bradykardie, AV-Block, Herzinsuff.
Aminoglykoside	+ Schleifendiuretika	Oto-, Nephro-Toxizität ↑
PDE5-Hemmer	+ organ. Nitrate	Schwere Hypotension
MAOA-Hemmer	+ SSRI (z.B.: Fluoxetin)	Serotonin syndrom
ASS, Clopidogrel	+ Cumarinderivate	Blutungsneigung (v.a. Magen/Darm) ↑
K <sup>+</sup> -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	+ β <sub>2</sub> Agonisten	Antiasthm. Effekt ↓
L-Dopa	+ klass. Neuroleptika	gegenseit. Abschwächung der Effekte
Ibuprofen	+ ASS	Thrombozytenfunktionshemmung ↓

Tabelle 2.12: Beispiele: unerwünschte Arzneimittelinteraktionen

# Kapitel 3

## Cholinerges System

### 3.1 cholinerge und adrenerge Übertragung im peripheren efferenten Nervensystem

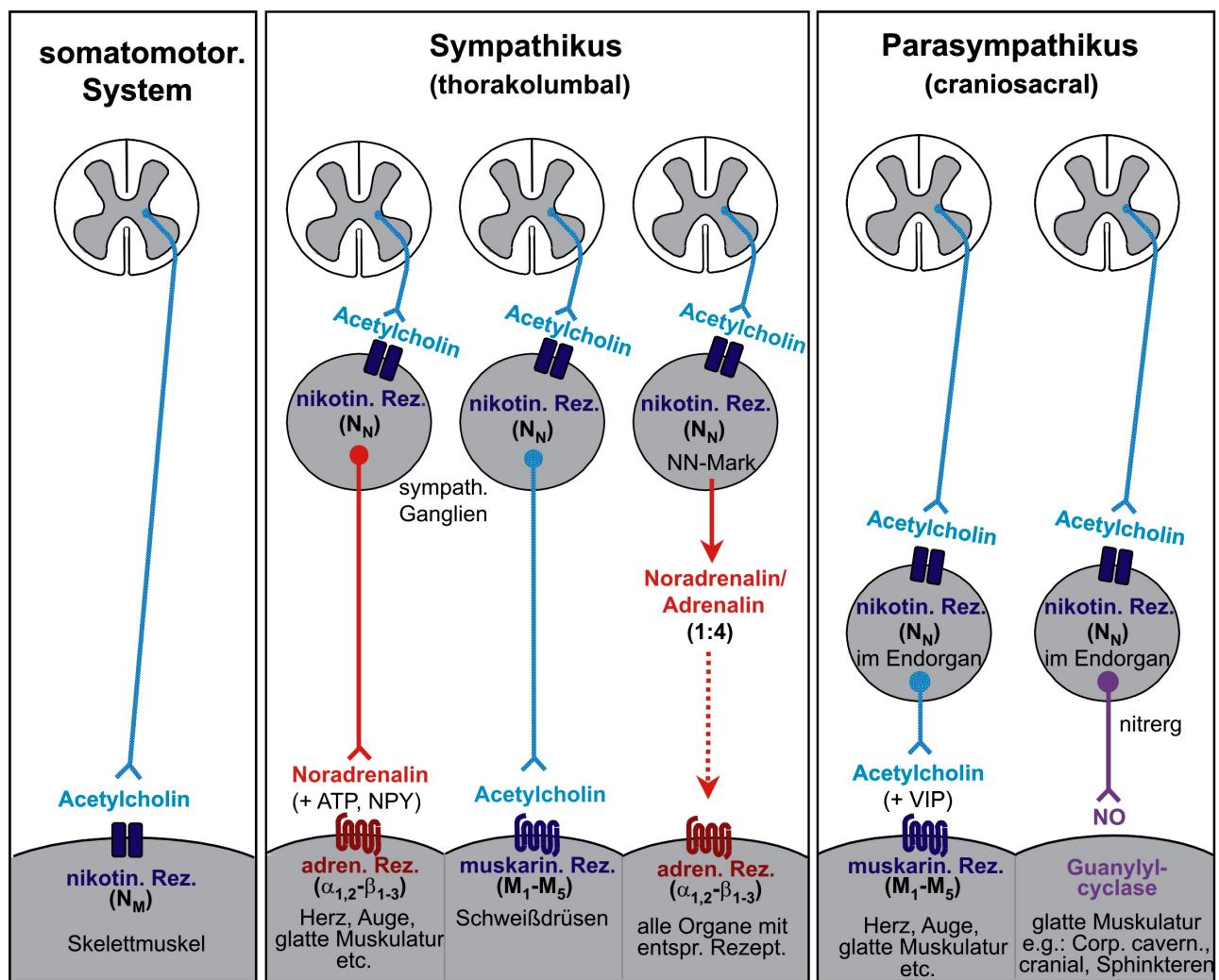


Abbildung 3.1: Cholinerges System im Vergleich

Eigenschaft	somatotmotor. 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

Tabelle 3.2: Eigenschaften des somatomotorischen und autonomen Systems

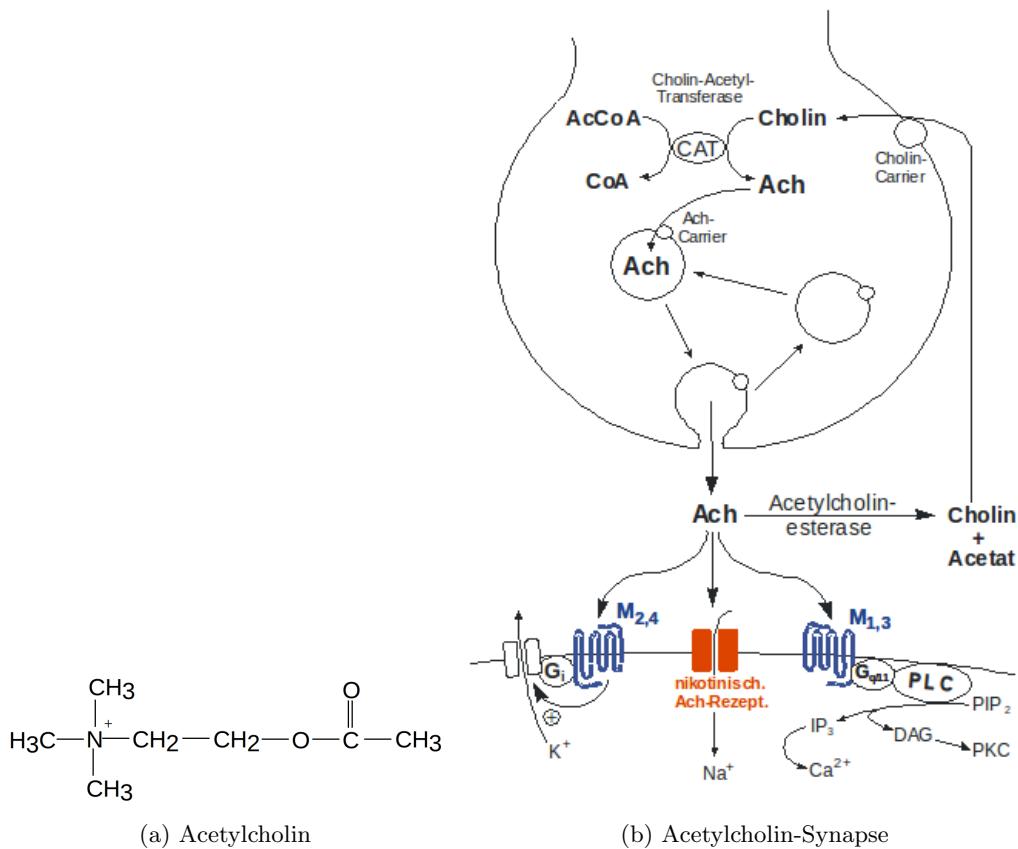


Abbildung 3.2: Acetylcholin-System

### 3.1.1 Eigenschaften des somatomotor. und autonomen Systems

## 3.2 Acetylcholin

### 3.2.1 Cholinerge Synapse

Depolarisation  $\rightarrow \text{Ca}^{2+}$ -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

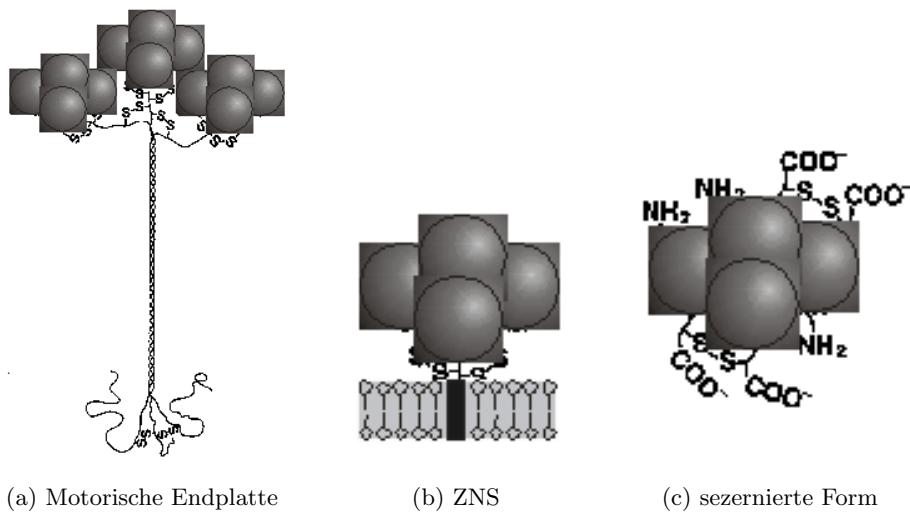


Abbildung 3.3: Subtypen der Acetylcholinesterase

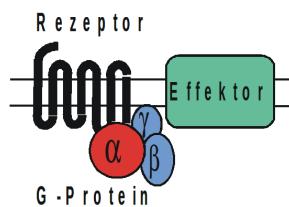


Abbildung 3.4: muskarinischer G-Proteinrezeptor

### 3.3 Pharmakologische Beeinflussung cholinriger Systeme

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

### 3.3.1 Cholinerge Rezeptoren

### **muskarinisch**

## G-Protein-gekoppelte Rezeptoren

nikotinisch

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

$N_M$  (muskulärer Typ)

( $\alpha 1$ )<sub>2</sub>,  $\beta 1, \delta, \epsilon$  (embryonal/denerv. Muskel: $\gamma$  statt  $\epsilon$ ) neuromuskuläre Endplatte der Skelettmuskulatur, vermittelt Kontraktion

$N_N$  (neuronaler Typ)

( $\alpha 4$ )<sub>2</sub>/ $(\beta 2)$ <sub>3</sub> häufig im ZNS, (v.a. K<sup>+</sup>/Na<sup>+</sup> permeabel)

( $\alpha 7$ )<sub>5</sub> häufig im ZNS, (auch  $\text{Ca}^{2+}$  permeabel)

$(\alpha_3)_2/(\beta_4)_3$  Ganglion-Typ → Depolarisation/Weiterleitung; NN-Mark → 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% hepatic. metabolisiert zu Cotinin

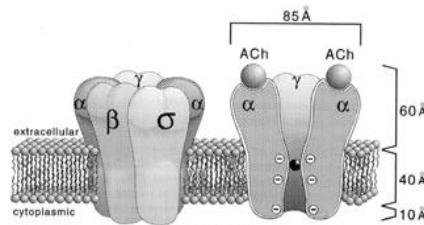


Abbildung 3.5: Nikotinischer Acetylcholinrezeptor

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

### Cytisin / Vareniclin

(partieller Agonismus an  $\alpha_4\beta_2\gamma_3$  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 ( $N_M$ ))

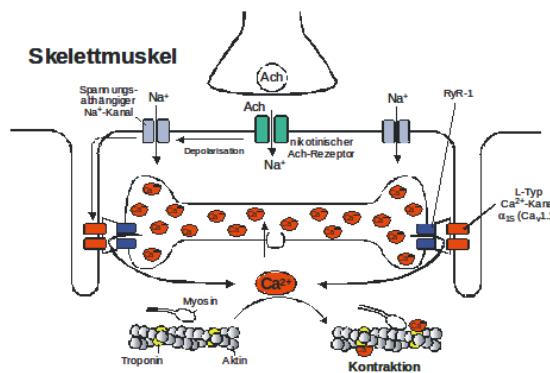


Abbildung 3.6: Motorische Endplatte

- 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

Tubocurarin: Wirkdauer 60-80 min; zusätzliche Wirkungen: Histaminfreisetzung aus Mastzellen Ganglienblockade → RR↓; obsolet.

Pharmakon	Potenz (im Vergl. zu Tubocurarin)	Wirkdauer	Wirkbeginn
Benzylisochinoline			
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!

Tabelle 3.6: Nicht-depolarisierende Muskelrelaxantien

### 3.3.4 depolarisierende Muskelrelaxantien

#### Suxamethonium, Succinylcholin

**Wirkung** Agonismus am Rezeptor, langsamer Abbau persistierende Depolarisation → Inaktiv. spannungsabh.  $\text{Na}^+$ -Kanälen → Sarcolemm elektrisch unerregbar; kein Antagonismus durch Ach-esterase-Hemmer! Wirkdauer 5-10 min, Abbau d. Ester-spaltung (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: Histaminfreisetzung ↓; bei höherer Dosierung auch  $M_3$ -Blockade an Parietalzellen

### 3.4.2 $M_3$ -selektiv

Solifenacin

Darifenacin

### 3.4.3 quarternäre 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)

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

Tabelle 3.8: Relevante Liganden und ihre nukleären Rezeptoren

## 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↓)
- obstrukтив gastrointestinale Störungen

## 3.5 muskarinerge Agonisten / direkte Parasympathomimetika

### 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; Speichelabfluss; 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

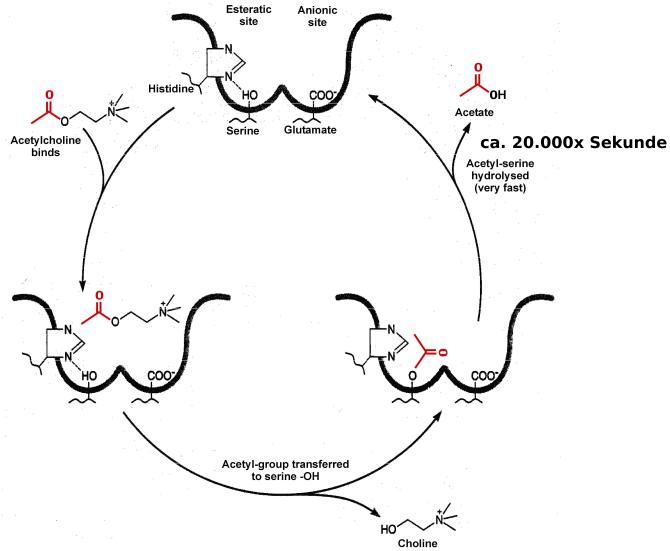


Abbildung 3.7: Zyklus der Acetylcholinesterase

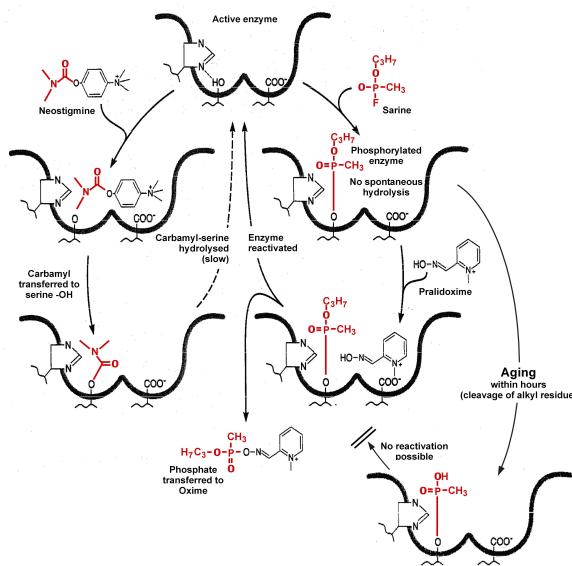


Abbildung 3.8: Hemmung der Acetylcholinesterase

### 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 cholinriger 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  $\text{Ca}^{2+}$  durch spannungsabhängige  $\text{Ca}^{2+}$ -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  $\text{Na}^+$ -Kanäle → Depol.↓ → NA-Freisetzung↓
- α-Methyldopa pro-drug, Umwandlung in α-Methyl-NA → vesikuläre Speicherung als „falscher Transmitter“
  - Agonist an prä- und postsynapt.  $\alpha_2$ -Adrenozeptoren
  - NA-Freisetzung↓, Sympathikotonus↓ (zentraler Effekt)

### 4.0.7 indirekte Sympathomimetika

Amphetamine, 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: (Amphetamine > Ephedrin): Euphorie, Aufmerksamkeit↑, Selbstvertrauen↑, Appetit↓, Halluzinationen, Stereotypien

**Effekt von Amphetamine auf die Noradrenalin (NA)-Freisetzung:** Effekte auf verschied. Neurotransmittersysteme unterschiedlich stark ausgeprägt v.a. Noradrenalin, Dopamin: (Met)Amphetamine > Methylphenidat, Fenetyllin > 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↑ ( $G_q/G_{11}$ )
	Blasensphinkter	Kontraktion	
	Leber	Glycogenolyse↑ Gluconeogenese↑	
	Auge (M. dilatator pup.)	Mydriasis	
$\alpha_2(\alpha_{2A,B,C})$	sympathische, postgangl. präsynapt.Nervenend. ( $\alpha_{2A}$ + $\alpha_{2C}$ )	NA-Freisetzung↓	$K^+$ -Kanal↑ A-cyclase ↓ $Ca^{2+}$ -Kanal↓ ( $G_i/G_o$ )
	ZNS ( $\alpha_{2A}$ )	Sympathikotonus ↓ Sedierung	
	$\beta$ -Zellen (Pankreas)	Insulin-Freisetzung ↓	
$\beta_1$	Herz	Inotropie↑ Chronotropie↑ Dromotropie↑	A-cyclase↑ $Ca^{2+}$ -Kanal↑ (Herz via PKA) ( $G_s$ )
	juxtaglomeruläre Zellen	Renin-Freisetzung ↑	
$\beta_2$	Bronchialmuskulatur	Relaxation	A-cyclase ↑ ( $G_s$ )
	glatter Gefäßmuskel (Skelettm.)	Relaxation	
	Herz	wie $\beta_1$ (weniger stark)	
	Uterusmuskulatur	Relaxation	
	Skelettmuskel	Glycogenolyse	
	Leber	Glycogenolyse, Gluconeogenese	
$\beta_3$	Fettzellen	Lipolyse	A-cyclase? ( $G_s$ )

## 4.2 $\beta_2$ -Adrenozeptor-Agonisten / $\beta_2$ -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 Bronchodilatatoren
  - Zilien-Flimmerbewegung ↑ → mukoziliäre Clearance ↑
  - 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 $\alpha$ -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 $\alpha_2$ -Adrenozeptor-Agonisten

Clonidin

Guanfacin

Moxonidin

$\alpha$ -Methyldopa:Umwandlung zu  $\alpha$ -Methylnoradrenalin

### Indikation

- Antihypertensivum
  - Aktivierung postsynaptischer  $\alpha_2$ -Rezeptoren im Bereich des Nucl. tractus solitarii (u.a. Umschaltstelle des Barorezeptoren-Reflexes) → Sympathikotonus ↓, Parasympathikotonus ↑
  - Aktivierung peripherer, präsynaptischer  $\alpha_2$ -Rezeptoren → NA-Freisetzung ↓
  - Hemmung der Adrenalinfreisetzung aus NNM über  $\alpha_2$ -Rezeptoren
  - Reservetherapeutika, Einsatz bei therapieresistenten Formen der Hypertonie oder bei Schwangerschaftshypertonus ( $\alpha$ -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  $\alpha_2$ -Rezeptoren) • Mundtrockenheit (Parasympathikotonus ↓, präsynaptische  $\alpha_2$ -Rezeptoren an cholinergen Neuronen); • Potenzstörungen • bei plötzlichem Absetzen: hypertensive Krise

## 4.5 $\alpha_1$ -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 <sub>1A</sub> Rezeptoragonist)

**Indikation** Hypertonie (art./ven. Vasodilatation) benigne Prostatahyperplasie Urapidil: auch hypertensive Notfälle / Krise (über zentrale 5-HT<sub>1A</sub> Rezeptoren: Sympathikotonus ↓ → Reflextachykardie vermindert)

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

## 4.6 •

### 4.6.1 Wirkprofil

#### $\beta_1$ -Selektivität („Kardioselektivität“)

- relative Selektivität für  $\beta_1$ -Rezeptoren
- geringer ausgeprägte metabolische Effekte ( $\beta_2$ -Rezeptoren) bei Diabetikern
- geringere Gefahr der Bronchokonstrikt. b. Pat. m. obstrukt. Ventilationsstörg.
- bei Schwangeren:  $\beta_2$ -vermittelte Effekte nicht gehemmt
- vermindertes Risiko für periphere Durchblutungsstörungen

Tabelle 4.2

	Rezept.-spez.	Lipophilie	Bioverfüg-barkeit	Elimination	Plasma-HWZ (h)	Dosis KHK (mg)	Dosis(mg) RR↑
<b>unselektive</b>							
Propranolol	$\beta_1/\beta_2$	+++	30%	hepat.	3-4	3/4x10/40	2/3x40
Pindolol	$\beta_1/\beta_2(pA)$	+	95%	hep./ren.	4-6	3x5/103x5	
<b><math>\beta</math>-selektive</b>							
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
<b>vasodilatierende</b>							
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	$\beta_1$ -Antag. beta <sub>2</sub> -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 (Ruhfrequenz unbeeinflußt oder erhöht)
- klinisch kein Vorteil; bei Myokardinfarkt und Sekundärprävention geringere Mortalitätssenkung als durch  $\beta$ -Blocker ohne PAA

### „membranstabilisierende Wirkung“

(z.B. Propranolol)

- lokalanästhetische Wirkung unabhängig von  $\beta$ -blockierender Wirkung
- in therapeutischen Dosen unbedeutend

### vasodilatierende Wirkung

- durch Antagonismus an  $\alpha_1$ -adrenergen Rezeptoren (Carvedilol), Agonismus an  $\beta_2$ -adrenergen Rezeptoren (Celiprolol) oder Freisetzung von NO (Nebivolol); hepatisch gebildeter Nebivolol-Metabolit steigert NO-Bildung im Endothel
- therapeutischer Nutzen derzeit unklar

### 4.6.2 Pharmakokinetik

Lipophilie↑

gute Resorption  
starker first-pass-Effekt  
überwiegend hepatisch metabolisiert  
schlechte Resorption  
geringer first-pass-Effekt  
überwiegend renal eliminiert

Lipophilie↓

### 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  $\beta_1$ -Rezeptoren am Herzen →  $O_2$ -Verbrauch des Myokards ↓
- Herzinsuffizienz
  - für Metoprolol, Bisoprolol und Carvedilol Wirksamkeit nachgewiesen
  - Abschwächung kardiotox. Langzeiteffekte von Katechol- aminen im Rahmen der neurohumoralen Gegenregulation
  - antiarrhythmischer, antitachykarder Effekt
- tachykarde Herzrhythmusstörungen ( $\beta_1$ -selektive Blocker)
- Hypertonie (v.a. bei gleichzeitig bestehender KHK oder Herzinsuffizienz)
  - Blockade von  $\beta_1$ -Rezeptoren am Herzen → Abschwächung des positiv inotropen, chronotropen, dromotropen und bathmotropen Einflusses des Sympathikus
  - Abnahme der Renin-Sekretion → Angiotensin II ↓
  - zentrale Wirkung → Sympathikotonus↓
- Hyperthyreose (unselektive Blocker, z.B. Propranolol)
- Migräne prophylaxe
- Glaukom (lokale Gabe) Kammerwasserproduktion ↓ (Mechanismus unklar)
- Angstzustände, Tremor (Hemmung des Sympathikotonus)

#### 4.6.6 unerwünschte Wirkungen

- kardiovaskulär Bradykardie, Blutdruckabfall, SA/AV-Blockierungen ( $\beta_1$ -Blockade) Verstärkung peripherer Durchblutungsstörungen; Kältegefühl ( $\beta_2$ -Blockade)
- pulmonal Atemwegswiderstand ↑, evtl. Auslösung asthmatischer Beschwerden ( $\beta_2$ -Block.)
- zentralnervös Kopfschmerzen, Schwindel Müdigkeit, depressive Verstimmung, Schlafstörungen
- metabolisch Hypoglykämienigung 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

##### A lisikiren

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, Angioödeme)

**Einsatz** essentielle Hypertonie (klinischer Stellenwert unklar; teuer!)

**Kontraindikationen** wie ACE-Hemmer (Schwangerschaft etc.)

### 5.3 ACE-Hemmer

	Plasma-HWZ	Bioverfügbarkeit	Elimination	Tagesziqdosis (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<sup>+</sup>-sparenden Diuretika vermeiden (Hyperkaliämiegefahr)
- nicht-steroidale Antirheumatika (ACE-Hemmerwirkung↓)

## 5.4 AT<sub>1</sub>-Rezeptor-Antagonisten

Plasma-HWZ	Bioverfügbar.	Elimination	antihypert. 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<sub>1</sub>-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 <sup>+</sup> -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 Einzelnephrons** (TGF sensu stricto) GFR → NaCl<sup>-</sup> Aufnahme in MD-Zellen → ATP / Adenosin-Bildung → Vasokonstriktion d. Vas afferens

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

## 5.6 Schleifendiuretika

Furosemid	Piretamid
Torasemid	Bumetanid

**Wirkmechanismus** reversible Hemmung des  $\text{Na}^+ \text{K}^+ 2\text{Cl}^-$ -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 ↑

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

## Pharmakokinetik

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

## Unerwünschte Wirkungen

- Hämokonzentration, Hypovolämie, Hypotonie, → Thromboembolieneigung
- Elektrolyt-Störungen, insb. Hypokaliämie
- Hyperurikämie
- Glucosetoleranz ↓ (Insulinsekretion ↓ 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

	Bioverfügbark.	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 fröhdistalen Tubulus exprimierten  $\text{Na}^+/\text{Cl}^-$ -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  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Mg}^{2+}$  verminderde Ausscheidung von  $\text{Ca}^{2+}$

## 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 > 2-2,5  $\frac{mg}{dl}$ ), 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 spätdistalen 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 → lumennegatives transzelluläres Potential ↓ → passive Sekretion von  $K^+ \downarrow$

**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 Kombin. 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 unabhäng. 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 anschlägt oder hohes kardiovaskuläres Risiko besteht

**Stadium 2 und 3** ( $\geq 160$  /  $\geq 100$  mmHg)

### Stufentherapie

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

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

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

bei nicht ausreichender Blutdrucksenkung durch Monotherapie

- Diuretikum +  $\beta$ -Blocker oder
- Diuretikum + ACE-Hemmer  $\text{Ca}^{2+}$ -Antag. (Dihydropyridin) +  $\beta$ -Blocker
- Diuretikum +  $\text{Ca}^{2+}$ -Antagonist  $\text{Ca}^{2+}$ -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,  $\alpha_1$ -Antagonist u.a.)

# Kapitel 6

## Digitalisglykoside

### 6.1 Herzinsuffizienz

#### Ursachen

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

#### Pathogenese und Klinik

**Kompensierte Herzinsuffizienz** klinisch kompensiert durch:

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

**Dekompensierte Herzinsuffizienz** „Umkippen“ des kompensierten Systems → 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,  $\beta$ -Blocker, Mineralokortikoid-Rezeptorantagonisten
- ggf. AT<sub>1</sub>-Antag., Digitalisglykoside, Ivabradin, Hydralazin/ISDN
- Diuretika (symptomatisch)

## 6.2 Digitalisglykoside

natürliche Digitalisglykoside	Digoxin	Digitoxin
Digoxin		
halbsynthetische Digitalisglykoside		

halbsynthetische Digitalisglykoside

$\beta$ -Acetyldigoxin

Metildigoxin

### Wirkmechanismus

Hemmung der plasmalemmalen  $\text{Na}^+ \text{-K}^+$ -ATPase

- kardial: Akkumulation von  $\text{Na}^+$  in der Zelle  $\rightarrow \text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -Antiport (NCX1)  $\downarrow$ 
  - Steigerung der intrazellulären  $\text{Ca}^{2+}$ -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

### Pharmokinetik

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

$\beta$ -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 Farbensehen (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!

Abklingquote (tägl. prozentualer Wirkverlust)	Digoxin 20%	Digitoxin 7%
Erhaltungsdosis pro Tag therapeut. Plasmakonzentration	0,15-0,3 mg 0,5-0,8 ng/ml	0,07-0,1 mg 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<sup>+</sup>-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 (>1,2 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 dekomp. Herzinsuffizienz
- Reduktion des Kochsalzkonsum (< 6 g/d), Flüssigkeitsreduktion (1-2 l/d)
- ggf. Gewichtsreduktion, Nikotin- und Alkoholkarenz

### medikamentös

	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA IV
ACE-Hemmer*	+	+	+	+
β <sub>1</sub> -Blocker	-	+	+	+
Minerkortikoidrezeptor-Antagonist (MRA)**		+	+	+
Therapien mit weniger eindeutigem 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  $\text{Na}^+$ -Einwärtsstroms ( $I_{Na}$ ), wenn Membranpotential einen bestimmten Schwel- lenwert erreicht (ca. -60 mV)
- Phase 2:  $\text{Ca}^{2+}$ -Einwärtsstroms (v.a. L-Typ Kanäle;  $I_{Ca-L}$ ),  $\text{Ca}^{2+}$ -Einstrom stellt  $\text{Ca}^{2+}$  für elektromechan. Kopplung zur Verfügung;  $\text{K}^+$ -Leitfähigkeit nimmt langsam zu
- Phase 3:  $\text{Ca}^{2+}$ -Kanäle inaktivieren → Repolarisation;  $\text{K}^+$ -Auswärtsstrom ( $I_K$ ) über spannungsabhäng.  $\text{K}^+$ -Kanäle mit langsamer Aktivierungskinetik → Repolarisation
- Phase 4 (diastolische Vordepolarisation) langsame Depol., die Schrittmacherpotential erzeugt; langsamer  $\text{Na}^+$ -Einwärtsstrom bis zur Schwelle über unspezif. Kationenkanal ( $I_f$ ; Hyperpolarisations-aktiv. Kanal), gegen Ende: langsamer  $\text{Ca}^{2+}$ - Einwärtsstroms (v.a. L-Typ Kanäle, aber auch T-Typ); führt zur Depol. und Fortleitung → Phase 0;  $\text{K}^+$ -Leitfähigkeit ↓. Phase 0 (Depolarisation) überw. durch  $\text{Ca}^{2+}$ -Einwärtsstrom getragen (T-/L-Typ); Phase 3 (Repolarisation)  $\text{Ca}^{2+}$ - Einwärtsstrom ↓,  $\text{K}^+$ -Auswärtsstrom ↑.

### 7.1 Mechanismen der Arrhythmieenstehung

#### abnorme Schrittmacheraktivität

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

#### Nachdepolarisation

**frühe Nachdepolarisation (EAD)** Störung d. Repol.;  $\text{K}^+$ -Strom ( $I_{Kr}$ ), Verläng. d.  $\text{Ca}^{2+}/\text{Na}^+$ -Einstroms → QT-Zeit ↑ → 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  $\text{Ca}^{2+}$ -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  $\text{Na}^+$ -Einstroms in Phase 0 → Hemmung der Aktionspotential-Weiterleitung Erholungszeit der  $\text{Na}^+$ -Kanäle ↑ → Refraktärzeit ↑

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

## Klasse Ia

Chinidin  
Disopyramid

Procainamid  
Ajmalin

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

- Blockade von verschiedenen  $\text{K}^+$ -Kanälen → Repolarisation ↓ → Aktionspotentialdauer / Refraktärzeit ↑
- anticholinerge Wirkung (v.a. Chinidin, Disopyramid ; ggf. paradoxe Wirkung bei niedriger Dosierung → 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 → Abbau einiger  $\beta$ -Blocker, Antidepressiva, Neuroleptika ↓

## Klasse Ib

Lidocain

Phenytoin

**Wirkmechanismus** kurzfristige Bindung an  $\text{Na}^+$ -Kanäle ( $I_{\text{Na}}$ ) im inaktivierten Zustand ; Dissoziation und Assoziation im Rhythmus des Herzschlages → effektive Blockade bei frühzeitiger Erregung → binden v.a. im depolarisierten Zustand (z.B. Ischämie) → 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  $\text{Na}^+$ -Kanäle (langsame Dissoziation); Blockade über mehrere Herzschläge → verringerte Erregbarkeit, Leitungsgeschwindigkeit ↓; Beeinflussung regulärer Impulse (proarrhythmogener Effekt); zusätzlich:  $\beta$ -Adrenozeptor-Blockade durch Propafenon

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

**Einsatz** Reservemittel b. ventrikuläre/supraventrikuläre Arrhythmien; obsolet

## 7.2.2 Klasse II-Antiarrhythmika

### $\beta$ -Adrenozeptor-Blocker

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

### 7.2.3 Klasse III-Antiarrhytmika

Amiodaron

Sotalol

Dronedaron

**Wirkmechanismus** Blockade verschiedener  $K^+$ -Kanäle → Aktionspotential verlängert → Refraktärzeit verlängert;  $\beta$ -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 Plasmaineiweißbindung (96%), lipophil; Anreicherung im Gewebe, Wirkungseintritt nach 4-10 Tagen

**Einsatz** therapieresistente supraventrikuläre und ventrikuläre Arrhythmien, Rezidivprophylaxe supraventr. Tachykardien; Vorhofflimmern, -flattern; anhalt. Kammerfibrillation (Amiodaron auch bei ventrikular vorgeschiedenen 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 (→ kein Einfluss auf Schilddrüsen-funkt.), hepatotoxicisch; pharmodynamisch wie Amiodaron, aber weniger wirksam NICHT bei Herzinsuffizienz, permanentem VHF, AV-Block II-III, Bradykardie

### 7.2.4 Klasse IV-Antiarrhytmika

Verapamil

Diltiazem

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

**Einsatz** paroxysmale, supraventrikuläre Tachykardien; Vorhofflimmern, -flattern

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

### 7.2.5 weitere als Antiarrhytmika eingesetzte Pharmaka

#### Digitalisglykoside

(supraventrikuläre Tachykardien, Vorhofflimmern/flattern)

#### Atropin

Einsatz: Sinusbradykardien

#### Adenosin

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

**Pharmakokinetik** sehr schnelle Inaktivierung (Aufnahme und Desaminierung in Erythrozyten); Plasma-HWZ: Sekunden ! → 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  $\beta$ -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, $\alpha_1$ -Blocker
Bronchien	Parasympatholytika, $\beta_2$ -Agonisten
Uterus	Oxytocinrezeptor-Antagonisten, Prostaglandine, $\beta_2$ -Agonisten
M.-D.-Trakt	Parasympatholytika, dir./indir. Parasympathomimetika Prokinetika (indirekt), Opiate/Opiode (indirekt)

### 7.3.2 NO-Donatoren

**Organische Nitrat**

Glyceroltrinitrat	Isosorbiddinitrat (ISDN)
Isosorbitmononitrat (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

**Pharmokinetik**

**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 ( $S_2O_3^{2-}$ ) +  $CN^- \rightarrow$  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<sup>2+</sup>-Kanalblocker

### 7.4.1 spannungsabhängige Ca<sup>2+</sup>-Kanäle

Current	$\alpha_1$ -subunit	Localization	Function/Modulation	Blocker
L-Type(long lasting; high activating, high conductance, slow inactivation)	$Ca_v1.1 (\alpha_{1S})$	Skeletal muscle (t-tub.)	Excitation-contion-coupling (PKA ↑)	Dihydropyridines, Phenylalkylamines, Benzothiazepines (wirksam v.a. bei $Ca_v1.2a$ und $Ca_v1.2b$ )
	$Ca_v1.2a (\alpha_{1C-a})$ $Ca_v1.2b (\alpha_{1C-b})$ $Ca_v1.2c (\alpha_{1C-c})$	Cardiomyocyte Smooth muscle Neurons	Hormone release, synaptic integration	
P/Q-Type (Purkinje; mod. Voltage activ., med. Conduct., very slow inactiv.)	$Ca_v1.3 (\alpha_{1D})$ $Ca_v1.4 (\alpha_{1F})$ $Ca_v2.1 (\alpha_{1A})$	neuroendocrine Retina Nerve terminals and dendrites	Transmitter release Neurotransmitter release; dendritic transients( $G\beta\gamma \downarrow$ )	$\omega$ -Agatoxin IVA
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 ( $G\beta\gamma \downarrow$ )	$\omega$ -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.)	$Ca_v3.1(\alpha_{1G})$	Neuronal cell bodies and dendrites; cardiomyocytes ( $Ca_v3.1/3.2$ )	Pacemaking, repetitive firing	Mibepradil
	$Ca_v3.2(\alpha_{1H})$ $Ca_v3.3(\alpha_{1I})$			

### Dihydropyridine

Nifedipin  
Nitrendipin

Amlodipin  
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  $\alpha_{1C-b}$  zeigt eine höhere Sensitivität gegenüber Dihydropyridinen als die kardiale Variante  $\alpha_{1C-a}$
- Wirkung: Glatter Gefäßmuskel > Herz

### Phenylalkylamine

Verapamil 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<sup>2+</sup>-Kanäle (L-Typ)

- Herz:  $[Ca^{2+}]_i \downarrow$ ? negativ inotrop, Ca<sup>2+</sup>-Einstrom in diastolisch depolarisiert. Zellen  $\downarrow \rightarrow$  negativ chronotrop und dromotrop  $\rightarrow O_2$ -Verbrauch  $\downarrow$ ; Verapamil  $\geq$  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	↓	↓	↓
Blutdruck	↓	↓	↓
Herzfrequenz	↑	↓	↓
Herzkontraktionskraft	-/(↑)	(↓)	(↓)
AV-Überleitung	-/(↑)	↓	(↓)

**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 ↓

**Kontraindikationen** Herzinsuff. (NYHA III/IV), akut. M-Infarkt, AV-Block II./III. Grades, Sick-Sinus-Syndrome (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 → 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 β1-Selektivität (meist 1. Wahl) negativ dromotrop, negativ chronotrop, negativ inotrop → O<sub>2</sub>-Verbrauch ↓
- Organische Nitrate / Molsidomin (zusätzlich oder bei KI von β-Blocker) Dilatation v.a. venöser Gefäße →... → O<sub>2</sub>-Verbrauch ↓ Kollateraldurchblutung ↑
- Ca<sup>2+</sup>-Antagonisten (selten Monotherapie, nicht bei u. 4 Wochen nach Infarkt!) Dihydopyridine (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	$\beta$ -Blocker, $\text{Ca}^{2+}$ -Antagonisten
Herzinsuffizienz	$\beta$ -Blocker, Nitrate (zusätzl. zu ACE-Hemmern)
Diabetes mellitus	Nitrate, ( $\text{Ca}^{2+}$ -Antagonisten)
Asthma bronchiale	Nitrate, $\text{Ca}^{2+}$ -Antagonisten; [cave: $\beta$ -Blocker]
supraventr. Tachykardie	$\beta$ -Blocker, $\text{Ca}^{2+}$ -Antagonisten
periph.-art. Verschl.-Krankh.	Nitrate; [cave: $\beta$ -Blocker]

### Prognose verbesserrnde 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-pectoris 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<sup>+</sup>-Kanalöffner

### ATP-abhängiger K<sup>+</sup>-Kanal

Aktivierung des Kanals in der glatten Gefäßmuskul. (Kir6.1/SUR2B) d. K<sup>+</sup>-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 <sup>2+</sup> /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  $\mu$  M)
  - Antagonismus an Adenosin ( $A_1/A_2$ )-Rezeptoren ( $K_D$ : 2-10  $\mu$ M) → Vermittlung z.B. der psychostimulatorischen 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 ↓: äl. Patient., Alkohol, Koffein, versch. Pharmaka (Enzymhemm.)

### unerwünschte Wirkungen

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

**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

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-Freistzung. Im Bereich des Corpus cavernosum NO-Freisetzung aus nitrogenen (NANC) parasympathischen 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  $\beta$ -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,  $\alpha$ -Glukosidasehemmer, Thiazolidindione Insulin

### 8.2 Insulinsynthese/-sekretion

Synthese in den  $\beta$ -Zellen der Langerhansschen Inseln

#### 8.2.1 Insulin-Rezeptor

200.000 - 300.000 Rezeptoren pro Leber- / Fettzelle 2  $\alpha$ -Untereinheiten (135 kDa), 2  $\beta$ -Untereinheiten (95 kDa) Bindung von Insulin führt zur Aktivierung einer Tyrosinkinase-Aktivität ( $\beta$ -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-/ultrakurzwirksame Insuline

- Reguläres Insulin („Alt-Insulin“; „Normal-Insulin“)  
Analoga (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  
Analoga (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-/ ultrakurzwirksame 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 <sup>2+</sup> -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-/ultrakurzwirksamen 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<sup>+</sup>-Kanäle der β-Zellen

- Insulin-Sekretion ↑
- Wirkung abhängig von endogener Insulinproduktion
- Insulinfreisetzung↑

#### 8.4.1 ATP-abhängiger K<sup>+</sup>-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 ↓
Herz-/Skelettmuskel	Kir6.2	SUR2A	
Glatter Muskel	Kir6.2	SUR2B	
Glatter Gefäßmuskel	Kir6.1	SUR2B	Cromakalim ↑

#### 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  
→ 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 peripherer 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 Stoffwechselleage disponieren
  - Nierenfunktionsstörungen
  - kardiale, pulmonale, hepatis. 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- $\gamma$  (PPAR $\gamma$ , nukleärer Rezeptor); Wirkung v.a. auf Adipozyten → Adipozytendifferenzierung → ↓ Freisetzung/Bildung Insulinresistenz-fördernder 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  $\beta$ -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 insulinotropic 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<sub>1c</sub>-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  $\alpha$ -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<sub>1C</sub> (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 Zwischenmahlzeitenschema. 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
Hypertriglyceridämie				
familiäre Hypertriglyceridämie	relativ selten	IV	VLDL / TG	gering
Chylomikronen-Syndrom	selten	I	Chylom./TG	variabel, aber: Pancreatitisrisiko

#### 9.2.2 Sekundäre Hyperlipoproteinämie

- Hypercholesterinämie: Fehlernährung, Hypothyreose, Schwangerschaft, nephrot. Syndrom, Cholestase
- Kombinierte Hyperlipidämie: Fehlernährung, Diabetes mellitus Typ 2, nephrot. Syndrom, Alkohol, Thiazide
- Hypertriglyceridämie: Diabetes mellitus Typ 2, Alkohol, Niereninsuffizienz, Schwangerschaft, Arzneimittel (Thiazide,  $\beta$ -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	Diät, körperliche Aktivität
medikamentös	HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine) Anionen-Austauscher-Harze, Fibrate, Nikotinsäurederivate z.B. extrakorporale LDL-Elimination
technische Verfahren	

## 9.3 HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine)

	Tagesdosis	syst. Bioverfügbark.	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 hepatischen LDL-Rezeptoren ↑  
→ LDL-C: ↓ (10-20%), HDL-C: -/↑ (3-5%); TG: Ø

## **unerwünschte Wirkungen**

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

## **Interaktionen**

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

## **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; biläre 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  $\alpha$  (PPAR $\alpha$ )  
→ 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<sub>i</sub>-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 Prostanoide, v.a. PGD<sub>2</sub> und PGE<sub>2</sub> (Hemmung des Flush durch COX-Hemmer sowie durch den PGD<sub>2</sub> Rezeptor (DP<sub>1</sub>) 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: < 130 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), Wachstums-Faktoren
- „Biosynthese von Mediatoren (Thromboxan A<sub>2</sub>, „Platelet activating factor“)
- Aggregation: Aktivierung von Glykoprotein IIb/IIIa (GP IIbIIIa, 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; aktivierte 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 Blutgerinsel (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 TXA<sub>2</sub>-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 P2Y<sub>12</sub> 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 P2Y<sub>12</sub>; Senkung der kardiovaskulären und Gesamt mortalität stärker als bei Clopidogrel

### 10.3.3 GPIIb/IIIa (Integrin $\alpha$ IIb $\beta$ 3)-Rezeptor-Antagonisten

Abciximab

Fab-Fragment eines monoklonalen Antikörpers, blockiert auch Integrin  $\alpha$ M $\beta$ 2/ $\alpha$ v $\beta$ 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 Endschrittes der Thrombozytenaggregation

## unerwünschte Wirkung

Blutungen, Thrombozytopenie (seltener)

## Einsatz

Akutes Koronarsyndrom, interventionelle Kardiologie

	Abciximab	Eptifibatid	Tirofiban
Molekulargewicht (Da)	50.000	800	500
Integrinselektivität $\alpha$ IIb $\beta$ 3, $\alpha$ V $\beta$ 3	$\alpha$ IIb $\beta$ 3	$\alpha$ IIb $\beta$ 3	
Affinität für $\alpha$ IIb $\beta$ 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 Antikoagulatien

- 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  $\gamma$ -Carboxylierung der Gerinnungsfaktoren II, VII, IX, X sowie von Protein C u.a.

→ Bildung physiologisch inaktiver Gerinnungsfaktoren (fehlende Interaktion mit  $\text{Ca}^{2+}$ ). 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, Griseofulvin 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-hämols. 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 Gewebspasminaktivator (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 3-4½ 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.)
- $\beta_1$ -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.!))
- O<sub>2</sub> (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. PGE<sub>2</sub>, PGI<sub>2</sub>) → Tumor
- Vasodilatation (u.a. PGE<sub>2</sub>, PGI<sub>2</sub>) → Rubor, Calor
- Sensibilisierung nozizeptiver Nervenendigungen (u.a. PGE<sub>2</sub>, PGI<sub>2</sub>) → 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 $\alpha$

##### Analgetische Wirkung

v.a. Prostaglandin E<sub>2</sub> (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 $\alpha$ ) → 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 PGE<sub>2</sub> Säureproduktion↓, Schleimproduktion↑, Regulation der Schleimhautdurchblutung, mögl. Rolle von COX-2 bei Heilungsvorgängen; Gefahr der Ulkusblutung zusätzlich durch Thrombozytenfunktionshemmung (COX-1 → TXA<sub>2</sub>-Synthese)  
Ulkusprophylaxe bei NSAID-Therapie: Misoprostol (PGE<sub>2</sub>-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 → COX-2↑ → PGE2 → Renin↑, RR↑
- Medulla: Salzreiche Kost → COX-2↑ → PGE/I2 → Durchblutung↑, Na<sup>+</sup>-Exkretion↑ → RR↓

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↑)

### **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: NaCO<sub>3</sub> 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  
Lumiracoxib (Marktrücknahme 2009)

Rofecoxib (Marktrücknahme 9/04)

#### **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); Komplikations-  
rate 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  
Sulphasalazin

Leflunomid

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

#### **Einsatz**

Rheumatoide Arthritis, entzündliche Darmerkrankungen

#### **TNF $\alpha$ /IL-1-Hemmstoffe**

gentechnologisch hergestellte monoklonale anti-TNF $\alpha$ -Antikörper (Infliximab, Adalimumab), Fusionsproteine die freien TNF $\alpha$   
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 Potenz	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, Fluticasone

#### 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 $\alpha$ , LPS etc.) vermittel (NF $\kappa$ B, AP-1), Synthese von Lipocortin  $\uparrow \rightarrow$  PLA<sub>2</sub>-Aktivität  $\downarrow$

#### Immunsuppression

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

#### Pharmakokinetik von Glukokortikoiden

gute enterale Resorption; inhalative Glukokortikoide (Beclometason, Budesonid, Flunisolid, Fluticasone) besitzen hohen first-pass-Effekt (80-99%)  $\rightarrow$  keine systemische Wirkung nach enteraler Aufnahme  
hepatisch metabolisiert, Cortison (aktiv)  $\rightarrow$  Hydrocortison (Cortisol); Prednison (aktiv)  $\rightarrow$  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 6<sup>00</sup>-8<sup>00</sup>. 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, Ca<sup>2+</sup>-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:  $\geq 2$  x pro Woche, Symptome nachts:  $\geq 2$  x pro Monat)  
bei Bedarf: kurz-wirksames  $\beta_2$ -Sympathikomimetikum inhalativ

### Stufe 2

(leicht persistierend, Symptome tagsüber: < 1 x pro Tag, Symptome nachts: > 2 x pro Monat)  
bei Bedarf: kurz-wirksames  $\beta_2$ -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  $\beta_2$ -Sympathikomimetikum inhalativ  
Dauertherapie: Glukokortikoid in mittlerer Dosierung inhalativ lang-wirksames  $\beta_2$ -Sympathikomimetikum inhalativ/oral zusätzlich evtl. retardiertes Theophyllin

### Stufe 4

(schwer persistierend, Symptome tagsüber: ständig, Symptome nachts: häufig) bei Bedarf: kurz-wirksames  $\beta_2$ -Sympathikomimetikum inhalativ  
Dauertherapie: Glukokortikoid in hoher Dosierung inhalativ; Glukokortikoid oral (z.B. 25-50 mg Prednisolon pro Tag; langsame Dosisreduktion nach Besserung); lang-wirksames  $\beta_2$ -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  $\beta_2$ -Sympathikomimetika derzeit umstritten

# Kapitel 12

## Analgetika

### 12.1 Nozizeptoren

Freie Nervenendigungen von nozizeptiven A $\delta$ - und C-Fasern

Faserotyp	Funktion	Faserdurchmesser	Leitungsgeschwindigkeit
A $\alpha$	Motoneurone, primäre Muskelspindelafferzenzen	15 $\mu\text{m}$	70-120 m/s
A $\beta$	Hautafferzenzen für Berührung und Druck	8 $\mu\text{m}$	30-70 m/s
A $\gamma$	Motorisch zu Muskelspin deln	5 $\mu\text{m}$	15-30 m/s
A $\delta$	Hautafferzenzen für Temperatur und Nozizeption	<3 $\mu\text{m}$	12-30 m/s
B	Sympathisch präganglionär	3 $\mu\text{m}$	3-15 m/s
C	Hautafferzenzen für Temperatur und Nozizeption Sympathische postganglionär	1 $\mu\text{m}$ marklos!	0,5-2 m/s

- thermische Nozizeptoren ( $>45^\circ\text{C}$  oder  $<5^\circ\text{C}$ ) myelinisierte A $\delta$ -Fasern
- mechanische Nozizeptoren (Druck, Berührung, Vibration) A $\delta$ -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 ( $>43^\circ\text{C}$  oder  $H^+$ -Ionen, pH <6) sowie Capsaicin TRPV1-homologer Kationenkanal (TRPV2)

Vorkommen v.a. auf A $\delta$ -Fasern, aktiviert durch Hitze ( $>52^\circ\text{C}$ )

#### Chronifizierung des Schmerzes bei pathologischen Zuständen: Periphere Sensibilisierung

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

### 12.2 Nozizeptive Synapse des Hinterhorns

#### Transmitter exzitatorischer nozizeptiver A $\delta$ - un C-Fasern

Glutamat: Wirkung über AMPA-Rezeptoren → schnelle synaptische Potentiale

Substanz P, Calcitonin gene related peptide (CGRP): Wirkung über G-Protein gekoppelte, modulatorische Rezeptoren (PI-response) → 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 → starke, repetitive Aktivierung von AMPA- und NMDA-Rezeptoren → 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 periaquäduktalen Graus aktivieren serotonerge Neurone des Nucleus raphe magnus  
→ Aktivierung inhibit. opioider 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,  
Tageshöchstdosis 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 Kreislaufsituation; Säuglinge und Kleinkinder; Schwangerschaft

## **12.4.5 narkotische / opioide Analgetika**

Opiate Hauptalkaloide des Opiums z.B. 12% Morphin, 0,5% Codein

Opiode Endogene Substanzen (Endorphine, Dynorphine, Enkephaline) Synthetische / halbsynthetische Substanzen

## **Opioid-Rezeptoren**

$\mu$ -Opioidrezeptoren: Haupt-Angriffsstort der meisten klinisch eingesetzten Opiode; vermittelt u.a. Analgesie, Atemdepression, Euphorie, Abhängigkeit, Miosis

$\kappa$ -Opiatrezeporen: vermitteln u.a. spinale Analgesie, Dysphorie, Sedierung

$\delta$ -Opiatrezeporen: 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!) CO<sub>2</sub>-Empfindlichkeit ↓, Hemmung des Prä-Bötzinger-Komplex (Hirnstamm)
- Sedierung; Anxiolyse, Tranquillisierung; 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 Frühheffekt; 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 Opioide 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  $\mu$ -Opioid-Rezeptor, Agonist am  $\kappa$ -Opioid-Rezeptor; in Deutschland nicht mehr im Handel

## $\mu$ -Opioid Agonisten mit hemmender Wirkung auf NA/5-HT-Wiederaufnahme

**Tramadol** schwach wirksames Opioid der WHO Studie 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  $\mu$ -Opioid-Rezeptor; Plasma-HWZ: 8 Std., Bioverfügbarkeit nach oraler Gabe gering → 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 ↓; Ansprechen nachgeordneter Signaltransduktionsvorgänge ↓)

### Abhängigkeit

#### Körperliche Abhängigkeit

Auftreten von Entzugssymptomen (meist vegetativer Natur) bei abruptem Absetzen nach chronischer Einnahme; Entzugs-symptomatik: 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 Tegments vermitteln „reward“ Dopaminfreisetzung durch Opioide u.a. erhöht

## 12.6 Koanalgetika / Adjunktiva

### 12.6.1 Hemmer neuronaler Natrium und Calcium Kanäle

Lidocain(Pflaster, 5%) topische Hemmung peripherer Na <sup>+</sup> Kanäle	Ziconitid Hemmung der spinalen nozizeptiven Übertragung durch Blockade v.a. von präsynaptischen Ca <sup>2+</sup> Kanälen (Neurotransmitterfreisetzung ↓)
Carbamazepin Lamotrigin (s. Antikonvulsiva); hemmen periph. Sensibilisierung + ektopische Erregung von Nozizettoren durch Na <sup>+</sup> und Ca <sup>2+</sup> Kanäle	Gabapentin (s. Antikonvulsiva)

### 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), Tumorbedingte 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/Opiode + 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/Opiode + 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 Opiode kontinuierlich i.v., s.c., peridural

Begleittherapie unerw. Wirkungen: Laxantien, Antiemetika, evtl. Methylnaltrexon. Koanalgetika / Adjunktiva: Antidepressiva, Glukokortikoiden, 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	Carbamazepin (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 er- folglos	Ziconitid (intrathekal)
Migräne	Triptane; $\beta$ -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

### 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	androgen antiandrogen	Norethisteron(acetat) Levonorgestrel Dienogest Medroxyprogesteron	Desogestrel/Etonogestrel
17α-Hydroxyprogesteron-Derivate	antiandrogen antiandrogen / antimineralkortikoid	Clormadinon(acetat) Drospirenon	Cyproteron(acetat)

### 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 evtl. Gewichtszunahme, Akne	Libido-Veränderungen vaginale Sekretionssteigerung (Candidiasis)	Blutungsunregelmäßigkeiten
---	---	----------------------------

### 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 (Antikonzepiva)

Verhütung der Schwangerschaft durch Zufuhr von Östrogenen und/oder Gestagenen

Östrogenkomponente Ethinylestradiol (gute orale Wirksamkeit; 20-50 µg/d)

Gestagenkomponente Levonorgestrel, 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

leichbleibende 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 Antikonzption

#### Depot-Gestagene

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

#### „postkoitale Kontrazeption“

Levonorgestrel 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 Thromboembolieneigung; 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 starkes Zigarettenrauchen (> 15 / Tag)	Mamma-, Korpus-, Leberumoren 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, Aloperie, 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 5α-Reduktasehemmer**

#### **Finasterid**

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

# Kapitel 14

## Schilddrüse

### 14.1 Schildrüsenhormone

**Thyroxin (T<sub>4</sub>)**

Prohormon

**Trijodthyronin (T<sub>3</sub>)**

#### 14.1.1 Bildung

**Wirkmechanismus**

v.a. T<sub>3</sub> gelangt in den Zellkern und bindet an nukleären Rezeptor → direkte Rezeptor-DNA-Interaktion → Transkriptionsregulation

**Wirkung**

- Wachstum, Entwicklung insbesondere ZNS und Skelettsystem; Kretinismus unter T<sub>3</sub>/T<sub>4</sub> Mangel !
- kalorigene Wirkung basaler Energieumsatz ↑, O<sub>2</sub>-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 (MHCα/β, Myosin, Ca<sup>2+</sup> ATPase)

### 14.2 Therapeutische Anwendung von L-Tyroxin

- z.B. bei Hypothyreose
- meist lebenslange Dauertherapie mit L-Thyroxin (T<sub>4</sub>) (selten T<sub>3</sub>)
- 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 µg/kg/Tag

**unerwünschte Wirkungen**

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

## **kontraindikationen**

frischer Myokardinfarkt  
Angina pectoris

Myokarditis  
tachykardie Arrhythmien (relative KI)

## **Wechselwirkungen**

Cumarinwirkung ↑, Antidiabetikawirkung ↓; Cholestyramin: T<sub>4</sub> 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 µg/d
- Jodid-Ionen in hoher Konzentration (>5-10 mg/d) hemmen kurzfristig die Freisetzung von T<sub>3</sub>/T<sub>4</sub> 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 µg/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 µg/d in Tablettenform (konst. Aufnahme)

Therapie Jodid + evtl. T<sub>4</sub> (100-200 µg/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 beteiligte Enzyme; Einbau als falsche Basen in DNA/RNA → Hemmung v. Polymerasen und DNA-/RNA-Strangabbruch

Substanzen	Hemmung der ...	Falsche Base?
Folsäure-Analoga		
Methotrexat	Dihydrofolsäurereductase	-
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

Knochenmarkspression; Schleimhautschäden; Pneumonitis; Nephro-/Hepatotoxizität

#### Indikation

Leukämien, Lymphome, Karzinome; Autoimmune Erkrankungen

#### Besonderes

Gleichzeitige Folinsäuregabe (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

Cyclophosphamid, Ifosfamid, Trofosfamid, Melphalan, Chlorambucil

Nitrosoharnstoffderivate

Carmustin, Lomustin, Nimustin, Streptozotozin

Platinderivate

Cisplatin, Carboplatin

andere

Procarbazin, Dacarbazine, Thioguanine, Busulfan

### **15.2.1 Stickstofflost-Derivate**

Cyclophosphamid

## **Pharmakokinetik**

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

## **unerwünschte Wirkungen**

hämorrhagische Zystitis, Leukopenie, Aloperie

## **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); Aloperie, Sehstörungen, GI-Störungen, Herzrhythmusstörungen Indikationen: Keimzelltumoren, NHL, Sarkome

### **15.2.3 Nitrosoharnstoffderivate**

Carmustin

Lomustin

Nimustin

## **Besonderheiten**

Gute ZNS-Gängigkeit

## **unterwünschte Wirkungen**

Knochenmarkdepression

- Thiotepa: v.a. lokale Anwendung (Harnblasenpapillom/-karzinom, Pleurakarzinose, Peritonealkarzinose, Meningitis leucaemica)
- Busulfan: Cave: Busulfanlunge (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: metallchelierender Glykoproteinkomplex, Interkalation in DNA, Bildung freier Radikalen; 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  $\beta$ -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

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

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

## 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 Giftelemination

- 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
- Hämoperfusion (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

Vertreter: NO, NO<sub>2</sub>, O<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>, COCl<sub>2</sub> (Phosgen), HCHO (Formaldehyd)  
Klinik: lokale Reizung bis Lungenödem (je nach Eindringtiefe)

### Systemisch wirksame Gase

Vertreter: H<sub>2</sub>S, CO, HCN

Wirkung: Störung des O<sub>2</sub>-Transportes (CO), periphere und zentrale Atemlähmung (H<sub>2</sub>S, HCN)

### 16.2.1 Reizgase

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

### 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, O<sub>2</sub>, Absaugen, Furosemid i.v., Sedierung

### 16.2.2 Systemisch wirkende Gase

Gas	Vorkommen	Warnung	Wirkmechanismus und Symptome	Therapie
H <sub>2</sub> S	red. Eiweißzersetzung, (Tierhaltung, Abwasser), Erdgas	faule Eier (aber Desensitierung)	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 <sub>2</sub> um Hb (Affinität 200-300 x), Schädigung durch O <sub>2</sub> -Mangel, CO <sub>2</sub> -Stau, Lactatazidose. Symptome: Bewußtlosigkeit, Koma	O <sub>2</sub> - u. Bicarbonat
HCN	Metallhärtung, Bittermandeln, Tabakrauch, Nitroprussid-Natrium	Bittermandelgeruch	Reversible Bindung von CN <sup>-</sup> an Fe <sup>3+</sup> der Cytochromeoxidase 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 Fe<sup>2+</sup> in Hämoglobin zu Fe<sup>3+</sup>, dadurch Störung des O<sub>2</sub>-Transports.

#### Klinik

wie CO-Intoxikation.

## Therapie

Redoxfarbstoffe (Toluidinblau, Methylenblau)

### 16.2.4 Metalle

Metall	Vorkommen	Wirkweise	Symptome	Therapie
Arsenik AS <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	Glasindustrie, Holzschutz-mittel, Ratten-gift, Halbleiter- herstellung	Reaktivität an SH- Gruppen in Proteinen	akut: Kapillarwirkung (Diarrhoe, Ödem) → Hypovolämie, Schock, Nierenfunktion ↓, Tod chronisch: „Arsen- schnupfen“, Melanose, Hyperkeratose, Hauttu- moren, Polyneuritis	DMSA, DMPS
Blei	Batterien, Farben, Antiklopfmittel (Te- traethylblei)	Bindet an Hb, stört Enzym-funktionen; Speicherung in Zähnen und Knochen	Erythrozyten: Hb- synthese ↓, δ-ALA ↑ hypochr. Anämie, basophile Tüpfelung Glattmuskelspa- men: Bleiblässe, Bleikolik Nervensy- stem: Bleilähmung (N.radialis)	Na <sub>2</sub> -Ca-EDTA, DMSA
Thallium	Rattengift, Elektroin- dustrie	Epithel- und Nervengift (Mech. unklar)	zunächst symptom- frei, dann schwere Gastroenteritis, später Polyneuropathie, psych. Veränderungen, typ. Haarausfall nach 2 Wochen	Fe-III-Hexa-cyanoferrat (Berliner Blau)
Quecksilber	Metallisch: Amalgam, Thermometer (Metall- dampf), Anorgan.: z.B. Elektrotechnik, orga- nisch : z.B. Fungizide	Reaktivität an SH- Gruppen in Proteinen	akut: erst lokale Symptome (pulmo- nal: Entzündung; oral: Verätzung), Gastro-enteritis, An- urie/Urämie; nach einigen Tagen Colitis mucomembranacea, Stomatitis mit Me- tallgeschmack chron.: ZNS-Störungen, bei Fingiziden: Schwere ZNS-Störungen (gut lipidlöslich)	DMPS Dimercaprol

andere: Eisen (Desferoxamin parenteral), Kupfer (z.B. bei M. Wilson; D-Penicillamin); Cadmium (Na<sub>2</sub>-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 (Kollokutionsnekrose !); Schmerz, Erbrechen, Perforationsgefahr (keine Magenspülung !)	viel Wasser trinken (evtl Milch); Schock- und Schmerztherapie
Tenside	Waschmittel, Desinfektionsmittel	Gastroenteritis, Diarrhoe; bei Erbrechen Aspirationsgefahr	
Lösungsmittel	Benzol, Benzine, Chloroform	Erbrechen, Aspiration, Krämpfe, Narkose/Koma, Atemlähmung (Inhalation besonders relevant !*)	viel Wasser oder Milch trinken, Entschäumer symptomatisch

andere wichtige Applikationswege: transdermal, inhalativ, Auge

## 16.2.6 Halogenierte aromatische Kohlenwasserstoffe: Polychlorierte Dibenzodioxine und -furane

Gruppe von Verbindungen mit  $\approx$  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 (zB. 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 G <sub>s</sub> -Aktivierung = cAMP-Bildung → Transport von Ionen und Wasser vom Blut ins Darmlumen	Gastroenteritiden, Wasserverluste bis zu 10 l/d	Wasser- u. Elektrolytersatz, Tetracyclin
Pertussis	B. pertussis	ADP-Ribosylierung G <sub>i</sub> → Adenylatcyclase↑, Blockade Kationenkanäle	ADP-Ribosylierung G <sub>i</sub> → Adenylatcyclase↑, Blockade von Kationenkanälen	Tetracyclin
Tetanus	Cl. tetani	Aufnahme über Hautverletzungen, 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 Erstickung	Immunserum; Penicillin G, symptomatisch. Präventiv aktive Immunisierung	
Botulinus A-G, C <sub>1</sub>	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, Hyperpnoe, 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, NO<sub>2</sub>, NH<sub>3</sub>
- 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)athracen**

#### **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 ( $\text{NO}_2$ )] 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 reaktionsfähig. 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 Knollenblätterpilz (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:  $\alpha$ - und  $\beta$ -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 weg. Latenz der Symptomentw.: Erbrechen auslösen, Magenspülung; Aktivkohle; Dialyse, Schockbekämpfung, Ausgleich v. Elektrolyt- und Wasserverlusten; 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 parasympathomimetische 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 Therapie/Antidot	Therapie
Antidepressiva (v.a. trizyklische) Atropin (+ andere Alkaloide von Nachtschattengewächsen) Benzodiazepine	anticholinerge Wirkung, direkte Kardiotoxizität Antagonismus an musk. ACh-Rezeptoren Vermehrte Wirkung von GABA am GABAA-Rez.	Arrhythmie, Exzitation anticholinerges Syndr. Anticholinerges Syndrom Bewusstseinsverlust, Atemdepression (in Komb. mit Ethanol)	Physostigmin Physostigmin	Antiarrhythmika
Blausäure / HCN	CN- blockiert Cytochrom-oxidase in Atmungskette	Bewusstseinstörung bis Koma, Hyperpnoe, rote Haut	Na-Thiosulfat, Bildner	Met-Hb
Cumarine	Hemmung der Synthese von Faktor II, VII, IX, X	Blutung	Vitamin K	
Heparine Herzglykosid	Faktor X und II-Hemmung Hemmung Na/K-ATPase: Elektrolytverschiebung, veränderte Erregbarkeit	Herzrhythmusstörung, ZNS-Störung, GI-Störung	K↑, F(ab)-Frag-ment, Cholestyramin	
Kohlenmonoxid	Verdrängung von O <sub>2</sub> aus Hb-Fe <sup>2+</sup> -Bindung	Konz-abhängig leichte Dyspnoe bis Koma	O <sub>2</sub>	
Met-Hb-Bildner	Fe <sup>2+</sup> in Hämoglobin wird zu Fe <sup>3+</sup> (=Met-Hb) oxidiert O <sub>2</sub> -Transport unmöglich	Bewusstseinsstörung bis Koma, blasse Haut	Methylenblau, O <sub>2</sub>	
Opioid	Agonismus an δ, κ, μ-Opioidrezeptoren	Miosis, Bewusstlosigkeit, Atemdepression	Naloxon	
Organophosphate	Irreversible Hemmung der Cholinesterase	Cholinerges Syndrom	Atropin, Obidoxim	
Paracetamol	Toxischer Metabolit Benzochinonimin oft Enzymhemmung	Leberversagen	N-Acetylcystein	
Schwermetalle		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, Amphetamine, 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** Kompetition mit p-Aminobenzoësäure 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

## $\beta$ -Lactame: Penicilline, Cephalosporine, atypische Laktame

Wirkmechanismus	Inhibition d. D-Alanintranspeptidase (=PBP)	Durch Strukturverwandtschaft mit d. Substrat				
Gruppe	Substanz	Säure-stabil?	P.-ase stabil?	Wirkung	Wirkung	Wirkung
Benzyl-Penicillin	Penicillin G Depot-Pen.	G -	-	Gram(+) Kokken, Stäbchen, Spirochaeten	Gram(-) Kokken	P.aerug.
Phenoxy-penicilline (Oral-P.)	Penicillin V Propicillin Azidocillin	V +	-	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, Pi- peracillin	- -	- -	Wie Pen G v.a. Piperacil- (schwächer) lin erweitert		

### Benzylpenicilline

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

otpräperate Procain-Benzylpenicillin, Wirkdauer 24 h; Clemizol-Benzylpenicillin, Wirkdauer 48–72 h; Benzathin-Benzylpenicillin, Wirkdauer 21–28 d

nakinetik 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 ↑: Niere, Lunge, Leber, Haut/Schleimhaut; ↓: Muskel, Knochen, Gehirn, Auge; Liquorgängigkeit gering, bei Meningitis↑; keine: intrazellulär

nwirkungen 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 intrathekaler Gabe)

Resistenz  $\beta$ -Lactamasen (Staphylok., Gonok., Enterobakterien); PBPs (Staphylok., Pneumok.); Permeabilität ↓ (bei grammnegativen Bakt.)

### Oral-Penicilline

Phenoxymethylenpicillin

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)

### Isoazolyl-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.

spektrum 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)

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

Nebenwirkungen Wie Penicillin, häufig makulöses Exanthem

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

Abstandskontrolle 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 grammnegative Bakterien, wie Serratia und Klebsiella, teilweise auch Pseudomonas aeruginosa (Piperacillin); In Kombination mit  $\beta$ -Lactamaseinhibitoren.

**$\beta$ -Lactamasehemmer** Clavulansäure

Sulbactam

Tazobactam

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

## Cephalosporine

Bakterizid, Hemmung der Zellwandsynthese; breiteres Spektrum als Penicilline, penicillinasesstabil (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

lokal

Netilmicin

Amikacin

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-täglich-Dosierung“; Oft mit  $\beta$ -Lactamen kombiniert; HWZ: 2h

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

Nebenwirkungen Oto-, Nephro-, Neurotoxizität

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

## Tetracycline

### Doxycyclin

### Minocyclin

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

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

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

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

## Glycyclyine

### Tigecyclin

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

## Makrolide

	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)

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

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

## Chinolone - Gyrasehemmer

Gruppe	Substanz	Spektrum (Sp) und Indikation (Ind)
I	Norfloxacin	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.

Wirkungen ZNS- Störungen (Kopfschmerzen, Schwindel, Unruhe, Verwirrtheit, Halluzinationen, Krämpfe; Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe; allerg. Reaktionen; selten Effekte auf Hamatopoiese).

Wirkung 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  
 Entfernung aus der Zielzelle mittels Efflux-Pumpen  
 Zerstörung durch ein bakterielles Enzym  
 Inaktivierende Modifikation durch bakterielles Enzym  
 Mutation der Zielstruktur, zB der bakt. Topoisomerase  
 Verminderte Aufnahme / Penetration zum Zielort

Beispiele  
 Tetracycline, Makrolide, Chinolone  
 $\beta$ -Laktame  
 Aminoglykoside  
 Chinolone  
 Aminoglykoside, Chinolone,  $\beta$ -Laktame

### 17.1.6 Reserve-Antibiotika

#### Mit sehr breitem Spektrum

Gruppe	Hemmung der ...	Spektrum	
Carbapeneme: Imipenem, Meropenem	Zellwand-synthese-(bakterizid)	Gram+ Gram-(breit)	Unerwünschte Arzneiwirkungen (UAW), Indikation (Ind), Besonderheiten (Bes) 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 Arzneimittelkomb.
Chloramphenicol	50S-Ribosomen-UE statisch)	(b- Gram+ Gram- (breit)	UAW (schwer): tox. Knochenmarksschädigung mit u.U. letaler aplastischer Anämie, GI-Störungen, Neuritis, Exanthem, Gray-Syndrom Ind: schwere Salmonellosen, Meningitiden Ind: schwere Infektionen; Sepsis, Meningitiden
Fosfomycin	Zellwandsynthese-(bakterizid)	Gram+ Gram-	

#### Mit sehr selektivem Spektrum

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

## 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		

Wirkung Leberschäden (v.a. Ketoconazol); gastrointestinal

Teraktionen CYP3A4-Hemmung (v.a. Ketoconazol)

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

## 17.5 Virustatika

### 17.5.1 Antimetabolite

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

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

### 17.5.2 Antiretrovirale Therapie

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

**Membranfusionshemmer** 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 $\gamma$ -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)

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

#### 18.1.1 GABA-Rezeptoren

##### GABA<sub>A</sub> – Rezeptor

selekt. Agonist    selekt. Antagonist  
Muscimol            Bicucullin

Pentamer (2 x  $\alpha$ , 2 x  $\beta$ , 1 x  $\gamma$ ), das einen Liganden-gesteuerten Chlorid-Kanal bildet

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

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

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

Wirkmechanismus der Benzodiazepine

Benzodiazepine binden an  $\alpha$ -Untereinheit ( $\alpha_1, \alpha_2, \alpha_3, \alpha_5$ ; nicht:  $\alpha_4, \alpha_6$ ) im Kontaktbereich zur  $\gamma$ -Untereinheit → Verstärkung der Wirkung von GABA am GABAA-Rezeptor

→ Modulation der GABA-Wirkung am Rez.

##### GABA<sub>B</sub>-Rezeptor

selekt. Agonist    selekt. Antagonist  
Baclofen            CGP-35348

## 18.2 Benzodiazepine

	Plasma-HWZ	akt. Metabolite	Standarddosis (mg)
kurzwirksam			
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	ja0,5	
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	Einsatz
beruhigend, Angst- und Spannungs-lösend (v.a. über $\alpha_2$ -Untereinheit)	Anxiolytikum, Tranquilizer
sedierend, schlafanstoßend (v.a. über $\alpha_1$ -Untereinheit)	Sedativum, Hypnotikum
antikonvulsiv (v.a. über $\alpha_1$ -Untereinheit)	Antiepileptikum
muskelrelaxierend (v.a. über $\alpha_2/\alpha_3$ -Untereinheit)	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, mittellangwirksame Benzodiazepine bei Durchschlafstörungen	

### Pharmakokinetik

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

### unerwünschte Wirkungen

- Müdigkeit, Schläfrigkeit, Aufmerksamkeit und Reaktionsvermögen ↓
- paradoxe Erregungs- und Verwirrtheitszustände mit Halluzinationen (v.a. ältere Patienten)
- Gangunsicherheit (Muskelrelaxation und Sedierung)
- mnestische 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<sub>A</sub>-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<sub>1</sub>-Untereinheit des GABA<sub>A</sub>-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 mittlerer 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 amchen 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 (Membranvolumen ↑, Fluidität ↑)
- spezifisch: Interaktion mit hydrophoben Bereichen von Membranproteinen z.B. GABA<sub>A</sub>-/Glyzin-Rezeptor, NMDA-Rezeptor

### 19.0.2 Inhalationsnarkotika

Pharmakon	Struktur	analgetisch	narkotisch	muskelrelax.
Diethylether (obsolet)		+++	+++	++
Halothan (obsolet)		+	+++	+
Isofluran		+	+++	+++
Desfluran		+	+++	+++
Sevofluran		+	+++	+++
Lachgas, N <sub>2</sub> O, Stickoxydul		+++	+	∅

### Pharmakokinetik

lipophile Moleküle

Pharmakon	Verteilungskoeffizient Öl / Gas mittel	MAC Vol.% mittel	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:

An- und Abflutgeschwindigkeit (N<sub>2</sub>O > Desfluran > Sevo/Isofluran > Halothan >> Ether)

### 19.0.3 Isofluran, Desfluran, Sevofluran

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

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

Einsatz Inhalationsnarkose (meist zusammen mit N<sub>2</sub>O, O<sub>2</sub>)

obsolet Halothan, Enfluran

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

### 19.0.4 Lachgas / N<sub>2</sub>O / 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  $\alpha_{2B}$ -Rezeptoren.
- Hemmung von NMDA-Rezeptoren

#### Unerwünschte Wirkungen

sehr gering!

- nach Beendigung der Narkose strömt N<sub>2</sub>O in großen Mengen in die Alveolen  
→ Verdünnung des eingeatmeten O<sub>2</sub> → Gefahr v. Diffusionshypoxie  
kann verhindert werden durch Erhöhung der inspiratorischen O<sub>2</sub> 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% N<sub>2</sub>O, 30% O<sub>2</sub>, 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

rasche narkotische Wirkung nach i.v. Gabe (Minuten), geringe analget. und muskelrelax. Wirkung

Thiopental

Mechanismus Sensitisierung von GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren unspezifische Unterdrückung zentralnervöser Prozesse

Pharmakokinetik hohe Plasmaeiweißbindung, typische Verteilung, fast vollständig hepatisch metabolisiert

w. Wirkung – 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

w. 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

w. Wirkung Myoklonien, Dyskinesien

Einsatz Narkoseeinleitung

### **19.1.4 Propofol**

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

Einsatz Narkoseeinleitung, zusammen mit starken Analgetika bei Kurzanästhesie

### **19.1.5 Benzodiazepine**

Diazepam

Flunitrazepam

Midazolam

- hypnotisch-narkotisch, ⊗ 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
- O<sub>2</sub> / N<sub>2</sub>O / Halothan, En-, Isofluran
- ggf. weitere Muskelrelaxantien

### Ausleitung

- rechtzeitige Reduktion der inspirator. Konzentration von Inhalationsnarkotika
- kurz vor Ende: Narkosegase abstellen, Beatmung mit 100% O<sub>2</sub> (Diffusionshypox.)
- Extubation
- Muskelrelaxanz-Überhang mit Pyridostigmin behandeln („Decurarisation“)

# Kapitel 20

## Anti-Parkinsonmittel

### 20.1 Dopaminerges System

#### 20.1.1 Dopaminerge Synapse

##### Dopaminerge Rezeptoren

Subtyp	Lokalisation	Effektor
D <sub>1</sub>	weit verbreitet, Frontalkortex, limbisches System, Nucleus accumbens, Amygdala, Striatum, glatter Muskel	A-cyclase ↑ (G <sub>s</sub> )
D <sub>2</sub>	weit verbreitet, Frontalkortex, limbisches System, Nucleus accumbens, Amygdala, Striatum, Hypophyse	K <sup>+</sup> -Kanal↑, Ca <sup>2+</sup> -Kanal↓, A-cyclase↓ (G <sub>i/o</sub> )
D <sub>3</sub>	limbisches System ,Nucleus accumbens, Amygdala	K <sup>+</sup> -Kanal↑, Ca <sup>2+</sup> -Kanal↓, A-cyclase↓ (G <sub>i/o</sub> )
D <sub>4</sub>	Frontalkortex, limbisches System ,Nucleus accumbens Mittelhirn, Amygdala	K <sup>+</sup> -Kanal↑, Ca <sup>2+</sup> -Kanal↓, A-cyclase↓ (G <sub>i/o</sub> )
D <sub>5</sub>	Thalamus, Hippocampus	A-cyclase ↑ (G <sub>s</sub> )

##### Dopaminerge Systeme

nigrostriatal	Subst. nigra → Striatum	extrapyramidal Motorik
mesocortical	Mittelhirn → Frontalkortex	kognitive Funktionen, Motivation, plan. Denken, Aufmerksamkeit
mesolimbisch	Mittelhirn → limb. System Nucl. accumb Amygdala	soziales Verhalten, Emotionen, Gedächtnis? „reward system“
tuberohypo-physeal	Hypothalamus → Hypophyse	Regulation der Prolaktinfreisetzung

### 20.2 Morbus Parkinson

(Prävalenz: 1% > 65 Jahre; 2% > 75 Jahre)

- Akinese (Minussymptome)
- Ruhetremor, Rigor (Plussymptome)
- vegetative Störungen: Speichel- / Tränenfluss ↑; Talgproduktion ↑; Wärmeregulation gestört; Schweißproduktion gestört; RR ↓; Funktionsstörungen von Darm und Blase;
- psychische Störungen: depressive Verstimmung; später: verlangsamte Denkabläufe, Bradyphrenie, Demenz

### 20.3 Extrapiramidales 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 → 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 D<sub>2</sub>-Rezept. durch nigrostriatal. System inhibiert

### 20.3.3 Bei M.Parkinson

Degeneration nigrostriataler dopaminerger Neurone

→ Enthemmung cholinriger 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<sub>B</sub>/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, Dopa-min	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)

w.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

w.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 D<sub>2</sub> Rezeptoragonisten (Pergolid und Cabergolin auch Serotonin 5-HT<sub>2B</sub>-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 D<sub>2</sub> Rezeptoren → Prolactin - Freisetzung)

w.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 cholinriger striataler Interneurone
- mäßige Wirkung v.a. auf Tremor, geringe Wirkung auf Rigor u. Akinese

w. 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 Pimär 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),

#### 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

$\text{Ca}^{2+}$ -Einstrom, AMPA/NMDA-Rezeptor-Aktivierung

hochfrequente Aktionspotentiale

$\text{Na}^+$ -Einstrom

Nachhyperpolarisation

$\text{K}^+$ -Ausstrom, GABA-Rezeptor-Aktivierung

zelluläre Phänomene finden sich auch zwischen den Anfällen

#### 21.2.2 Versagen der Umfeldhemmung

Erregungsausbreitung wird normalerweise durch inhibitorische, v.a. GABAerge Interneurone in der Umgebung epileptisch aktiver Zellen gehemmt Überwindung der Umfeldhemmung. → Aktivierung umliegender Neurone; → hochsynchrone Aktivität von Neuronenverbänden → Epilepsie

## 21.3 Antiepileptika

zur symptomatischen Therapie bzw. Prophylaxe (> 1 Anfall / Jahr)

### 21.3.1 Hemmung der Erregbarkeit von Neuronen

Unterdrückung insbesondere der hochfrequenten Aktionspotentiale am Beginn der paroxysmalen Depolarisation,  $\text{Na}^+$ -Kanalblocker,  $\text{Ca}^{2+}$ -Kanalblocker

### 21.3.2 Verstärkung der Umfeldhemmung epileptisch aktiver Neurone

GABA<sub>A</sub>-Rezeptor-Aktivierung: Erhöhung der GABA-Konzentration, Hemmung der Wiederaufnahme, Hemmung des Abbaus durch z.B. GABA-Transaminase

### 21.3.3 Pharmaka

#### Pheytoin

- Blockade von  $\text{Na}^+$  - Kanälen
- Einsatz v.a. bei fokalen Anfällen (wegen unerw. Wirkungen nicht 1. Wahl)

Pharmakokinetik hepatic Metabolisierung; Sättigung im Bereich therapeut. Spiegel; Plasma HWZ: 10-60 h, interindividuelle Schwankungen in der Metabolisierungsfähigkeit → langsame Dosissteigerung, Spiegelbestimmung

WW multiple

w.Wirkung Schwindel, Ataxie, Nystagmus, Gingivahyperplasie, Hypertrichose, Hautverdickungen, Blutbildveränderungen, Osteoporose, Osteomalazie;

KI AV-Block II. / III. Grades, Leukopenie; Schwangerschaft (relat.)

#### Carbamazepin

- Blokade von  $\text{Na}^+$  - Kanälen; Therapeutikum der 1. Wahl bei fokalen Anfällen, auch bei Trigeminusneuralgie; stimulationsaufhellend, antriebssteigernd

Pharmakokinetik : Enzyminduktion!; → beschleunigter Abbau nach mehrfacher Applikation; Plasma HWZ 8-24 h (nach mehrf. Gabe);

w.Wirkung Leukopenie, Schwindel, Sedierung, Übelkeit (neueres Derivat Oxcarbazepin hat möglicherweise weniger unerw. Wirkungen); genet. bedingte Hypersensitivitätsreaktionen (z.B. makulopapulöses Exanthem 5-10%): Genotypisierung vor Therapiebeginn empfohlen

KI AV-Block II. / III. Grades, Leberfunktionsstörungen; Schwangerschaft (relat.)

WW zahlreich (v.a. durch Enzyminduktion)

#### Lamotrigin

- Hemmung von  $\text{Na}^+$  - Kanälen v.a. präsynapt. → Freisetzung exzitatorischer Transmitter (z.B. Glutamat) ↓
- Therapeutikum der 1. Wahl bei fokalen E., auch Zusatzbeh. mit Carbamazepin

w.Wirkung Hauthausschläge (allerg.), Schwindel, Kopfschmerz

#### Valproinsäure

- Hemmung von  $\text{Na}^+$  - Kanälen, Hemmung des GABA-Abbaus (Transaminase)
- 1. Wahl bei primär generalisiert. Anfällen und unklassifizierb. Anfällen

w.Wirkung (relativ milde): Gerinnungsstörungen, Tremor, Haarausfall, hepatotoxisch (v.a. bei Vorerkrankung), teratogen! (spina bifida)

KI Lebererkrankungen, Schwangerschaft

#### Ethosuximid

- Hemmung von T-Typ  $\text{Ca}^{2+}$ -Kanälen; Einsatz bei Absencen; Plasma HWZ 30-40h

w.Wirkung Kopfschmerzen, Schwindel, Übelkeit, Stimmungsveränderungen, Blutbildveränderungen

## **Gabapentin**

Mechanismus Interaktion mit  $\alpha_2\delta 1$  (Thrombospondin-Rezeptor; Untereinheit von  $\text{Ca}^{2+}$ -Kanälen, außer T-Typ) - Blockade der Synaptogenese, möglicherweise Hemmung von  $\text{Ca}^{2+}$ -Kanälen und GABA-Freisetzung

Einsatz neben antiepileptischer Therapie auch: Behandlung neuropathischer Schmerzen

## **Levetiracetam**

Interaktion mit Vesikelprotein SV2A (Freisetzung v. GABA u. Glycin ↑); wenige Arzneimittel-wechselwirkungen;

Einsatz Monotherapie fokaler Anfälle mit u. ohne Generalisierung (Erw. u. Jugendliche); Zusatztherapie (fokal, myoklonisch, generalisierte Anfälle)

## **Benzodiazepine**

Diazepam	Clonazepam	Clobazam
bei status epilepticus (Diazepam, Clonazepam); 2. Wahl bei versch. Epilepsieformen		

## **Phenobarbital, Primidon**

- Verstärkung der GABAergen Inhibition
- 2. Wahl bei fokalen, generalis. ton.- klon. Anfällen und myoklon. Anfällen
- Plasma HWZ 2-10 Tage (Enzyminduktion!)

w.Wirkung Sedierung, Konzentration ↓, Verwirrtheitszustände, Allergien

- Primidon wird zu Phenobarbital metabolisiert

## **Vigabatrin**

- GABA-Abbau ↓ d. irreversible Hemmung der GABA Transaminase
- Zusatzmedikation bei fokalen Anfällen

w.Wirkung Sedierung, Verwirrtheit, Erregungszustände (bei Kindern)

## **21.3.4 Antiepileptika - Indikationen**

Anfallsart	1. Wahl	2. Wahl
fokal		
einfache und komplexe Anfälle	Carbamazepin / Lamotrigin	Phenytoin, Vigabatrin, Phenobarbital
sekundär generalisierend	Carbamazepin / Valproinsäure	
generalisiert		
Absencen	Valproinsäure / Ethosuximid	Lamotrigin
myoklon. Anfälle	Valproinsäure	Clonazepam, Lamotrigin, Phenobarbital, Primidon
general. klon.-ton. Anfälle	Valproinsäure	Carbamazepin, Clonazepam, Phenobarbital

## **21.4 Pharmakotherapie bei Status epilepticus**

### **Diazepam**

i.v. oder rectal

Kinder 5 mg

Erwachsene 10-20 mg

Zusätzlich bzw. wenn keine Besserung:

### **Phenytoin**

25 mg/min langsam i.v. Gesamtdosis

Kinder 125-250 mg

Erwachsene 250-500 mg

wenn keine Besserung: Phenobarbital bzw. Narkose FDA-Warnung vor Suizidalität unter Antiepileptika (2008)

# Kapitel 22

## Antidepressiva

### 22.1 Pharmakodynamik

Antidepressiva führen zu einer Erhöhung der Konzentration von Noradrenalin und/oder Serotonin im synaptischen Spalt durch Hemmung der Wiederaufnahme aus dem synaptischen Spalt oder durch Blockade des Abbaus (Monoaminmangel-Hypothese zur Ätiologie der Depression)

Aber: Antidepressive Wirkung setzt erst mit Latenz von Tagen bis Wochen ein, obwohl die Monoaminkonzentration bereits kurz nach der Applikation ansteigt.

→ Der antidepressiven Wirkung liegt offensichtlich ein komplexer, regulierender Eingriff in die zentrale noradrenerge und serotonerige Neurotransmission zugrunde. Möglicherweise ist die Neubildung von synaptischen Kontakten oder gar eine Neurogenese für die antidepressiven Effekte verantwortlich.

Einige Antidepressiva besitzen antihistaminerge ( $H_1$ ) Wirkungen

→ Sedierung, Antriebshemmung

**Nicht-Selektive Monoamin-Rückaufnahme-Hemmer (NSMRI)** Noradrenalin- und Serotonin Wiederaufnahme ↓, Blockade verschiedener Rezeptoren

**Selektive Serotonin/Noradrenalin-Rückaufnahme-Hemmer (SSNRI)** Noradrenalin- und Serotonin Wiederaufnahme ↓, keine Rezeptor-Blockade

**Selektive Serotonin-Rückaufnahme-Hemmer (SSRI)** Serotonin-Wiederaufnahme ↓, keine Rezeptor-Blockade

**Selektive Noradrenalin-Rückaufnahme-Hemmer (SNRI)** Noradrenalin-Wiederaufnahme ↓, keine Rezeptor-Blockade

**$\alpha_2$ -Adrenozeptor-Antagonisten** Blockade verschiedener Rezeptoren (u.a.  $\alpha_2$ -Adrenozeptoren)

## Monoamin-Oxidase-Hemmer (MAO-Hemmer)

	Transporterhemmung			Rezeptorblockade			
	NA	5-HT	M <sub>1</sub>	α <sub>1</sub>	α <sub>2</sub>	H <sub>1</sub>	5-HT <sub>2A</sub>
NSMRI (Tricyclische AD)							
anxiolytisch, dämpfend							
Amitriptylin	++	++	++	++	+	++++	+++
Doxepin	+++	++	++	+++	-	++++	+++
neutral							
Tmipramin	+++	+++	++	++	-	+++	++
Clomipramin	+++	++++	++	++	-	+++	++
antriebssteigernd							
Nortriptylin	+++	+	++	++	-	+++	+++
Desipramin	++++	++	++	+	-	++	++
SSNRI (neutral-aktivierend)							
Venlafaxin	+++	++++	-	-	-	-	-
SSRI							
Fluvoxamin	+	+++	-	-	-	-	-
Fluoxetin	+	+++	-	-	-	-	+
Paroxetin	+	++++	+	-	-	-	-
Citalopram	-	++++	-	-	-	+	-
SNRI							
Reboxetin	+++	-	-	-	-	-	-
α <sub>2</sub> -Adrenozeptor-Antag. (sedierend)							
Mianserin	+	-	+	+	++	++++	+++
Mirtazapin	-	-	+	+	+++	++++	+++

## 22.2 Nicht-selektive Monoamin-„Reuptake“-Inhibitoren (NSMRI)

### Pharmakokinetik

- gut resorbiert, 30-80% bioverfügbar (teilweise first-pass-Effekt)
- Verteilungsvolumen hoch (Lipophilie); hepatic. metabol. (CYP2D6), renal eliminiert

### unerwünschte Wirkungen

(häufig nur bei hoher Dosierung)

- anticholinerge Effekte: Mundtrockenheit, Akkomodationsstörungen, Mydriasis, Obstipation, Miktionsstörungen
- kardiovaskuläre Effekte: Blutdruckabfall, Tachykardie, Herzrhythmusstörungen (teilweise durch α<sub>1</sub>-antiadrenerge Wirkung)
- zentralnervöse Effekte: Sedierung (antihistamin. Wirkung; z.B.: Amitriptylin/ Doxepin), Appetit ↑ mit Gewichtszunahme; Schlafstörungen, Krampfschwelle ↓, feinschlägiger Tremor

### Interaktionen

- Verstärkung adrenerger Effekte v. MAO-Hemmern u.a. Sympathomimetika
- verstärkte Sedation (Benzodiazepine, Alkohol etc.)
- anticholinerge Effekte ↑ (Atropin, Biperiden, Neuroleptika u.a.)

### akute Vergiftung

Blutdruck ↓, Tachykardie, Arrhythmien; Hyperthermie, Delirien, Krämpfe, Koma Therapie: symptomatisch; Physostigmin, β-Blocker, Diazepam

## 22.3 Selektive Serotonin-„Reuptake“-Inhibitoren (SSRI)

Fluoxetin	Fluvoxamin	Paroxetin
Citalopram	Sertralin	
psychomotorisch neutral bis aktivierend kaum sedierende und vegetative (anticholinerge) Wirkungen Wirksamkeit wahrscheinlich geringer als die von NSMRIs		

## **Pharmakokinetik**

- gut resorbiert
- hepatisch metabolisiert (CYP2D6, CYP2C9/19), renal eliminiert
- Plasma-HWZ

Fluoxetin 3 Tage !!  
Fluvoxamin 15-20 h  
Paroxetin 8-30 h

Citalopram 36 h  
Sertraline 26 h

## **Unerwünschte Wirkungen**

- gastrointestinal: Übelkeit, Erbrechen (5-HT<sub>3</sub>-Rez.), Obstipation, Diarrhoe
- Kopfschmerzen
- Suizidalität und Aggressivität erhöht ?
- Schlaflosigkeit, Schwindel, Agitiertheit
- keine Sedierung, keine anticholinergen und kardiovaskulären unerw. Wirkungen

## **akute Vergiftung**

gastrointestinal, Verwirrtheit, Unruhe, Tremor Letalität deutlich geringer als bei Intoxikation mit NSMRI

## **Wechselwirkungen**

cave: MAO-Hemmer !! Gefahr eines lebensbedrohlichen zentralen Serotonin-Syndroms (Erregung, Bewußtseinsstörung, Muskeltonus ↑, Myoklonien) Hemmung von Cytochrom P450 Monooxygenasen (v.a. CYP2D6)  
→ verstärkte Wirkung anderer Pharmaka

## **22.4 MAO-A-Hemmer**

Moclobemid

Pharmakokinetik gut resorbiert; hepatisch metabolisiert, renal eliminiert; Plasma-HWZ: 2 h

UAW Schlafstörungen, Übelkeit, Kopfschmerzen, Agitiertheit

WW cave: Wiederaufnahmehemmer

## **22.5 Pharmaka zur Phasenprophylaxe affektiver Psychosen bzw. Therapie einer Manie**

### **22.5.1 Lithium**

#### **Einsatz**

- Prophylaxe affektiver Psychosen (unipolar oder bipolar)
- Therapie manischer Phasen

Wirkungseintritt: nach Monaten (Prophylaktikum); nach 1-2 Wochen (Therapie)

#### **Wirkmechanismus**

Hemmung von:

- Inositolmonophosphatphosphatase
- Glykogen-Synthetase-Kinase 3

#### **Pharmakokinetik**

ähnlich Na<sup>+</sup>, → abhängig von Na<sup>+</sup>-Zufuhr

## **Unerwünschte Wirkungen**

- gastrointestinale Störungen (Diarrhoe)
- feinschlägiger Tremor
- ( $\beta$ -Blocker behandelbar)
- Gewichtszunahme
- euthyreote Struma (10%)
- Polyurie, Polydipsie (Hemmung d. ADH-Effekte an der Niere)

## **akute Vergiftung**

Verstärkung der unerwünschten Wirkungen, Krampfanfälle, Koma  
Therapie: NaCl<sup>-</sup> Zufuhr, forcierte Diurese, Hämodialyse

## **Problem**

geringe therapeutische Breite !!

prophylaktische Serum-Spiegel	0,6-0,8 mM
therapeutische Serum-Spiegel	0,8-1,2 mM
Intoxikation	> 1,4-1,6 mM
Lebensgefahr	> 3,5 mM
⇒ Serum-Spiegel-Kontrolle	

## **Wechselwirkungen**

Thiazide und andere Diuretika sowie nichtsteroidale Antirheumatika hemmen die Lithium-Ausscheidung, weiterhin Antiepileptika (u.a. Carbamazepin, Lamotrigin) bzw. Neuroleptika

## **Kontraindikationen**

Schwangerschaft, Niereninsuffizienz, Herzinfarkt

# Kapitel 23

## Neuroleptika

### 23.1 "Klassische Neuroleptika

	relative Potenz	Plasma-HWZ (h)
Phenothiazine		
Chlorpromazin	1	15-30
Thioridazin	0,5	16
Promazin	0,7	4-29
Triflupromazin	4	6
Fluphenazin	50	15
Trifluperazin	10-20	12
Butyrophenone		
Haloperidol	50	13-30
Melperon	5	3
Pipamperon	2	3
Benperidol	200	4
Trifluperidol	100	15-20
Diphenylbutylpiperidine		
Flusprilien	30	7 Tage !!
Pimozid	30	55
Thioxanthene		
Chlorprothixen	2	8-12
Flupentixol	50	30

### 23.2 Wirkmechanismen / Nebenwirkungen klassischer Neuroleptika

- Blockade von Dopamin D2 Rezeptoren (korreliert mit anti-psychotischer Wirkung)
  - mesolimbisch-mesokortikales System
    - \* Wirksamkeit v.a. gegen produktive Symptome der Schizophrenie
    - \* Wirkung manifestiert sich langsam (Tage bis Wochen)
  - nigro-striatales System: extrapyramidalmotorische unerwünschte Effekte
    - \* Frühdyskinesien (1-5 Tage)  
Verkrampfung der mimischen Muskulatur, auch Zunge, Schlund; selten: Hals und Arme; Behandlung: zentrale Anticholinergika (Biperiden)
    - \* Parkinsonoid (5-30 Tage)  
Rigor, Tremor, Akinese, vegetative Störungen Behandlung: zentrale Anticholinergika (Biperiden)
    - \* Akathisie (5-60 Tage)  
Behandlung: schwierig (evtl. Benzodiazep.,  $\beta$ -Block.)
    - \* Spätdyskinesien  
stereotype Saug-, Schmatz-, Kau- und Zungenbewegungen; auch distale Muskelgruppen; häufig irreversibel !;  
Behandlung: schwierig
  - tuber-hypophyseales System  
Prolaktinfreisetzung  $\uparrow$  Galaktorrhoe, Gynäkomastie, Area postrema: antiemetisch, Hypothalamus: Hypothermie
- Blockade von Serotonin 5-HT<sub>2A</sub> Rezeptoren  
wahrscheinliche Beteiligung an antipsychotischem Effekt (insb. günstige Beeinflussung der Minussymptomatik), verringerter EPS

- Blockade von Histamin H<sub>1</sub> Rezeptoren  
Sedierung (v.a. initial), antiemetische Wirkung, Gewichtszunahme
- Blockade von α<sub>1</sub>-adrenergen Rezeptoren  
vegetative Wirkungen (Blutdruckabfall, orthostatische Regulationsstörungen)
- Blockade muskarinerger M<sub>1</sub> Rezeptoren  
vegetative Wirkungen (Obstipation, Miktionssstörungen, Mundtrockenheit, Akkomodationsstörungen), verringerte EPS
- weitere unerwünschte Wirkungen  
Blutbildveränderungen, evtl. depressive Syndrome, Gewichtszunahme

Neuroleptikum	Neuroleptische Potenz	Extrapyramidal moto- rische Wirkung	Sedierende Wirkung	Vegetative Wirkungen
Thioridazin	0,5			
Levomepromazin	0,7			
Promazin	0,7			
Chlorpromazin	1			
Perazin	1			
Pipamperon	2			
Chlorprothixen	2			
Triflupromazin	4			
Perphenazin	4-10			
Melperon	5			
Trifluperazin	10-20			
Fluspirilen	30			
Pimozid	30			
Fluphenazin	50			
Flupentixol	50			
Haloperidol	50			
Trifluperidol	100			
Benperidol	200			

## Pharmakokinetik

- lipophil → gute Resorption
- präsystemische Inaktivierung in der Leber → Bioverfügbarkeit 30-60%
- Verteilungsvolumen hoch (gute Gewebegängigkeit und Penetration ins ZNS)
- ausgeprägter v.a. hepatischer Metabolismus
- Plasma-HWZ: 10-30 h

## Wechselwirkungen

- andere Sedativa
- L-Dopa, Bromocriptin (antagonisierend)
- Anticholinergika

## Indikationen

- anti-psychotische Akut- und Langzeittherapie
- nicht-psychotische Angst-, Unruhe- oder Spannungszustände
- Sedierung
- manische Syndrome

## Neuroleptikavergiftung

- schwere extrapyramidalmotorische Symptome
- Sedierung, Somnolenz
- Harnverhalt, Hypotension, Tachykardie, Rhythmusstörungen
- Delir, Krämpfe
- Therapie: Giftentfernung
  - Anticholinergika (b. extrapyramidalmotor. Störungen), Noradrenalin,
  - Physostigmin (b. zentral anticholinergen Effekten), Benzodiazepine
  - ansonsten symptomatisch

## 23.3 Ätische Neuroleptika

### 23.3.1 Neuroleptika mit anderem Wirkprofil

insbesondere weniger stark ausgeprägte extrapyramidalmotorische Störungen möglicherweise günstigere Effekte auf Negativsymptome der Schizophrenie (Antriebsstörung, Affektverflachung, soziale Passivität, gedankl./sprachl. Verarmung).

### 23.3.2 Antagonismus am Serotonin 5-HT<sub>2A</sub> Rezeptor

überwiegt den Antagonismus am Dopamin D<sub>2</sub> Rezeptor und ist wahrscheinlich für die neuroleptische Wirkung dieser Pharmaka verantwortlich; Clozapin blockiert auch den D<sub>4</sub> Rezeptor.

### 23.3.3 Nebenwirkungen

Anwendung häufig mit erheblicher Gewichtszunahme verbunden v.a. durch Appetitsteigerung. Orexigener Effekt korreliert mit Antagonismus am H<sub>1</sub> Rezeptor und ist v.a. bei Clozapin, Olanzapin, Zotepin und Quetiapin stark ausgeprägt.

### 23.3.4 Rezeptorprofil atypischer Neuroleptika (Antagonismus)

	D <sub>2</sub>	D <sub>4</sub>	5-HT <sub>2A</sub>	M <sub>1</sub>	α <sub>1</sub>	H <sub>1</sub>
Clozapin	+	+++	++	++	+++	+++
Olanzapin	++	+	+++	++	(+)	+++
Zotepin	++	(+)	+++	+	+++	+++
Quetiapin	+	0	+++	++	+++	+++
Risperidon	++	(+)	+++	0	++	+
Ziprasidон	++	+	+++	0	++	+
zum Vergleich						
Haloperidol	+++	+	0	0	+	0
Promazin	+	?	+	++	+++	+++

- Clozapin  
so gut wie keine extrapyramidalmotorischen Störungen Sedierung, Mundtrockenheit, orthostat. Dysregulation, Gewichtszunahme Agranulozytosen !
- Olanzapin  
selten extrapyramidalmotorische Störungen, Sedierung, Mundtrockenheit, Gewichtszunahme, keine Agranulozytosen
- Risperidon, Ziprasidон  
extrapyramidalmot. Störungen seltener als bei klassischen Neuroleptika orthostat. Dysregulation, Schlaflosigkeit  
Ziprasidон: QT-Verlängerung; auch: anxiolyt.-antidepressiv
- Zotepin, Quetiapin  
extrapyramidalmot. Störungen seltener als bei klassischen Neuroleptika orthostat. Dysregulation, Sedierung, Mundtrockenheit, Gewichtszunahme

# Kapitel 24

# Magen-Darm-Pharmaka

## 24.1 Regulation der Magensaftsekretion

## Kephale Phase

- Geruch, Geschmack, Vorstellung, Anblick
  - Zentral über N. vagus vermittelt (30-40% der max. Sekretion)

## Gastrale Phase

- Magendehnung → lokal über N. vagus
  - Eiweißabbauprodukte → Gastrinfreisetzung aus G-Zellen (50-60% der max. Sekretion)

## Intestinale Phase

- mechanisch, humoral
  - Eiweißabbauprodukte → Gastrinfreisetzung aus G-Zellen
  - Dünndarm pH < 4 → Sekretin-, GIP-Freisetzung → Somatostatin-Freisetzung aus D-Zellen → Hemmung der Gastrinfreisetzung

### 24.1.1 Regulation der H<sup>+</sup>-Produktion im Magen

## 24.2 Antazida

Aluminiumhydroxid,  $\text{Al(OH)}_3$  Magnesiumhydroxid  $\text{Mg(OH)}_2$   
Meist kombinierte Gabe 1-2 Stunden nach den Mahlzeiten

**Unerwünschte Wirkungen** Obstipation [ $\text{Al(OH)}_3$ ]; Diarrhoe [ $\text{Mg(OH)}_2$ ]

### 24.2.1 Schichtgitter Antazida

**Einsatz** Sodbrennen, dyspept. Beschwerden, leichte Gastritis

## 24.3 Protonenpumpenhemmer

Dosierung (mg) (1Dosis pro Tag zur Mahlzeit)	
Omeprazol	20
Lansoprazol	30
Pantoprazol	40
Esomeprazol	(S-Enantiomer von Omeprazol)
Pro-drugs	
Hemmung der basalen und stimulierten Sekretion (> 95%) durch kovalente Modifikation der H <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> -ATPase	

## **Pharmakokinetik**

- Verabreichung in Magensaft-resistenter Form
- gute Resorption im Dünndarm (60-80%)
- Anreicherung in Canaliculi der Belegzellen
- Protonierung und Umwandlung in aktive Form  
→ hohe Selektivität für Parietalzellen
- Plasma-HWZ: 1 h (hepatische Metabolisierung v.a. durch CYP2C19 und CYP3A4); Wirkdauer deutlich länger !

## **Unerwünschte Wirkungen**

- Kopfschmerzen
- gastrointestinale Störungen (Diarrhoe, Dyspepsie, epigstr. Schmerzen)
- Langzeittherapie: Magnesiummangel (Störung des aktiven Transports im Darm?), schwere neuromuskuläre Symptome

## **Interaktionen**

- Metabolisierung von Diazepam, Phenytoin ↓ (v.a. Omeprazol)
- Abschwächung der thrombozytenaggregationshemmenden Wirkung von Thienopyridinen (z.B. Clopidogrel); evtl. über CYP2C19-Hemmung

## **Einsatz**

- Ulcus duodeni/ventriculi; Ulkusprophylaxe
- Refluxösophagitis

## **24.4 H<sub>2</sub>-Rezeptoragonisten**

	Dosierung (mg) (1-2 Dosen pro Tag)
Cimetidin	800
Ranitidin	300
Famotidin	40
Nizatidin	300
Roxatidin	150

## **Wirkmechanismus**

Hemmung der basalen (ca. 90%) und der stimulierten (Nahrung, Gastrin, Vagus) Sekretion (ca. 50%)

## **Pharmakokinetik**

- Schnelle und nahezu vollst. Resorption nach oraler Gabe
- Plasma-HWZ: 1-3 h

## **Unerwünschte Wirkung**

- Kopfschmerzen
- Halluzinationen, Verwirrung
- Cimetidin: Gynäkomastie, Galaktorrhoe (Östrogenabbau↓, Antagonist am Androgen-Rezeptor)

## **Interaktionen**

v.a. Cimetidin (Enzymhemmung), z.B. Abbau von Antikoagulantien, Antiepileptika ↓

## **Einsatz**

Zunehmend durch Protonenpumpenhemmer verdrängt

## 24.5 Eradikationsbehandlung bei Helicobacter pylori-assoziierten Ulzera

Tripel-Therapie mit Protonenpumpenhemmer und antibakteriellen Substanzen: → rasche Heilung, Rezidivprophylaxe  
Synergie: Antibakterielle Wirkung ist bei erhöhtem pH-Wert verbessert

Omeprazol	20 mg	Omeprazol	20 mg
Amoxicillin	1000 mg	oder	Metronidazol 400 mg
Clarithromycin	250-500 mg		Clarithromycin 250-500 mg

2 x täglich über 7 Tage                    2 x täglich über 7 Tage

4-6 Wochen nach Therapie: Überprüfung des H.p.-Status Erfolgsrate: >90% (zunehmende Resistenz v.a. gegen Metronidazol, Clarithromycin; evtl. sequenzielle Triple-Therapie?)

## 24.6 Erbrechen

### Auslösung des Brechreflexes

Zytotoxische Substanzen (Zytostatika)	GI-Trakt, Chemorezeptor-Triggerzone
Bestrahlung	GI-Trakt
Kinetosen, Hyperemesis gravidarum	Vestibularapparat, Cerebellum

### 24.6.1 Emetika

Gelegentlicher Einsatz zur Auslösung von Erbrechen bei Vergiftungen von Patienten bei vollem Bewußtsein

#### Emetin

(aus der Brechwurzel Psychotria ipecacuanha) als Ipecacuanha-Sirup oral verabreicht; Stimulation sensor. Nervenfasern des Vagus in der Magenschleimhaut; Einsatz bei Kindern u. Erwachsenen

#### Apomorphin

Dopamin D<sub>2</sub> Rezeptor Agonist; Aktivierung des Brechzentrums über Chemorezeptor-Triggerzone und Nucl. tractus solitarii  
Unerwünschte Wirkungen: Atemdepression, Hypotension Indikation: sehr selten; kontraindiziert bei Kindern!

#### Antiemetika

##### Dopamin D<sub>2</sub>-Rezeptor-Antagonisten

w.Wirkung Extrapiramidalmotorische Störungen

Einsatz Gastroenteritis, Urämie, postoperativ (keine Wirkung bei Kinetosen)

##### Histamin H<sub>1</sub>-Rezeptor-Antagonisten

Promethazin	Meclozin	Dimenhydrinat
-------------	----------	---------------

w.Wirkung Sedierung;

Einsatz Kinetosen, Hyperemes. gravid.

##### Muscarin-Rezeptor-Antagonisten

Scopolamin

w.Wirkung Sedierung, parasympatholytische Symptome Einsatz: Kinetosen

##### Serotonin-(5-HT<sub>3</sub>)-Rezeptor-Antagonisten

Ondansetron	Tropisetron
Granisetron	Dolasetron

w.Wirkung Selten: Kopfschmerzen, Obstipation

Einsatz – Zytostatika-induz. Erbrechen v.a. in der Frühphase (1. Tag)  
– Erbrechen nach Bestrahlung

## **Substanz-P-(NK<sub>1</sub>)-Rezeptor-Antagonisten**

### Aprepitant

Wirkung über NK<sub>1</sub>-Rezeptoren im Bereich des Nucl. Tractus solitarii Anti-emetische Effekte bei Zytostatika-induziertem Erbrechen (Früh- und Spätphase; 1.-3. Tag)

Prophylaktische antiemetische Therapie bei Chemotherapie mit hoch-emetogenen Pharmaka (z.B. Cisplatin, Cyclophosphamid (hochdosiert), Carmustin, Dacarbacin, Dactinomycin)

1. Tag 5-HT3 Antagonist + Dexamethason + Aprepitant

2./3. Tag Dexamethason + Aprepitant

### Cannabioide

#### Nabilon (synthetisch)

#### Dronabinol (THC)

Anti-emetische Wirkung über Cannabinoid-(CB<sub>1</sub>)-Rezeptoren gut belegt. Nabilon und Dronabinol sind gemäß BtMVV „verkehrsfähig und ver-schreibungsfähig“; in Dtl. zur Zeit kein entsprechendes Präparat zugelassen

## **24.7 Prokinetika**

Stoffe zur Anregung der Magen-Darm-Mobilität, Beschleunigung der Magenentleerung und Darmpassage

Metoclopramid

Domperidon

**Cisaprid**

### Wirkmechanismus

- Agonismus an präsynaptischen Serotonin(5-HT<sub>4</sub>)-Rezeptoren cholinriger Nerven im Magen-Darm-Trakt → Freisetzung von Ach ↑ → Tonus, propulsive Peristaltik ↑
- Antagonismus an Serotonin(5-HT<sub>3</sub>)-Rezeptoren
- Antagonismus an Dopamin(D<sub>2</sub>)-Rezeptoren

	Agonism./Antagonism.			Prokinet. Wirkung an	
	5-HT <sub>4</sub> -Ag	5-HT <sub>3</sub> -Antag.	D <sub>2</sub> -Antag	Ösophagus, Magen, Ileum	Kolon
Metoclopramid	+	+	+	+	-
<b>Cisaprid</b>	++	+	-	+	+
Domperidon	-	-	++	+	-

### Pharmakokinetik

- rasche und vollständige Resorption, Metoclopramid ist ZNS-gängig
- überwiegend metabolisiert (v.a. CYP3A4 → Cisaprid)

### unerwünschte Wirkungen

Metoclopramid (bei hohen Dosen; v.a. nach i.v.-Gabe):

- extrapyramidal-motorische Störungen
- Hyperprolaktinämie (Gynäkomastie, Galaktorrhoe)

(Cisaprid): Herzrhythmusstörungen bei Überdosierung oder wenn Elimination ↓ Marktrücknahme 2000; abdominelle Krämpfe, Diarrhoe

### Einsatz

Funktionelle Dyspepsie, Gastroparese, Refluxkrankheit Zur Anregung der Darmperistaltik bei paralytischem Ileus (z.B. postoperativ): Direkte oder indirekte Parasympathomimetika (KI: mechan. Ileus !)

## **24.8 Diarrhoe**

> 3 x täglich breiiger/wässriger Stuhlgang

### 24.8.1 Ursachen

- Magen-Darm-Erkrankungen
  - Infektionen invasiv (Salmonella typhi/paratyphi, Shigellen etc.)
    - nicht-invasiv (Enterotoxin-bildende Erreger; E. coli, V. cholerae, Staph. aureus, Salmonellen etc.)
  - Medikamente (Antibiotika, Zytostatika, Antazida, Laxantien)

### 24.8.2 Therapie

(Je nach zugrundeliegender Erkrankung)

## Flüssigkeits- und Elektrolytersatz

Substitution von Wasser, Glukose, Elektrolyten, Elektrolyt-Glukose-Lösung oral oder i.v.

## Opiate / Enkephalinase-Hemmer

Loperamid max. 6 x 2 mg

→ Tonus↑, propulsive Peristaltik↓, Flüssigkeitssekretion↓

Nicht ZNS-gängig (cav: Säuglinge und Kleinkinder)

KI: Ileus, invasive Infektionen, M. Crohn, Colitis ulcerosa; Alter < 2 J. Bei Kindern alternativ: Racecadotril (Enkephalinase-Hemmer)

## Antibiotika

bei schwerem Verlauf und system. Komplikationen, Verd. auf Infektion Co-trimoxazol; Ciprofloxacin

## 24.9 Obstipation

Stuhlgang < 3 x pro Woche für > 6 Monate

### 24.9.1 Ursachen

- meist funktionelle Störung infolge fehlerhafter Ernährung / Lebensgewohnheiten
  - organ. Darmerkrankungen u.a.
  - Medikamente (Antazida, Psychopharmaka, Opiate, Anticholinergika, Laxantie)

### **Strenge Indikationsstellung für Laxantien!**

Ausschluss organischer Ursachen / Medikamentenabusus; kurzdauernde, einmalige Gabe ist unproblematisch

### 24.9.2 Therapie

## **Quell- und Ballaststoffe, Gleitmittel**

## Weizenkleie

Leinsamen

Quellung unter Wasseraufnahme; Verabreichung mit ausreichender Flüssigkeitsmenge; Wirkung nach 10-20 Stunden

### Osmotisch wirksame Laxantien

#### Nicht-resorbierbare, niedermolekulare Substanzen

$\text{Na}_2\text{SO}_4$  (Glaubersalz);  $\text{MgSO}_4$  (Bittersalz) Gabe als isotone Lösung; Wirkung nach 2-4 Stunden

Lactulose, Sorbitol Wirkung nach 8-12 Stunden

## Stimulierende Laxantien

Sekretion im Kolon ↑, propulsive Peristaltik ↑	Anthrachinon-Glykoside Rizinusöl Diphenole	Umwandlung in aktive Anthrone/Anthranole (Emodine) durch Glykosidasen (Darm) und Reduktasen (Darm-Bakterien) Umwandlung d. Lipasen im Darm zu Ricinolsäure synthetische Wirkstoffe (Bisacodyl, Natrium-picosulfat) Resorption im Dünndarm → Glukuronidierung in der Leber → Ausscheidung mit der Galle → im Dickdarm Spaltung in freie Diphenole	Wirkung Wirkung Wirkung
--	--	--	-------------------------------