

Endspurt Klinik

Pharmakologie

Skript 16

Tipp: Die IMPP-Fragen zu jedem Lernpaket gibt's in examen online



Endspurt Klinik

Pharmakologie

Skript 16

Die Inhalte dieses Werkes basieren überwiegend auf dem Kompendium „AllEx – Alles fürs Examen“, erschienen im Georg Thieme Verlag

54 Abbildungen



Georg Thieme Verlag
Stuttgart • New York

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

Ihre Meinung ist uns wichtig! Bitte schreiben Sie uns unter

www.thieme.de/service/feedback.html



Wichtiger Hinweis: Wie jede Wissenschaft ist die Medizin ständigen Entwicklungen unterworfen. Forschung und klinische Erfahrung erweitern unsere Erkenntnisse, insbesondere was Behandlung und medikamentöse Therapie anbelangt. Soweit in diesem Werk eine Dosisangabe oder eine Applikation erwähnt wird, darf der Leser zwar darauf vertrauen, dass Autoren, Herausgeber und Verlag große Sorgfalt darauf verwandt haben, dass diese Angabe **dem Wissensstand bei Fertigstellung des Werkes** entspricht.

Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag jedoch keine Gewähr übernommen werden. **Jeder Benutzer ist angehalten**, durch sorgfältige Prüfung der Beipackzettel der verwendeten Präparate und gegebenenfalls nach Konsultation eines Spezialisten festzustellen, ob die dort gegebene Empfehlung für Dosierungen oder die Beachtung von Kontraindikationen gegenüber der Angabe in diesem Buch abweicht. Eine solche Prüfung ist besonders wichtig bei selten verwendeten Präparaten oder solchen, die neu auf den Markt gebracht worden sind. **Jede Dosierung oder Applikation erfolgt auf eigene Gefahr des Benutzers.** Autoren und Verlag appellieren an jeden Benutzer, ihm etwa auffallende Ungenauigkeiten dem Verlag mitzuteilen.

© 2015 Georg Thieme Verlag KG
Rüdigerstr. 14
70469 Stuttgart
Deutschland
www.thieme.de

Printed in Germany

Umschlaggestaltung: Thieme Verlagsgruppe
Satz: L42 Media Solutions, Berlin
Druck: AZ Druck und Datentechnik GmbH, Kempten

ISBN 978 3 13 174551 4

1 2 3 4 5 6

Auch erhältlich als E Book:
eISBN (PDF) 978 3 13 174561 3
eISBN (epub) 978 3 13 205021 1

Geschützte Warennamen (Warenzeichen ®) werden nicht immer besonders kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann also nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt.

Das Werk, einschließlich aller seiner Teile, ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwendung außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zustimmung des Verlages unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen oder die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Auf zum Endspurt!

Es ist so weit: Nach den ganzen Strapazen der letzten Jahre liegt die Ziellinie jetzt vor Ihnen. Nur die letzte Hürde im Studium, die 2. ÄP, steht noch an. Doch nach den unzähligen durchlernten Nächten, der wenigen Freizeit und all dem Stress haben Sie mittlerweile wirklich keine Lust mehr, dicke Bücher zu wälzen, um sich prüfungsfertig zu machen?! Dann sind unsere neuen Klinik Skripte genau das Richtige für Ihren Endspurt! Denn hier finden Sie **alle Fakten für alle Fächer**, die Ihnen im Examen abverlangt werden! Kurz gefasst und leicht verständlich zeigen Ihnen unsere Skripte, worauf es dem IMPP wirklich ankommt!

Lernpakete. Wir haben den gesamten Stoff für Sie in Einheiten unterteilt, die Sie jeweils an einem Tag durcharbeiten können. Mit diesem Plan sind Sie in **90 Tagen** mit unseren Skripten durch und dann bestens vorbereitet auf die 2. ÄP. Die Lernpakete sind natürlich nur ein Vorschlag unsererseits, wie Sie Ihr Lernpensum gestalten. Denn wie schnell Sie beim Lernen vorankommen, hängt natürlich maßgeblich von Ihrem Vorwissen und Ihrer persönlichen Lerngeschwindigkeit ab.

Prüfungsrelevante Inhalte. Damit Sie genau wissen, was Sie können müssen, und das auch auf den ersten Blick erkennen, haben wir alle Antworten auf die Prüfungsfragen, die das IMPP zwischen dem Herbstexamen 2006 und 2014 gestellt hat, gelb hervorgehoben. So sind Sie für die Prüfung bestens gewappnet, und Altfragen werden kein Problem mehr darstellen.

PRÜFUNGSHIGHLIGHTS



Die wichtigsten Infos zu den geprüften Inhalten sind noch einmal als **Prüfungshighlights** zusammengefasst. Die **Anzahl der !** zeigt Ihnen, wie oft das IMPP bestimmte Inhalte abgefragt hat:

! Hierzu gab es 1 Frage.

!! 2 bis 3 Fragen wurden dazu gestellt.

!!! Dieses Thema kam 4 mal oder noch öfter vor.

LERNTIPP



In unseren **Lerntipps** machen wir Sie auf **IMPP-Vorlieben** und typische „**Schlagworte**“ in den Prüfungsfragen aufmerksam und nennen Ihnen Tipps und Tricks, um die Labor- oder Bildbefunde schnell und richtig zu interpretieren. Daneben gibt es Infos, wo drauf es v. a. in der **mündlichen Prüfung** ankommt, und **Eselsbrücken**, mit denen Sie sich bestimmte Fakten noch einfacher merken können. Auch verschiedene Zusammenhänge werden noch einmal veranschaulicht, damit Sie sich die Antworten leichter herleiten können.

BEISPIEL

Mit unseren **Beispielen** zeigen wir Ihnen ganz konkret, womit Sie in der Prüfung konfrontiert werden. Hier können Sie z. B. epidemiologische Rechenaufgaben lösen und das Interpretieren von Laborwerten üben.

PRAXIS In den **Praxistipp-Kästen** finden Sie Fakten, die Sie später in der Klinik brauchen werden und die Sie sich unabhängig von den IMPP Vorlieben merken sollten.

Damit Sie zusätzlich Zeit beim Lernen sparen und die zusammengehörigen Inhalte „an einer Stelle“ haben, wurden die Fächer **Innere Medizin** und **Chirurgie** zusammengelegt. Die chirurgischen Inhalte können Sie an dem roten Strich am Rand (**OP-Technik**) sofort erkennen und so das Fach Chirurgie auch separat lernen, wenn Sie das lieber möchten.

Auch die übergreifenden Fächer Klinische Pathologie, Pharmakologie und Radiologie sind direkt bei den jeweiligen Krankheitsbildern integriert, aber nicht extra gekennzeichnet.

Im Kleindruck finden alle, die's ganz genau wissen wollen, vertiefende Infos und Fakten.

Mit „Endspurt“ können Sie also **sicher sein**, dass Sie wirklich den **gesamten prüfungsrelevanten Stoff gelernt** haben!

Kreuzen. Kreuzen. Kreuzen. Kreuzen ist das A und O, denn so bekommen Sie ein Gefühl für die IMPP Fragen! Auf **examen-online.thieme.de** haben wir daher für Sie **individuelle Prüfungssitzungen** zusammengestellt, die exakt auf unsere Lernpakete zugeschnitten sind. Sie können also nachdem Sie ein Lernpaket gelernt haben auf examen online die passenden Fragen dazu kreuzen und so Ihren eigenen Lernfortschritt überprüfen. In den Prüfungssitzungen werden regelmäßig alle neuen Examina ergänzt, sodass Ihnen keine einzige Frage entgeht!

Fehlerteufel. Alle Texte wurden von ausgewiesenen Fachleuten gegengelesen. Aber: Viele Augen sehen mehr! Sollten Sie in unseren Skripten über etwas stolpern, das so nicht richtig ist, freuen wir uns über jeden Hinweis! Schicken Sie die Fehlermeldung bitte an studenten@thieme.de oder folgen Sie dem Link www.thieme.de/endspurt_klinik. Wir werden dann die Errata sammeln, prüfen und Ihnen die Korrekturen unter www.thieme.de/endspurt_klinik zur Verfügung stellen. Und für den Fall, dass Ihnen unser Produkt gefällt, dürfen Sie uns das selbstverständlich auch gerne wissen lassen! ☺

Alles Gute und viel Erfolg für Ihr Examen
Ihr Endspurt Team

Inhaltsverzeichnis

Pharmakologie



LERNPAKET 1

1	Grundlagen der allgemeinen Pharmakologie	7
1.1	Pharmakodynamik	7
1.2	Pharmakokinetik	10
1.3	Pharmakogenetik	12
2	Beeinflussung des sympathischen Nervensystems	13
2.1	Funktion des Sympathikus	13
2.2	Katecholamine und Sympathomimetika	13
2.3	Sympatholytika	17
2.4	Antisymphotonika	20
3	Beeinflussung des parasympathischen Nervensystems	21
3.1	Funktion des Parasympathikus	21
3.2	Parasympathomimetika	21
3.3	Parasympatholytika (Anticholinergika, M Cholinozeptor Antagonisten)	23
4	Beeinflussung des motorischen Nervensystems	24
4.1	Periphere Muskelrelaxanzien	24
4.2	Muskulotrope Spasmolytika	25
5	Beeinflussung des sensiblen Nervensystems und der Schmerz Wahrnehmung	26
5.1	Lokalanästhetika	26
6	Beeinflussung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems	27
6.1	Funktion des RAAS	27
6.2	Reninhemmer	27
6.3	ACE Hemmer	28
6.4	AT ₁ Antagonisten (Angiotensin II Rezeptor Antagonisten, Sartane)	28

7	Antiarrhythmika	29
7.1	Allgemeines	29
7.2	Natriumkanalblocker (Klasse I)	30
7.3	β Adrenozeptor Antagonisten (Klasse II)	31
7.4	Kaliumkanalblocker (Klasse III)	31
7.5	Kalziumkanalblocker (Klasse IV)	32
7.6	Nicht klassifizierte Antiarrhythmika	32

LERNPAKET 2

8	Positiv inotrope Substanzen	33
8.1	Sympathomimetika	33
8.2	Herzwirksame Glykoside	33
8.3	Phosphodiesterase 3 Hemmstoffe	34
8.4	Calcium Sensitizer	35
9	Bronchodilatoren	35
9.1	β_2 Sympathomimetika	35
9.2	Methylxanthine	35
9.3	Anticholinergika	35
10	Relaxanzien der Gefäßmuskulatur	36
10.1	Regulation des Gefäßtonus	36
10.2	NO Donatoren	36
10.3	Dihydralazin	37
10.4	Kalziumkanalblocker (Kalziumantagonisten)	37
10.5	Kaliumkanalöffner	38
10.6	Phosphodiesterase 5 Hemmstoffe	39
10.7	Endothelinrezeptor Antagonisten	39
11	Diuretika und Antidiuretika	39
11.1	Grundlagen	39
11.2	Diuretika	39
11.3	Antidiuretika	43
12	Beeinflussung des blutbildenden Systems	44
12.1	Eisensalze	44
12.2	Vitamin B ₁₂ und Folsäure	44
12.3	Erythropoetin	44
12.4	Künstliche Volumenersatzmittel	45
13	Beeinflussung des Gerinnungssystems	45
13.1	Heparine	45
13.2	Heparinoide	47
13.3	Cumarine	47
13.4	Hirudine	49
13.5	Direkte orale Antikoagulanzen	49
13.6	Argatroban	50
13.7	Hemmstoffe der Thrombozytenaggregation	50
13.8	Fibrinolytika	52
14	Gewebshormone und ihre Antagonisten	52
14.1	Histamin	52
14.2	5 Hydroxytryptamin (5 HT, Serotonin)	53
14.3	Eicosanoide	54

15	Beeinflussung der Magen-Darm-Funktion	55
15.1	Hemmung der Magensäuresekretion	55
15.2	Antiemetika	57
15.3	Laxanzien	57
15.4	Motilitätshemmer	58

LERNPAKET 3

16	Analgetika	59
16.1	Cyclooxygenase Hemmstoffe (Nicht Opioid Analgetika)	59
16.2	Opioide	63
17	Beeinflussung des ZNS	68
17.1	Anästhetika	68
17.2	Hypnotika, Sedativa und Tranquillanzien	71
17.3	Neuroleptika (Antipsychotika)	74
17.4	Antidepressiva	78
17.5	Lithium	82
17.6	Anti Parkinson Mittel	82

LERNPAKET 4

17.7	Antiepileptika (Antikonvulsiva)	85
17.8	Antidementiva	89
17.9	Zentral wirkende Substanzen mit Abhängigkeitspotenzial	90
18	Beeinflussung des Harnsäurestoffwechsels . . .	91
18.1	Urikostatika	91
18.2	Colchicin	91
18.3	Urikosurika	92
19	Beeinflussung des Fettstoffwechsels	92
19.1	Grundlagen	92
19.2	Cholesterinsenker	92
19.3	Triglyzerid Senker	94
20	Beeinflussung des hormonellen Systems	95
20.1	Schilddrüse	95
20.2	Nebennierenrinde	96
20.3	Insulin und weitere Antidiabetika	99
20.4	Sexualhormone	103
20.5	Oxytocin	106
20.6	Somatostatinanaloga	106
21	Beeinflussung des Knochenstoffwechsels	107
21.1	Mineralstoffe	107
21.2	Hormone und Vitamine	107
22	Antibiotika	108
22.1	Grundlagen	108
22.2	β Laktam Antibiotika	108

LERNPAKET 5

22.3	Aminoglykosid Antibiotika	115
22.4	Tetrazykline und Glyzylzykline	116
22.5	Makrolid Antibiotika	117
22.6	Fluorchinolone (Gyrasehemmer)	118
22.7	Nitroimidazole	119
22.8	Sulfonamide und Diaminopyrimidine	119
22.9	Weitere antibakteriell wirkende Substanzen	120
22.10	Antituberkulotika	122
23	Antimykotika	125
23.1	Azole	125
23.2	Allylamine und Morpholine	126
23.3	Polyene	127
23.4	Echinocandine und Ciclopirox	128
23.5	Antimykotika von geringerer Bedeutung	128
24	Antiprotozoika	129
24.1	Wirkstoffe gegen Flagellaten und Amöben	129
24.2	Wirkstoffe gegen Plasmodien (Antimalariamittel)	130
25	Anthelminthika	132
25.1	Mittel gegen Nematoden und Trematoden	132
25.2	Wirkstoffe gegen Nematoden	132
26	Virostatika	133
26.1	Grundlagen	133
26.2	Wirkstoffe gegen Herpes simplex und Varicellaviren . .	133
26.3	Wirkstoffe gegen Zytomegalieviren	134
26.4	Wirkstoffe gegen Influenzaviren	134
26.5	Wirkstoffe gegen Hepatitis Viren	135
26.6	Wirkstoffe gegen HIV	136
27	Beeinflussung des Tumorwachstums	139
27.1	Grundlagen	139
27.2	Konventionelle Zytostatika	140
27.3	Zielgerichtete Tumorthapeutika	145
28	Beeinflussung des Immunsystems	147
28.1	Immunsuppressiva	147
28.2	Immunmodulatoren	151
29	Retinoide	152
29.1	Grundlagen	152
29.2	Oral anwendbare Retinoide	152
29.3	Topisch anwendbare Retinoide	152
	Sachverzeichnis	153

Pharmakologie



LERNPAKET 1

© Thieme Verlagsgesellschaft

1 Grundlagen der allgemeinen Pharmakologie

1.1 Pharmakodynamik

DEFINITION Die Pharmakodynamik beschreibt die **Wirkung eines Arzneistoffes auf den Organismus** und seinen **Wirkmechanismus**.

1.1.1 Rezeptoren und Liganden

Ein **Rezeptor** ist ein membranständig oder intrazellulär gelegenes Protein, das durch Bindung eines spezifischen **Liganden** (z. B. Pharmaka und Toxine, Hormone, Neurotransmitter, Antigene und Antikörper) aktiviert wird. Es gibt verschiedene Rezeptortypen, die sich durch ihre Struktur und die Mechanismen der Signaltransduktion unterscheiden.

Folgende Rezeptoren können unterschieden werden:

- ionotrope Rezeptoren (ligandenaktivierte Ionenkanäle wie N Cholinrezeptoren und GABA_A Rezeptoren)
- metabotrope Rezeptoren (G Protein gekoppelte Rezeptoren, Abb. 1.1)
- Enzym assoziierte Rezeptoren (wie Insulinrezeptor)
- intrazelluläre Rezeptoren (wie Steroidrezeptoren).

Regulation der Rezeptorfunktion: Zelluläre Regulationsmechanismen können sowohl Aktivität als auch Dichte der G Protein gekoppelten Rezeptoren verändern:

- **Rezeptoraktivität:** Die Zahl der Rezeptoren bleibt gleich, nur die Empfindlichkeit ändert sich, z. B. Desensibilisierung durch Phosphorylierung des Rezeptors.
- **Rezeptordichte:** Die Rezeptoren werden ins Zellinnere aufgenommen (intrazelluläre Sequestrierung) und so der Ligandenbindung entzogen. Die Gesamtzahl pro Zelle bleibt gleich.
- **Rezeptorgesamtzahl pro Zelle:** Bei der **Up-Regulation** (Zunahme der Rezeptorzahl) werden Rezeptoren neu synthetisiert, bei der **Down-Regulation** (Abnahme der Rezeptorzahl) vermehrt abgebaut.

Ligand-Rezeptor-Komplex: In der Regel bindet das Pharmakon **reversibel** an den Rezeptor. Eine Abnahme der Wirkung wird erzielt, indem der ungebundene Pharmakonanteil eliminiert wird mit der Folge der Dissoziation des Pharmakons vom Rezeptor. Da die Rezeptorenanzahl begrenzt ist, erreicht bei Ligandenüberschuss die Bildung des Ligand Rezeptor Komplexes irgendwann eine Sättigung.

Bindet das Pharmakon über kovalente Bindungen **irreversibel** an den Rezeptor, kann seine Wirkung nur über Neusynthese von

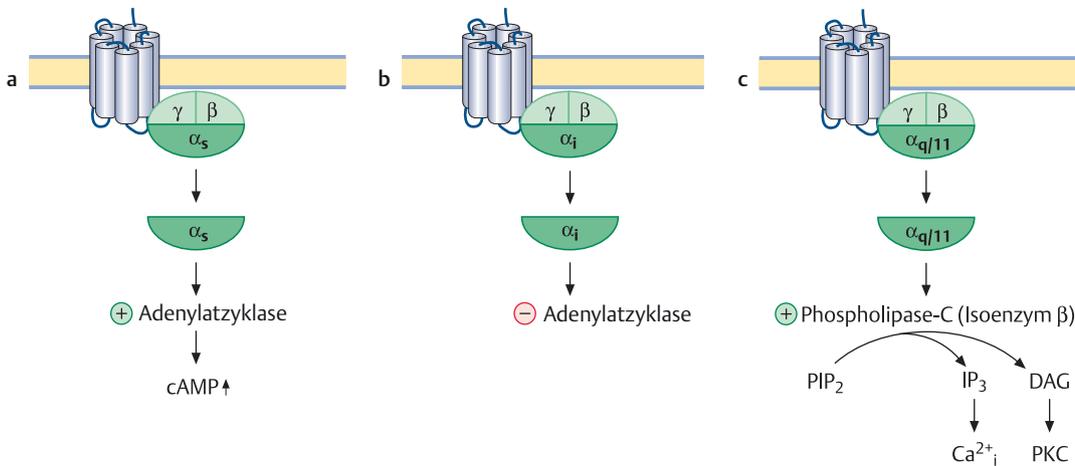


Abb. 1.1 Signaltransduktion G-Protein-gekoppelter Rezeptoren. G Proteine sind aus einer α , β und γ Untereinheit aufgebaut. Je nach Art der α Untereinheit setzen sie unterschiedliche Signalkaskaden in Gang und werden demnach auch unterschiedlich bezeichnet: G_s, G_q und G_i. G_s und G_q wirken stimulierend, G_i wirkt hemmend auf nachfolgende Prozesse **a** G_s Protein. Stimulierende Wirkung über Aktivierung der Adenylatzyklase. Beispiel: β Adrenozeptor. **b** G_i Protein. Inhibitorische Wirkung über Hemmung der Adenylatzyklase. Beispiel: α_2 Adrenozeptor. **c** G_q Protein. Öffnung von Kalziumkanälen und Aktivierung der Proteinkinase C (PKC) über Aktivierung der Phospholipase C (PLC). [aus: Lüllmann, Mohr, Hein, Pharmakologie und Toxikologie, Thieme, 2010]

Rezeptor bzw. Enzym beendet werden. Beispiele für irreversibel bindende Liganden sind Acetylsalicylsäure (Hemmung der Cyclooxygenase I) und Organophosphate (Hemmung der Cholinesterase und damit Anstieg der Acetylcholin-Konzentration).

Agonisten und Antagonisten: Volle bzw. reine Agonisten weisen eine **Affinität und volle intrinsische Aktivität** auf und lösen am Rezeptor denselben Effekt aus wie der physiologische Ligand. Die Wirkung **partieller Agonisten** dagegen hängt vom Ausgangszustand ab. Ihr Effekt ist zwar derselbe wie der des physiologischen Liganden bzw. eines vollen Agonisten, allerdings ist er schwächer ausgeprägt, d. h., der Maximal-effekt ist deutlich geringer. In Abwesenheit eines vollen Agonisten wirken partielle Agonisten daher agonistisch. Ist dagegen ein voller Agonist vorhanden, haben sie antagonistische Wirkung, da sie Rezeptoren besetzen, die dann für den vollen Agonisten nicht mehr zur Verfügung stehen (kompetitiver Antagonismus, s. u.). Partielle Agonisten sind daher auch immer partielle Antagonisten.

DEFINITION Die **Affinität** beschreibt die **Stärke der Bindung** eines Liganden an seinen Rezeptor. Je größer die Bindungsstärke eines Arzneistoffes, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit der Bildung eines Arzneistoff-Rezeptor-Komplexes und desto niedriger ist die zur Wirkung erforderliche Konzentration.

Die **intrinsische Aktivität** beschreibt die **relative Wirkstärke**, die durch den Quotienten aus der maximal durch den Agonisten auslösbaren Wirkung und der maximal möglichen Wirkung ausgedrückt wird:

$$\text{intrinsische Aktivität} = \frac{\text{Maximaleffekt eines Agonisten}}{\text{theoretisch möglicher Maximaleffekt}}$$

Der Wert ist bei vollen Agonisten = 1, bei partiellen > 0 und < 1.

Antagonisten weisen zwar eine Affinität zum Rezeptor auf, aber **keine intrinsische Aktivität**. Sie blockieren (vollständiger Antagonismus) bzw. reduzieren (partieller Antagonismus) die biologische Wirkung eines Agonisten. Es wird unterschieden zwischen kompetitiven, nicht kompetitiven und funktionellen Antagonisten:

- **Kompetitive Antagonisten** weisen eine hohe Affinität zu spezifischen Rezeptoren im Bereich der Agonisten-Bindungsstelle

auf; da sie aber keinerlei intrinsische Aktivität haben, konkurrieren sie mit Agonisten um Rezeptoren und besetzen diese konzentrationsabhängig. Sie verursachen eine **Parallelverschiebung** der Dosis-Wirkungs-Kurve (s. u.) nach rechts (ohne Erniedrigung des Maximal-effektes). Um eine gleich starke Reaktion wie in Abwesenheit des Antagonisten zu erzielen, muss die Konzentration des Agonisten erhöht werden.

- **Nicht kompetitive Antagonisten** führen zu einer **Konformationsänderung des Rezeptors** (allosterische Hemmung), binden dabei aber nicht an die Rezeptorbindungsstelle des Agonisten. Der Agonist kann aufgrund der Konformationsänderung nicht mehr oder nur schlechter an seinen Rezeptor binden. Die Steigung der Dosis-Wirkungs-Kurve (s. u.) verringert sich ebenso wie der Maximal-effekt. Eine erhöhte Konzentration des Agonisten kann diesem Effekt nicht entgegenwirken.
- Beim **funktionellen Antagonismus** rufen 2 Wirkstoffe am selben Organ über unterschiedliche Rezeptoren vermittelt gegenteilige Effekte hervor.

1.1.2 Dosis-Wirkungs-Beziehung und Konzentrations-Wirkungs-Beziehung

Wirkungskurven

Dosis-Wirkungs-Kurven beschreiben den Zusammenhang zwischen der zugeführten Arzneistoffmenge (Dosis) und der Wirkung in vivo. Bei gleicher Dosierung kann allerdings je nach pharmakokinetischen Eigenschaften der zugeführten Substanz die Konzentration des Wirkstoffes am Wirkort unterschiedlich sein. Um die pharmakokinetischen Effekte außer Acht lassen zu können, kann man z. B. in vitro **Konzentrations-Wirkungs-Kurven** bestimmen.

An Dosis- bzw. Konzentrations-Wirkungs-Kurven kann man 4 wichtige Werte ablesen (Abb. 1.2):

- **Lage der Kurve:** geringste Dosis bzw. Konzentration, bei der eine Wirkung (Minimaleffekt) eintritt (je kleiner, desto weiter ist die Kurve nach links verschoben)
- **Kurvenmittelpunkt:** Halbmaximaler Effekt (bei Dosis: ED₅₀, bei Konzentration: EC₅₀; Maß für die Potenz der Substanz)
- **Kurvenmaximum:** intrinsische Aktivität (Maximaleffekt)

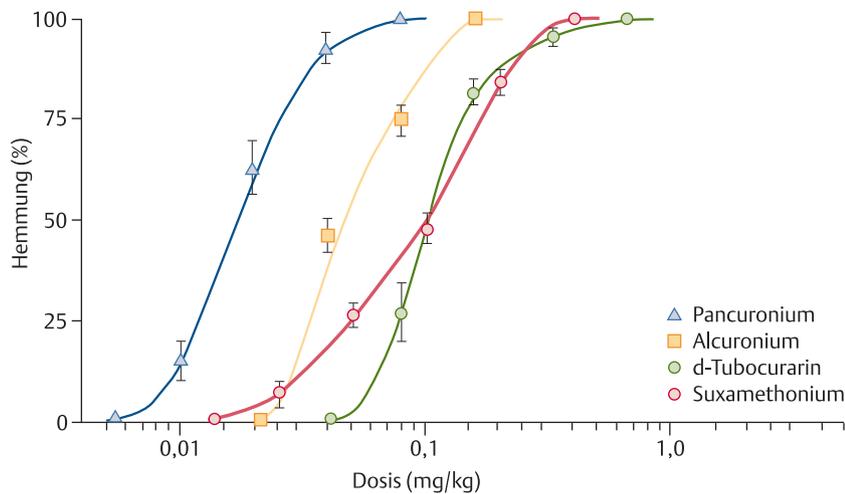


Abb. 1.2 Dosis-Wirkungs-Kurve. Die verschiedenen Muskelrelaxanzien zeigen ein unterschiedliches Verhalten. Von Pancuronium wird die geringste Dosis benötigt, um einen Effekt zu erzielen. Die flachste Kurve zeigt Suxamethonium. [aus: Lüllmann, Mohr, Hein, Pharmakologie und Toxikologie, Thieme, 2010]

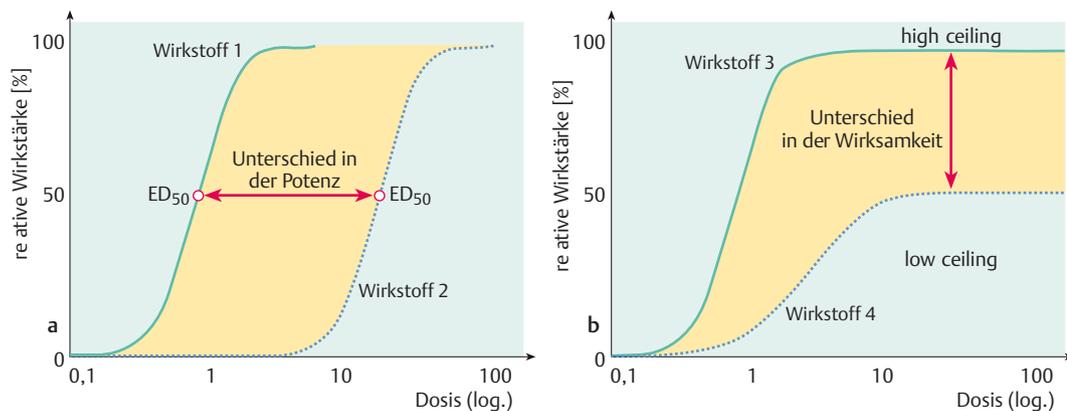


Abb. 1.3 Potenz (ED₅₀), Ceiling und Wirksamkeit. **a** Wirkstoff 1 besitzt eine höhere Potenz, da die zum Erreichen des halbmaximalen Effektes (ED₅₀) benötigte Dosis kleiner als bei Wirkstoff 2 ist. **b** Wirkstoff 3 erreicht eine stärkere Wirkung (bzw. zeigt eine höhere Wirksamkeit) als Wirkstoff 4, dessen Effekt auch durch höhere Dosierung nicht mehr steigerbar ist (low ceiling). [aus: Herdegen, Kurzlehrbuch Pharmakologie und Toxikologie, Thieme, 2010]

- **Steilheit der Kurve:** Dosis bzw. Konzentrationsbereich zwischen Minimal und Maximaleffekt bei logarithmischer Darstellung (am besten zwischen 25% und 75% der Wirkung zu erfassen; Hinweis auf Dosierungsspielraum bzw. therapeutische Sicherheit).

Dosis Wirkungs Kurven können unterschiedlich dargestellt werden; in der Pharmakologie ist die logarithmische Darstellung üblich. Hier zeigt sich ein S förmiger Verlauf.

Grundbegriffe

Wirksamkeit: Die Wirksamkeit oder Effizienz eines Arzneistoffes beschreibt seine **Gesamtwirkung** an einem Gewebe oder Organ bzw. die Wirkung an einem Patientenkollektiv.

Potenz: Die Potenz einer Substanz ist umso höher, je geringer die Dosis ist, die zur Erreichung des halbmaximalen Effektes nötig ist (Abb. 1.3).

Ceiling: Dieser Begriff beschreibt das Phänomen, dass die Maximalwirkung eines Pharmakons trotz weiterer Dosiserhöhung nicht gesteigert werden kann (Abb. 1.3). Es nehmen dann lediglich die unerwünschten Wirkungen zu. Low Ceiling Pharmaka erreichen nicht die an einem biologischen System maximale Wirkung (z.B. Thiazid Diuretika). High Ceiling Pharmaka zeigen hohe Maximalwirkungen (z.B. Schleifendiuretika).

ED₅₀ und LD₅₀: Die Effektivdosis 50 (ED₅₀) beschreibt die Dosis oder Konzentration, bei der 50% der maximalen Wirkung erreicht werden bzw. bei der in 50% der Fälle der erwartete Effekt zu beobachten ist. Sie liegt am Wendepunkt der logarithmischen Dosis Wirkungs Kurve (Abb. 1.3). Die Letaldosis 50 (LD₅₀) gibt an, bei welcher Dosis 50% der Versuchstiere sterben.

Therapeutische Breite: Der Quotient LD₅₀/ED₅₀ wird als **therapeutischer Quotient** bezeichnet. Mit ihm kann die therapeutische Breite einer Substanz abgeschätzt werden, also die Dosis spannung zwischen dem Eintritt der erwünschten Wirkung und dem Auftreten von unerwünschten Wirkungen. Eine bessere Abschätzung der Toxizität einer Substanz bietet der **therapeutische Index** (LD₅/ED₉₅), da Dosis Wirkungs Kurven unterschiedliche Steigungen haben können (Abb. 1.3).

Toleranz und Tachyphylaxie: Unter Toleranz wird die **Wirkungsabschwächung** eines Wirkstoffes bei wiederholter Zufuhr der gleichen Dosis verstanden. Um weiterhin die gleiche Wirkung zu erzielen, müssen immer höhere Dosen verabreicht werden. Man unterscheidet zwischen pharmakokinetischer (z. B. Enzyminduktion) und pharmakodynamischer (z. B. Rezeptordesensibilisierung) Toleranz.

Tachyphylaxie bezeichnet eine **schnell einsetzende** Wirkungsabschwächung, z. B. schon nach der zweiten Verabreichung. Eine Dosiserhöhung kann den Effekt nicht kompensieren.

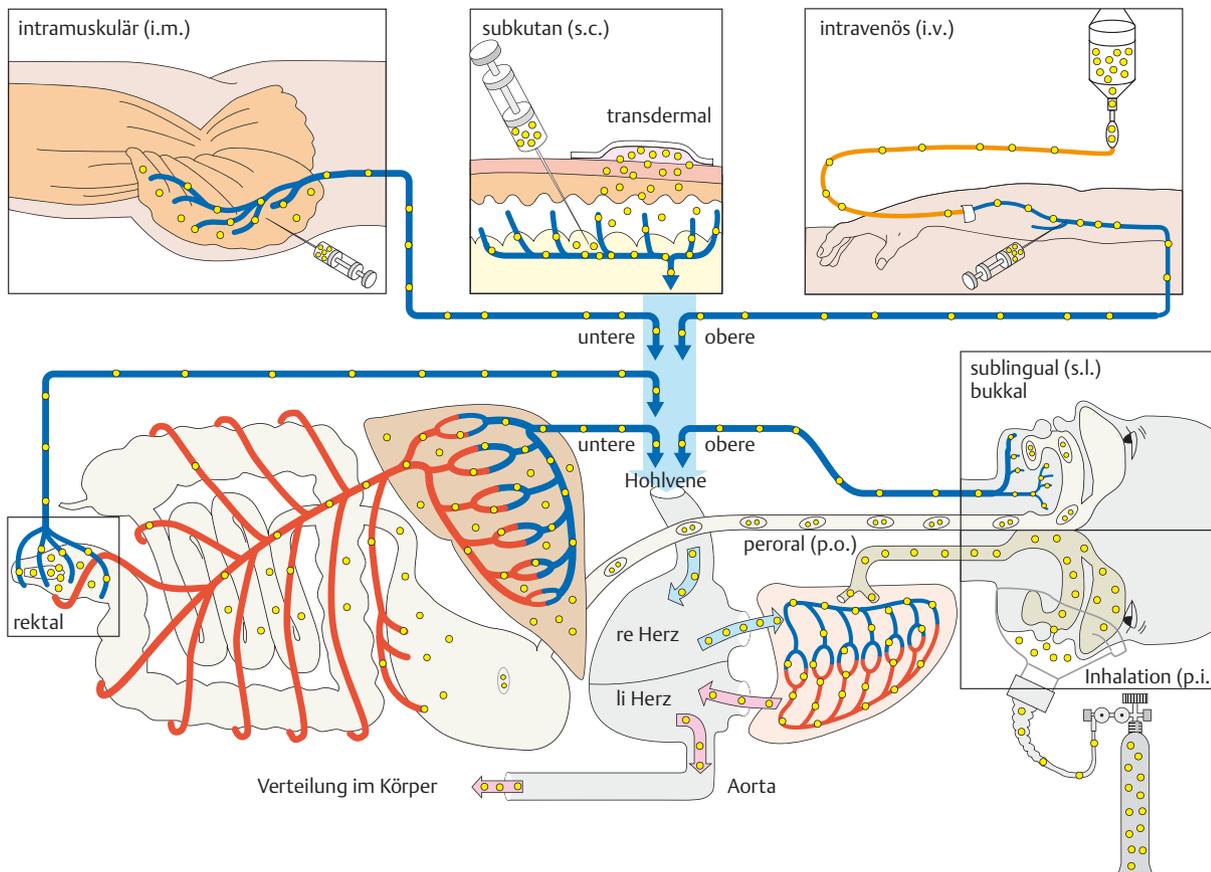


Abb. 1.4 Applikation und Verteilung von Arzneimitteln. [aus: Graefe, Lutz, Bönisch, Duale Reihe Pharmakologie und Toxikologie, Thieme, 2011]

Ein Beispiel für Tachyphylaxie ist der Wirkverlust indirekter Sympathomimetika. Dieser wird dadurch verursacht, dass bei wiederholter Gabe die Noradrenalinspeicher leer sind und erst wieder aufgefüllt werden müssen.

Sowohl Toleranz als auch Tachyphylaxie sind reversibel, wenn der entsprechende Wirkstoff vorübergehend abgesetzt wird.

1.2 Pharmakokinetik

DEFINITION Die Pharmakokinetik beschreibt das Schicksal des Wirkstoffes nach Einnahme, d. h. den **Einfluss des Organismus** auf Freisetzung, Resorption, Verteilung, Metabolismus und Exkretion eines Arzneistoffes (LADME Schema: Liberation, Absorption, Distribution, Metabolism, Exkretion).

1.2.1 Freisetzung, Resorption und Verteilung

Freisetzung: Je nach Applikationsform kann die Freisetzung eines Wirkstoffes variieren. Retard und Depotpräparate z. B. geben den Wirkstoff kontrolliert und verzögert frei und sorgen so für eine längere Wirkung.

Absorption: Die Aufnahme des Wirkstoffes vom Applikationsort in das Blut hängt stark vom Applikationsweg ab:

- **intravenös:** Wirkstoff gelangt direkt ins Blut, keine Resorption nötig → rascher Wirkungsbeginn, gute Steuerbarkeit, First Pass Effekt wird umgangen

- **subkutan/intramuskulär:** Die Resorption hängt erheblich von der Durchblutung ab (daher im Schock kontraindiziert). Applikationsart mit Depoteffekt.
- **transdermal:** Insbesondere lipophile Stoffe können transdermal resorbiert werden; einfache Applikation, von der Durchblutung abhängige, meist schlechte Resorption, Depoteffekt.
- **inhalativ:** Die Resorption niedermolekularer, lipophiler Substanzen erfolgt meist rasch.
- **oral:** Resorptionsgeschwindigkeit und Bioverfügbarkeit (s. u.) variieren stark.
- **rektal:** wegen variabler Resorption (geringe Fläche!) schlecht zu dosieren, First Pass Effekt wird umgangen.
- **bukkal:** schnelle Resorption, schlechte Dosierbarkeit, kein First Pass Effekt
- **nasal:** insbesondere sinnvoll für Peptide; schlechte Dosierbarkeit, kein First Pass Effekt
- **parenteral:** Wirkstoff passiert nicht den Magen Darm Trakt; hierzu zählen alle Applikationsarten bis auf die orale und rektale.

Abb. 1.4 zeigt die Applikationsmöglichkeiten von Arzneimitteln und deren anschließende Verteilung im Körper.

Bioverfügbarkeit: Die Bioverfügbarkeit beschreibt den Anteil eines Pharmakons, der nach Verabreichung im systemischen Kreislauf erscheint. Ein Wirkstoff ist bei intravenöser Applikation zu 100% bioverfügbar.

Unter **First-Pass-Effekt** versteht man die Verstoffwechslung einer Substanz bei ihrer ersten Passage durch die Leber. Oral verabreichte Pharmaka passieren nach Aufnahme im Dünndarm im Pfortaderblut die Leber und können dort schon vor Erreichen des systemischen Kreislaufs metabolisiert werden. Der First pass Ef

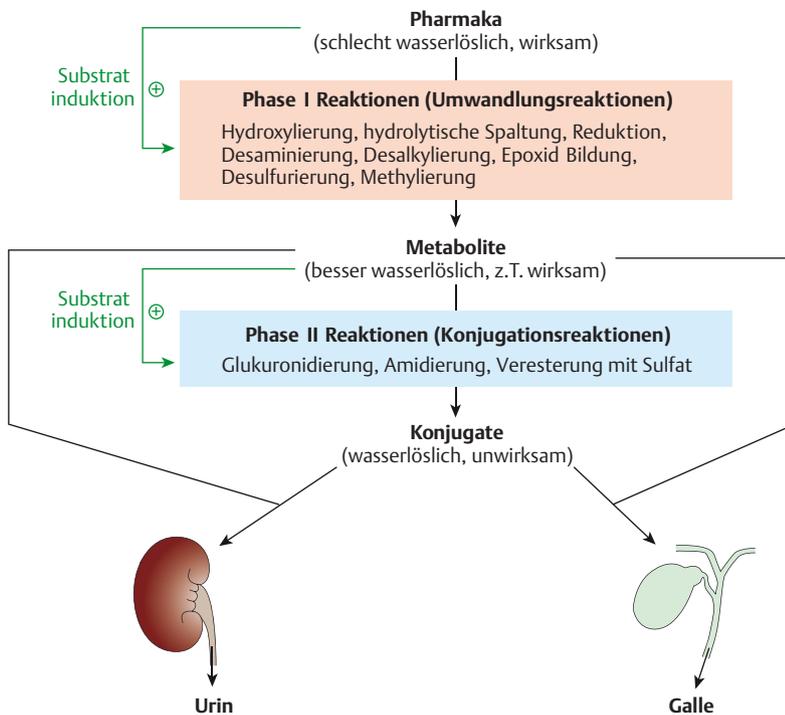


Abb. 1.5 Biotransformation von Arzneimitteln. In der **Phase-I-Reaktion** wird der schlecht wasserlösliche Ausgangsstoff z. B. durch Oxidation, Reduktion oder Hydrolyse in einen besser wasserlöslichen und zum Teil noch wirksamen Metaboliten umgewandelt (Umwandlungsreaktion). In der **Phase-II-Reaktion** wird der Metabolit wasserlöslich und unwirksam (Konjugationsreaktion). [aus: Graefe, Lutz, Bönisch, Duale Reihe Pharmakologie und Toxikologie, Thieme, 2011]

fekt verringert die Bioverfügbarkeit. Er kann umgangen werden durch intravenöse, intramuskuläre, transdermale, rektale etc. Applikation. Bei eingeschränkter Leberfunktion ist der First Pass Effekt geringer ausgeprägt.

Verteilung: Pharmaka binden in unterschiedlichem Ausmaß im Blut reversibel vorwiegend an Plasmaproteine, v. a. an Albumin und α_1 Glykoprotein. Der an Plasmaproteine gebundene Anteil verbleibt intravasal und wird weder metabolisiert noch eliminiert. Lipophile Pharmaka binden stärker an Plasmaproteine als hydrophile.

PRAXIS Pharmakologisch wirksam ist nur der freie, nicht gebundene Anteil.

Aus der Blutbahn gelangen die Stoffe zunächst in die Organe mit der stärksten Durchblutung bzw. Kapillarisation (v. a. Gehirn, Herz, Leber, Nieren) und verlassen dort den Intravasalraum in Richtung Interstitium bzw. Intrazellulärraum. Erst später werden die weniger perfundierten Gewebe (z. B. Muskulatur, Fettgewebe) erreicht und es stellt sich ein Gleichgewicht ein.

Hydrophile Substanzen verteilen sich, indem sie durch Poren diffundieren oder aktiv aufgenommen werden (Carrier vermittelter Transport oder Pinozytose); lipophile Substanzen können durch die Lipidmembranen hindurchdiffundieren. Die Blut-Hirn-Schranke ist für hydrophile Substanzen kaum passierbar.

1.2.2 Biotransformation

In der Leber sorgen membrangebundene Enzyme im Endoplasmatischen Retikulum für die Verstoffwechslung von körpereigenen und körperfremden Substanzen im Sinne einer **Entgiftung**. Die Substanzen werden dadurch besser wasserlöslich und können so besser renal eliminiert werden. Je nach Wirkstoff kann die Biotransformation aber auch zur Aktivierung (**Prodrug**) von Pharmaka führen.

Die Biotransformation kann in Phase I und Phase II Reaktionen unterteilt werden (Abb. 1.5). In den **Phase-I-Reaktionen** wird der Ausgangsstoff durch z. B. Oxidation, Reduktion oder Hydrolyse in einen polaren Metaboliten umgewandelt, der besser wasserlöslich und zum Teil noch wirksam ist. In den **Phase-II-Reaktionen** (Konjugationsreaktionen) wird der Ausgangsstoff bzw. der polare Metabolit mit Glukuronsäure, Schwefelsäure, Essigsäure, Aminosäuren oder Glutathion konjugiert. Der so entstehende Metabolit ist wasserlöslich und i. d. R. unwirksam.

Wichtige Enzyme der Phase I Reaktion (genauer der Oxidation) sind die **Cytochrom-P450-Isoenzyme (CYP-Isoenzyme)**. Die verschiedenen Mitglieder dieser CYP Familie haben eine große klinische Bedeutung. Zum einen können große individuelle Unterschiede in der Enzymausstattung bzw. -aktivität vorhanden sein. Zum anderen können sie durch Pharmaka inhibiert oder induziert werden.

1.2.3 Elimination und Ausscheidung

Elimination: Bei Eliminierungsreaktionen kann zwischen Kinetik 0. und 1. Ordnung unterschieden werden.

- Die **Kinetik 0. Ordnung** entspricht einer Sättigungskinetik, d. h., die Reaktion läuft mit gleichbleibender Maximalgeschwindigkeit. Die Plasmakonzentration fällt kontinuierlich ab. Die Kinetik 0. Ordnung verläuft linear.
- Bei der **Kinetik 1. Ordnung** ist die Umsetzungsgeschwindigkeit direkt proportional zur Substratkonzentration. Pro Zeiteinheit wird ein konstanter **Anteil** (Prozentsatz) eliminiert. Die Kinetik 1. Ordnung verläuft nicht linear. Sie liegt bei der Elimination der meisten Arzneistoffe vor.

Plasmahalbwertszeit: Sie gibt an, in welchem Zeitraum die Arzneimittelkonzentration im Plasma im Vergleich zum Ausgangszeitpunkt um die Hälfte abnimmt. Sie ist in der Regel für ein bestimmtes Pharmakon charakteristisch. Bei der Kinetik 1. Ord

nung ist sie dosisunabhängig. Nach 4 Halbwertszeiten ist ein Pharmakon zu über 90% aus dem Plasma eliminiert.

Clearance: Dieser Begriff beschreibt ein fiktives Plasmavolumen, das pro Zeiteinheit vom Arzneistoff komplett befreit wird. Sie ist ein Maß für die Eliminationsleistung.

Ausscheidung: Hydrophile Substanzen werden überwiegend **renal** eliminiert. Für die renale Elimination (**Clearance**) sind die glomeruläre Filtration, die tubuläre Sekretion und die tubuläre Rückresorption die entscheidenden Faktoren.

Insbesondere **höhermolekulare Glucuronsäurekonjugate** (Molekulargewicht > 400 Da) werden **biliär** ausgeschieden. Diese können jedoch im Darm wieder gespalten und resorbiert werden und somit in den **enterohepatischen Kreislauf** eintreten. Auch die biliäre Exkretion unterliegt einer Sättigung.

Bei Inhalationsanästhetika und Kohlenmonoxid ist die **pulmonale** Ausscheidung bedeutsam.

1.2.4 Pharmakokinetische Größen und Modelle

Verteilungsvolumen: Das Verteilungsvolumen eines Arzneistoffes ist eine fiktive Größe. Sie ist nach vollständiger Verteilung durch folgenden Zusammenhang charakterisiert:

$$\text{Verteilungsvolumen} = \frac{\text{Pharmakonmenge im Körper}}{\text{Plasmakonzentration des Pharmakons}}$$

Das Verteilungsvolumen ist demnach das Flüssigkeitsvolumen, in dem eine bestimmte Dosis eines Pharmakons in derselben Konzentration vorläge wie im Blutplasma. Ein großes Verteilungsvolumen weisen z. B. lipophile Substanzen auf, die sich vorrangig im Fettgewebe anreichern. Hydrophile Substanzen verteilen sich eher im Plasma und weisen ein kleines Verteilungsvolumen auf.

Plasmakonzentration: Bei i.v. Gabe ist ihr Verlauf fast ausschließlich von der Elimination abhängig. Bei anderen Applikationsformen muss jedoch auch die Invasion (= Freisetzung + Resorption + Rückverteilung) berücksichtigt werden. Der Kurvenverlauf der Plasmakonzentration bei oraler Gabe wird durch die sog. **Bateman-Funktion** beschrieben.

Dosierungsintervall: Nicht nur die Dosierung an sich, sondern auch das Dosierungsintervall hat einen entscheidenden Einfluss auf die Plasmakonzentration. Entspricht das Dosierungsintervall der Halbwertszeit, kommt es bei der Aufdosierung zu einem schnellen zackenförmigen Anstieg des Plasmaspiegels. Die Plasmakonzentration nimmt dann immer langsamer zu und tritt schließlich in ein Gleichgewichtsstadium über. Je kleiner das Dosierungsintervall ist, desto geringer fallen die zackenförmigen Schwankungen der Plasmakonzentration aus.

Kumulation: Überschreitet die zugeführte Menge eines Pharmakons im Dosierungsintervall die eliminierte Menge, kommt es zur Kumulation der Substanz, d. h. die Substanzkonzentration nimmt bei wiederholter Gabe immer weiter zu. Dies ist bei der Aufdosierung initial erwünscht, danach jedoch gefährlich, da der therapeutische Bereich des Pharmakons so verlassen werden kann.

1.3 Pharmakogenetik

Die Pharmakogenetik beschäftigt sich mit genetischen Faktoren, die die Wirkung von Arzneimitteln beeinflussen. Diese sind z. B. verantwortlich dafür, wie schnell ein Pharmakon metabolisch eliminiert wird. Für den Abbau vieler Arzneimittel (z. B. Neuroleptika, Antidepressiva, β Blocker wie Metoprolol und Propranolol, Tramadol) ist das Enzym **CYP2D6** (ein Enzym aus der Cytochrom P450 Gruppe) verantwortlich. Der Großteil der europäischen Bevölkerung hat eine normale Enzymausstattung (**schnelle Metabolisierer**, extensive metabolizer), bei 7-10% ist das Enzym nur gering oder gar nicht vorhanden (**langsame Metabolisierer**, poor metabolizer) und bei rund 2% liegt eine erhöhte Enzymaktivität vor (**ultraschnelle Metabolisierer**, ultrarapid metabolizer). Bei ultraschnellen Metabolisierern sind demnach deutlich höhere Dosen erforderlich, um dieselbe Wirkung zu erzielen.

Ein weiteres Beispiel ist der Polymorphismus im N Acetyltransferase Gen. In Europa findet man bei rund der Hälfte der Bevölkerung eine N Acetyltransferase, die die Substrate nur langsam umsetzt (langsame Acetylierer). Betroffene Medikamente sind beispielsweise Sulfonamide, Koffein, Metamizol, Isoniazid oder Dihydralazin. Dadurch, dass die Medikamente nur langsam umgewandelt werden, nimmt auch das Risiko für Nebenwirkungen zu, z. B. wirkt Isoniazid verstärkt hepatotoxisch oder bei Sulfonamiden treten gehäuft schwere allergische Reaktionen auf. Im Gegensatz zu den langsamen Acetylierern gibt es auch schnelle Acetylierer.

LERNTIPP

An einen ultraschnellen Metabolisierer (ultrarapid metabolizer) sollten Sie denken, wenn Ihr Patient sehr hohe Dosen („Megadosen“) benötigt, um einen Blutspiegel im üblichen therapeutischen Bereich aufzubauen. Ein typisches Medikament ist z. B. Haloperidol.

Denken Sie dran: Medikamente sind aufgrund der unterschiedlichen Enzymausstattung jedes Menschen individuell unterschiedlich verträglich!

PRÜFUNGSHIGHLIGHTS

! **ultrarapid metabolizer:** genetisch liegen Besonderheiten im Cytochrom P450 Enzymsystem vor.

2 Beeinflussung des sympathischen Nervensystems

2.1 Funktion des Sympathikus

Der Sympathikus aktiviert das Herz Kreislauf System, erweitert die Bronchien, sorgt für eine Glukosefreisetzung und bremst die Aktivität der Organsysteme, die für die Leistungserbringung nicht unmittelbar notwendig sind, v.a. die des Magen Darm Traktes (Tab. 2.1).

Neurotransmitter: Der sympathische Neurotransmitter ist **Noradrenalin**, das von den Varikositäten der **postganglionären Neurone** in den synaptischen Spalt freigesetzt wird. Eine untergeordnete Quelle für Noradrenalin sind die chromaffinen Zellen des **Nebennierenmarks**, die in Stresssituationen auch Noradrenalin (ca. 5%), in erster Linie aber **Adrenalin** (ca. 95%) in die Blutbahn freisetzen.

Adrenozeptoren: Die Wirkung am Erfolgsorgan ist abhängig von dessen Adrenozeptor Ausstattung (Tab. 2.1):

- Adrenalin wirkt sowohl an α als auch an β Rezeptoren.
- Noradrenalin beeinflusst nur α und β_1 Rezeptoren.

Neben der Wirkung an den Zielorganen zeigen die Katecholamine über α_2 und β_2 Rezeptoren auch einen direkten Effekt auf noradrenerge Neurone. Die Aktivierung von präsynaptischen **α_2 -Rezeptoren** hemmt die Noradrenalinausschüttung im Sinne eines negativen Feedback Mechanismus, während die Aktivierung von **β_2 -Rezeptoren** die Noradrenalin Freisetzung fördert.

LERNTIPP

Wenn Sie die Funktionen des Sympathikus und Parasympathikus bzw. auch der verschiedenen Rezeptoren kennen, können Sie sich viele Wirkungen und unerwünschte Wirkungen einzelner Wirkstoffe herleiten. Als Grundregel gilt dabei:

Sympathikus Fight and Flight
Parasympathikus Rest and Digest.

2.2 Katecholamine und Sympathomimetika

2.2.1 Allgemeines

Die Katecholamine Adrenalin, Noradrenalin und Dopamin sind alle Produkte desselben Syntheseweges, Ausgangssubstanz ist das **Tyrosin**. Abb. 2.1 zeigt Synthese und Abbau von Katecholaminen.

DEFINITION Sympathomimetika sind Substanzen, die adrenalin bzw. noradrenalinähnliche Wirkungen zeigen.

Direkte Sympathomimetika: Zu den typischen Sympathomimetika zählen Dopamin, Noradrenalin (Norepinephrin), Adrenalin (Epinephrin), Etilefrin, Orciprenalin, Imidazolinderivate (Oxy

Tab. 2.1 Übersicht über sympathomimetische Effekte

Erfolgsorgan	α_1 -Rezeptor	α_2 -Rezeptor	β_1 -Rezeptor	β_2 -Rezeptor
Auge	Mydriasis			Schlemmkanal Weitstellung
Bronchien	Kontraktion		(Relaxation)	Relaxation
Herz	Zunahme der Kontraktionskraft am Arbeitsmyokard		positiv inotrop, positiv chronotrop, positiv dromo- trop, verminderte Reiz- schwelle, erhöhte ektope Erregungsbildung	
Gefäße	Kontraktion	(Kontraktion)	(Dilatation)	Dilatation
Magen Darm Trakt	Kontraktion der Sphinkteren	Hemmung der Peristaltik	Hemmung der Peristaltik	Hemmung der Peristaltik
Leber	(Glykogenolyse)			Glykogenolyse, Glukoneo- genese
Pankreas		Hemmung der Insulinsekretion		Aktivierung der Insulin- sekretion
Harnblase	Kontraktion des Sphinkters			Relaxation des M. detrusor
Fettgewebe		Hemmung der Lipolyse	Lipolyse	Lipolyse
Mastzellen				Hemmung der Histamin- freisetzung
Niere			Reninsekretion	
Uterus	Kontraktion des Uterus			Erschlaffung des Uterus (Tokolyse)

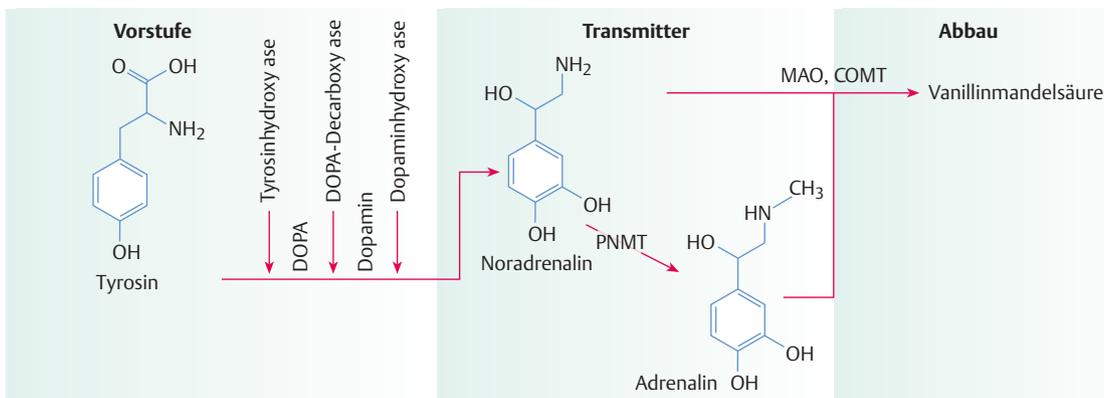


Abb. 2.1 Synthese und Abbau von Katecholaminen. Ausgangspunkt für die Synthese der 3 Katecholamine Adrenalin, Noradrenalin und Dopamin ist Tyrosin, das zunächst durch die Tyrosinhydroxylase zu Dopa hydroxyliert wird. Anschließend erfolgt durch die Dopa Decarboxylase die Decarboxylierung zum Dopamin. Die Dopaminhydroxylase hydroxyliert in den noradrenergen Neuronen Dopamin zu Noradrenalin. Der letzte Schritt der Adrenalinsynthese erfolgt fast ausschließlich im Nebennierenmark: Hier wird Noradrenalin durch die Phenylethanolamin N Methyltransferase (PNMT) zu Adrenalin methyliert. In den Effektorzellen und im Kreislauf befindliche Katecholamine werden durch die MAO (Monoaminoxidase) und die COMT (Catechol O Methyltransferase) abgebaut. Abbauprodukte sind u. a. Normetanephrin, Metanephrin und Vanillinmandelsäure. [aus: Herdegen, Kurzlehrbuch Pharmakologie und Toxikologie, Thieme, 2013]

metazolin, Naphazolin, Xylometazolin, Clonidin), Phenylephrin (α_1 Agonist) sowie die β_2 Sympathomimetika. Sie wirken direkt an den Rezeptoren (**Adrenozeptor-Agonisten**) und leiten sich entweder vom Phenylethylamin oder vom Imidazol ab.

Indirekte Sympathomimetika: Die wichtigsten Vertreter dieser Substanzklasse sind Amphetamin und Methylphenidat (S.17), die ebenfalls Abkömmlinge des Phenylethylamins sind. Sie vermitteln eine **gesteigerte Freisetzung** von Noradrenalin bzw. des **verminderte Wiederaufnahme**.

2.2.2 α - und β -Sympathomimetika

Adrenalin (Epinephrin)

Handelsnamen: Suprarenin, Fastjekt.

Wirkungen:

- **kardial:** positiv inotrop, chronotrop, dromotrop und bathmotrop
- **Arteriolen und Kreislauf:** Da die α und β_2 Rezeptoren unterschiedlich sensibel sind, ist die Wirkung **abhängig von der Dosis:**
 - geringe Dosis: β Stimulation \rightarrow Vasodilatation mit **Blutdruckabfall**
 - hohe Dosis: α Stimulation \rightarrow Vasokonstriktion mit **Blutdruckanstieg** (peripherer Gefäßwiderstand \uparrow)
- zahlreiche weitere Wirkungen an sympathisch innervierten Organen (Tab. 2.1).

Indikationen:

- **kardiopulmonale Reanimation:** 1 mg i.v. nach dem 2. erfolglosen Schock bei Kammerflimmern oder bei pulsloser Kamertachykardie bzw. frühzeitig bei Asystolie oder bei pulsloser elektrischer Aktivität; alle 3–5 min wiederholen
- **anaphylaktischer Schock**
- lokaler Vasokonstriktorzusatz bei Lokalanästhesie
- inhalativ bei akuter Laryngitis (Pseudo Krupp)
- lokal zur Senkung des intraokulären Drucks bei steroidinduziertem Glaukom.

Pharmakokinetik:

- **Applikationsformen:** i.v., intraossär, inhalativ, als Augentropfen
- **Wirkdauer:** 1–2 min.

Unerwünschte Wirkungen:

- Blutdruckanstieg, Angina pectoris
- tachykarde Rhythmusstörungen bis hin zum Kammerflimmern
- Hyperglykämie
- Nekrosen bei Applikation im Bereich der Akren
- bei konjunktivaler Applikation: Allergien, Adrenochrom Pseudozysten
- Tremor, Unruhe, Angst, Palpitationen, Hypokaliämie.

Kontraindikationen in nicht lebensbedrohlichen Situationen:

- Hypertonie, Cor pulmonale
- Tachyarrhythmien
- Hyperthyreose
- Engwinkelglaukom
- als Zusatz zu Lokalanästhetika: Eingriffe an den Akren
- Atherosklerose, KHK
- Phäochromozytom.

Noradrenalin (Norepinephrin)

Handelsname: Arterenol.

Wirkungen: Stimulation v.a. der α -Rezeptoren, in geringem Maße der β_1 Rezeptoren \rightarrow starke **Vasokonstriktion** \rightarrow reflektorische Abnahme der Herzfrequenz, Anstieg von Nachlast und myokardialen Sauerstoffverbrauch

Indikationen:

- **Mittel der Wahl bei septischem Schock**
- anaphylaktischer und spinaler Schock
- Ultima Ratio bei anderen Schockformen (z. B. hypovolämischer Schock)
- lokaler Vasokonstriktorzusatz in der Lokalanästhesie.

Pharmakokinetik:

- **Applikationsform:** i.v. (in der Regel mittels Perfusor)
- **Wirkdauer:** 1–2 min.

Unerwünschte Wirkungen und Kontraindikationen:

- Steigerung der Uteruskontraktion bei Schwangeren
- bei höheren Dosen Neigung zur Hyperglykämie
- Weitere siehe Adrenalin.

PRÜFUNGSHIGHLIGHTS

- !! Noradrenalin stimuliert die α Rezeptoren am stärksten.
- ! Noradrenalin ist das Mittel der Wahl, um septische Patienten hämodynamisch zu stabilisieren.

Dopamin

Handelsnamen: Dopamin.

Wirkungen: Dosisabhängige Effekte auf das sympathische System:

- **niedrige Dosierung:** v. a. Stimulation von **Dopaminrezeptoren** **D₁-Rezeptoren** in Nieren und Mesenterialgefäßen sowie am Herzen → u. a. Mesenterial und Nierendurchblutung ↑ → Diurese ↑
D₂-Rezeptoren in der Area postrema → Übelkeit und Erbrechen
- **mittlere Dosierung:** v. a. Stimulation der **β_1 -Rezeptoren** am Herzen → positiv inotrope, chronotrope und dromotrope Wirkung
- **hohe Dosierung:** Freisetzung von Noradrenalin (wie ein indirektes Sympathomimetikum) → indirekte Stimulation der **α -Rezeptoren** → Vasokonstriktion (auch in den Nieren und Mesenterialgefäßen) mit konsekutivem Blutdruckanstieg.

Indikation: Massive Hypotension bzw. Schock (aber nicht 1. Wahl!).

Pharmakokinetik: starker First Pass Effekt und kurze Halbwertszeit (2 min) → **kontinuierliche i.v.-Verabreichung** erforderlich; Toleranzentwicklung nach ca. 72 h kontinuierlicher Infusion.

Unerwünschte Wirkungen: Tachykardien bzw. tachykarde Arrhythmien, Angina pectoris, Übelkeit und Erbrechen, Kopfschmerzen.

Kontraindikationen: Hyperthyreose, Phäochromozytom, Engwinkelglaukom, benigne Prostatahyperplasie.

Dobutamin

Handelsnamen: Dobutamin.

Wirkungen: Stimulation von **α -, β_1 - und β_2 -Rezeptoren** (keine relevante Wirkung auf Dopaminrezeptoren): Die durch β_1 Stimulation ausgelösten v. a. **positiv inotropen** Effekte überwiegen. Die α_1 vermittelte Vasokonstriktion wirkt der β_2 bedingten Vasodilatation entgegen (→ keine reflektorische Tachykardie).

Indikationen: Mittel der Wahl bei **kardiogenem Schock** und akuter Linksherzdekompensation.

Pharmakokinetik und unerwünschte Wirkungen: Siehe Dopamin.

Kontraindikationen: hypovolämischer Schock, Perikardtamponade, hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie; Anwendung in Schwangerschaft und Stillzeit nur bei vitaler Indikation.

PRAXIS Da Dobutamin positiv inotrop wirkt und dabei keine reflektorische Tachykardie auslöst, ist es bei akuter kardialer Dekompensation das Mittel der Wahl. Nachteil: Dobutamin führt vermehrt zu Arrhythmien und lässt die Herzfrequenz steigen.

Etilefrin

Handelsnamen: Effortil, Thomasin, Bioflutin.

Wirkungen: Adrenalinähnliche, stimulierende Wirkung an **α -, β_1 - (und β_2)-Rezeptoren** → Vasokonstriktion und Zunahme des Herzzeitvolumens.

Indikationen: arterielle Hypotonie; Priapismus (intrakavernöse Applikation).

Pharmakokinetik:

- Applikationsformen: p. o., intrakavernös
- Wirkdauer: ca. 2,5 h
- bei Dauertherapie häufig Toleranzentwicklung durch Down Regulation der Rezeptoren.

Unerwünschte Wirkungen: Pruritus, Harnverhalt, Palpitationen, Kältegefühl.

Kontraindikationen: Hyperthyreose, Phäochromozytom, benigne Prostatahyperplasie, KHK.

PRÜFUNGSHIGHLIGHTS

- ! Etilefrin wird beim Priapismus unterstützend lokal (intrakavernös) angewendet.

2.2.3 α_1 -Sympathomimetika

Wirkungen: Die Stimulation der α_1 Rezeptoren bewirkt eine Vasokonstriktion.

Lokal applizierte Substanzen

Wirkstoffe und Handelsnamen:

- Naphazolin (Privin, Duraultra, Televis Stulln)
- Xylometazolin (Hysan, Olynth, Rapako, Otriven)
- Phenylephrin (Neosynephrin POS, Visadron)
- Oxymetazolin (Nasivin, WICK Sinex)

Indikationen:

- **Anwendung als Nasenspray oder -tropfen:** Abschwellung der Nasenschleimhaut bei Rhinitis und Sinusitis.
- **Anwendung als Augentropfen:** allergische Konjunktivitis.

Unerwünschte Wirkungen:

- **Nase:** bei längerer Anwendung **Schleimhautschäden** und **Arzneimittelnrhinitis** („Privinitis“) → maximale **Anwendungsdauer 2 Wochen**
- **Augen:** Mydriasis, Gefahr der Auslösung eines Winkelblocks, reaktive konjunktivale Injektion nach Wirkende.

Kontraindikationen:

- nasale Anwendung: Rhinitis sicca
- okuläre Anwendung: flache Vorderkammer

Midodrin

Handelsname: Gutron.

Indikation: arterielle Hypotonie.

Pharmakokinetik:

- Applikationsform: p.o.
- Halbwertszeit: 4 h

Nebenwirkungen: Pruritus, Harnverhalt, Palpitationen.

Kontraindikationen: Hyperthyreose, Phäochromozytom, benigne Prostatahyperplasie, KHK.

2.2.4 α_2 -Rezeptor-Agonisten

Die zentral wirksamen α_2 Adrenozeptor Agonisten werden bei den Antisymphotonika (S.20) besprochen.

2.2.5 β_1 - und β_2 -Sympathomimetika

Orciprenalin

Handelsname: Alupent.

Wirkungen: ähnlich starke **Affinität zu β_1 - und β_2 -Rezeptoren:**

- **β_1 -Rezeptoren:** positiv inotrop, chronotrop und bathmotrop am Herzen
- **β_2 -Rezeptoren:** Bronchodilatation, Wehenhemmung und Vasodilatation.

Indikationen: akute Bronchokonstriktion (nicht Mittel der Wahl), bradykarde Herzrhythmusstörungen (off label).

Pharmakokinetik:

- Applikationsformen: i.v. (sehr langsam), s.c., i.m.
- Wirkdauer: 6 h.

Unerwünschte Wirkungen: Tachykardie bzw. Tachyarrhythmien, Angina pectoris, Hyperglykämien, Tremor, Toleranzentwicklung.

Kontraindikationen: arterielle Hypertonie, Tachyarrhythmien, Atherosklerose, KHK, Hyperthyreose; im 1. Trimenon, kurz vor der Geburt (Wehenhemmung!) und während der Stillzeit strenge Indikationsstellung.

Dopexamin

Handelsname: Dopacard.

Wirkungen: Stimulation von β_2 und β_1 sowie in geringerem Ausmaß von Dopamin D_1 und D_2 Rezeptoren → Steigerung des Herzminutenvolumens.

Indikation: akute schwere Herzinsuffizienz.

Pharmakokinetik:

- Applikationsform: kontinuierlich i.v.
- Halbwertszeit: 5–7 min.

Unerwünschte Wirkungen und Kontraindikationen: siehe Orciprenalin.

Theodrenalin/Cafedrin

Handelsname: Akrinor.

Wirkungen: Mischung aus Theophyllin + Noradrenalin (= Theodrenalin) und Koffein + Ephedrin (= Cafedrin) im Verhältnis 1:20

→ Stimulation von β_1 und β_2 Rezeptoren → positive Inotropie, aber keine Vasokonstriktion.

Indikation: bedrohliche Hypotonien, insbesondere perioperativ.

2.2.6 β_2 -Sympathomimetika

Wirkstoffe und Handelsnamen:

- **inhalative, kurz wirksame Substanzen** (sofortiger Wirkeintritt, Wirkdauer 4–6 h; „Reliever“):
 - Fenoterol (Partusisten, Berotec)
 - Salbutamol (Sultanol, Salbulair, Salubronch, Pentamol)
 - Terbutalin (Aerodur, Bricanyl)
 - Reproterol (Bronchospasmin)
- **subkutan applizierbare, kurz wirksame Substanzen:**
 - Terbutalin (s.o)
- **inhalative, lang wirksame Substanzen** (verzögerter Wirkeintritt Wirkdauer ca. 12 h; „Controller“):
 - Formoterol (Foradil, Oxis, Formatris)
 - Salmeterol (Serevent)
- **orale, lang wirksame Substanzen:**
 - Bambuterol (Bambec)
 - Clenbuterol (Spiropent)
- **orale, kurz wirksame Substanzen:**
 - Tulobuterol (Brelomax)
- **i.v. applizierbare Substanzen:**
 - Reproterol (s.o)
 - Fenoterol (s.o)

LERNTIPP

Merken Sie sich, welche Wirkstoffe kurz bzw. lang wirksam sind.

Wirkungen:

- Erschlaffung der glatten Muskulatur von Gefäßen, Bronchien, Darm und Uterus → v.a. Bronchospasmyolyse und Tokolyse
- Aktivierung des Flimmerepithels und Hemmung der Mediatorfreisetzung aus Mastzellen (aber keine antiphlogistische Wirkung!).

Indikationen:

- **Asthma bronchiale** und **COPD** (Bronchospasmyolyse): Akut und Langzeittherapie
- **Reversibilitätstest bei Atemwegsobstruktion** (v.a. Salbutamol)
- **vorzeitig einsetzende Wehen (Tokolyse):** Fenoterol kontinuierlich i.v.
- **Hyperkaliämie:** K^+ Aufnahme in die Zellen ↑, tubuläre Sekretion von K^+ ↑.

PRAXIS Lang wirksame β_2 Adrenozeptor Agonisten werden immer mit inhalativen **Glukokortikoiden** kombiniert.

Unerwünschte Wirkungen: Bei inhalativer Anwendung sind die Nebenwirkungen deutlich geringer als bei systemischer Applikation:

- Tachykardie bzw. Tachyarrhythmien
- Angina pectoris
- Hyperglykämie
- Hypokaliämie
- Nervosität

- bei Daueranwendung Toleranzentwicklung: verminderte Rezeptorexpression bzw. Entkopplung der Signaltransduktion von der Rezeptoraktivierung
- feinschlägiger Tremor.

Kontraindikationen: Bei systemischer Gabe sind folgende Kontraindikationen zu beachten:

- hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie
- Phäochromozytom
- flache Vorderkammer
- schwere Hyperthyreose
- strenge Indikationsstellung im 1. Trimenon, kurz vor der Geburt (Wehenhemmung!) und während der Stillzeit.

PRÜFUNGSHIGHLIGHTS



β_2 -Sympathomimetika

- ! Kurzwirksame, inhalative β_2 Sympathomimetika wie Salbutamol sind die Mittel der Wahl bei akutem Asthmaanfall.
- ! Salbutamol wird außerdem zur Reversibilitätstestung der Atemwegsobstruktion eingesetzt.
- ! Formoterol ist ein langwirksames β_2 Sympathomimetikum.
- ! β_2 Sympathomimetika werden auch bei vorzeitigen Wehen zur Tokolyse verabreicht.
- !! Nebenwirkungen von β_2 Sympathomimetika: Zittern, Nervosität, Herzrhythmusstörungen, Hyperglykämie, Hypokaliämie.

2.2.7 Indirekte Sympathomimetika

In diese Gruppe fallen Kokain (S.90), Amphetamine (S.90) und therapeutisch eingesetzte Psychostimulanzien.

Methylphenidat

Methylphenidat (Ritalin) ist ein **Psychostimulans**, das bei **ADHS** (strenge Indikationsstellung) und Narkolepsie eingesetzt wird. Es verbessert das Kurzzeitgedächtnis, die kognitiven Fähigkeiten und die feinmotorische Koordination, außerdem reduziert es die Häufigkeit körperlicher Angriffe auf Gleichaltrige. Methylphenidat ist in seiner Wirkung ähnlich wie Kokain (Psychostimulans, hemmt die Noradrenalin und Dopaminrückaufnahme) und kann daher zu Missbrauch und Abhängigkeit führen (\rightarrow BtM Rezeptpflicht). Unter der Therapie sind regelmäßige Kontrollen von Körpergröße und gewicht notwendig, da Methylphenidat den Appetit hemmt und es daher bei Kindern zur Wachstumsverzögerung kommen kann. Sympathomimetische Nebenwirkungen sind u. a. Tachykardie, Hypertonie, Unruhe, Schlaflosigkeit.

Modafinil

Modafinil (Vigil) ist zur Behandlung der Tagesschläfrigkeit bei Narkolepsie zugelassen. Es ist ein Psychostimulans, das schwächer wirksam ist als Methylphenidat und damit ein geringeres Suchtpotenzial birgt. Sein genauer Wirkmechanismus ist nicht bekannt. Die sympathomimetischen Nebenwirkungen entsprechen denen von Methylphenidat, außerdem kann es zu Persönlichkeitsstörungen kommen.

PRÜFUNGSHIGHLIGHTS



Methylphenidat

- ! ist ein indirektes Sympathomimetikum.
- ! Seine pharmakologischen Effekte ähneln denen des Kokains.
- ! Indikationen: ADHS
- ! Wirkungen: Verbesserung des Kurzzeitgedächtnisses, der kognitiven Fähigkeiten und der feinmotorischen Koordination, Reduktion der Häufigkeit von körperlichen Angriffen auf Gleichaltrige
- ! regelmäßige Kontrollen von Körpergröße und gewicht während der Therapie.

Modafinil

- ! ist zur Behandlung der Tagesschläfrigkeit bei Narkolepsie zugelassen.

2.3 Sympatholytika

DEFINITION Substanzen, die durch kompetitive Adrenozeptorblockade die Erregungsweiterleitung an den sympathischen Nervenendigungen hemmen (**Adrenozeptor-Antagonisten**).

2.3.1 Phenoxybenzamin

Handelsname: Dibenzyran.

Wirkungen: Phenoxybenzamin ist ein irreversibler **nicht selektiver α -Adrenozeptor-Antagonist**, d. h., er hemmt sowohl die α_1 als auch die α_2 Rezeptoren:

- Blockade der α_1 Rezeptoren \rightarrow **Vasodilatation, Verminderung des Tonus des Harnblasensphinkters**
- Blockade der α_2 Rezeptoren \rightarrow kompensatorisch erhöhte Noradrenalinfreisetzung \rightarrow **Tachykardien** bzw. Tachyarrhythmien; **Steigerung des Herz-Zeit-Volumens** hebt den erwünschten blutdrucksenkenden Effekt zumindest teilweise auf. Zusätzlich kann Phenoxybenzamin einen gesteigerten adrenergen Tonus des Harnblasensphinkters vermindern.

Indikationen: **Phäochromozytom** (Beginn der Therapie \geq 2 Wochen präoperativ), neurogene Blasenentleerungsstörung.

Pharmakokinetik:

- Applikationsform: p. o.
- irreversible Rezeptorhemmung \rightarrow Wirkdauer ca. 3 Tage.

Unerwünschte Wirkungen: siehe selektive α_1 Adrenozeptor Antagonisten.

Kontraindikationen: KHK, Herzinsuffizienz, Niereninsuffizienz, Schwangerschaft, Stillzeit, Magen Darm Ulzera.

PRÜFUNGSHIGHLIGHTS



- ! Mit Phenoxybenzamin werden Phäochromozytom Patienten vorbehandelt, bevor der Tumor operativ entfernt wird.

2.3.2 Selektive α_1 -Adrenozeptor-Antagonisten

Wirkstoffe und Handelsnamen:

- Alfuzosin (Alfuzosin beta, Alfunar)
- Prazosin (Prazosin ratiopharm, Adversuten)
- Tamsulosin (Alna, Prostadil, Omnic, Ocas, Prostatecare, Tadin)
- Terazosin (Flotrin, Heitrin, Terablock, Teranar)
- Doxazosin (Cardular, Diblocin).

Wirkungen: Im Gegensatz zu Phenoxybenzamin hemmen α_1 Antagonisten den negativen Feedback Mechanismus über die präsynaptischen α_2 Rezeptoren nicht, sodass kaum vermehrt Noradrenalin ausgeschüttet wird. Folgende Hauptwirkungen werden unterschieden:

- v. a. Prazosin bei venöse und arterielle Vasodilatation mit konsekutiver Senkung von Vor- und Nachlast und folgendem **Blutdruckabfall** mit größerem Effekt auf den diastolischen Blutdruckwert. Ähnliches gilt für Doxazosin und Terazosin.
- Selektive α_1 Adrenorezeptor Antagonisten **relaxieren** zudem die **Muskulatur des Harnblasenhalses** und der prostatistischen Urethra und führen so bei der benignen Prostatahyperplasie zu einer verbesserten Miktion.

Indikationen:

- **arterielle Hypertonie** (Mittel 2. Wahl, nur im Rahmen einer Kombinationstherapie): Prazosin, Doxazosin und Terazosin
- **Morbus Raynaud:** Prazosin
- **benigne Prostatahyperplasie:** Alfuzosin, Doxazosin, Tamsulosin und Terazosin
- **Akuttherapie von Harnleiterkoliken** bzw. Verbesserung der Steinpassage bei spontanem Konkrementabgang: Tamsulosin.

Unerwünschte Wirkungen:

- **orthostatische Dysregulation** bis hin zum Kollaps (v. a. bei der ersten Gabe → einschleichende Dosierung)
- geringe reflektorische Tachykardie, Palpitationen, Arrhythmien
- Schwellung der Nasenschleimhaut
- Schwäche, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Schwindel
- Ejakulationsstörungen
- Akkommodationsstörungen
- Flush, Ödeme.

PRAXIS Bei Überdosierung bzw. Intoxikation mit α Blockern darf **kein Adrenalin gegeben** werden: Aufgrund der α Blockade werden nur die β_2 Rezeptoren stimuliert, es resultiert eine weitere Vasodilatation („Adrenalinumkehr“). Im Bedarfsfall können Dopamin oder Noradrenalin gegeben werden, die kaum Effekte auf die β_2 Rezeptoren haben.

Kontraindikationen: Herzinsuffizienz im Stadium NYHA IV, Perikarderguss, Lungenembolie, Schwangerschaft und Stillzeit, eingeschränkte Leberfunktion, Harnstauung aufgrund benigner Prostatahyperplasie, Komedikation mit PDE 5 Hemmern (→ starke Blutdruckabsenkung).

PRÜFUNGSHIGHLIGHTS



- !! Selektive α_1 Adrenorezeptor Antagonisten wie Prazosin und Doxazosin werden zur Behandlung der benignen Prostatahyperplasie eingesetzt.
- ! Auch Tamsulosin ist ein selektiver α_1 Rezeptorblocker (selektiv α_1 Adrenorezeptor Antagonist).
- ! Eine unerwünschte Nebenwirkung dieser Wirkstoffgruppe ist die orthostatische Dysregulation.

2.3.3 Urapidil

Urapidil wird im Abschnitt Antisymphotonika (S.20) besprochen.

2.3.4 β -Adrenorezeptor-Antagonisten (β -Blocker)

Wirkungen und Wirkstoffe: Der Effekt der kompetitiven Blockade der β Adrenorezeptoren ist umso stärker, je höher der Sympathotonus ist. Viele Substanzen hemmen nicht selektiv sowohl β_1 als auch β_2 Rezeptoren, einige Wirkstoffe sind jedoch eher β_1 selektiv (Tab. 2.2):

- **β_1 -Rezeptorblockade:** negative Dromotropie, Inotropie und Chronotropie, Unterdrückung der Autonomie des Herzens → antiarrhythmischer Effekt, Reduktion des myokardialen Sauerstoffbedarfs, nach 1-2 Wochen zusätzlich antihypertensiver Effekt, Hemmung der Lipolyse im Fettgewebe → Anstieg der Triglyzeride, Reduktion der renalen Reninfreisetzung → Reduktion der renalen Durchblutung
- **β_2 -Rezeptorblockade:** Konstriktion bzw. Tonuserhöhung der glatten Muskulatur → u. a. Bronchospasmus, Verstärkung peripherer Durchblutungsstörungen

Tab. 2.2 Eigenschaften und Handelsnamen der verfügbaren β Blocker

Wirkstoff (Handelsname)	Applikationsformen	β_1 -Selektivität	intrinsische sympathomimetische Aktivität
Atenolol (Tenormin)	p. o.		+
Betaxolol (Kerlone, Betoptima)	p. o., Augentropfen	+	
Bisoprolol (Bisobeta, Biso Hennig)	p. o.	++	
Carteolol (Arteoptic)	p. o., Augentropfen		++
Carvedilol (Dilatrend, Querto)	p. o.		
Celiprolol (Selectol)	p. o., i. v.	+	
Esmolol (Brevibloc)	i. v.	+	
Metoprolol (Beloc)	p. o., i. v.	+	
Nebivolol (Nebilet)	p. o.	+	
Pindolol (Visken)	p. o., i. v., Augentropfen		+++
Propranolol (Dociton, Obsidan, Hemangirol)	p. o.		
Sotalol (Rentibloc, Sotalex, Sotabeta)	p. o., i. v.		
Timolol (Arutimol, Dispatim)	Augentropfen		

Hemmung der Glykogenolyse im Skelettmuskel → verstärkte Hypoglykämieeigung
Reduktion der Kammerwasserbildung → Absenkung des Augeninnendrucks.

Einige Substanzen wirken zusätzlich **vasodilatierend**: Carvedilol (α_1 Blockade), Celiprolol (β_2 Stimulation) und Nebivolol (NO Freisetzung).

Einige Substanzen (Tab. 2.2) wirken als **partielle β -Adrenozeptor-Agonisten** (intrinsic sympathomimetic activity = **ISA** oder partielle agonistische Aktivität = **PAA**): Bei hohem Sympathikotonus stehen die antagonistischen Effekte im Vordergrund, bei niedrigem Sympathikotonus überwiegen die agonistischen Eigenschaften. Studien zufolge ist die ISA als therapeutisch eher nachteilig einzustufen.

LERNTIPP

Sie sollten die Unterschiede zwischen selektiven und unselektiven β Adrenorezeptor Antagonisten kennen und die einzelnen Wirkstoffe diesen beiden Gruppen zuordnen können. Merken Sie sich auch, dass Propranolol nur oral eingenommen werden kann.

Indikationen:

- KHK
- supraventrikuläre Herzrhythmusstörungen, z. B. Frequenzkontrolle bei Vorhofflimmern
- Tachykardien bei Hyperthyreose (v. a. Propranolol)
- arterielle Hypertonie (auch in der Schwangerschaft)
- akutes Koronarsyndrom bzw. Reinfarktprophylaxe
- kompensierte chronische Herzinsuffizienz
- hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie
- hyperkinetisches Herzsyndrom
- Phäochromozytom (erst nach α Blocker Gabe)
- essenzieller Tremor (Propranolol)
- Angstzustände
- chronisches Offenwinkelglaukom (1. Wahl)
- Migräneprophylaxe (v. a. Propranolol und Metoprolol)
- primäre und sekundäre Blutungsprophylaxe bei Ösophagusvarizen (v. a. unselektive Substanzen wie Propranolol)
- Sick Sinus Syndrom nach Implantation eines Herzschrittmachers (→ Vermeidung tachykarder Phasen).

LERNTIPP

Die Kombination von 2 unterschiedlichen β Blockern ist nicht sinnvoll. Das IMPP hat hierzu bereits Fragen gestellt. Dabei ging es um einen entgleisten Hypertonus, der mit Metoprolol i. v. behandelt wurde. Gefragt hat das IMPP nach weiteren Pharmaka, da die Therapie mit Metoprolol keinen Erfolg gebracht hat. In diesem Fall ist die Gabe von Propranolol beispielsweise nicht sinnvoll, da es im Gegensatz zu Metoprolol überhaupt ein unselektiver β Blocker ist. Propranolol gibt es in Deutschland außerdem nur in oraler Darreichungsform.

Unerwünschte Wirkungen:

- Bradykardie
- Blutdruckabfall
- sinuatriale bzw. atrioventrikuläre Blockierungen
- Anstieg von Triglyzeriden und Lipoproteinen

- Bronchokonstriktionen bis hin zum Asthmaanfall (v. a. bei wenig selektiven β Blockern)
- Verschlimmerung einer pAVK
- bei Diabetes mellitus Hypoglykämieeigung (Verschleierung der Symptome und Hemmung der Gegenregulation)
- Förderung der Mastzelldegranulation → Verstärkung atopischer Reaktionen
- Potenzstörungen
- zentralnervöse Wirkungen (Sedation, Kopfschmerz, Schwindel, Angstzustände, Albträume)
- gastrointestinale Nebenwirkungen
- Verschlechterung einer Myasthenia gravis
- Rebound Effekt: Da unter der Therapie die Anzahl der β Rezeptoren zunimmt, müssen β Blocker **langsam ausgeschlichen** werden. Andernfalls besteht die Gefahr von Tachyarrhythmien und Angina pectoris Anfällen.

Kontraindikationen:

- absolute Kontraindikationen:
 - dekompenzierte Herzinsuffizienz
 - ausgeprägte Hypotonie und Bradykardie (< 50/min)
 - AV Block Grad II oder III
 - Asthma bronchiale
 - Schocksymptomatik
 - Kombination mit Kalziumantagonisten vom Diltiazem oder Verapamil Typ (Gefahr eines hochgradigen AV Blocks)
- relative Kontraindikationen:
 - Raynaud Syndrom, periphere arterielle Verschlusskrankheit
 - Diabetes mellitus
 - COPD
 - Hypothyreose.

LERNTIPP

β Blocker zählen außer bei drohender Frühgeburtlichkeit zu den Antihypertensiva der Wahl in der Schwangerschaft.

PRÜFUNGSHIGHLIGHTS

β -Blocker allgemein

- ! β Blocker können als Antihypertensiva auch in der **Schwangerschaft angewendet** werden.
- ! β Blocker können **Hypoglykämien** verursachen, da sie die Glykogenolyse hemmen.
- ! β Blocker müssen unter **langsamer Dosisreduktion** abgesetzt werden, um Tachyarrhythmien und Angina pectoris Anfälle zu vermeiden.
- ! Eine **Nebenwirkung** von β Blockern sind Erektionsstörungen.
- ! **Kontraindikationen:** Asthma bronchiale
- ! Die Kombination aus β Blockern (Metoprolol) und Kalziumantagonisten (Verapamil) ist mit einem hohen **AV-Block-Risiko** verbunden.

Propranolol

- ! wird **per os** und nicht über einen Perfusor verabreicht.
- !! ist zur Primär und zur Sekundärprophylaxe von **Ösophagusvarizen** geeignet (senkt den Pfortaderdruck).
- ! ist besonders geeignet, um **Tachyarrhythmien** von Patienten mit gleichzeitiger **Hyperthyreose** zu behandeln.
- ! wird auch zur Therapie des **essenziellen Tremors** eingesetzt.

Metoprolol

- ! kann ein **Raynaud-Syndrom verstärken** und ist in diesem Fall nicht angezeigt.
- ! kann außerdem eine bestehende **Myasthenie verschlimmern**.
- ! Bei Patienten, denen ein Schrittmacher implantiert wurde, kann die Metoprolol Dosis erhöht werden. Bradykardien, die als Nebenwirkung entstehen, werden durch den Schrittmacher abgefangen, während Vorhoffarrhythmien unter der β Blocker Behandlung nachlassen.

2.4 Antisymphotonika

DEFINITION Antisymphotonika **reduzieren die Katecholamin-freisetzung** an den peripheren sympathischen Synapsen.

Aufgrund des allgemein ungünstigen Nebenwirkungsprofils werden Antisymphotonika i. d. R. nur in niedriger Dosierung in der Kombinationstherapie des arteriellen **Hypertonus** eingesetzt (Reserveantihypertensiva).

2.4.1 Zentral wirksame α_2 -Adrenozeptor-Agonisten

Clonidin

Handelsnamen: Catapresan, Isoglucon, Paracefan.

Wirkungen:

- Stimulation zentraler **postsynaptischer α_2 -Rezeptoren** → erhöhte Empfindlichkeit des Barorezeptorenreflexes, Senkung des Sympathikotonus, Abnahme des peripheren Gefäßwiderstands
- Stimulation peripherer **präsynaptischer α_2 -Rezeptoren** → verminderte Noradrenalinfreisetzung.

Insgesamt nehmen dadurch das Herzzeitvolumen und der periphere Gefäßwiderstand ab, der **Blutdruck sinkt** und es kommt zur **Bradykardie**. Zusätzlich wirkt Clonidin **stark sedierend**.

Indikationen: Antihypertensivum 2. Wahl (Kombinationstherapie), hypertensive Krise, chronisches Offenwinkelglaukom, Adjuvans zur Sedierung und bei Entzug (Analgosedierung von Intensivpatienten, Opioidentzug, **Alkoholentzugsdelir**).

Pharmakokinetik:

- Applikationsformen: i. v., p. o., Augentropfen
- Halbwertszeit: 8–11 h
- Dosisreduktion bei Niereninsuffizienz erforderlich
- Bei oraler Applikation wird eine langsame Dosissteigerung empfohlen.

Unerwünschte Wirkungen:

- Müdigkeit und Sedierung
- Mundtrockenheit, Obstipation
- Rebound Phänomen: bei abruptem Absetzen hypertensive Entgleisungen möglich (→ Ausschleichen)
- schwere Bradykardie (selten)
- Stimulation peripherer postsynaptischer α_1 Rezeptoren → evtl. initialer Blutdruckanstieg nach rascher i. v. Injektion
- Potenzstörungen.

Kontraindikationen:

- Sick Sinus Syndrom und Bradykardie
- bei Obstipation, Depression und AV Überleitungsstörungen Einsatz nur unter Überwachung
- Schwangerschaft und Stillzeit.

Moxonidin

Handelsnamen: Cynt, Moxobeta.

Wirkungen: Moxonidin vermittelt seinen blutdrucksenkenden Effekt wahrscheinlich über die Stimulation zentraler Imidazolrezeptoren. Dies senkt die Sympathikusaktivität und damit den Gefäßwiderstand und den Blutdruck. Im Gegensatz zu Clonidin beeinflusst Moxonidin das Herzzeitvolumen kaum.

Indikation: Kombinationstherapie der arteriellen Hypertonie.

Pharmakokinetik:

- einmal tägliche orale Applikation, langsame Dosissteigerung empfehlenswert
- Dosisreduktion bei Niereninsuffizienz erforderlich.

Unerwünschte Wirkungen: wie bei Clonidin, aber weniger stark ausgeprägt.

Kontraindikationen: wie bei Clonidin.

 α -Methyldopa

Handelsnamen: Presinol, Dopegyt.

Wirkungen: α Methyldopa wird in sympathischen Neuronen zu **α -Methylnoradrenalin** metabolisiert und als „falscher“ **Neurotransmitter** sezerniert: Im Gegensatz zu Noradrenalin stimuliert es v. a. α_2 Rezeptoren und wird nicht durch die MAO desaminiert. Die Stimulation zentraler α_2 Rezeptoren erhöht die Empfindlichkeit des Barorezeptorenreflexes und senkt den peripheren Gefäßwiderstand, das Herzzeitvolumen und damit den **Blutdruck**.

Indikationen:

- Kombinationstherapie der arteriellen Hypertonie (Reservemittel)
- Mittel der Wahl bei chronischer Schwangerschaftshypertonie.

Pharmakokinetik:

- Applikationsform: p. o.
- Dosisreduktion bei Niereninsuffizienz erforderlich
- Metabolisierung erforderlich → verzögerter Wirkeintritt.

Unerwünschte Wirkungen:

- Müdigkeit, Sedierung
- orthostatische Dysregulation
- Natrium- und Wasserretention → Kombination mit Diuretika sinnvoll
- Depression und parkinsonoide Bewegungsstörungen
- Libido- und Potenzstörungen
- Hepatotoxizität
- Autoimmunreaktionen (positiver Coombs Test, hämolytische Anämie, Fieber).

Kontraindikationen: Phäochromozytom, depressive Episoden, akute Lebererkrankungen.

2.4.2 Urapidil

Handelsnamen: Urapidil Stragen, Ebrantil.

Wirkungen:

- **Blockade postsynaptischer α_1 Rezeptoren** → Abnahme des peripheren Gefäßwiderstands → Blutdrucksenkung
- Stimulation zentraler Serotonin 5-HT_{1A} Rezeptoren → Hemmung der sympathikotonen Gegenregulation.

Indikationen: Kombinationstherapie der arteriellen Hypertonie (p. o.), hypertensive Krisen bzw. **hypertensiver Notfall (i. v.)**.

Pharmakokinetik:

- Applikationsformen: p. o., i. v.
- Dosisreduktion bei schwerer Leber- oder Niereninsuffizienz erforderlich

Unerwünschte Wirkungen: orthostatische Dysregulation, Kopfschmerzen, Schwindel, gastrointestinale Beschwerden.

Kontraindikationen: Schwangerschaft und Stillzeit.

PRÜFUNGSHIGHLIGHTS

- ! Das Antihypertensivum **Clonidin** kommt in der Entzugstherapie zum Einsatz wie bei Delirium tremens bei Alkoholentzug.
- Urapidil**
 - ! blockiert postsynaptische α_1 Rezeptoren.
 - ! ist Mittel der Wahl zur Behandlung des hypertensiven Notfalls.

3 Beeinflussung des parasympathischen Nervensystems

3.1 Funktion des Parasympathikus

Der Parasympathikus wirkt trophotrop, d. h., die Leistung des Herz-Kreislauf-Systems wird gedrosselt, der Energieverbrauch eingeschränkt und die Resorption und die Verdauung werden gesteigert. Eine Übersicht über die Funktion des Parasympathikus gibt (Tab. 3.1).

LERNTIPP

Grundsätzlich zeigen Parasympathikus und Sympathikus antagonistische Wirkungen.

Neurotransmitter: Der Transmitter des Parasympathikus ist **Acetylcholin**. Acetylcholin ist außerdem Überträgerstoff der präganglionären sympathischen Neurone. Es wird im Neuron durch die Cholinacetyltransferase aus Cholin und Acetyl-CoA synthetisiert und zur Erregungsförderung in den synaptischen Spalt ausgeschüttet. Dort wird es innerhalb kurzer Zeit durch **Cholinesterasen** in Acetat und Cholin gespalten. Cholin wird wieder in das Neuron aufgenommen und erneut zur Acetylcholinsynthese verwendet.

PRAXIS Therapeutisch kann Acetylcholin lediglich zur schnellen Auslösung einer Miosis eingesetzt werden. Wegen seines schnellen Abbaus und der damit verbundenen kurzen Wirkdauer ist es nicht als systemisches Medikament geeignet.

Cholinozeptoren: Es lassen sich 2 Acetylcholinrezeptortypen unterscheiden:

- nikotinerge Acetylcholinrezeptoren (**N-Cholinozeptoren**) und
- muskarinerge Acetylcholinrezeptoren (**M-Cholinozeptoren**).

3.2 Parasympathomimetika

Parasympathomimetika sind Stoffe mit erregender Wirkung auf das parasympathische Nervensystem (Tab. 3.1).

3.2.1 Indirekte Parasympathomimetika (Cholinesterasehemmer)

Wirkung: Indirekt parasympathomimetische Wirkung (Tab. 3.1) durch **Hemmung der Cholinesterase** und damit Verlängerung der Wirkung von Acetylcholin.

Wirkstoffe und Handelsnamen:

- **reversible Cholinesterasehemmer** (Wirkdauer mehrere Stunden):
 - Galantamin (Reminyl, Galantamin neuraxpharm)
 - Donepezil (Aricept, Donepezil Elpen)
 - Neostigmin (Neostig, Neostigmin Actavis)
 - Pyridostigmin (Kalymin, Mestinox)
 - Physostigmin (Anticholinum)
 - Distigmin (Ubretid)
 - Rivastigmin (Rivastigmin beta, Rivastigmin neuraxpharm)
- **irreversible Cholinesterasehemmer** (Wirkdauer mehrere Tage):
 - Alkylphosphate: Sie sind toxisch und werden nicht therapeutisch eingesetzt, z. B. Insektizide wie Parathion (E605) und Kampfstoffe wie Tabun und Sarin.

Tab. 3.1 Übersicht über parasympathomimetische Effekte

Erfolgsorgan	Parasympathikus-Wirkung
Herz	<ul style="list-style-type: none"> ▪ negativ chronotrop (Bradykardie) ▪ negativ inotrop (nur Vorhöfe) ▪ negativ dromotrop (bis zum AV Block)
Gefäße	<ul style="list-style-type: none"> ▪ geringe Dilatation und Blutdrucksenkung (über endotheliales NO) ▪ stärkere dilatatorische Wirkung bei den Gefäßen von Genitalorganen, Gehirn und Speicheldrüsen
Bronchien	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Konstriktion ▪ Sekretionszunahme
Magen-Darm-Trakt	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zunahme der Peristaltik bis hin zu Spasmen ▪ Abnahme des Sphinktertonus ▪ vermehrte Speichel- und Magensaftsekretion
Harnblase	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Kontraktion der M. detrusor ▪ Relaxation des Sphinkters
Auge	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Miosis (Kontraktion) ▪ Nahakkommodation (Kontraktion) ▪ Kammerwasserabfluss
sekretorische Drüsen	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sekretionszunahme ▪ gesteigerte Transpiration (sympathisch in nerviert!)

Indikationen:

- **Neostigmin, Pyridostigmin und Distigmin:** postoperative oder postpartale Darm- und Blasenatonie, paralytischer Ileus, Antagonisierung nicht depolarisierender Muskelrelaxanzien, Myasthenia gravis, primär chronisches Offenwinkelglaukom (als Augentropfen, nur in Einzelfällen)
- **Physostigmin** (i. v.): bei anticholinergem Syndrom, z. B. bei Intoxikationen mit Atropin, trizyklischen Antidepressiva, Antihistaminika oder Neuroleptika
- **Donepezil, Galantamin und Rivastigmin:** leichte bis mittelschwere Alzheimer Demenz.

LERNTIPP !

Der zentral gängige Cholinesterasehemmer Galantamin ist eine mögliche therapeutische Option bei Morbus Alzheimer.

Pharmakokinetik:

- **Applikationsformen:** p. o., i. m., i. v., s. c.
- Physostigmin sowie die Antidementiva Rivastigmin, Galantamin und Donepezil sind ZNS-gängig.
- Eine Intoxikation mit Cholinesterase-Hemmern kann mit Atropin antagonisiert werden.

Unerwünschte Wirkungen:

- **muskarinerge Nebenwirkungen:** erhöhte Magensaftsekretion, gastrointestinale Spasmen und **Ulzera, Diarrhö, Übelkeit**, Bradykardie, arterielle Hypotonie, Kollaps, **Bronchospasmen und vermehrte Bronchialsekretion**, verstärktes Schwitzen, vermehrter Speichelfluss, **Kopfschmerzen**, vermehrter Harndrang
- **nikotinerge Nebenwirkungen** (erst nach längerer Behandlung): Hautrötungen, Faszikulationen
- **zentrale Nebenwirkungen** (bei zentral-gängigen Substanzen): Müdigkeit, Schlafstörungen, Halluzinationen, aggressives Verhalten.

LERNTIPP !

Wenn Sie die Eigenschaften des Parasympathikus kennen, können Sie sich Indikationen und unerwünschte Wirkungen herleiten und müssen nicht alles auswendig lernen.

Prägen Sie sich die Nebenwirkungen gut ein, die bei einer Behandlung mit Cholinesterasehemmern auftreten können. Das IMPP fragt hin und wieder danach. Da die Cholinesterase gehemmt wird, sind cholinerge Symptome die Nebenwirkung. Hier zu zählen z. B. Bronchokonstriktion, vermehrte Bronchialsekretion, vermehrter Speichelfluss, Schweißausbrüche, Übelkeit und verstärkter Harndrang. Harnverhalt hingegen ist ein anticholinerges Symptom und damit als Antwortmöglichkeit auszuschließen.

Kontraindikationen: Asthma bronchiale, obstruktiver Ileus, Darmstenosen, Spasmen der Gallen- oder Harnwege, Morbus Parkinson, Iritis, Thyreotoxikose, Stillzeit, zurückhaltender Einsatz bei Schwangeren.

3.2.2 Direkte Parasympathomimetika (Cholinergika, M-Cholinozeptor-Agonisten)

Wirkung: Direkte Parasympathomimetika wirken agonistisch an den **M-Cholinorezeptoren** und werden von der Cholinesterase nicht abgebaut. Bei lokaler Anwendung am Auge senken sie den Augeninnendruck, bei systemischer Gabe führen sie zu einer Motilitätszunahme v. a. der glatten Muskulatur von Darm und Harnblase.

Wirkstoffe, Applikationen und Handelsnamen:

- Carbachol (Carbamann, Isopto Carbachol) → Cholin Carbaminsäureester
- Pilocarpin (Pilomann, Salagen, Spersacarpin) → Alkaloid
- Bethanechol (Myocholine Glenwood) → Cholin Carbaminsäureester

Indikationen:

- **Carbachol** (Augentropfen): primär chronisches Offenwinkelglaukom (2. Wahl)
- **Pilocarpin** (Augentropfen oder p. o.): Mukoviszidose Diagnostik (Steigerung der Schweißsekretion), Linderung der Xerostomie bei Sjögren Syndrom, akuter Winkelblock, primär chronisches Offenwinkelglaukom (2. Wahl)
- **Bethanechol** (p. o.): Blasen- und Darmatonie.

Unerwünschte Wirkungen:

- **systemisch:** Bradykardie bzw. bradykarde Herzrhythmusstörungen, Bronchokonstriktion, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Harndrang, Hyperhidrosis und Hypersalivation
- **am Auge:** Sehstörungen, Miosis, transiente Myopie, Bindehautrötung, Kopf- und Augenschmerzen, erhöhtes Risiko für Amotio retinae und Katarakt.

Kontraindikationen:

- **Anwendung am Auge:** Iritis, maligne und sekundäre Glaukome, Hornhautverletzungen
- **systemische Anwendung:** Asthma bronchiale, Herzinsuffizienz, gastrointestinale Spasmen, Parkinsonismus, Thyreotoxikose, Schwangerschaft und Stillzeit.

PRÜFUNGSHIGHLIGHTS ✕**Parasympathomimetika**

!! **Galantamin** ist ein Acetylcholinesterase-Hemmer und wird bei kognitiven Störungen bei Morbus Alzheimer eingesetzt.

!! Nebenwirkungen von indirekten Parasympathomimetika (**Cholinesterasehemmer**) wie Pyridostigmin oder Donepezil sind Bronchokonstriktion, Übelkeit, Schweißausbrüche, vermehrter Speichelfluss, gastrointestinale Ulzera und Harndrang. Nebenwirkungen von **Pilocarpin** (direktes Parasympathomimetikum):

! bradykarde Herzrhythmusstörungen.

! Miosis mit vermindertem Sehvermögen nachts (vorübergehende Myopisierung).

3.3 Parasympatholytika (Anticholinergika, M-Cholinozeptor-Antagonisten)

Wirkstoffe und Handelsnamen:

- **tertiäre Amine** (ZNS Wirkung) u. a.:
 - Atropin (Atropin POS, Atropinum sulfuricum)
 - Scopolamin (Boro Scopol, Scopolaminum hydrobromicum)
 - Tropicamid (Mydrum, Mydriaticum)
 - Biperiden (Akineton, Biperiden neuraxpharm)
 - Trihexyphenidyl (Artane)
 - Darifenacin (Emselex)
 - Solifenacin (Vesikur)
 - Oxybutynin (Dridase, Kentera, Oxybutin)
- **trizyklische Verbindung** mit tertiären Aminogruppen (ZNS Wirkung):
 - Pirenzepin (Gastrozepin)
- **quartäre Ammoniumverbindungen** (keine ZNS Wirkung) u. a.:
 - Butylscopolamin (Buscopan)
 - Ipratropiumbromid (Atrovent, Iprabronch, Itrop)
 - Tiotropiumbromid (Spiriva)
 - Trospiumchlorid (Spasmex, Spasmolyt, Trospi, Urivesc)

Wirkungen und Indikationen: Parasympatholytika wirken als kompetitive Antagonisten an muskarinergen Cholinozeptoren:

- **Herz:** positiv dromotrop und (in höherer Dosierung) chronotrop
- **Gefäße:** Antagonisierung einer parasympathomimetisch bzw. vagal bedingten Vasodilatation
- **Bronchien:** indirekt dilatatorischer Effekt (Schutz vor bronchokonstriktorischen Effekten des Parasympathikus), Abnahme der Sekretion
- **Magen-Darm-Trakt:** Abnahme der Peristaltik, Aufhebung vagal bedingter Spasmen, verminderte Sekretion von Speichel und Magensaft
- **Harntrakt:** Zunahme des Tonus des M. sphincter vesicae, Dilatation der Ureteren
- **Auge:** Mydriasis, Akkommodationslähmung, Abnahme der Tränsekretion, erhöhtes Risiko für Engwinkelglaukom
- **ZNS:** antiemetische Wirkung, zentral erregende (höhere Dosen liquorgängiger Substanzen) oder dämpfende Wirkung (Scopolamin in niedriger Dosierung)
- Anstieg der Körpertemperatur
- trockene Haut

Indikationen

- **Atropin:**
 - bradykarde Herzrhythmusstörungen (z. B. AV Block Grad III)
 - Intoxikationen mit parasympathomimetisch wirksamen Substanzen
 - Prämedikation (Hemmung der bronchialen Sekretion)
 - lokal als therapeutisches Mydriatikum bei Iritis oder Iridozyklitis (Wirkdauer bis zu 10 Tage)
- **Glycopyrroniumbromid:** perioperative Sekretionshemmung, Bradykardie im Rahmen der Narkoseseinleitung, Reduktion vaginaler Nebenwirkungen anderer Pharmaka
- **Scopolamin:** schon in niedriger Dosierung zentral dämpfend; antiemetische Wirkung → Anwendung v. a. bei Kinetosen (transdermales System); lokal Einsatz als therapeutisches Mydriatikum
- **Tropicamid und Cyclopentolat:** Einsatz als kurz wirkende diagnostische Mydriatika
- **Butylscopolamin:**
 - nicht zentral gängig → nicht sedierend

Wirkung v. a. an der glatten Muskulatur des Verdauungstrakts und der ableitenden Harnwege. → Einsatz bei Spasmen der glatten Muskulatur des Magen Darm Trakts sowie der Gallen- und der Harnwege.

- **Ipratropiumbromid und Tiotropiumbromid:**
 - gute Wirksamkeit an der Bronchialmuskulatur → Einsatz als Bronchodilatoren bei COPD und Asthma bronchiale
 - Ipratropiumchlorid: bradykarde Herzrhythmusstörungen.
- **Pirenzepin:** relativ selektive Wirkung auf M₁ Rezeptoren im Magenbereich → früher verbreiteter Einsatz bei Magen Darm Ulzera und Gastritis (inzwischen aber durch andere Therapeutika weitgehend ersetzt).
- **Trospiumchlorid, Darifenacin, Oxybutynin, Fesoterodin, Propiverin, Tolterodin, Flavoxat und Solifenacin:** Reizblase, Dranginkontinenz, Enuresis nocturna.
- **Biperiden, Metixen, Bornaprin, Procyclidin, Trihexyphenidyl:** medikamentös bedingte Parkinson Symptome; früher verbreiteter Einsatz bei Morbus Parkinson (v. a. bei Tremordominanztypen), um das cholinerge Defizit in den Basalganglien auszugleichen, aufgrund der deutlichen Nebenwirkungen heute aber nicht mehr als primäre Therapie empfohlen.

LERNTIPP

Besonders gerne wird nach der Behandlung der Dranginkontinenz gefragt. Merken Sie sich dazu, dass man sie symptomatisch mit einem Anticholinergikum behandelt. Im Examen werden Sie auch nach den Wirkstoffen wie Oxybutynin gefragt.

Pharmakokinetik:

- **Applikationsformen:** inhalativ (Ipratropiumbromid, Tiotropiumbromid), als Augentropfen (Atropin, Tropicamid, Scopolamin, Cyclopentolat), transdermal (Scopolamin), oral (Pirenzepin, Biperiden, Metixen, Bornaprin, Procyclidin, Trihexyphenidyl, Butylscopolamin, Trospiumchlorid, Darifenacin, Oxybutynin, Fesoterodin, Propiverin, Tolterodin, Flavoxat, Solifenacin), i. v. (Atropin, Butylscopolamin), rektal (Butylscopolamin)
- **Wirkeintritt:** bei inhalativer Anwendung nach ca. 5 min

Unerwünschte Wirkungen: Je nach Indikation können einige parasympatholytische Effekte erwünscht, andere unerwünscht sein:

- Tachykardie
- Wärmestau
- Mundtrockenheit bis hin zum Harnverhalt
- anticholinerges Delir (v. a. bei älteren und/oder dementen Patienten)
- Urtikaria
- Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit.

Bei inhalativer Anwendung sind die Nebenwirkungen generell geringer, am häufigsten klagen die Patienten über Mundtrockenheit.

LERNTIPP

Das IMPP fragt nicht selten nach den Nebenwirkungen. Auch hier gilt: Wenn Sie die Wirkungen des Parasympathikus im Kopf haben, können Sie sich leicht ableiten, welche Nebenwirkungen auftreten, wenn der Parasympathikus gehemmt wird.

Kontraindikationen:

- Engwinkelglaukom und Prostatahyperplasie (Gefahr des Harnverhalts): auch bei inhalativer Anwendung
- Pylorusstenose, paralytischer Ileus, schwere entzündliche Darmerkrankungen

- Myasthenia gravis
- tachykarde Herzrhythmusstörungen
- Hyperthyreose
- Demenz, manifeste Psychosen
- Schwangerschaft und Stillzeit (je nach Wirkstoff strenge Indikationsstellung oder Kontraindikation).

PRAXIS Cave: Wegen der Gefahr eines anticholinergen Delirs sollten bei älteren Patienten Anticholinergika generell sehr zurückhaltend eingesetzt werden.

PRÜFUNGSHIGHLIGHTS



Parasympatholytika (Anticholinergika)

! **Butylscopolamin** (N Butylscopolaminiumbromid, Buscopan) ist ein Parasympatholytikum, das zur **Spasmolyse** bei Krämpfen der glatten Muskulatur des Magen Darm Trakts, der Gallen- und der ableitenden Harnwege eingesetzt wird.

!!! Anticholinergika wie **Oxybutinin** oder **Darifenacin** werden zur Therapie der **Dranginkontinenz** eingesetzt.

Nebenwirkungen von Anticholinergika (z. B. von Oxybutinin oder Butylscopolamin)

!! Typisch sind Darmatonie, Mundtrockenheit, Tachykardie und Miktionsstörungen.

! Butylscopolamin ist im Unterschied zu Scopolamin nicht zentral gängig und damit nicht sedierend.

4 Beeinflussung des motorischen Nervensystems

4.1 Periphere Muskelrelaxanzien

4.1.1 Nicht depolarisierende Muskelrelaxanzien

Wirkungen: Nicht depolarisierende Muskelrelaxanzien **blockieren kompetitiv die N_M -Cholinorezeptoren**, sie besitzen **keine intrinsische Aktivität** an diesen Rezeptoren. Die Wirkung setzt in Abhängigkeit von der lokalen Rezeptordichte in einer bestimmten zeitlichen Reihenfolge ein: als Erstes an kleinen, schnell beweglichen Muskeln (Auge, Finger, Zehen), danach an der Extremitäten-, Stamm- und Nackenmuskulatur sowie als Letztes an der Interkostalmuskulatur und am Zwerchfell.

Indikationen: Intubation im Rahmen der Narkoseeinleitung, Relaxierung beatmeter Patienten.

Wirkstoffe und Pharmakokinetik:

- **Applikationsform:** i. v.
- **Anschlagzeit** (Zeit zwischen Injektionsende und Eintritt der maximalen Wirkung) **und Wirkdauer:** je nach Substanz unterschiedlich (Tab. 4.1).

Unerwünschte Wirkungen:

- **Mivacurium und Atracurium:** bei schneller Injektion Histaminfreisetzung mit Blutdruckabfall, Bronchokonstriktion und Erythem (v. a. im Bereich von Gesicht bis Brust)
- **Mivacurium:** zusätzlich Blutdruckabfall und Tachykardie
- **Pancuronium:** sympathomimetische und vagolytische Komponente mit Herzfrequenz- und Blutdruckanstieg.

Wechselwirkungen: Wirkungsverstärkung und -verlängerung durch Narkosemittel (v. a. Inhalationsanästhetika), Antibiotika (z. B. Aminoglykoside), Lokalanästhetika und Antiarrhythmika.

Antagonisten: Die Wirkung aller nicht depolarisierenden Muskelrelaxanzien lässt sich z. B. bei Überdosierung oder Schwierigkeiten bei der Intubation durch die Cholinesterasehemmer (S. 21) **Neostigmin** und **Pyridostigmin** aufheben, die eine Erhöhung der Acetylcholin-Konzentration im synaptischen Spalt bewirken. Um cholinerge Nebenwirkungen zu vermeiden, wird begleitend Atropin (S. 23) appliziert.

Vecuronium und Rocuronium können unter Vermeidung der cholinergen Nebenwirkungen durch den Komplexbildner **Sugammadex** (Bridion) antagonisiert werden.

Tab. 4.1 Übersicht nicht depolarisierende Muskelrelaxanzien

Wirkdauer	Substanz (Handelsname)	Wirkbeginn nach	Wirkdauer	Kumulationsneigung
kurz	Mivacurium (Mivacron)	2-3 min	15-20 min	eingeschränkte Plasmacholinesterase-Funktion
mittellang	Atracurium (Atracurium hameln)	2-3 min	20-35 min	
	Cisatracurium (Nimbex, Cisatracurium hameln)	2-4 min	30 min	
	Rocuronium (Esmeron, Rocuronium Inresa)	1-2 min	30-50 min	Leberinsuffizienz
	Vecuronium (Norcuron, Vecuronium Inresa)	2-3 min	30-40 min	Leberinsuffizienz
lang	Pancuronium (Pancuronium Inresa)	3-4 min	40-90 min	Niereninsuffizienz

Kontraindikation: Eingeschränkte Anwendbarkeit bei Myasthenia gravis oder Lambert Eaton Syndrom (Verstärkung der neuromuskulären Blockade).

4.1.2 Depolarisierende Muskelrelaxanzien

Wirkstoffe und Handelsnamen: Succinylcholin = **Suxamethonium** (Lysthenon, Pentolax).

Wirkungen: Suxamethonium **aktiviert die N_M-Cholinozeptoren:** Es wird nicht von der Acetylcholinesterase abgebaut und verursacht eine **lang andauernde Depolarisation der motorischen Endplatte**. Initial führt dies zu Muskelfaszikulationen, anschließend ist der Muskel aufgrund der anhaltenden Depolarisation nicht mehr erregbar. Depolarisierende Muskelrelaxanzien können **nicht antagonisiert** werden.

Indikation: Muskelrelaxation im Rahmen einer „Blitzintubation“ einer Allgemeinanästhesie.

LERNTIPP

Aufgrund des im Vergleich mit den nicht depolarisierenden Muskelrelaxanzien größeren Nebenwirkungsprofils ist die Anwendung von Succinylcholin stark eingeschränkt: Vorteilhaft sind der schnelle Wirkungseintritt und die kurze Wirkdauer → die „Blitzintubation“ bei nicht nüchternen Patienten ist daher die einzige verbleibende Indikation.

Pharmakokinetik:

- **Applikationsform:** i. v.
- **Anschlagzeit:** 40–60 s (sehr kurz!)
- **Wirkdauer:** 5–10 min (schnelle Metabolisierung durch die in der Leber gebildete Plasmacholinesterase), kürzeste aller Muskelrelaxanzien
- **Cave:** Ein hereditärer Cholinesterasedefekt bzw. Plasmacholinesterase Mangel bewirkt eine massive Verlängerung der Wirkdauer.

Unerwünschte Wirkungen:

- Faszikulationen → **muskelkaterartige Schmerzen** am Tag nach der Anwendung
- lange Offenzeit der N Cholinorezeptor Ionenkanäle → Verschiebung von Kalium von intra- nach extrazellulär → **Hyperkaliämie** → Bradyarrhythmien bis zu Asystolie
- **maligne Hyperthermie** (selten)
- geringe Histaminfreisetzung
- Kontraktion der äußeren Augenmuskeln → Erhöhung des intraokulären Drucks (Cave bei bekanntem Glaukom).

Kontraindikationen: Verbrennungspatienten, Immobilisation sowie neuromuskuläre Erkrankungen und Denervierung von Muskeln (erhöhte Hyperkaliämiegefahr), bekannte maligne Hyperthermie, **Myasthenia gravis**, ausgedehnte Paresen, perforie-

rende Augenverletzungen und bestimmte Augenoperationen (Erhöhung des intraokulären Drucks).

4.1.3 Muskulär blockierende Stoffe (myotrope Muskelrelaxanzien)

Wirkstoff und Handelsname: Dantrolen (Dantrolen).

Wirkungen: Hemmung der Ca²⁺ Freisetzung aus dem sarkoplasmatischen Retikulum → Hemmung der elektromechanischen Kopplung.

Indikationen: Maligne Hyperthermie, malignes neuroleptisches Syndrom, spastische Syndrome.

Pharmakokinetik:

- **Applikationsformen:** i. v., p. o.
- **Halbwertszeit:** ca. 8 Stunden

Unerwünschte Wirkungen: Müdigkeit, Schwindel, Schwächegefühl, selten entzündliche Leberveränderungen und Ikterus.

Kontraindikationen: Keine Kontraindikationen bei maligner Hyperthermie (einzige kausale Therapieoption!); ansonsten Lebererkrankungen, Schwangerschaft und Stillzeit.

LERNTIPP

Antagonisierung im vegetativen Nervensystem:
nicht depolarisierende Muskelrelaxanzien: Neostigmin, Pyridostigmin
depolarisierende Muskelrelaxanzien: kein Antagonist vorhanden!
Cholinesterasehemmer: Atropin
Cholinergika (M Cholinozeptor Agonisten): Atropin.

4.2 Muskulotrope Spasmolytika

- Wirkstoffe und Handelsnamen: Mebeverin (Duspatal), Dfenfloramin (Spasmalgon), Hymecromon (Cholspasmin)
- Wirkung: führen zur direkten Erschlaffung der glatten Muskelzellen
- Indikationen: Krämpfe im Gastrointestinal- und Urogenitaltrakt, Reizdarmsyndrom, Blasenentleerungsstörung.
- Nebenwirkungen: Übelkeit, trockener Mund, Sodbrennen, Verstopfung, Kopfschmerzen.

PRÜFUNGSHIGHLIGHTS

- ! **Succinylcholin** wird aufgrund seiner Nebenwirkungen nur noch zur **Blitzintubation** eingesetzt.
- ! Succinylcholin kann eine **maligne Hyperthermie** auslösen.
- ! Bei Myasthenia gravis sollten Muskelrelaxanzien, v. a. aber Succinylcholin (Suxamethonium) gemieden werden.

5 Beeinflussung des sensiblen Nervensystems und der Schmerz Wahrnehmung

5.1 Lokalanästhetika

Wirkstoffe und Handelsnamen: Nach der chemischen Struktur werden ein Estertyp und ein Amidtyp unterschieden (Tab. 5.1):

Wirkungen: Lokalanästhetika **blockieren** reversibel die spannungsabhängigen **Na⁺-Kanäle** und verhindern dadurch die Bildung und Weiterleitung von Aktionspotenzialen über Nervenfasern und damit die Erregungsentstehung und -fortleitung. Dünne (sensible) Fasern sprechen dabei auf niedrigere Dosierungen an als dicke (motorische) Fasern: Nach der Applikation geht zu nächst die Schmerzempfindung verloren, dann folgen Temperatur-, Berührungs- und Druckempfindung.

Da Lokalanästhetika nur in ungeladener Form zu ihrem Wirkort, dem Na⁺ Kanal, gelangen können, ist ihre Wirksamkeit **pH-abhängig**: Im entzündeten Gewebe liegen sie wegen des niedrigen pH Werts vorwiegend in ionisierter Form vor und ihre Wirksamkeit ist eingeschränkt.

LERNTIPP

Daran denken: Im entzündeten Gewebe ist eine Lokalanästhesie weniger wirksam als sonst.

Indikationen:

- Oberflächenanästhesie, zur Anästhesie an der Schleimhaut des HNO oder Genitalbereichs sowie am Auge
- Infiltrationsanästhesie, z.B. bei Verspannungsschmerzen an der Wirbelsäule oder bei Bandscheibenvorfall
- Leitungsanästhesie, zur Blockade einzelner Nerven oder von Nervenplexus
- intravenöse Regionalanästhesie.

Pharmakokinetik:

- **Metabolisierung:** Ester werden durch Plasmacholinesterasen rasch gespalten (HWZ 30–60 min), Amide werden in der Leber enzymatisch metabolisiert (→ längere HWZ).
- **Erhöhung der Wirkdauer:** Durch die **Kombination mit Vasokonstriktoren** wie Adrenalin (S. 14) wird die Durchblutung des anästhesierten Bereichs vermindert → Substanzen werden langsamer abtransportiert → Wirkdauer ↑ und Risiko systemischer Nebenwirkungen ↓ (Plasmaspiegel der Lokalanästhetika niedriger). Wichtige Komplikationen der zusätzlichen Applikation von Vasokonstriktoren sind ischämische Nervenläsionen, Blutdruckanstieg und Tachyarrhythmien.

Tab. 5.1 Übersicht Lokalanästhetika

	Wirkstoff (Handelsname)	Analgesie	Wirkeintritt	Wirkdauer*	Hauptindikationen und Merkmale
Estertyp	Procain (Hewedolor, Lophakomp, Pasconeural)	niedrig	verzögert	kurz	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Infiltrations- und Leitungsanästhesie ▪ kaum toxisch
	Tetracain (Ophtocain)	hoch	verzögert	lang	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Spinal- und Oberflächenanästhesie am Auge ▪ schnelle Resorption über verletzte Schleimhaut, Vergiftungsgefahr
	Benzocain (Anaesthesin, Neo Angin)	mittel	rasch	lang	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Oberflächenanästhesie ▪ bei größeren Wundflächen Gefahr der Methämoglobinbildung ▪ allergische Reaktionen möglich
Amidtyp	Lidocain (Heweneural, Licain Actavis, Xylocain)	mittel	rasch	mittel	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Oberflächen-, Infiltrations-, Leitungs- und i.v. Regionalanästhesie ▪ zusätzlich Einsatz als Antiarrhythmikum (S. 30)
	Prilocain (Takipril, Xylonest)	mittel	rasch	mittel	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Infiltrations-, Leitungs- und i.v. Regionalanästhesie ▪ kaum toxisch ▪ Gefahr der Methämoglobinbildung
	Mepivacain (Mecain Actavis, Meaverin, Mepivastesin)	mittel	rasch	mittel	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Infiltrations- und Leitungsanästhesie
	Ropivacain (Naropin)	hoch	mäßig bis schnell	lang	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Infiltrations- und Leitungsanästhesie ▪ geringer kardiotoxisch als Bupivacain, sonst ähnlich
	Bupivacain (Bucaïn Actavis, Carbostesin, Dolanaest)	hoch	verzögert	lang	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Langzeitanästhetikum, Infiltrations- und Leitungsanästhesie ▪ sehr toxisch, insbesondere kardiotoxisch
	Articain (Ultracain)	hoch	rasch	mittel	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Infiltrations- und Leitungsanästhesie ▪ gute Penetration in den Knochen

* kurz: 30–60 min, mittel: 60–120 min, lang: bis 400 min

PRAXIS Wegen der Gefahr von Nekrosen dürfen **bei Eingriffen an den Akren keine Vasokonstriktoren** zugesetzt werden.

Unerwünschte Wirkungen: Bei hohen Plasmakonzentrationen wird die Erregungsweiterleitung auch außerhalb der gewünschten Regionen gehemmt:

- **ZNS:** In der nicht ionisierten Form sind Lokalanästhetika ZNS-gängig, bei schneller Anflutung resultiert initial eine erhöhte Erregbarkeit, später dann eine Dämpfung:

Warnzeichen: Metallgeschmack, verwaschene Sprache, Hör- und Sehstörungen, Taubheit bzw. Kribbeln von Lippen und Zunge, Ohrensausen, Schwindel
Muskelzittern bis hin zu generalisierten Krampfanfällen, später Koma und Atemlähmung.

- **Herz-Kreislauf-System** (i. d. R. erst bei sehr hohen Plasmaspiegeln): kardiale Depression mit negativer Inotropie, Chronotropie und Dromotropie (**Cave:** Asystolie oder auch ventrikuläre

Extrasystolen bis hin zu Kammerflimmern), Vasodilatation mit Blutdruckabfall; letztlich Kreislaufstillstand.

Allergische Reaktionen sind selten, können aber bis hin zu einem anaphylaktischen Schock reichen. **Cave:** Auch die in den Applikationslösungen enthaltenen Konservierungsstoffe können allergische Reaktionen auslösen.

Kontraindikationen: Bekannte Überempfindlichkeit, ausgeprägte Überleitungsstörungen, akut dekompensierte Herzinsuffizienz, Hypovolämie, Schock, Gerinnungsstörungen bzw. Antikoagulationstherapie, lokale Infektionen am Punktionsort.

PRÜFUNGSHIGHLIGHTS



!! Lokalanästhetika (z. B. Mepivacain oder Ropivacain) werden u. a. zur lokalen Injektionstherapie bei Schmerzen an der Wirbelsäule eingesetzt.

! Im entzündeten Gewebe ist die **Wirkung** von Lokalanästhetika **abgeschwächt**.

6 Beeinflussung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems

6.1 Funktion des RAAS

Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) spielt eine wichtige Rolle bei der Regulation des **Blutdrucks** und des **Flüssigkeitshaushalts**. Wird von den Barorezeptoren an Aortenbogen und Karotissinus eine Abweichung vom Blutdruck-Sollwert nach unten registriert, wird über das Vasomotorikzentrum in der Medulla oblongata der Sympathikus aktiviert. Dies bewirkt eine Steigerung des Herzzeitvolumens und des peripheren Widerstands. Außerdem wird, vermittelt über die **β_1 -Rezeptoren** der juxtaglomerulären Zellen der afferenten Glomerulus-Arteriole, vermehrt **Renin** freigesetzt. Weitere Ursachen für eine gesteigerte Reninfreisetzung sind ein Abfall des renalen Perfusionsdrucks und eine verminderte Na^+ -Konzentration im distalen Tubulus (Abb. 6.1).

Renin spaltet im Blut Angiotensinogen in Angiotensin I. Dieses wird durch das **Angiotensin-Converting-Enzym (ACE)** in Angiotensin II gespalten. **Angiotensin II** zeigt eine starke vasokonstriktorische Wirkung, die wie alle bedeutenden Angiotensin-II-Effekte hauptsächlich über den AT_1 -Rezeptor vermittelt wird. Außerdem erhöht es die Na^+ -Resorption und die H^+ -Sekretion im

proximalen Tubulus, verursacht ein Durstgefühl und stimuliert die Freisetzung von **Aldosteron** aus der Nebennierenrinde. Aldosteron fördert die Wasser- und Natriumresorption in der Niere und erhöht die K^+ -Ausscheidung. Weitere Trigger für seine Ausschüttung sind Hyperkaliämie und Hyponatriämie.

Näheres zu den Aldosteronantagonisten ist im Kapitel Diuretika (S. 42) erläutert.

6.2 Reninhemmer

Wirkstoff und Handelsname: Der derzeit einzige zugelassene direkte Reninhemmer ist **Aliskiren** (Rasilez). Er wird in Kombination mit ACE-Hemmern oder Thiaziddiuretika oder als Monotherapie eingesetzt.

Wirkung und Indikation: Aliskiren hemmt Renin kompetitiv und besitzt eine sehr niedrige Bioverfügbarkeit (ca. 3%). Ein therapeutischer Vorteil gegenüber AT_1 -Antagonisten oder ACE-Hemmern konnte bisher nicht gezeigt werden. Indikation ist die primäre arterielle Hypertonie.

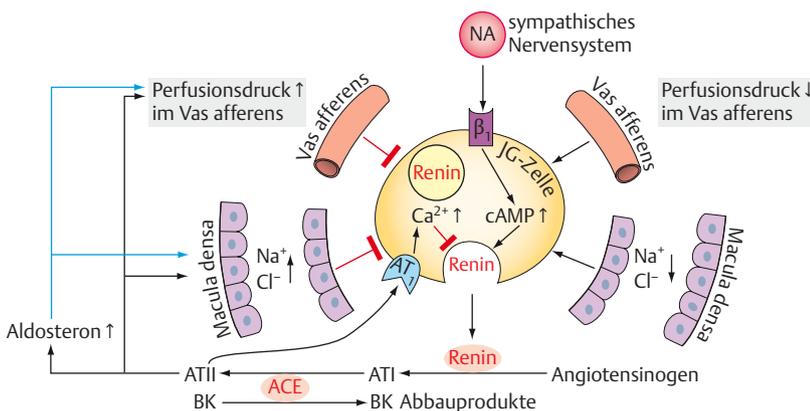


Abb. 6.1 Renin-Angiotensin-Aldosteron-System. Einzelheiten siehe Text. JG-Zelle: juxtaglomeruläre Zelle; AT: Angiotensin; ACE: Angiotensin-Converting-Enzym; BK: Bradykinin. [aus: Graefe, Lutz, Bönisch, Duale Reihe Pharmakologie und Toxikologie, Thieme, 2013]

Nebenwirkung: Als Nebenwirkung tritt am häufigsten Diarrhö auf, Husten wie bei den ACE-Hemmern wurde nicht beobachtet.

Kontraindikationen: Die Kontraindikationen entsprechen denen der AT₁-Antagonisten (S.28). Bei kombinierter Anwendung mit ACE-Hemmern oder auch mit Thiaziddiuretika ist das Hyperkaliämierisiko erhöht.

6.3 ACE-Hemmer

Wirkstoffe und Handelsnamen:

- **direkt wirksame Substanzen:**
 - Captopril (Lopirin, Captobeta, Tensobon)
 - Lisinopril (Lisi Hennig, Acerbon, Coric)
- **Prodrugs:**
 - Benazepril (Cibacen, Cibadrex)
 - Cilazapril (Dynorm)
 - Enalapril (Pres, Xanef, Benalapril)
 - Fosinopril (Fosinorm, Dynacil)
 - Moexipril (Fempress)
 - Perindopril (Coversum)
 - Quinapril (Accupro)
 - Ramipril (Delix, Ramiclar, Vesdil)
 - Spirapril (Quadropil)
 - Trandolapril (Gopten, Udrik)

Wirkungen: Durch die Hemmung des **Angiotensin-Converting-Enzyme (ACE)** wird Angiotensin II vermindert gebildet, womit dessen vasokonstriktorische Wirkung entfällt und es konsekutiv zu einer **Abnahme der Aldosteronsekretion** kommt. Letzteres vermindert die Na⁺ und Wasserresorption in der Niere, die Folge ist eine leichte Diurese. Auch die durch Angiotensin II vermittelte Erhöhung des Sympathikotonus wird gehemmt. Zudem blockieren ACE-Hemmer den Abbau von **Bradykinin**, **Kallidin** und **Substanz P**, deren vasodilatierende Wirkung zur Blutdrucksenkung beiträgt. Die Wirkung von ACE-Hemmern ist umso größer, je stärker das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System aktiviert ist.

ACE-Hemmer wirken außerdem der Entwicklung einer Gefäß- und Myokardhypertrophie entgegen und haben einen **nephroprotektiven Effekt**. Daher gelten sie u. a. als Mittel der Wahl zur antihypertensiven Therapie bei Patienten mit diabetischer Nephropathie und bei Nierenbeteiligung im Rahmen einer Sklerodermie.

Indikationen: Primär **arterielle Hypertonie**, Z. n. **Myokardinfarkt** (Behandlungsbeginn 2. – 7. Tag nach dem Infarkt ereignis), **chronische Herzinsuffizienz** (alle Stadien) und **chronische Niereninsuffizienz**.

LERNTIPP

Vorteilhaft an ACE-Hemmern ist, dass sie (im Gegensatz zu β -Blockern) bei Asthmatikern problemlos gegeben werden können und (im Unterschied zu vasodilatierenden Substanzen) keine Reflex tachykardien auslösen.

Pharmakokinetik: Bei den Prodrugs erfolgt nach enteraler Resorption eine schnelle, v. a. hepatische Aktivierung mittels **Esterasen**. Die Elimination erfolgt überwiegend **renal** (Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz).

Abhängig von der Halbwertszeit beträgt die Wirkdauer der meisten ACE-Hemmer 24 h oder mehr, sodass eine Gabe einmal

täglich genügt (z. B. Ramipril, Trandolapril). Captopril hingegen besitzt eine kürzere Halbwertszeit und muss 2 bis 3 mal täglich appliziert werden.

Unerwünschte Wirkungen: Unter den heute üblichen Dosierungen sind Nebenwirkungen selten.

- **unproduktiver Reizhusten** (führt häufig zu Therapieabbruch)
- Bei starker Aktivierung des RAAS besteht die Gefahr der überschießenden Blutdrucksenkung (einschleichende Therapie).
- **Hyperkaliämie** (durch verminderte Aldosteronsekretion; Kombination mit kaliumsparenden Diuretika vermeiden)
- Übelkeit, Kopfschmerzen
- Niereninsuffizienz bis zum akuten Nierenversagen, insbesondere bei Nierenarterienstenose
- Angioödem.

Weitere Nebenwirkungen: Photosensibilisierung, allergische Hautreaktionen, Geschmacksstörungen, Proteinurie (v. a. bei hoher Dosierung) oder Knochenmarkdepression mit Neutropenie.

LERNTIPP

Der unproduktive Reizhusten führt häufig zum Abbruch der Therapie → Präparatwechsel zu AT₁-Antagonisten.

Wechselwirkungen: NSAR schwächen die Wirkung von ACE-Hemmern ab.

Kontraindikationen:

- beidseitige Nierenarterienstenose bzw. einseitige Stenose bei (funktioneller) Einzelniere
- Schwangerschaft und Stillzeit
- vorberichtliches oder hereditäres Angioödem (wegen Hemmung des Bradykininabbaus)
- Aortenklappenstenose und Stenosen des Ausflusstrakts
- relativ: Nierenfunktionsstörungen und Autoimmunerkrankungen.

6.4 AT₁-Antagonisten (Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten, Sartane)

Wirkstoffe und Handelsnamen:

- Losartan (Lorzaar)
- Valsartan (Diovan, Provas)
- Candesartan (Blopess, Atacand)
- Eprosartan (Teveten)
- Irbesartan (Aprovel, Karvea)
- Olmesartan (Olmotec, Votum)
- Telmisartan (Micardis, Kinzalmono).

Wirkungen: AT₁-Antagonisten blockieren selektiv den **AT₁-Rezeptor** und damit die durch ihn vermittelten Angiotensin II Effekte: Hauptsächliche Wirkungen sind eine Vasodilatation und eine verminderte Aldosteronsekretion mit erhöhter Natrium- und Wasserausscheidung. Es kommt somit zur **Blutdrucksenkung** und Besserung einer Herzinsuffizienz. Des Weiteren wurde ein **nephroprotektiver Effekt** nachgewiesen und es besteht ein urikosurischer Nebeneffekt. Der Bradykininstoffwechsel wird im Gegensatz zu ACE-Hemmstoffen nicht beeinflusst, Reizhusten ist daher keine typische Nebenwirkung.

Indikationen: **Arterielle Hypertonie** und chronische Herzinsuffizienz (nur Losartan, Candesartan und Valsartan). Einsatz wegen höherer Behandlungskosten v. a. bei ACE-Hemmer Unverträglichkeit.

lichkeit (trockener Reizhusten), insbesondere bei Patienten mit diabetischer Nephropathie.

Pharmakokinetik: Die Halbwertszeiten sind ausreichend lang, um eine einmal tägliche Gabe zu ermöglichen (Ausnahme Losartan).

Unerwünschte Wirkungen:

- **Hyperkaliämie**
- Anstieg der Retentionsparameter
- selten angioneurotische Ödeme
- überschießende Blutdrucksenkung
- Schwindel.

Kontraindikationen: Sie sind ähnlich denen der ACE Hemmstoffe:

- beidseitige Nierenarterienstenose oder einseitig bei Einzelniere
- schwere Nierenfunktionseinschränkung
- Schwangerschaft und Stillzeit

- Einnahme von kaliumsparenden Diuretika oder Kaliumgabe
- hämodynamisch relevante Aortenklappenstenose, Mitralklappenstenose oder hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie.

PRÜFUNGSHIGHLIGHTS



Beeinflussung des RAAS

! Aliskiren ist ein Renininhibitor.

! ACE Hemmer vermindern die Na⁺ und Wasserresorption in der Niere.

Nebenwirkungen von ACE Hemmern

!!! trockener Reizhusten

!! Hyperkaliämie

!! AT₁ Rezeptor Antagonisten („Sartane“) sind die Alternative bei ACE Hemmer Unverträglichkeit.

! NSAR schwächen die Wirkung von ACE Hemmern ab.

7 Antiarrhythmika

7.1 Allgemeines

Abb. 7.1 zeigt das Aktionspotential einer Herzmuskelzelle.

Prinzipien antiarrhythmischer Effekte: Antiarrhythmika können ihre Wirkung über verschiedene Mechanismen entfalten. Man unterscheidet 4 Klassen von Antiarrhythmika (Tab. 7.1).

Antiarrhythmika nehmen nicht selektiv Einfluss auf die entsprechende Herzrhythmusstörung, sondern sie beeinflussen die gesamte Erregungsbildung und -ausbreitung sowie die elektromechanische Kopplung des Herzmuskels. Aus diesem Grund ist ihre Wirkung z.T. schlecht vorhersehbar und steuerbar.

Zusätzlich zu ihrer antiarrhythmischen Wirkung können insbesondere Klasse I Antiarrhythmika proarrhythmische Effekte zeigen. Es muss deshalb eine strenge Indikationsstellung erfolgen!

Indikationen: Aufgrund des Nebenwirkungspotenzials und des Fortschrittes bei den nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten (Schrittmacher und Defibrillatorimplantation, Katheterablation) ist die Indikation streng zu stellen. Hauptindikation ist das **Vorhofflimmern** mit deutlichen subjektiven Beschwerden aufgrund der gestörten Hämodynamik, daneben noch ventrikuläre Tachykardien bei KHK oder Kardiomyopathie und paroxysmale supraventrikuläre Tachykardien.

Unerwünschte Wirkungen: Bei allen Antiarrhythmika können auftreten:

- **proarrhythmische Effekte**, insbesondere bei Klasse I Antiarrhythmika (**Cave:** Kammerflimmern)
- negative Inotropie/Blutdruckabfall (**Cave:** Herzinsuffizienz)
- negative Chronotropie (**Cave:** Herzstillstand)
- zentralnervöse Störungen wie Schwindel, Kopfschmerzen, Erregung, Tremor, Ataxie bis hin zu Krampfanfällen.

Weitere unerwünschte Wirkungen sind bei den einzelnen Substanzklassen aufgeführt. Zu den Nebenwirkungen der β Blocker (Klasse II) siehe Kapitel β Adrenozeptor Antagonisten (S. 19).

Wechselwirkungen: Bei **Kombination verschiedener Antiarrhythmika** kann es zu Bradykardien, AV Blocks und Kardiode-

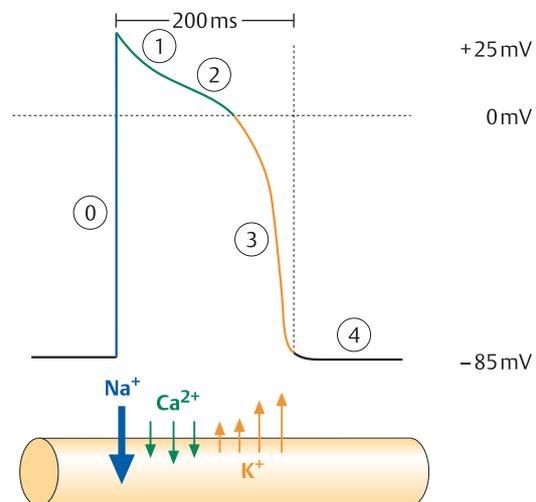


Abb. 7.1 Aktionspotential einer Herzmuskelzelle. Der schnelle Na⁺-Einstrom ist für die Depolarisation (0, blau) verantwortlich. Die Na⁺ Kanäle werden inaktiviert, es kommt zu einem kurzen K⁺ Ausstrom und dem Beginn der Repolarisation (1, grün). Durch den nun einsetzenden Ca²⁺-Einwärtsstrom entsteht die Plateauphase der Repolarisation (2, grün). Daran schließt sich die terminale Repolarisation an, ausgelöst durch den Anstieg des K⁺-Auswärtsstroms (3, orange). Das Aktionspotential ist beendet, wenn das Ruhemembranpotential wiederhergestellt ist (4, grau). [aus: Lüllmann, Mohr, Hein, Pharmakologie und Toxikologie, Thieme, 2010]

pression kommen. Werden gleichzeitig QT Zeit verlängernde Antiarrhythmika (Klasse Ia und III) und andere QT-Zeit-verlängernde Pharmaka (Neuroleptika, Makrolide, hypokaliämieverursachende Pharmaka) gegeben, besteht die Gefahr der additiven QT Zeit Verlängerung mit ventrikulären Arrhythmien und Torsade de pointes Tachykardien. **Blutdrucksenkende Medikamente** (Antihypertensiva, Narkosegase, trizyklische Antidepressiva, Phenothiazin Neuroleptika) können in Kombination mit Antiarrhythmika eine Hypotension verursachen. Die gleichzeitige Gabe von **Herzglykosiden** steigert das Risiko von Bradykardie und AV

Tab. 7.1 Übersicht Antiarrhythmika (nach Vaughan Williams)

Klasse	Wirkmechanismus	Wirkstoffe (Handelsnamen)
I	Na ⁺ Kanalblocker	Membranstabilisierung durch Hemmung des raschen Na ⁺ Einstroms
▪ Ia		Leitungsverzögerung und verlängertes Aktionspotenzial
▪ Ib		geringe Leitungsverzögerung und verkürztes Aktionspotenzial
▪ Ic		Leitungsverzögerung und kaum verändertes Aktionspotenzial
II	β Rezeptor Antagonisten	Sympathikolyse durch Blockade der β Rezeptoren
III	K ⁺ Kanalblocker	Hemmung des K ⁺ Ausstroms und damit verlängertes Aktionspotenzial mit Repolarisationshemmung
IV	Ca ²⁺ Kanalblocker	verminderte Erregungsbildung und -leitung durch Hemmung des langsamen Ca ²⁺ Einstroms
		Chinidin (Cordichin), Ajmalin (Gilurytmal), Prajmalin (Neo Gilurytmal)
		Lidocain (Xylocain)
		Propafenon (Rytmonorm), Flecainid (Tambocor)
		siehe Abschnitt β Adrenozeptor Antagonisten (S. 18)
		Amiodaron (Cordarex), Sotalol (Sotalax, Sotabeta)
		Diltiazem (Dilzem), Verapamil (Isoptin) und Gallopamil (Procorum)

Block. Amiodaron und Sotalol können in Kombination mit MAO-Hemmern hypertensive Krisen auslösen.

Kontraindikationen: Antiarrhythmika sollten generell nicht verabreicht werden bei:

- Hypokaliämie, Hypomagnesiämie
- höhergradigen Leitungsstörungen (z. B. AV Block II und III)
- Herzinsuffizienz
- nicht arrhythmiebedingtem kardiogenem Schock
- ausgeprägter Bradykardie
- ausgeprägter Hypotonie
- Zustand nach Myokardinfarkt.

Weitere Kontraindikationen sind bei den einzelnen Substanzklassen aufgeführt. Zu den Kontraindikationen für β Blocker (Klasse II) siehe Kapitel β Adrenozeptor Antagonisten (S. 19).

LERNTIPP

Antiarrhythmika sind ein komplexes Thema. Das IMPP stellt jedoch nur vereinzelt Fragen hierzu. Trotzdem sollten Sie die einzelnen Wirkstoffe auch im Hinblick auf die Gruppeneinteilung kennen und den Überblick über Indikationen, unerwünschte Wirkungen und Kontraindikationen haben.

7.2 Natriumkanalblocker (Klasse I)

Man unterscheidet 3 Unterklassen:

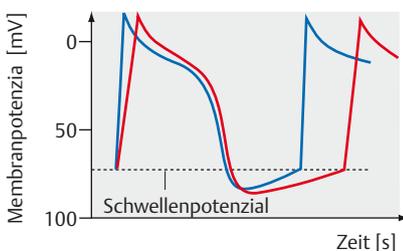
- **Klasse Ia:** Chinidin, Ajmalin, Prajmalin
- **Klasse Ib:** Lidocain
- **Klasse Ic:** Propafenon, Flecainid.

Wirkungen: Klasse I Antiarrhythmika hemmen den schnellen Natriumeinstrom, verlängern so die relative Refraktärzeit und vermindern die Geschwindigkeit der Impulsweiterleitung (Abb. 7.2).

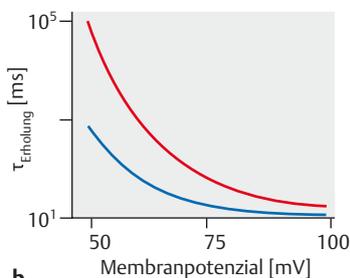
Klasse Ia: Sie binden nur an aktivierte Na⁺ Kanäle und blockieren zusätzlich K⁺ Kanäle, was zur Verlängerung des Aktionspotenzials und einer verringerten Leitungsgeschwindigkeit führt. Klasse Ia Antiarrhythmika werden v. a. bei Vorhofftachykardien eingesetzt. Insbesondere **Chinidin** besitzt einen anticholinergen Effekt, der der antiarrhythmischen Komponente entgegenwirkt und zu einer Steigerung der Herzfrequenz und einer Beschleunigung der AV Überleitung führt (paradoxe Chinidinwirkung).

Klasse Ib: Diese Wirkstoffe binden nur an inaktivierte Na⁺ Kanäle, verkürzen die Dauer des Aktionspotenzials geringgradig und zeigen eine Präferenz für das Ventrikelmuskel. Sie diffundieren schneller vom Kanal ab als die Klasse Ia Antiarrhythmika, sodass ein Aktionspotenzial des normalen Rhythmus fortgeleitet wird, ein früher ankommendes (Extrasystole) dagegen nicht.

Klasse Ic: Sie hemmen sowohl aktive wie auch inaktive Na⁺ Kanäle und haben keinen Einfluss auf die Aktionspotenzialdauer. Sie dissoziieren nur langsam vom Kanal und haben somit die stärkste arrhythmogene Wirkung bei supraventrikulären Tachykardien, gleichzeitig insbesondere bei strukturellen Herzerkrankungen, aber auch einen erheblich proarrhythmischen Effekt. Verwendung finden sie v. a. bei supraventrikulären Tachyarrhythmien mit Vorhofflimmern. **Propafenon** besitzt neben den Klasse Ic antiarrhythmischen Effekten auch β blockierende und Ca²⁺ antagonistische Eigenschaften.



a



b

Abb. 7.2 Wirkung von Klasse-I-Antiarrhythmika. a Effekt am Beispiel einer Purkinje Zelle (blau: ohne Antiarrhythmikum; rot: mit Klasse I Antiarrhythmikum). Die Steilheit des Aktionspotenzialaufstiegs und damit die Impulsausbreitungsgeschwindigkeit ist vermindert und die Automatie herabgesetzt. b Unter Einsatz von Klasse I Antiarrhythmika ist die Refraktärzeit (τ_{Erholung}) verlängert. [aus: Graefe, Lutz, Bönsch, Duale Reihe Pharmakologie und Toxikologie. Thieme, 2011]

Indikationen:

- **Chinidin:** v. a. Vorhoffarrhythmien, weitere Indikation: Rezidiv prophylaxe nach erfolgreicher medikamentöser Kardioversion
- **Ajmalin** und **Prajmalin:** supraventrikuläre Tachykardien bei Präexzitationssyndromen (z. B. WPW Syndrom) und ventrikuläre Tachykardien (AV Reentry Tachykardien)
- **Lidocain:** ventrikuläre Tachykardie und Extrasystolen, v. a. direkt nach einem Herzinfarkt
- **Propafenon** und **Flecainid:** komplexe supraventrikuläre und ventrikuläre Tachyarrhythmien inkl. Vorhofflimmern.

Pharmakokinetik: Die Einnahme von **Chinidin** erfolgt oral. **Ajmalin** steht nur zur intravenösen Applikation mit kurzer Wirkdauer zur Verfügung. **Prajmalin** ist oral verfügbares Ajmalin.

Lidocain wird nur i. v. appliziert. Einem initialen Bolus folgt eine kontinuierliche Erhaltungsdosis. Auf eine Dosisanpassung bei Leber- und Niereninsuffizienz (hepatische Metabolisation, renale Elimination) ist zu achten.

Propafenon kann oral und i. v. appliziert werden. 5–10% der Europäer weisen eine defiziente Metabolisierung auf, was zu einer vollständigen β Blockade führt. Bei **Flecainid** besteht die Problematik nicht.

Unerwünschte Wirkungen:**Chinidin:**

- beschleunigte AV Überleitung mit der Gefahr von Kammer tachykardien (häufig **Torsade-de-pointes-Tachykardien**)
- AV Block
- anticholinerge Nebenwirkungen wie gastrointestinale Störungen, Mundtrockenheit, Akkommodations- und Miktionsstörungen
- allergische Reaktionen (relativ häufig) und neurotoxische Schädigungen (z. B. Farbsehstörungen).

PRAXIS Chinidin darf nicht mit anderen kardiodepressiven Medikamenten kombiniert werden!

Ajmalin: intrahepatische Cholestase mit Fieber, Juckreiz, Ikterus und Transaminasenanstieg, Kopfschmerzen und Sehstörungen; selten **Agranulozytose** und/oder Thrombozytopenie.

Lidocain:

- geringfügige kardiale Depression → kann daher bei Herzinsuffizienz und Leitungsstörungen vorsichtig eingesetzt werden
- zentral nervöse Störungen wie Schwindel, Tremor, erhöhte Krampfneigung.

Propafenon

- gastrointestinale Beschwerden wie Übelkeit und Erbrechen
- zentral nervöse Störungen wie Schwindel, Kopfschmerzen, Sehstörungen.

Kontraindikationen: Neben den oben genannten typischen Kontraindikationen gelten zusätzlich noch:

- Syndrome mit verlängerter QT Dauer (für Klassen Ia, Ic und III)
- Myokardinfarkt (für Klasse I Antiarrhythmika) in den vergangenen 3 Monaten
- Neuauftreten von Torsade de pointes Tachykardien, ventrikulären Tachykardien, QTc Verlängerung um $>30\%$ des Ausgangswertes (Klasse Ia, Ic und III)
- schwere strukturelle Herzerkrankung (Klasse Ic)
- Digitalis Überdosierung (Klasse Ia)
- Niereninsuffizienz (Prajmalin)

- Sinusknoten Syndrom, Asthma bronchiale (Propafenon).
- Die meisten Wirkstoffe sind im 1. Trimenon kontraindiziert mit strenger Indikationsstellung für das 2. und 3. Trimenon.

7.3 β -Adrenozeptor-Antagonisten (Klasse II)

Unter Langzeitgabe von β Adrenozeptor Antagonisten konnte im Gegensatz zu den anderen Antiarrhythmika (außer Amiodaron, s. u.) bei Patienten nach Myokardinfarkt bzw. mit chronischer Herzinsuffizienz eine Senkung der Mortalität nachgewiesen werden. Diese Gruppe besitzt zudem kein proarrhythmisches Potenzial.

Wirkung: Klasse II Antiarrhythmika wirken hemmend auf die Autonomie der Schrittmacherzellen, verlängern die Refraktärzeit der Ventrikel und unterdrücken die pathologische Impulsbildung, siehe auch Kap. β Adrenozeptor Antagonisten (S.18).

Indikation: Basisantiarrhythmika bei **supraventrikulären Herzrhythmusstörungen** (Sinustachykardie, paroxysmale supraventrikuläre Tachykardie) und **ventrikulären Extrasystolen**.

7.4 Kaliumkanalblocker (Klasse III)

Der wichtigste Wirkstoff dieser Klasse ist Amiodaron, daneben findet auch Sotalol Anwendung.

Wirkungen: Klasse III Antiarrhythmika blockieren die spannungsabhängigen K_v Kanäle und damit den repolarisierenden K^+ Auswärtsstrom. Es kommt zu einer Verlängerung des Aktionspotenzials und der Refraktärzeit im Vorhof und Ventrikel (Abb. 7.3). Die verlängerte Refraktärzeit erklärt die antiarrhythmische Wirkung.

Amiodaron hat auch Auswirkungen auf Na^+ und Ca^{2+} Kanäle. Es verlangsamt die Depolarisation von Schrittmacherzellen und führt somit zu einer Frequenzsenkung im Sinusknoten. Außer dem zeigt es sympatholytische Wirkungen (Blutdrucksenkung, Bradykardie). Es wirkt nicht negativ inotrop und kann daher auch bei herzinsuffizienten Patienten gegeben werden.

Sotalol blockiert spannungsabhängige K^+ Kanäle bei gleichzeitiger nicht selektiver β Blockade.

Indikationen: **Amiodaron** ist zur Dauertherapie bei **therapiere-sistenten** supraventrikulären und ventrikulären Herzrhythmusstörungen indiziert. In der Akuttherapie ist es Medikament der Wahl bei

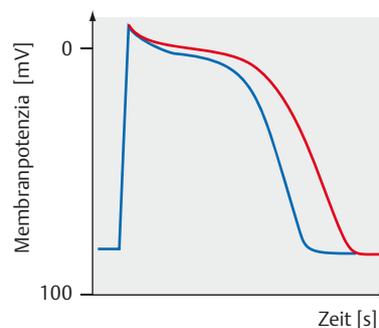


Abb. 7.3 Wirkung der Klasse-III-Antiarrhythmika. Unter Einwirkung des Klasse III Antiarrhythmikums (rot) verlängert sich die Plateauphase des Aktionspotenzials einer Herzmuskelzelle. [aus: Graefe, Lutz, Bönsch, Duale Reihe Pharmakologie und Toxikologie, Thieme, 2011]

- hämodynamisch stabilen ventrikulären Tachykardien
- therapierefraktärem Kammerflimmern
- pulsloser ventrikulärer Tachykardie
- therapierefraktären supraventrikulären Tachykardien und gleichzeitiger höhergradiger linksventrikulärer Dysfunktion.

Indikationen für **Sotalol** sind supraventrikuläre und ventrikuläre Herzrhythmusstörungen sowie KHK und Hypertonie.

Pharmakokinetik: **Amiodaron** kann sowohl i.v. als auch p.o. verabreicht werden. Aufgrund seiner ausgeprägten Lipophilie reichert es sich im Gewebe an, was eine höhere Initialdosis (Sättigungsphase, ca. 10 Tage) notwendig macht. Der Wirkungseintritt hängt von der Applikationsart ab: 4–10 Tage bei oraler Gabe mit einem Wirkmaximum nach 4 Wochen, wenige Minuten bei intravenöser Gabe mit einem Wirkmaximum nach 15 min.

Sotalol wird aufgrund der schlechten Steuerbarkeit bei i.v. Gabe vorwiegend p.o. verabreicht.

Unerwünschte Wirkungen: Bei Therapie mit **Amiodaron** können schwere kardiale und aufgrund seiner Anreicherung in vielen Geweben auch extrakardiale Nebenwirkungen auftreten. Amiodaron sollte deshalb nur eingesetzt werden, wenn andere Antiarrhythmika nicht zum Erfolg führen. Mögliche Nebenwirkungen sind:

- **Amiodaron-Keratopathie** (Ablagerung von gelbbraunen Mikropartikeln auf der Korneavorderfläche, meist reversibel)
- häufig **Schilddrüsenfunktionsstörungen** (Hyper- und Hypothyreose) aufgrund des hohen Jodanteils in Amiodaron und Hemmung der Deiodierung von T_4 zu T_3 . Nähere Informationen hierzu sind im Kap. Schilddrüse (S.95) zu finden.
- **interstitielle Lungenerkrankung bzw. im Langzeitverlauf Lungenfibrose** (selten)
- Photosensibilisierung mit Erythem bzw. im Extremfall Hyperpigmentierung mit dunkelvioletter bzw. dunkelgrauer Hautkolorit (Pseudozyanose)
- periphere Neuropathie
- Verdickung von Herzklappen
- geringe negative Inotropie und intraventrikuläre Leitungsverzögerung.

Sotalol weist neben den typischen unerwünschten Wirkungen der β Blocker zusätzlich eine proarrhythmogene Komponente auf. Es besteht die Gefahr der Torsade de pointes Tachykardien bis hin zum Kammerflimmern.

Wechselwirkungen: Amiodaron hemmt verschiedene Enzyme, was die Elimination anderer Wirkstoffe behindern kann. Betroffen sind u. a.:

- Warfarin und Phenprocoumon (erhöhte Blutungsneigung)
- Simvastatin (Risiko der Rhabdomyolyse)
- Ciclosporin (erhöhte Gefahr toxischer Nebenwirkungen).

Kontraindikationen: Für **Amiodaron** gelten:

- Herzmuskelsuffizienz (Ausnahmen möglich)
- Sinusbradykardie
- AV Block
- Schilddrüsenerkrankungen, Jodallergie
- schwere Lungenerkrankungen
- Frauen im gebärfähigen Alter, Schwangerschaft, Stillzeit
- gleichzeitige Einnahme von MAO-Hemmern.

Sotalol besitzt dieselben Kontraindikationen wie β Blocker (S.19). Zudem ist es kontraindiziert bei vorbestehender QT-Verlängerung, Myokardinfarkt, Sulfonamid-Überempfindlichkeit und gleichzeitiger Gabe von Verapamil oder Diltiazem.

7.5 Kalziumkanalblocker (Klasse IV)

Zum Einsatz kommen **Diltiazem** (S.38), **Verapamil** (S.38) und **Gallopamil** (S.38).

Wirkung: Sie blockieren den langsamen spannungsabhängigen L-Typ Ca^{2+} -Kanal und senken damit die Depolarisationsgeschwindigkeit in Sinus und im AV-Knoten, zudem erhöhen sie die atrioventrikuläre Überleitungszeit (negativ chronotrop und dromotrop). Aufgrund des verminderten Kalzium-Einstroms kommt es zu einer reduzierten Kontraktilität (**negativ inotrop**) und einem **gesenkten Sauerstoffverbrauch**.

Indikation:

- supraventrikuläre Tachykardien
- Tachyarrhythmie bei Vorhofflattern/-flimmern ohne Präexzitationssyndrom
- Adjuvanz bei ischämiebedingten ventrikulären Herzrhythmusstörungen.

7.6 Nicht klassifizierte Antiarrhythmika

7.6.1 Adenosin

Handelsname: Adrekar.

Wirkungen: Die Bindung von Adenosin an seine Rezeptoren führt zu einer **Aktivierung von K^+ -Kanälen** im Sinusknoten und zu einer **Hemmung von Ca^{2+} -Kanälen** im AV-Knoten. Dadurch wird die Herzfrequenz gesenkt und die AV-Überleitung verzögert.

Indikationen: Mittel der Wahl bei **AV-Knoten-Reentry-Tachykardien**, AV-Reentry-Tachykardien und paroxysmalen supraventrikulären Tachykardien.

Pharmakokinetik: Adenosin weist eine sehr kurze Halbwertszeit von unter 10 s auf und wird deshalb i.v. als **Bolus** verabreicht.

Unerwünschte Wirkungen: Vor Umspringen in den Sinusrhythmus kann es zu einer kurzfristigen Sinusbradykardie oder -pause kommen. Häufig sind auch Übelkeit, Schwindel, Kurzatmigkeit, Flush, Schwitzen, Palpitationen, Blutdruckabfall und Bronchospasmus. In seltenen Fällen kann es zu lebensbedrohlichen Nebenwirkungen wie Asystolie oder ventrikulärer Tachykardie kommen.

Kontraindikationen:

- AV-Block II. und III. Grades
- Vorhofflimmern
- Sick-Sinus-Syndrom
- QT-Zeit-Verlängerung
- obstruktive Lungenerkrankungen
- arterielle Hypotonie, dekompensierte Herzinsuffizienz
- gleichzeitige Verapamil-Einnahme
- Schwangerschaft (mangelnde Datenlage) und Stillzeit.

7.6.2 Magnesium

Magnesium ist ein physiologischer Kalziumantagonist und ist Mittel der Wahl bei Torsade de pointes Tachykardien und herzglykosidbedingten Rhythmusstörungen. Zudem findet es Anwendung bei durch Magnesiummangel ausgelösten ventrikulären Tachykardien.

7.6.3 Herzglykoside

Herzglykoside hemmen die $\text{Na}^+ \text{K}^+ \text{ATPase}$ und erhöhen den Vagotonus. Sie werden zur Frequenznormalisierung bei Vorhofflimmern bzw. flattern und paroxysmalen supraventrikulären Tachykardien angewandt. Näheres siehe Kap. Herzwirksame Glykoside (S.33).

PRÜFUNGS-HIGHLIGHTS



Amiodaron

- ! kann eine interstitielle Lungenerkrankung hervorrufen.
- ! ist stark wirksam sowohl gegen ventrikuläre als auch gegen supraventrikuläre Rhythmusstörungen.

LERNPAKET 2

© Odi on Dimier/PhotoA to

LERNPAKET 2

8 Positiv inotrope Substanzen

8.1 Sympathomimetika

Eingesetzt werden u. a. **Dopamin** (S.15) und **Dobutamin** (S.15), Adrenalin (S.14), Etilerfrin (S.15), Orciprenalin (S.16), Theodrenalin oder Cafedrin (S.16). Wegen des schnellen Wirkungsverlusts (Rezeptordesensibilisierung) und der Erhöhung des kardialen O_2 Bedarfs werden diese Substanzen nur bei akuten Ereignissen (akute systolische Herzinsuffizienz, Dekompensation einer chronischen Herzinsuffizienz) eingesetzt. Die Gabe erfolgt i. v.

8.2 Herzwirksame Glykoside

Wirkstoffe und Handelsnamen:

- Digoxin (Digacin, Lanicor)
 - Digitoxin (Digimed, Digimerck, Digitoxin Philo, Digitoxin AWD).
- Herzglykoside werden heute nicht mehr als Monotherapie eingesetzt.

Wirkungen: Herzglykoside **hemmen die $\text{Na}^+ \text{K}^+ \text{ATPase}$** . Da durch steigt die intrazelluläre Na^+ Konzentration und der $\text{Na}^+ \text{Ca}^{2+}$ Antiporter wird gehemmt. Folglich kommt es zu einer Erhöhung der intrazellulären Kalziumkonzentration mit verstärkter kardialer Kontraktilität (**positive Inotropie**). Sowohl die Kontraktionskraft als auch die Kontraktionsgeschwindigkeit steigen. Aufgrund der erhöhten Pumpleistung des Herzens nimmt der zu nächst kompensatorisch erhöhte Sympathikotonus wieder ab, wodurch sich Herzfrequenz und Gefäßtonus weitgehend normalisieren (**negative Chronotropie**).

Neben dieser direkten Wirkung am Herzen spielt jedoch auch die Erregung zentraler Vaguskerne eine Rolle. Durch den erhöhten Vagotonus sinkt die Herzfrequenz und die AV Überleitung wird verzögert (**negative Dromotropie**).

Darüber hinaus sinkt die Reizschwelle und die Erregbarkeit wird gesteigert (**positive Bathmotropie**). Außerdem ist die Refraktärzeit in Vorhof und Ventrikelmuskulatur verkürzt, was mit der Gefahr von ektopten Erregungsbildungen einhergeht.

PRAXIS Typische EKG Veränderungen durch Digitalis:

- PQ Verlängerung (→ verzögerte AV Überleitung)
- QT Verkürzung (→ verkürzte Refraktärzeit)
- muldenförmige Senkung der ST Strecke
- Abflachung bzw. Negativierung der T Welle.

Pharmakokinetik: Der große Nachteil der Herzglykoside ist die **geringe therapeutische Breite**, die nur das 1,5-3-fache der therapeutischen Dosis beträgt. Eine individuelle Dosierung anhand der Klinik, ggf. mit Kontrolle der Plasmaspiegel, ist erforderlich.

Die Bioverfügbarkeit des Digitoxins liegt mit >90% über der des Digoxins (60-80%), wobei Digitoxin eine etwa 4-mal längere Halbwertszeit aufweist. Digitoxin wird hauptsächlich über die Leber und nur zu etwa 35% renal ausgeschieden, Digoxin dagegen zu 60% renal. Damit ist ein Vorteil von **Digitoxin** gegenüber Digoxin die **Unabhängigkeit seiner Elimination von der Nierenfunktion**. Allerdings hat Digitoxin eine hohe Plasmahalbwertszeit (7 Tage). **Digoxin** bietet dagegen aufgrund seiner schnellen Elimination den Vorteil der leichteren Einstellung und der geringeren Kumulationsgefahr.

Indikationen:

- chronische Herzinsuffizienz Stadium NYHA III und IV (in Kombination mit ACE-Hemmern oder β -Blockern)
- Tachyarrhythmia absoluta bei Vorhofflimmern (Frequenzkontrolle)
- paroxysmale supraventrikuläre Tachykardien.

PRAXIS Eine vorsichtige Dosierung ist geboten bei Hypokaliämie (verstärkte Affinität zur $\text{Na}^+ \text{K}^+$ ATPase), Hyperkalzämie, Niereninsuffizienz (v. a. Digoxin), Myokarditis, KHK und Untergewicht.

Unerwünschte Wirkungen:

- **bradykarde** als auch **tachykarde Herzrhythmusstörungen:** Neben Blockbildern (Schenkelblock, AV Block I. III. Grades) kommt es häufig zu ventrikulären Herzrhythmusstörungen (ventrikuläre Extrasystolen, Bigemini, ventrikuläre Tachykardien bis hin zum Kammerflimmern), seltener sind supraventrikuläre Herzrhythmusstörungen.
- **neurotoxische Störungen:** Müdigkeit, Kopfschmerzen, Farbsichtstörungen, psychotische Symptome, Krämpfe, Bewusstseinsstörungen und Koma.
- **gastrointestinalen Störungen:** Bauchschmerzen, Erbrechen und Durchfall.

Digitalisintoxikation: Sie ist durch **Herzrhythmusstörungen** (s. o.), gastrointestinale Beschwerden und neurotoxische Störungen charakterisiert. Zudem besteht die Gefahr einer Hypokaliämie aufgrund eines starken Kaliumverlusts durch Hemmung der renalen $\text{Na}^+ \text{K}^+$ ATPase.

Therapie:

- in leichten Fällen: vorübergehendes Absetzen des Medikaments
- bei schweren Vergiftungserscheinungen: Minderung der Giftaufnahme (z. B. durch Magenspülung, Aktivkohle, Colestyramin), Unterbrechung des enterohepatischen Kreislaufs (Colestyramin), Hämo-perfusion (nur bei Digitoxin) und Gabe von **Digitalisantikörpern** (Digitalis IgG Antikörperfragmente [Fab] vom Schaf)
- symptomatisch: Wasser und Elektrolythaushalt korrigieren (Serumkaliumspiegel im oberen Referenzbereich halten), Atropingabe bzw. passagerer Schrittmacher gegen bradykarde Rhythmusstörungen, bei komplexen ventrikulären Herzrhythmusstörungen Lidocain, Magnesiumgabe oder Defibrillation bzw. Kardioversion.

PRAXIS Eine **Kalziumgabe** ist bei Vergiftung mit Herzglykosiden **kontraindiziert**.

Wechselwirkungen: Die Interaktionen der Herzglykoside mit anderen Pharmaka sind vielfältig und beruhen z.T. auf Hemmung oder Induktion des p Glykoproteins, da Digoxin ein Substrat dieses Transporters ist (Tab. 8.1).

Tab. 8.1 Wechselwirkungen verschiedener Substanzen mit Herzglykosiden

	Wirkstoff	Effekt	Mechanismus
Verstärkung des Digitaliseffekts	Verapamil, Diltiazem, Captopril, Amiodaron, Chinidin, Flecainid, Propafenon, Tetrazykline, Erythromycin, Gentamicin, Ciclosporin	verminderter enteraler Auswärtstransport und erhöhte Plasmaspiegel der Herzglykoside	Hemmung des P Glykoproteins
	Thiazide, Schleifendiuretika, β_2 Sympathomimetika, Glukokortikoide, Laxanzien, Amphotericin B, Penicillin, Salicylate	verstärkte Digitalisbindung an die $\text{Na}^+ \text{K}^+$ ATPase	Hypokaliämie
Abschwächung des Digitaliseffektes	Johanniskraut, Rifampicin, Phenobarbital, Phenylbutazon, Spironolacton, Aktivkohle, Colestyramin	verstärkter enteraler Auswärtstransport und erniedrigte Plasmaspiegel	Induktion des P Glykoproteins
	Aldosteronantagonisten, ACE Hemmer, AT 1 Antagonisten, Amilorid, Triamteren	Hemmung der Digitalisbindung an die $\text{Na}^+ \text{K}^+$ ATPase	Hyperkaliämie

LERNTIPP

Auch wenn Herzglykoside heute nicht mehr häufig neu verschrieben werden, gibt es viele ältere herzinsuffiziente, multimorbide Patienten unter laufender Digitalismedikation. Insbesondere die Wechselwirkungen mit anderen Wirkstoffen sind daher für Sie wichtig zu wissen.

Kontraindikationen: Hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie, frischer Myokardinfarkt, Sick Sinus Syndrom, Karotissinussyndrom, WPW Syndrom, AV Block II. und III. Grades, schwere Hypokaliämie, schwere Hyperkalzämie, ventrikuläre Tachykardien.

8.3 Phosphodiesterase-3-Hemmstoffe

Wirkstoffe und Handelsnamen:

- Enoximon (Perfan)
- Milrinon (Milrinon Stragen).

Wirkungen: Durch Hemmung der Phosphodiesterase 3 kommt es zu einer Erhöhung der zellulären cAMP Konzentration. Die cAMP bedingte Änderung der intrazellulären Kalziumkonzentration führt im Myokard zu einer **positiven Inotropie** und in den peripheren Gefäßen zu einer **Vasodilatation** mit Senkung der Vor- und Nachlast. Auch die Koronarien dilatieren. Insgesamt kommt es zu einer Steigerung der kardialen Auswurfleistung.

Indikation: **Kurzzeittherapie** der schweren, gegen andere Pharmaka **therapieresistenten** Herzinsuffizienz mit kardiogenem Schock und Low Output Herzversagen.

Unerwünschte Wirkungen:

- kardial: positiv chronotrope und dromotrope Effekte, Arrhythmien.
- extrakardial: Blutdruckabfall, Leberfunktionsstörungen (Anstieg der Transaminasen), reversible Thrombozytopenie. In Studien konnte bei Langzeitanwendung eine Mortalitätserhöhung nachgewiesen werden.

Kontraindikationen: PDE III Hemmstoffe sind kontraindiziert, wenn die gewünschte Steigerung des Herzzeitvolumens nicht möglich ist. Dies ist z. B. bei ausgeprägter Hypovolämie, schwerer obstruktiver Klappenerkrankung, schwerer obstruktiver Kardiomyopathie, funktionell wirksamem ventrikulärem Aneurysma und supraventrikulären Tachyarrhythmien der Fall. Weitere Kontraindikationen sind Thrombozytopenie, schwere Niereninsuffizienz, schwere Leberinsuffizienz (Enoximon), Schwangerschaft und Stillzeit.

8.4 Calcium-Sensitizer

Wirkstoff und Handelsname: Levosimendan (Simdax).

Wirkung: Levosimendan bindet in den Muskelzellen an das Troponin C und steigert deren Empfindlichkeit gegen die Ca^{2+} Konzentration (Kontraktionskraft des Herzen \uparrow). Außerdem führt es zu einer Vasodilatation, indem in den glatten Muskelzellen K^+ Kanäle geöffnet werden (Vor- und Nachlast \downarrow).

Indikation: Kurzzeittherapie einer akut dekompensierten schweren chronischen Herzinsuffizienz, wenn die bisherige Therapie versagt und keine arterielle Hypotonie vorliegt.

Therapiealternative zu Dobutamin, in Studien zeigte Levosimendan eine bessere Verträglichkeit.

Kontraindikationen: schwere Nieren- und Leberinsuffizienz, schwere arterielle Hypotonie und Tachykardie, mechanische Behinderung der Ventrikelfüllung oder des Ausstroms, Torsade de pointes Tachykardie, Kinder und Jugendliche.

9 Bronchodilatoren

9.1 β_2 -Sympathomimetika

Zu β_2 Sympathomimetika siehe Kap. β_2 Sympathomimetika (S. 16).

9.2 Methylxanthine

Wirkstoffe und Handelsnamen: Das einzige als Bronchodilatator eingesetzte Methylxanthin ist **Theophyllin** (Euphyllong, Tromphyllin). Zu den Methylxanthinen zählen auch Coffein und Theobromin.

Wirkungen: Der genaue Wirkungsmechanismus für den Effekt auf die Bronchien ist noch ungeklärt. Er wird zumindest teilweise über eine **Hemmung der Phosphodiesterase** und der **Adenosin-Rezeptoren** und der daraus folgenden Erhöhung des intrazellulären cAMP Spiegels vermittelt. Adenosin wirkt über die A_1 Rezeptoren bronchokonstriktorisch. Die Antagonisierung der Adenosin Rezeptoren ist wahrscheinlich auch für die Wirkung auf ZNS, Niere und Herz und die antiinflammatorische Komponente verantwortlich. Adenosin ist u. a. an der vaskulären Autoregulation von Herz und Gehirn beteiligt. Die antiphlogistische Wirkung des Theophyllins wird durch die Hemmung der Mediatorfreisetzung aus Mastzellen bedingt.

Pharmakokinetik: Theophyllin muss oral oder **sehr langsam** i. v. gegeben werden. Es wird über das Cytochrom P450 System der Leber metabolisiert. Bei der Therapie ist zu beachten, dass erhebliche inter- und intraindividuelle Schwankungen der Theophyllinelimination bei gleichzeitiger **geringer therapeutischer Breite** bestehen können (Tab. 9.1). Deswegen erfolgt zur Therapieüberwachung eine Bestimmung des Theophyllinspiegels.

Indikationen: **Asthma bronchiale**, Status asthmaticus, **chronisch-obstruktive Atemwegserkrankungen**, Apnoe Syndrom bei unreifen Neugeborenen (Stimulation des Atemzentrums).

Unerwünschte Wirkungen: Überdosierungen bzw. Intoxikationen äußern sich in:

- gastrointestinalen Beschwerden mit **Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö**
- Hypokaliämie, **verstärkter Diurese**
- kardiovaskulären Symptomen wie **Tachykardie**, Tachyarrhythmien und Blutdruckabfall durch Vasodilatation
- zentralnervösen Erscheinungen wie ausgeprägter Exzitation, **Schlafstörungen, Unruhe und Tremor**, Kopfschmerzen, Störungen des Hör- und Sehvermögens und Krampfanfällen.

Kontraindikationen: frischer Myokardinfarkt, akute Tachyarrhythmie, Kreislaufschock. Strenge Indikationsstellung während Schwangerschaft und Stillzeit.

9.3 Anticholinergika

Wirkstoffe und Handelsnamen: Die als Bronchodilatoren eingesetzten Parasympatholytika sind **Ipratropiumbromid** (Atrovent, Iprabronch, Itrop) und **Tiotropiumbromid** (Spiriva). Für Allgemeines zu den Anticholinergika siehe auch Kapitel Parasympatholytika (S. 23).

Wirkungen: Die genannten Substanzen wirken nicht aktiv bronchodilatatorisch, sondern schützen über eine Blockade der MCholinozeptoren vor bronchokonstriktorischen Effekten des Parasympathikus.

Indikation: Hauptindikation ist die **COPD**, bei Asthma bronchiale gelten sie als Alternative oder Ergänzung zu β_2 Sympathomimetika (Bedarfstherapie).

Pharmakokinetik: Die Verabreichung erfolgt über Inhalation, Wirkungseintritt ist nach ca. 5 min. Tiotropiumbromid zeigt eine längere Wirkdauer als Ipratropiumbromid.

Unerwünschte Wirkungen: selten, evtl. Mundtrockenheit.

Kontraindikationen: Engwinkelglaukom, Miktionsstörungen.

Tab. 9.1 Einflussfaktoren auf Theophyllinausscheidung

beschleunigter Abbau	verlangsamter Abbau
<ul style="list-style-type: none"> ▪ niedriges Alter (Kinder, Jugendliche) ▪ Nikotinabusus ▪ CYP 3A4 Enzyminduktion (Phenobarbital, Rifampicin, Johanniskrautpräparate, Carbamazepin) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Früh-, Neugeborene ▪ hohes Alter ▪ Leberfunktionsstörungen ▪ Rechtsherzinsuffizienz ▪ Cimetidin, Makrolide, Fluorchinolone, Allopurinol, orale Kontrazeptiva

PRÜFUNGSHIGHLIGHTS



! Nebenwirkungen von Theophyllin: Tachykardie, Tremor, Übelkeit und Erbrechen, Unruhe und Schlaflosigkeit, verstärkte Diurese.

10 Relaxanzen der Gefäßmuskulatur

10.1 Regulation des Gefäßtonus

Die Regulation des peripheren Gefäßtonus erfolgt durch:

- neurogene Mechanismen
- lokale Steuermechanismen im Endothel (Vasodilatoren: Stickstoffmonoxid, Prostazyklin und EDHF; Vasokonstriktoren: Endothelin, Thromboxan A₂ und Prostaglandin H₂)
- Autoregulation.

Je nach Substanzgruppe sind die Hauptindikationen die Herzinsuffizienz, die koronare Herzerkrankung sowohl im chronischen als auch im akuten Stadium (Anfallsprophylaxe, Angina pectoris Anfall, akutes Koronarsyndrom) und die arterielle Hypertonie. Phosphodiesterase V Hemmer kommen bei der erektilen Dysfunktion zum Einsatz.

10.2 NO-Donatoren

NO Donatoren sind **Prodrugs**.

Wirkungen: NO erzielt am Gefäßsystem durch eine **Dilatation** v. a. postkapillärer **venöser Kapazitätsgefäße** mit folgendem venösem Pooling eine **Senkung der Vorlast**. In höheren Dosen wird zudem eine arterielle Vasodilatation erreicht, was zu einer Senkung der Nachlast führt. Zudem kommt es durch Koronardilatation zu einer Steigerung der regionalen Myokardperfusion mit **erhöhtem Sauerstoffangebot**. Die erniedrigte Vorlast führt über ein vermindertes Schlagvolumen zu einem **geringeren kardialen Sauerstoffbedarf**. Beide Effekte wirken sich günstig bei koronarer Herzkrankheit und Herzinsuffizienz aus.

LERNTIPP

Sie sollten wissen, dass Nitrate über eine Senkung der Vorlast wirken. Die Beeinflussung der Nachlast ist eher zweitrangig.

10.2.1 Organische Nitrate (Nitro-Verbindungen)

Wirkstoffe und Handelsnamen:

- Glyceroltrinitrat, GTN (Nitrolingual)
- Isosorbiddinitrat, ISDN (Isoket)
- Isosorbid 5 mono nitrat, ISMN (Ismo, Mono Mack, Monoclair)
- Pentaerithryltetranitrat, PETN (Pentalong).

Indikationen: KHK (**akute Angina-pectoris-Anfälle, akutes Koronarsyndrom**), akute oder chronische Herzinsuffizienz, Spasmen von Hohlorganen.

Pharmakokinetik:

Glyceroltrinitrat: Geringe Bioverfügbarkeit bei oraler Gabe, deswegen s. l., i. v. und transdermal als Applikationsformen verfügbar. Wirkbeginn bei sublingualer Gabe nach ca. 1 min, Wirkdauer bis zu 30 min (bei i. v. Gabe ca. 15 min). Bei Nitratpflastern besteht aufgrund der kontinuierlichen Freisetzung die Gefahr der Toleranzentwicklung.

PRAXIS Glyceroltrinitrat sublingual ist das Medikament für die Küpierung akuter Angina pectoris Anfälle.

Isosorbiddinitrat: wird zu Isosorbidmononitrat verstoffwechselt (verantwortlich für protrahierte Wirkung). Es besitzt einen geringeren First Pass Effekt als Glyceroltrinitrat. Der Wirkbeginn liegt bei sublingualer bzw. bukkaler Gabe bei ca. 1 min, die Wirkdauer beträgt bei sublingualer Gabe ca. 30 min, bei intravenöser Gabe bis zu 60 min und bei oraler retardierter Gabe 8–12 h.

Isosorbid-5-mononitrat: Es ist nur oral verfügbar, die Wirkung tritt erst nach 10–30 min ein, weshalb es nicht zur Anfallstherapie geeignet ist. Die Wirkdauer liegt bei 4–6 h.

Pentaerithryltetranitrat: nur oral verfügbar, Wirkbeginn nach 1–2 h (ausschließlich zur Anfallsprophylaxe einsetzbar). Die unerwünschten Wirkungen sind schwächer ausgeprägt als bei den anderen Substanzen, die Toleranzentwicklung ist ebenfalls geringer.

Unerwünschte Wirkungen: Nitratkopfschmerz, Kreislaufdysregulation mit Hypotonie, Reflextachykardie, Schwindel und Orthostase, Hautrötung (Flush), **Verstärkung eines gastroösophagealen Refluxes** (Erschlaffung des unteren Ösophagusphinkters)

Nitratoleranz: Bei längerer ununterbrochener Nitratgabe kommt es zu einer Abschwächung der Nitratwirkung. Die Nitratoleranz tritt innerhalb von 24–48 h bei kontinuierlicher intravenöser Zufuhr organischer Nitrate auf. Deswegen muss zur Vermeidung einer Toleranzentwicklung eine **intermittierende Gabe** erfolgen. Bei oraler Gabe empfiehlt sich ein nächtliches nitratfrei es Intervall.

Kontraindikationen: kardiogener Schock, ausgeprägte Hypotonie, schwere stenosierende Herzvitien (Aortenklappenstenose, **hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie**), gleichzeitige Einnahme von Phosphodiesterase 5 Hemmern wie Sildenafil (→ Gefahr ausgeprägter hypotoner Reaktionen).

LERNTIPP

Nitrate dürfen nicht gleichzeitig mit Phosphodiesterase 5 Hemmern wie Sildenafil eingenommen werden!

10.2.2 Molsidomin

Wirkstoff und Handelsname: Molsidomin (Corvaton).

Wirkung: Aus Molsidomin entsteht in der Leber der Metabolit Linsidomin (SIN 1), aus dem spontan **NO freigesetzt** wird. Im Gegensatz zu organischen Nitraten weist Molsidomin **keine Nitratoleranzentwicklung** auf. Die Verminderung der Preload ist bei Molsidomin stärker ausgeprägt als bei den Nitraten.

Indikationen: Angina pectoris (Langzeittherapie), akuter Myokardinfarkt, chronische Herzinsuffizienz und pulmonale Hypertonie.

Pharmakokinetik: Die maximale Wirksamkeit tritt erst nach ca. 30 min auf, weshalb Molsidomin zur **Akuttherapie ungeeignet** ist. Die Wirkdauer beträgt mehrere Stunden.

Unerwünschte Wirkungen: Kopfschmerzen, Hypotonie, Reflex tachykardie.

Kontraindikationen: schwere Hypotonie, Schwangerschaft.

10.2.3 Nitroprussidnatrium

Nitroprussidnatrium (Nitropruss) ist seit 2013 außer Handel. Es wurde unter strenger Überwachung bei hypertensiven Krisen so wie zur kontrollierten Hypotension bei Operationen eingesetzt und galt als die am stärksten wirksame antihypertensive Substanz mit Wirkung v. a. auf die Arteriolen. Alternative Behandlungsmöglichkeiten sind heute Urapidil und Nitroglycerin.

10.3 Dihydralazin

Handelsname: Nepresol.

Wirkungen: ausgeprägte Dilatation der **Arteriolen** ohne Effekt an größeren Gefäßen, gleichzeitig Verbesserung der Nieren durchblutung; nur geringe Blutdrucksenkung bei Monotherapie, da eine **erhebliche Gegenregulation** über die Barorezeptoren besteht.

Indikationen: Dihydralazin findet in der **Kombinationstherapie** der **Hypertonie** Anwendung, v. a. in Kombination mit einem β Blocker und einem Diuretikum, da so der sympathotonen und renalen Gegenregulation entgegengewirkt wird. Eine **zusätzliche Indikation** besteht bei der Schwangerschaftshypertonie im Rahmen von Gestosen (z. B. Präeklampsie), zur akuten Blutdrucksenkung auch i. v.

Unerwünschte Wirkungen: orthostatische Dysregulation, Kopfschmerzen, Flush, **Reflex tachykardie** mit Gefahr der Angina pectoris, erhöhte Na^+ und Wasserretention mit Ödemen (Folge der RAAS Aktivierung) und Lupus erythematoses ähnliche Symptomatik.

10.4 Kalziumkanalblocker (Kalziumantagonisten)

Die verschiedenen Typen der Kalziumantagonisten unterscheiden sich in ihrem Wirkungsspektrum (Tab. 10.1). Während Kalziumantagonisten vom Nifedipin Typ überwiegend am Gefäßsystem wirken, können Substanzen vom Diltiazem und Verapamil Typ auch bei Herzrhythmusstörungen zur Anwendung kommen. Näheres siehe Kap. Antiarrhythmika (S. 32).

LERNTIPP

Kalziumantagonisten beeinflussen den Kalziumstoffwechsel nicht und begünstigen damit auch nicht die Entstehung einer Osteoporose.

Wirkungen: Kalziumantagonisten blockieren **spannungsabhängige Kalzium-Kanäle** vom L Typ an kardialen und vaskulären glatten Muskelzellen. Dadurch wird der Kalzium Einstrom in die Zellen vermindert. Die Folge ist eine **Hemmung der Kontraktilität** der glatten Muskelzellen. An der Gefäßmuskulatur der arteriellen Widerstandsgefäße und der epikardialen Koronararterien bewir-

Tab. 10.1 Übersicht Kalziumantagonisten

	Nifedipin-Typ	Diltiazem-Typ	Verapamil-Typ
Sinusknoten		↓	↓↓
AV Überleitung		↓	↓↓
Koronarwiderstand	↓↓↓	↓↓	↓↓
peripherer Widerstand	↓↓	↓	(↓)
Blutdruck	↓↓↓	↓↓↓	↓↓↓
Myokard	(↓)	↓	↓

kein Effekt, (↓) kaum, ↓ leicht, ↓↓ mäßig, ↓↓↓ stark

ken sie so eine Dilatation. Die Senkung der **Nachlast** ist ausgeprägter als die Senkung der Vorlast. Kalziumkanalblocker fördern außerdem über einen unbekanntenen Mechanismus die Diurese.

PRAXIS Aufpassen! Kombiniert man Kalziumantagonisten (Nachlastsenkung) mit Nitraten (Vorlastsenkung), besteht die Gefahr eines überschießenden Blutdruckabfalls!

Wechselwirkungen: Kalziumkanalblocker werden durch CYP 3A4 metabolisiert:

- Enzyminduktion und damit beschleunigter Abbau: Rifampicin
- Enzymhemmung und damit verzögerter Abbau: Antihistaminika, Protease Inhibitoren, Immunsuppressiva, Antimykotika, Grapefruitsaft.

LERNTIPP

Wenn Sie Tab. 10.1 im Kopf behalten, können Sie sich Indikationen, Kontraindikationen und unerwünschte Wirkungen herleiten.

10.4.1 Nifedipin-Typ (Dihydropyridine)

Wirkstoffe und Handelsnamen:

- kurz wirksam (1. Generation):
Nifedipin (Adalat)
- länger wirksam (2. Generation):
Felodipin (Modip)
Isradipin (Lomir)
Nitrendipin (Bayotensin)
Nisoldipin (Baymycard)
Nimodipin (Nimotop)
- lang und gleichmäßig wirksam (3. Generation):
Amlodipin (Norvasc)
Lercarnidipin (Carmen).

Indikationen: Indikationen für Dihydropyridine umfassen **arterielle Hypertonie**, stabile und vasospastische Angina pectoris und das **Raynaud Syndrom**. Nimodipin ist zudem noch bei zerebralen Vasospasmen nach Subarachnoidalblutung und bei zerebrovaskulärer Insuffizienz indiziert.

LERNTIPP

Im Gegensatz zu β Blockern bewirken Dihydropyridine keinen Anstieg des Lipoproteinspiegels und können daher gut bei Patienten mit Hyperlipoproteinämie gegeben werden. Empfehlenswert ist v. a. die Kombination mit ACE Hemmern bzw. Diuretika.

Pharmakokinetik: Anpassung der Dosis bei Leberfunktionsstörungen. Nicht retardiertes Nifedipin hat bei oraler Gabe eine Wirkdauer von 4–6 h, retardiertes eine von 8–12 h. Bei intravenöser Gabe muss ein lichtgeschützter Perfusor zur Anwendung kommen, da Nifedipin unter UV-Exposition zerfällt.

Die restlichen Dihydropyridine weisen eine mit Nifedipin vergleichbare Wirkung auf. Lediglich in der Pharmakokinetik zeigen sich deutliche Unterschiede. So kommt es unter Amlodipin aufgrund der langen Wirkdauer zu einer verminderten Gegenregulation des Herz-Kreislauf-Systems (Reflex tachykardie).

Unerwünschte Wirkungen: Vor allem unretardiertes Nifedipin flutet sehr schnell an und senkt den Blutdruck innerhalb kürzester Zeit deutlich. Darauf reagiert der Körper mit einer sympathikusgesteuerten **Reflex tachykardie**. Dadurch erhöht sich der Sauerstoffverbrauch der Herzmuskelzellen, wodurch sich eine Angina pectoris verschlechtern kann (→ Infarktgefahr).

Weitere Nebenwirkungen: Kopfschmerzen, periphere Ödeme (→ Diuretika helfen gegen diese Ödeme nicht!), Flush (durch Vasodilatation bedingt).

Kontraindikationen: schwere Herzinsuffizienz (NYHA III–IV), akutes Koronarsyndrom, Aortenklappenstenose, hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie, ausgeprägte Hypertonie, Schwangerschaft (aber Off-label-Anwendung von Nifedipin zur Tokolyse).

PRAXIS In der Dauertherapie der arteriellen Hypertonie nur langsam anflutende und langwirksame Dihydropyridine einsetzen, um die Reflex tachykardie zu vermeiden!

10.4.2 Diltiazem

Handelsname: Dilzem.

Wirkungen: Diltiazem ist ein Benzothiazepinderivat. Es entfaltet seine Wirkung sowohl an der glatten Gefäßmuskulatur als auch am Myokard und im Sinus- und AV-Knoten. Näheres hierzu siehe Kap. Antiarrhythmika (S. 32). Es nimmt damit eine Stellung **zwischen Nifedipin und Verapamil** ein. Seine Wirkung ist **negativ chrono-, dromo- und inotrop**. Zudem führt es über eine arterielle Vasodilatation zu einer deutlichen **Senkung der Nachlast**.

Indikationen: supraventrikuläre Herzrhythmusstörungen, Angina pectoris, arterielle Hypertonie, hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie, Raynaud-Syndrom.

LERNTIPP

Der Einsatz von Diltiazem ist z. B. günstig bei Patienten mit arterieller Hypertonie, die gleichzeitig an einem Raynaud-Syndrom leiden.

Pharmakokinetik: Dosisanpassung bei Leberinsuffizienz.

Unerwünschte Wirkungen: Kopfschmerzen, periphere Ödeme, Flush (bedingt durch Vasodilatation), Bradykardie, Blutdruckabfall, AV-Blockierungen, Obstipation.

Kontraindikationen: dekompensierte Herzinsuffizienz, **AV-Block II. oder III. Grades**, Sick Sinus Syndrom, WPW-Syndrom, kardiogener Schock (ohne Arrhythmie), Vorhofflattern bzw. -flimmern mit Präexzitationssyndrom, gleichzeitige β -Blocker-Therapie, Schwangerschaft und Stillzeit.

10.4.3 Verapamil-Typ (Phenylalkylamine)

Wirkstoffe und Handelsnamen:

- **Verapamil** (Isoptin)
- **Gallopamil** (Procorum).

Wirkungen: Phenylalkylamine haben ihren Wirkungsschwerpunkt am Myokard, Sinus- und v. a. AV-Knoten. Näheres hierzu siehe Kap. Antiarrhythmika (S. 32). Sie wirken hauptsächlich **negativ dromotrop** und zusätzlich negativ chronotrop und inotrop. Darüber hinaus bewirken sie eine geringe arterielle Vasodilatation.

Indikationen: supraventrikuläre Herzrhythmusstörungen, Angina pectoris, Hypertonie, hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie.

Pharmakokinetik: Bei Leberfunktionsstörungen muss eine Dosisanpassung erfolgen. Verapamil hemmt CYP 3A4 und **erhöht damit z. B. die Wirkspiegel von Simvastatin (→ erhöhte Gefahr einer Statin-bedingten Myopathie)**.

Unerwünschte Wirkungen: Bradykardie, **AV-Blockierungen (Cave: AV-Block III. Grades)**, Blutdruckabfall, Kopfschmerzen, Schwindel, Obstipation.

Kontraindikationen: wie bei Diltiazem.

PRAXIS Kalziumkanalblocker vom Diltiazem- und Verapamil-Typ dürfen aufgrund der Gefahr eines AV-Blocks nicht mit β -Blockern kombiniert werden!

10.5 Kaliumkanalöffner

Wirkstoffe und Handelsnamen: Der klinisch wichtigste Kaliumkanalöffner in der Hypertensionstherapie ist **Minoxidil** (Lonolox). Diazoxid (Proglidem) wird hauptsächlich in der Hypoglykämie-therapie eingesetzt.

Wirkungen: Beide Wirkstoffe führen zu einer **Öffnung ATP-abhängiger Kaliumkanäle** in der glatten Gefäßmuskulatur. Dies bewirkt eine **Dilatation der Arteriolen**.

Minoxidil (Prodrug) bzw. sein aktiver Metabolit ist ein starker Vasodilatator (besonders der Arteriolen) und führt zu einer erniedrigten Nachlast und einer Blutdrucksenkung. Es ruft allerdings eine ausgeprägte Gegenregulation mit Flüssigkeitsretention und Ödembildung hervor. Deswegen muss Minoxidil mit einem Diuretikum kombiniert werden. Die arterielle Vasodilatation führt zu einer erniedrigten Nachlast und einer Abnahme des Blutdrucks.

Diazoxid besitzt neben seiner antihypertensiven Wirkung einen antidiuretischen Effekt. Therapeutisch im Vordergrund steht jedoch die Hemmung der Insulinausschüttung.

Indikationen:

- Minoxidil: **therapierefraktäre Hypertonie**, lokal als Lotion/Schaum auch bei androgenetischer Alopezie (Regaine)
- Diazoxid: Hyperinsulinismus.

Pharmakokinetik: Minoxidil weist eine lange Wirkdauer auf (24–72 h).

Unerwünschte Wirkungen: Die unerwünschten Wirkungen beinhalten die Effekte der Sympathikusaktivierung (Tachykardie, Angina pectoris) und eine Na^+ - und Wasserretention bei verstärkter Kaliumausscheidung. Minoxidil kann zusätzlich in seltenen Fällen Perikardergüsse und eine Hypertrichosis hervorrufen, die 3–6 Wochen nach Therapiebeginn im Kopfbereich beginnt.

(daher lokal auch als Haarwuchsmittel eingesetzt). Zudem führt Diazoxid zu einer Hyperglykämieeignung.

10.6 Phosphodiesterase-5-Hemmstoffe

Wirkstoffe und Handelsnamen:

- Sildenafil (Viagra, Revatio)
- Tadalafil (Cialis, Adcirca)
- Vardenafil (Levitra).

Wirkungen: Durch die Hemmung der **Phosphodiesterase 5** der glatten Gefäßmuskulatur (vorwiegend Arteriolen der Penis schwellkörper und arterielle Lungengefäße) wird diese relaxiert. Im Corpus cavernosum kommt es aufgrund der Erweiterung der Arteriolen zu einem erhöhten Bluteinstrom, was zur **Erektion** führt. Des Weiteren ist eine **pulmonale Vasodilatation** zu beobachten (Einsatz bei pulmonaler Hypertonie).

Indikationen: erektile Dysfunktion, **pulmonale Hypertonie** (nur Sildenafil).

Pharmakokinetik: Die maximale Wirkung tritt ca. 1 h nach Einnahme ein. Die Wirkdauer beträgt bei Sildenafil ca. 3–5 h. Vardenafil und Tadalafil wirken deutlich länger.

Unerwünschte Wirkungen: Blutdruckabfall, durch die Vasodilatation kann es zu Kopfschmerzen, Schnupfen und Flush kommen. Über eine zusätzliche Hemmung der Phosphodiesterase 6 der Retina sind Farbsehstörungen möglich (Sildenafil und Vardenafil).

Phosphodiesterase 5 Hemmstoffe dürfen nicht mit NO Donatoren (z. B. Isosorbiddinitrat) zusammen verabreicht werden, da es zu einer lebensbedrohlichen Potenzierung der blutdrucksenkenden Wirkung beider Substanzklassen kommen kann.

Wechselwirkungen: Abbau wie bei den Kalziumkanalblockern (S. 37) über CYP 3A4.

Kontraindikationen: Einnahme von **NO-Donatoren** (Gefahr schwerer arterieller Hypotonien), kürzlicher Myokardinfarkt oder Apoplex, instabile Angina pectoris, schwere Herzinsuffizienz.

10.7 Endothelinrezeptor-Antagonisten

Wirkstoffe und Handelsnamen:

- Bosentan (Traceer)
- Ambrisentan (Volibris).

Wirkungen: Endothelinrezeptor Antagonisten entfalten ihre Wirkung durch Hemmung der vasokonstriktorischen Effekte des Endothelins. Die erste entwickelte Substanz dieser Art war **Bosentan**, ein unspezifischer Endothelinrezeptor Antagonist. Die neuere Substanz **Ambrisentan** wirkt v. a. am ET_A Rezeptor. Möglicherweise ist ihr Effekt dadurch günstiger als der von Bosentan, da der von ihnen unbeeinträchtigte ET_B Rezeptor im Endothel zu einer Freisetzung von Prostazyklin und NO führt und damit vasodilatatorisch wirkt. Ob dies klinisch eine Rolle spielt, muss noch durch Studien geprüft werden.

Indikation: pulmonale Hypertonie.

Kontraindikation: absolute Kontraindikation in der Schwangerschaft.

PRÜFUNGS-HIGHLIGHTS



- ! Durch die Relaxation der glatten Muskulatur, z. B. bei Nitraten, erschlafft auch der untere Ösophagusphinkter, wodurch sich ein gastroösophagealer **Reflux verstärken** kann.
- ! **Dihydralazin** kann als Akuttherapie zur Blutdrucksenkung bei Präeklampsie eingesetzt werden.
- ! **Nifedipin** wird zur Behandlung des Raynaud Syndroms eingesetzt.
- ! **Amlodipin** hat eine längere Wirkdauer als Nifedipin.
- ! Amlodipin ist in der antihypertensiven Therapie ein geeigneter Kombinationspartner mit ACE Hemmern. Sinnvoll ist es v. a. bei Patienten, die **gleichzeitig** eine **Hyperlipoproteinämie** aufweisen.
- ! **Verapamil** hemmt CYP 3A4 und erhöht damit z. B. die Wirkspiegel von Simvastatin (→ erhöhte Gefahr einer Statin bedingten Myopathie)
- !! NO Donatoren (Nitrate/Isosorbiddinitrat) dürfen nicht mit Phosphodiesterase 5 Hemmern kombiniert werden!

11 Diuretika und Antidiuretika

11.1 Grundlagen

Die Nierenfunktion wird durch verschiedene Mechanismen reguliert:

- **Renin-Angiotensin-Aldosteron-System** (S. 27)
- **antidiuretisches Hormon** (ADH, Vasopressin): wird bei erhöhter Plasmaosmolalität oder verringertem Blutvolumen vom Hypophysenhinterlappen sezerniert und führt durch Einbau von Wasserkanalproteinen (**Aquaporinen**) in die Wand des Sammelrohrs zu einer **gesteigerten Wasserrückresorption** (über V₂ Rezeptoren). In höheren pharmakologischen Dosen führt es auch zu einer Vasokonstriktion (über V₁ Rezeptoren). ADH hat die größte Bedeutung bei der Harnkonzentrierung.

- **atrialer natriuretischer Faktor** (ANF, = atriales natriuretisches Peptid, ANP): wird bei vermehrter Dehnung aus den Myokardzellen der Vorhöfe ausgeschüttet und führt neben einer allgemeinen **Vasodilatation** zu einer **Natriurese**, da er die Na⁺ Resorption im Sammelrohr hemmt. Er wirkt sowohl indirekt mittels Hemmung der Aldosteron Ausschüttung als auch direkt.

11.2 Diuretika

Aufgrund ihres Wirkungsprofils kann man unterscheiden:

- **Low-Ceiling-Diuretika** (Thiazide, kaliumsparende Diuretika und Aldosteronantagonisten): flache Dosis Wirkungs Kurve mit früher Plateaubildung → ab einem bestimmten Punkt kann die Wirkung durch Dosiserhöhung nicht gesteigert werden

- **High-Ceiling-Diuretika** (Schleifendiuretika): steigern die Diurese aufgrund ihrer steilen Dosis Wirkungs Kurve über einen großen Bereich proportional zur Dosis

Wirkungen: Mit Ausnahme der Osmodiuretika fördern Diuretika die **Wasser- und Elektrolytausscheidung**, indem sie an verschiedenen Stellen in die Transportprozesse im Tubulussystem der Niere eingreifen (Abb. 11.1). Da sie v. a. über eine Erhöhung der Natrium bzw. Salzausscheidung wirken, werden sie auch als **Natriuretika** oder **Saluretika** bezeichnet. Als weitere Wirkungen können sie zu einem venösen Pooling (Dilatation der venösen Kapazitätsgefäße) führen und antihypertensive Effekte zeigen.

LERNTIPP !

Nicht verwechseln! Diuretika erhöhen die Wasser- und Elektrolyt ausscheidung, aber nicht die von harnpflichtigen Stoffen!

Diuretika gelangen sowohl durch glomeruläre Filtration als auch durch Sekretion im proximalen Tubulus an ihren Wirkort.

Escape-Mechanismus und Rebound-Effekt: Durch den diuretischen kabedingten Natriumverlust wird das RAA System reaktiv stimuliert. Bei länger dauernder Diuretika einnahme führt dies zu einem langsamen Verlust der diuretischen Wirkung (**Escape-Mechanismus**). Nach Absetzen der Diuretika kommt es darüber hinaus zu einem **Rebound-Effekt**, d.h., die Rückresorption von Wasser und Elektrolyten wird über den Ausgangswert (vor Diuretikagabe) erhöht.

LERNTIPP !

Versuchen Sie sich die Angriffspunkte der verschiedenen Diuretika einzuprägen damit merken Sie sich auch die unerwünschten Wirkungen leichter.

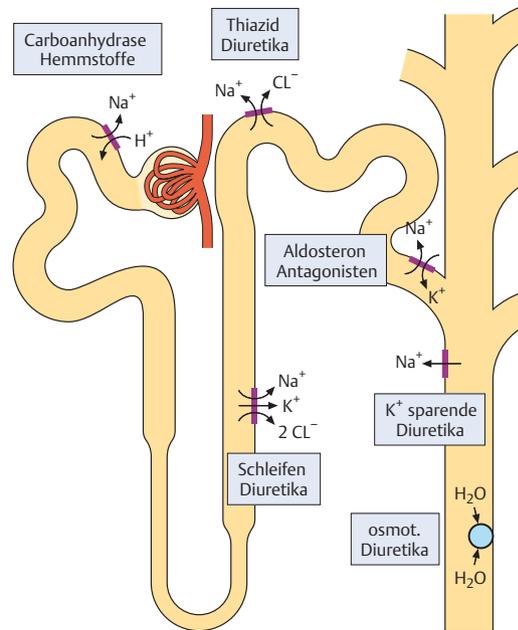


Abb. 11.1 Angriffspunkte der Diuretika. [aus: Endspurt Vorklinik Physiologie 2, Thieme, 2015]

Tab. 11.1 Nephronabschnitte und Diuretika

Abschnitt	Transporter	Diuretikum	Effekt
proximaler Tubulus	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hauptresortionsort von H_2O (ca. 65%; para- und transzellulär) und HCO_3^- (95%) ▪ luminaler H^+/Na^+ Antiport ▪ Carboanhydrase katalysiert die Bildung von H_2CO_3 (HCO_3^- und H^+) ▪ basolateraler $\text{Na}^+/\text{HCO}_3^-$ Kotransport 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Carboanhydrasehemmer: inhibieren die Bildung von HCO_3^- ▪ Thiaziddiuretika (hohe Dosierung) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ verminderte H^+ Sekretion ▪ reduzierte HCO_3^- und Na^+ Rückresorption ▪ Folge: alkalischer, bikarbonat-reicher Harn
dicker aufsteigender Teil der Henle Schleife	<ul style="list-style-type: none"> ▪ wasserundurchlässig ▪ über luminale $\text{Na}^+/2\text{Cl}^-/\text{K}^+$ Kotransporter gelangt NaCl ins Interstitium (Aufbau des osmotischen Gradienten) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Schleifendiuretika: hemmen den $\text{Na}^+/\text{Cl}^-/\text{K}^+$ Kotransporter 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ geringerer osmotischer Gradient \rightarrow geringere H_2O Rückresorption im Sammelrohr ▪ gesteigerte K^+, Na^+, Cl^-, Ca^{2+} und Mg^{2+} Ausscheidung
frühdistaler Tubulus	<ul style="list-style-type: none"> ▪ luminaler Na^+/Cl^- Kotransporter zur Natriumrückresorption 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Thiaziddiuretika: hemmen den Na^+/Cl^- Kotransport 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ gesteigerte NaCl Ausscheidung ▪ gesteigerte K^+ Ausscheidung im spätdistalen Tubulus (dort steht mehr Na^+ zum Austausch gegen K^+ zur Verfügung) ▪ verminderte Ca^{2+} Ausscheidung
spätdistaler Tubulus/ Sammelrohr	<ul style="list-style-type: none"> ▪ luminaler, aldosteronabhängiger Na^+ Kanal zur Natriumrückresorption ▪ K^+ Sekretion mittels Kanalproteinen ▪ $\text{Na}^+ \text{K}^+$ ATPase ▪ Wasserresorption über Aquaporine 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Kaliumsparende Diuretika: Blockade der Na^+ Kanäle ▪ Aldosteronantagonisten: Hemmung der Aldosteron Rezeptoren 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ verminderte Na^+ Resorption ▪ verminderte K^+ Sekretion (verringertes lumen negatives transepitheliales Potenzial)

Unerwünschte Wirkungen: Diuretika können zu einem massiven Flüssigkeits- und Elektrolytverlust führen → Nebenwirkungen sind daher: Exsikkose, orthostatischen Dysregulation mit Reflex tachykardie, Thrombenbildung (aufgrund einer Zunahme der Blutviskosität) und Störungen des Elektrolythaushaltes.

11.2.1 Carboanhydrasehemmstoffe

Wirkstoffe und Handelsnamen: Zu den Carboanhydrasehemmstoffen zählen Acetazolamid (Diamox), Dorzolamid (Trusopt S, Dorlazept) und Brinzolamid (Azopt).

Wirkungen: Die Hemmung der Carboanhydrase führt zu einer verminderten Resorption von HCO_3^- und Na^+ (Abb. 11.2).

Indikationen: Acetazolamid findet wegen der Elektrolyt- und Bikarbonatverluste kaum noch Anwendung als Diuretikum. Indikationen sind das akute und chronische **Glaukom** (die Carboanhydrase im Ziliarkörper ist an der Kammerwasserproduktion beteiligt) sowie die Höhenkrankheit (Normalisierung der respiratorischen Alkalose).

Unerwünschte Wirkungen: Hypokaliämie, Hyperglykämie, metabolische Azidose, Harnsteine.

Kontraindikationen: Sulfonamid Überempfindlichkeit, ausgeprägte Nieren- oder Leberinsuffizienz, ausgeprägte Hypokaliämie, Hypovolämie oder Hyponatriämie.

11.2.2 Schleifendiuretika

Wirkstoffe und Handelsnamen: Leitsubstanz ist das Sulfonamid **Furosemid** (Lasix). Die Folgesubstanzen wie **Bumetanid** (Burinex), **Piretanid** (Arelis) oder **Torasemid** (Unat) unterscheiden sich in erster Linie durch die veränderte Pharmakokinetik und Dosierung.

Wirkungen: Schleifendiuretika hemmen den luminalen $\text{Na}^+ \text{K}^+ 2\text{Cl}^-$ Symporter (Abb. 11.1). Die Diurese beträgt bei Schleifendiuretika max. 20-30% des Glomerulumfiltrats. Schleifendiuretika sind damit die **effektivsten Diuretika**. Sie wirken im Gegensatz zu den Thiaziden auch noch bei **Niereninsuffizienz** ($\text{GFR} < 30 \text{ ml/min}$).

Schleifendiuretika fördern im Unterschied zu den Thiaziden die renale Kalziumausscheidung. Zusätzlich steigern sie über eine vermehrte Prostaglandinfreisetzung die Nierendurchblutung. Die Kapazitätsgefäße werden erweitert, was zu einer Senkung der Vorlast führt (venöses Pooling).

Sequenzielle Nephronblockade: Schleifendiuretika können mit Thiaziden kombiniert werden, was eine sequenzielle Nephronblockade zur Folge hat. Die Wirkungen der beiden Diuretika addieren sich und es lassen sich insbesondere bei eingeschränkter Nierenfunktion bessere Effekte erzielen als eine alleinige Steigerung der Dosis des Schleifendiuretikums. In dieser Kombination sind Thiazide auch noch bei sehr schlechter Nierenfunktion wirksam und nicht kontraindiziert.

Indikationen: Schleifendiuretika eignen sich zur Ausschwemmung kardialer, renaler und hepatogener **Ödeme**. Sie werden eingesetzt bei **Herzinsuffizienz** (bei chronischer v. a. in Kombination mit Thiaziddiuretika), zur **Therapie eines Lungenödems**, bei beginnender Anurie im Rahmen eines akuten Nierenversagens und bei arterieller Hypertonie (2. Wahl nach Thiaziddiuretika). Schleifendiuretika eignen sich auch zur **forcierten Diurese** bei Intoxikationen und hyperkalzämischer Krise sowie als Zusatztherapie bei Hirnödemen.

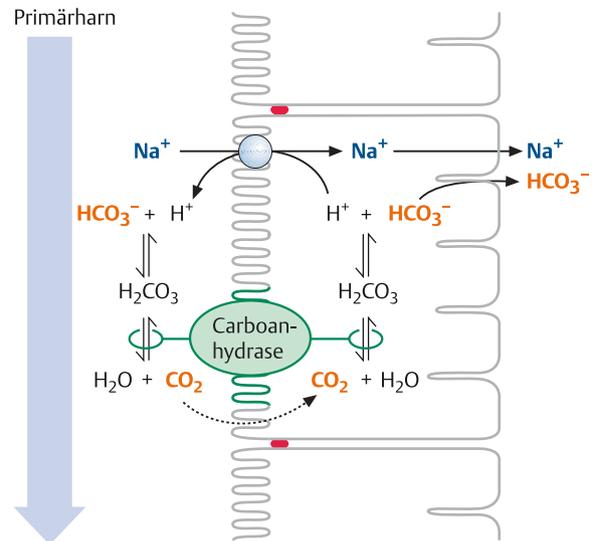


Abb. 11.2 Wirkungen der Carboanhydrase. Die Carboanhydrase katalysiert die Reaktion von H_2CO_3 zu CO_2 und H_2O bzw. umgekehrt. Das bei der Umwandlung von H_2CO_3 in HCO_3^- frei werdende H^+ dient der Na^+ Resorption. [aus: Lüllmann, Mohr, Hein, Pharmakologie und Toxikologie, Thieme, 2010]

Pharmakokinetik: Durch ihre **schnelle, kurze und starke Wirkung** sind sie besonders für die **Akuttherapie** geeignet. Nach Wirkende kommt es zu einer verstärkten Na^+ Rückresorption aufgrund des Rebound Phänomens (**postdiuretische Na^+ -Retention**). Nach oraler Gabe setzt die diuretische Wirkung nach 30-60 min ein, erreicht ihr Wirkmaximum nach 1-2 h und dauert etwa 6 h an. Bei intravenöser Applikation tritt die Wirkung bereits nach 15 min ein und hält 1-2 h an. Furosemid ist mit einer HWZ von 1 h nur kurz wirksam und zudem sehr variabel bioverfügbar (10-90%). Seine Derivate Piretanid und Torasemid zeichnen sich durch ihre zuverlässigere Resorption (80-90%, besonders wichtig bei Herzinsuffizienz) und längere Wirksamkeit bei geringeren Nebenwirkungen aus.

Unerwünschte Wirkungen:

- Kaliumverlust mit mitunter lebensbedrohlicher Hypokaliämie
- Kalzium- und Magnesiumverlust mit erhöhtem Osteoporoserisiko
- Chlorverlust bis zur hypochlorämischen metabolischen Alkalose
- reversible **Ototoxizität** (v. a. bei schneller i. v. Gabe)
- verminderte Glukosetoleranz (Hyperglykämieeigung)
- Harnsäureretention mit akutem Gichtanfall
- Dehydratation mit erhöhtem Thromboserisiko
- allergische Reaktionen.

Wechselwirkungen: Probenecid und Methotrexat **vermindern die diuretische Wirkung**, indem sie die tubuläre Sekretion der Schleifendiuretika blockieren. Diese wiederum hemmen die renale Elimination von Lithium und Methotrexat und verstärken die Wirkungen von Herzglykosiden und Antihypertensiva. Sie vermindern die Wirkung von Antidiabetika. NSAR schwächen die diuretische und blutdrucksenkende Wirkung ab.

Kontraindikationen: Sulfonamidüberempfindlichkeit, anurisches Nierenversagen, ausgeprägte Leberinsuffizienz, ausgeprägte Hypokaliämie oder Hyponatriämie, Hypovolämie.

In der Schwangerschaft nur kurzfristig unter strenger Indikationsstellung anwenden, für die Stillzeit besteht eine Kontraindikation.

11.2.3 Thiaziddiuretika (Benzothiazine und Analoga)

Wirkstoffe und Handelsnamen:

- Hydrochlorothiazid, HCT (Esidrix)
- Chlorthalidon (Hygroton)
- Mefrusid (Baycaron)
- Xipamid (Aquaphor).

Wirkungen: Thiaziddiuretika sind Sulfonamidderivate und hemmen den Na^+ Cl^- Kotransport (Abb. 11.1). Es kommt zu einer mäßigen Diurese von max. 10–15% des Glomerulumfiltrats. Wegen der **gesteigerten K^+ -Ausscheidung** ist eine Kombination mit kaliumsparenden Diuretika sinnvoll. Bestimmend für ihre **blutdrucksenkende Wirkung** sind die verstärkte Na^+ Ausscheidung und der direkte dilatative Effekt an den Blutgefäßen. Dieser setzt erst verspätet ein (nach ca. 2 Wochen) und ist nicht vom Escape Mechanismus betroffen (→ dauerhafte Blutdrucksenkung). Die Kalzium- und Phosphatausscheidung ist reduziert.

Bei eingeschränkter Nierenfunktion ($\text{GFR} < 30 \text{ ml/min}$) verlieren Thiazide ihre Wirkung. Eine Ausnahme ist hier das Xipamid. Dieses ist chemisch zwischen Thiaziden und Schleifendiuretika einzuordnen und unterscheidet sich deshalb auch in der Wirkung von den anderen Thiaziden.

Indikationen: Hier sind besonders die **arterielle Hypertonie** und die chronische **Herzinsuffizienz** zu nennen. Zudem eignen sich Thiazide zur Ausschwemmung chronischer kardialer, renaler und hepato gener **Ödeme**. Weitere Einsatzgebiete sind der renale **Diabetes insipidus** (hier wirken Thiaziddiuretika paradoxerweise antidiuretisch) und die Sekundärprophylaxe von Ca^{2+} haltigen Harnsteinen. Sie werden v.a. in der Kombinationstherapie mit anderen Antihypertensiva eingesetzt.

Der Einsatz von Thiaziddiuretika bei Hypertonie Patienten mit gleichzeitiger Osteoporose ist vorteilhaft, weil Thiazide die renale Kalziumrückresorption fördern.

Pharmakokinetik: Durch ihre **langsame und protrahierte Wirkung** sind Thiaziddiuretika besonders für eine Dauertherapie geeignet. Ein Rebound Phänomen tritt nicht auf. Die Gabe erfolgt oral, ein Wirkungseintritt ist nach ca. 2 h zu erwarten. Die Wirkdauer der einzelnen Substanzen ist sehr unterschiedlich: Bei Hydrochlorothiazid beträgt sie ca. 12 h, Chlorthalidon wirkt wesentlich länger (48–72 h) und ist aus diesem Grund mit einem erhöhten Akkumulationsrisiko verbunden.

Unerwünschte Wirkungen:

- Kaliumverlust bis hin zur lebensbedrohlichen Hypokaliämie
- Kalziumretention mit **Hyperkalzämie**
- Magnesium- und Chloridverlust
- verminderte Glukosetoleranz mit Hyperglykämieeigung
- **Harnsäureretention**
- dosisabhängige Erhöhung der Triglyzeride und des LDL Cholesterins
- allergische Reaktionen.

LERNTIPP

Schleifen- und Thiaziddiuretika erhöhen den Harnsäurespiegel im Blut.

Wechselwirkungen: Ähnlich denen der Schleifendiuretika.

Thiaziddiuretika erhöhen die renale Rückresorption von Lithium und erhöhen damit die Wirkspiegel und die Gefahr einer Intoxikation.

Kontraindikationen: Sulfonamidüberempfindlichkeit, schwere Leberfunktionsstörung, ausgeprägte Hypokaliämie, Hyponatriämie, Hypovolämie, Hyperkalzämie, Schwangerschaft, Stillzeit.

PRAXIS Thiazide führen **nicht** zu einem Anstieg der Clearance harnpflichtiger Substanzen. Sie können die Konzentration harnpflichtiger Substanzen i. S. durch eine Senkung der GFR sogar erhöhen.

11.2.4 Kaliumsparende Diuretika

Wirkstoffe und Handelsnamen: Die wichtigsten Substanzen dieser Gruppe sind **Amilorid** (Arumil) und **Triamteren** (Jatropur).

Wirkungen: Kaliumsparende Diuretika blockieren die Na^+ K^+ -ATPase (Abb. 11.1). Die Diurese bei kaliumsparenden Diuretika beträgt max. 2–4% des primär filtrierten Natriums und ist unabhängig von den Aldosteronrezeptoren.

Indikationen: Kaliumsparende Diuretika werden in **Kombination** mit Thiaziden eingesetzt. Zusätzlich zu den Thiazid Indikationen (S.42) wird diese Kombination bei Lithium induziertem nephrogenem Diabetes insipidus eingesetzt. Bei schweren hepatischen oder nephrotischen Ödemen können sie auch mit Schleifendiuretika kombiniert werden.

Unerwünschte Wirkungen:

- **Hyperkaliämie** mit bradykarden Arrhythmien (Vorsicht bei Niereninsuffizienz oder bei gleichzeitiger Gabe eines ACE-Hemmers oder AT1 Blockers!)
- **megaloblastäre Anämie** (bedingt durch Folsäureantagonismus).

Kontraindikationen: Hyperkaliämie, Hypovolämie, Hyponatriämie, ausgeprägte Leber- oder Niereninsuffizienz (Hyperkaliämiegefahr), Folsäuremangel, Schwangerschaft, Stillzeit.

11.2.5 Aldosteronantagonisten

Wirkstoffe und Handelsnamen: Die wichtigsten Wirkstoffe sind **Spironolacton** (Aldactone), **Kalium-Canrenoat** (Aldactone pro Injektione) und **Eplerenon** (Inspra).

Wirkungen: Aldosteronantagonisten bewirken eine max. Diurese von 2–3% des Glomerulumfiltrats, ihr diuretischer Effekt steht bei ihrem therapeutischen Einsatz allerdings im Hintergrund. Sie wirken naturgemäß nur in Gegenwart von Aldosteron, wobei Spironolacton auch an Steroidrezeptoren als Antagonist fungiert.

Indikationen: Spironolacton ist das Diuretikum der Wahl bei **Aszites** aufgrund einer **Leberzirrhose**. Weitere Indikationen sind der primäre **Hyperaldosteronismus** (Conn Syndrom) sowie die rapierefraktäre kardiale, renale und hepato gene Ödeme. Niedrig dosiert und in Kombination (mit ACE-Hemmern, β -Blockern und Diuretika) wird Spironolacton auch bei chronischer **Herzinsuffizienz** eingesetzt. Eplerenon wird ebenfalls in der genannten Kombination angewendet bei linksventrikulärer Dysfunktion und frischem Myokardinfarkt.

Pharmakokinetik: Spironolacton wird zu dem aktiven Metaboliten Canrenon abgebaut. Aldosteronantagonisten zeigen einen **verzögerten Wirkungseintritt** (per os nach 24–48 h).

Unerwünschte Wirkungen: Endokrine Nebenwirkungen wie Gynäkomastie und Impotenz bzw. bei Frauen Amenorrhö, Brustspannen und Hirsutismus sind bei Spironolacton häufig. Diese limitieren oft die Dauertherapie.

Eplerenon hingegen interferiert **nicht** mit dem Sexualhormonrezeptor. Beide Substanzen können, v.a. bei Niereninsuffizienz, aufgrund der Kaliumretention zu **Hyperkaliämie** mit bradykarden Arrhythmien führen.

Kontraindikationen: Hyponatriämie, Hyperkaliämie, schwere Niereninsuffizienz, akutes Nierenversagen, Anurie; Schwangerschaft, Stillzeit (nur Spironolacton); Leberinsuffizienz (nur Eplerenon).

LERNTIPP

Kaliumsparende Diuretika bzw. Aldosteronantagonisten sind kontraindiziert bei Hyperkaliämie → vor Therapiebeginn Kalium im Serum beachten!

11.2.6 Osmotische Diuretika

Wirkstoffe und Handelsnamen: Typische Osmodiuretika sind **Mannit** (Mannitol, Osmofundin) und **Sorbit** (Sorbit 40 Braun).

Wirkungen: Es handelt es sich um Zuckeralkohole, die Wasser **osmotisch** im Tubuluslumen zurückhalten. Sie steigern außer dem die Nierendurchblutung, sodass sich der osmotische Gradient im Nierenmark vermindert.

Osmotische Diuretika werden glomerulär filtriert und nicht tubulär resorbiert. Dadurch kommt es zu einem schnellen und starken Wasserverlust. Der saluretische Effekt ist nur gering ausgeprägt, sodass ein iso bzw. hypotoner, relativ natriumarmer Harn ausgeschieden wird. Auch Kalium und Chlorid werden nur in geringer Menge ausgeschieden.

Pharmakokinetik: Mannit und Sorbit werden intravenös appliziert und verteilen sich gleichmäßig im Extrazellulärraum. Sorbit wird insulinunabhängig in der Leber zu Fruktose metabolisiert.

Indikationen:

- Prophylaxe des akuten Nierenversagens
- Senkung des intrakraniellen Drucks bei Hirnödemen
- **forcierte Diurese** bei Intoxikationen
- akuter Glaukomanfall.

Unerwünschte Wirkungen: Volumenbelastung des Kreislaufs.

Kontraindikationen: Herzinsuffizienz, Lungenödem, Dehydratation, intrakranielle Blutung.

Bei Oligo /Anurie muss vor der Gabe größerer Mengen osmotischer Diuretika durch eine Probeinfusion getestet werden, ob die Diurese einsetzt. Sonst kann es durch die hohe Mannit /Sorbitkonzentration im Organismus zu schweren Flüssigkeitsverschiebungen kommen.

BEISPIEL

Sie behandeln Frau Keller (75 Jahre, 158 cm, 58 kg) mit Herzinsuffizienz (Ejektionsfraktion 30 %, gegenwärtig NYHA III), die vor kurzem einen Myokardinfarkt durchgemacht hat. Frau Keller wird aktuell mit einer Kombination aus Ramipril, Hydrochlorothiazid und Bisoprolol behandelt. Sie denken über eine zusätzliche Gabe des Aldosteronantagonisten Eplerenon nach. Auf welche Laborparameter müssen Sie besonders achten?

Antwort: Achten sollten Sie vor allem auf den Kaliumspiegel und das Kreatinin im Serum. Eplerenon ist bei Hyperkaliämie und bei Nieren-

suffizienz kontraindiziert. Nimmt man beispielsweise einen Kreatininwert i. S. von 1,3 mg/dl an, dann würde sich nach der Cockcroft Gault Formel eine GFR von 35,8 ml/min ergeben. Diese GFR entspricht noch keiner schweren Niereninsuffizienz (<30 ml/min), eine Eplerenon Behandlung könnte also erwogen werden. Allerdings muss man die Anfangsdosis reduzieren und das Kalium i. S. regelmäßig überprüfen.

PRÜFUNGSHIGHLIGHTS



Schleifendiuretika

! hemmen die Natriumrückresorption und fördern die Kaliumausscheidung → Nebenwirkung: **Hypokaliämie**.

! **Furosemid** ist auch bei **stark reduzierter GFR**

(GFR < 30 ml/min) noch wirksam und eignet sich damit zur Therapie der chronischen Niereninsuffizienz.

! Furosemid ist Mittel der Wahl bei Verdacht auf ein **Lungenödem**.

! Insbesondere bei hochdosierter, schneller i. v. Gabe von Furosemid kann ein Hörverlust auftreten, da Schleifendiuretika **ototoxisch** sind.

Hydrochlorothiazid

!! erhöht den **Harnsäurespiegel** im Blut.

! führt zu einer **verminderten Kaliumausscheidung**, was bei Patienten mit Osteoporose von Vorteil ist.

! wirkt in erster Linie am **distalen Tubulus**.

! ist bei eingeschränkter Nierenfunktion **nicht** mehr so **wirksam**.

! erhöht bei gleichzeitiger **Einnahme von Lithium** dessen Wirkspiegel (→ Gefahr einer Intoxikation).

Aldosteronantagonisten

!!! sind **kontraindiziert** bei **Hyperkaliämie**.

!! **Spironolacton** ist das Diuretikum der Wahl zur medikamentösen **Aszitesbehandlung**.

! Die **Hyperkaliämie** ist die häufigste Nebenwirkung einer Spironolacton Behandlung.

! Zur **forcierten Diurese** eignen sich Furosemid und Mannitol.

! Zur **funktionellen Nephronblockade** wird die Kombination aus Schleifen- und Thiaziddiuretika eingesetzt.

11.3 Antidiuretika

Wirkstoffe und Handelsnamen:

- Desmopressin (Minirin)
- Terlipressin (Glycylpressin)
- Felypressin (Xylonest).

Wirkungen: Antidiuretika sind **Agonisten am V₂-Rezeptor des Sammelrohrs**, das therapeutisch verwendete **Desmopressin** ist ein synthetisches Derivat des Vasopressins (ADH). Es bewirkt einen vermehrten Einbau von Aquaporin 2 in die Zellmembranen auf der luminalen Seite der Sammelrohrzellen, wodurch deren **Wasserpermeabilität gesteigert** wird. Es resultiert ein **konzentrierter hyperosmolarer Urin**. Desmopressin erhöht zudem die Aktivität des **Gerinnungsfaktors VIII** bei Hämophilie und von Willebrand Jürgens Syndrom.

Terlipressin ist ebenfalls ein ADH Analogon, wirkt aber vorwiegend am V_{1a} Rezeptor und hat daher keine antidiuretische Wirkung. Seine Gabe ist bei Ösophagusvarizenblutungen indiziert, da es die glatte Muskulatur kontrahiert und den Druck in der Pfortader senkt.

Indikationen: Die wichtigste Indikation ist der zentrale Diabetes insipidus (zentraler ADH Mangel). Desmopressin kommt zusätzlich bei Gerinnungsstörungen (leichte Hämophilie A, von Willebrand Jürgens Syndrom) zum Einsatz, Terlipressin bei Ösophagusvarizenblutungen im Rahmen einer Leberzirrhose. Felypressin wird als Vasokonstriktor Zusatz bei Lokalanästhetika eingesetzt.

Pharmakokinetik: Desmopressin ist mit einer Wirkdauer von 12 h wesentlich länger wirksam als ADH (HWZ 15–30 min, Wirk-

dauer 30 min). Es kann intranasal, p. o. und per injectionem (i. m., i. v., s. c.) verabreicht werden.

Unerwünschte Wirkungen: Desmopressin ist nahezu nebenwirkungsfrei. Bei hohen Dosen bzw. Überdosierung Gefahr der Wasserretention mit Hyponatriämie.

Kontraindikationen: psychogene Polydipsie, von Willebrand Jürgens Syndrom Subtyp IIb.

12 Beeinflussung des blutbildenden Systems

12.1 Eisensalze

Wirkstoffe und Handelsnamen: orale Eisentherapie:

- Eisen(II)sulfat (Eryfer, Dreisafer, Heamoprotect)
- Eisen(II)gluconat (Lösferon, Eisen Sandoz, Vitaferro)
- Eisen(II)fumarat (Rulofer, Ferrum Hausmann)

parenterale Eisentherapie (nur sehr selten indiziert):

- Eisen(III)hydroxid Dextran Komplex (CosmoFer)
- Eisen(III)hydroxid Polymaltose Komplex (Ferinject)

Indikationen: Eisenmangelanämie.

Wirkungen: Es kommt zu einem Anstieg der Retikulozyten, des Plasmaeisens und des Hämoglobins. Um die Eisenspeicher aufzufüllen, ist eine Behandlungsdauer von 3–6 Monaten notwendig.

Pharmakokinetik: Die orale Eisenzufuhr erfolgt als Eisenkomplex, der Fe^{2+} an das Darmepithel abgibt. Im Blut bindet Eisen an das Transportprotein Transferrin.

Unerwünschte Wirkungen:

- bei oraler Therapie häufig gastrointestinale Beschwerden (dosismittlerend) bzw. Schwarzfärbung des Stuhls
- bei intravenöser Therapie:
 - allergische Symptome
 - Vergiftung bei Überdosierung: Kopfschmerzen, Hitzegefühl, Übelkeit, Erbrechen, Herzschmerzen, Blutdruckabfall, Kollaps
 - lokale Nebenwirkungen: Thrombophlebitis, Thrombosegefahr

12.2 Vitamin B₁₂ und Folsäure

Wirkstoffe und Handelsnamen:

- Vitamin B_{12A} = Hydroxycobalamin (Vitamin B₁₂ Depot Injektio pas)
- Folsäure (Folsan)

Wirkungen: Vitamin B₁₂ und Folsäure sind essenzielle Coenzyme der DNA Synthese. Die Therapie mit Vitamin B₁₂ führt im Blutbild zu einer Retikulozytose und einem Rückgang der Megaloblasten im Knochenmark. Während der Erythropoese sind Eisen und Kaliumbedarf erhöht.

Pharmakokinetik: Die Verabreichung erfolgt intramuskulär. Bei Tagesdosen über 100 µg wird der größte Teil schnell renal eliminiert.

Indikation:

- Therapie eines Folsäure (oral, 5 mg/d Folsäure) oder Vitamin B₁₂ Mangels (i. m., 100 µg/d Vitamin B₁₂)
- Prophylaxe von Neuralrohrdefekten in der Schwangerschaft (0,4 mg/d Folsäure)
- Folsäure in Form von Calciumfolinat begleitend zur Methotrexat Therapie, um die Nebenwirkungen (u. a. Hepato- und Myelotoxizität) zu verringern (Leucovorin → sog. „Leucovorin Rescue“).

12.3 Erythropoetin

Wirkstoffe und Handelsnamen:

- Epoetin (Erypo, NeoRecormon, Dynepo, Retacrit)
- Darbepoetin (Aranesp)

Wirkungen: Steigerung der Erythropoese und Hämatokriterhöhung.

Indikationen: renale Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz (Hauptindikation), ggf. zur Vorbereitung auf Eigenblutspenden oder bei Chemotherapie induzierten Anämien (strenge Indikationsstellung, da teuer), missbräuchlich als Dopingmittel im Leistungssport.

Pharmakokinetik: Epoetin besitzt eine Halbwertszeit von 4–12 h, die Gabe erfolgt 3 mal wöchentlich s. c. Dosierung anhand des Hämatokritwertes (Ziel Hämatokrit: 30–35%). Darbepoetin weist aufgrund seines höheren Kohlenhydratanteils eine Halbwertszeit von ca. 25 h auf, die Applikation 1 mal pro Woche ist ausreichend.

PRAXIS Bei Erythropoetingabe muss zusätzlich immer auch Eisen gegeben werden, um den Bedarf bei gesteigerter Erythropoese abzudecken.

Unerwünschte Wirkungen: Blutdrucksteigerung, thromboembolische Ereignisse, grippeartige Symptome.

PRÜFUNGSHIGHLIGHTS



!!! Folsäure (Calciumfolinat) mindert die Toxizität von Methotrexat (Leucovorin Rescue).

12.4 Künstliche Volumenersatzmittel

12.4.1 Kristalloide

Kristalline Lösungen sind **Elektrolytlösungen**. In ihnen ist hauptsächlich NaCl oder Glukose gelöst, Makromoleküle für den Aufbau eines onkotischen Druckes fehlen.

Man unterscheidet isotone, hypotone und hypertone Lösungen. Häufige Verwendungen finden Natriumchlorid Lösungen oder Vollelektrolytlösungen wie die Ringer Laktat Lösung nach Hartmann (enthält Ca^{2+} , K^+ , Na^+ , Mg^{2+} , Laktat, Cl^-). Vorteile sind neben dem geringen allergenen Potenzial die niedrigen Kosten.

Am häufigsten eingesetzt werden NaCl Lösung, Ringer Lösung, Ringer Laktat Lösung.

Indikationen: Mittel der Wahl zur parenteralen Flüssigkeitssubstitution, als Volumenersatz bei geringem Blutverlust, bei isotoner/hypotoner/hypertoner Dehydratation und zum Ausgleich von Elektrolytstörungen.

Pharmakokinetik: Der Volumeneffekt von Kristalloiden ist gering (ca. 25%), da sie rasch vom intra in den extravasalen Raum übertreten. Sinnvoll ist daher eine Kombination mit kolloidalen Lösungen (im Verhältnis $\frac{1}{3}$ zu $\frac{2}{3}$).

Unerwünschte Wirkungen: Kristalloide enthalten große Mengen an Chlorid, weswegen es bei großer Infusionsmenge zu einer Hyperchlorämie und Azidose kommen kann. Durch Beigabe von Laktat kann der Chloridanteil gesenkt werden unter der Gefahr, dass es bei eingeschränkter Leberfunktion zu einer Laktatazidose kommt.

12.4.2 Kolloide

Kolloidale Lösungen enthalten großmolekulare Verbindungen, die **osmotisch aktiv** sind und das Gefäßlumen nicht verlassen können.

Als künstliche Kolloide werden Hydroxyethylstärke (HES) und seltener Gelatine verwendet.

Wirkungen: Kolloide erzeugen einen osmotischen Druck, der Flüssigkeit aus dem Extra in den Intravasalraum zieht. Sie wirken daher als **Plasmaexpander**, d. h., ihr Volumeneffekt ist größer als die zugeführte Volumenmenge (> über 100%). Ihre Wirkung hält länger an als die der Kristalloide. HES wirkt zusätzlich der Erythro- und Thrombozytenaggregation entgegen und senkt die Blutviskosität. Der Volumeneffekt von Gelatine ist dem von HES deutlich unterlegen.

Indikationen: Volumenmangel ist die Hauptindikation. HES wird außerdem angewendet bei zerebralen, kochleären und retinalen Durchblutungsstörungen.

Pharmakokinetik: Ihre Volumenwirkdauer liegt je nach Präparat zwischen 2 und 8 h. Niedermolekulare HES wird im Gegensatz zu höhermolekularer HES, die länger im Körper verbleibt und durch Serumamylasen abgebaut wird, schnell renal eliminiert. Auch Gelatine wird überwiegend renal ausgeschieden.

Unerwünschte Wirkungen: Kolloide können bei Vorhandensein präformierter Antikörper eine **anaphylaktische Reaktion** auslösen, die bei HES allerdings wesentlich seltener auftritt als früher bei den Dextranen. HES weist neben einer potenziellen Nephrotoxizität eine Einlagerung in die Haut bei hohen kumulativen Dosen mit Juckreiz auf.

Kontraindikationen: Hypervolämie, Hyperhydratation, schwere Herz- oder Niereninsuffizienz.

PRÜFUNGSHIGHLIGHTS



! Dextrane führen häufiger zu Unverträglichkeitsreaktionen als HES.

13 Beeinflussung des Gerinnungssystems

13.1 Heparine

Wirkstoffe und Handelsnamen:

- UFH: unfraktioniertes bzw. hochmolekulares Heparin Standardheparin (Heparin Rotexmedica)
- NMH: niedermolekulares Heparin
 - Certoparin (Mono Embolex)
 - Dalteparin (Fragmin)
 - Enoxaparin (Clexane)
 - Nadroparin (Fraxiparin)

Wirkungen: Heparine sind direkte Antikoagulanzen.

UFH: Es handelt sich um ein inhomogenes Gemisch aus Glykosaminoglykanen unterschiedlicher Länge. UFH bildet einen Komplex mit **Antithrombin III** (AT III) und verstärkt erheblich dessen antikoagulatorische Wirkung, insbesondere die Hemmung von **Faktor Xa** und von **Thrombin** (Faktor IIa). UFH enthält Heparinmoleküle, die > 18 Zuckereinheiten enthalten, weshalb die Hemmung

von Faktor Xa und Faktor IIa gleich stark ausfällt. Kleine Heparinmoleküle (NMH, s. u.) hemmen selektiv den Faktor Xa.

LERNTIPP



Die Wirkung von Heparin setzt die Anwesenheit von Antithrombin III voraus.

NMH: Die niedermolekularen Heparine werden aus UFH gewonnen und sind kurzkettig (ca. 15 Zuckereinheiten). Weil sie deshalb keinen Komplex mit Thrombin eingehen können, wirken sie selektiv über die Hemmung des **Faktor Xa**.

Die Angriffspunkte der verschiedenen die Gerinnung beeinflussenden Medikamente sind in Abb. 13.1 dargestellt.

Indikationen: UFH und NMH kommen sowohl bei der **Prophylaxe** (Low dose Heparinisierung) als auch bei der **Therapie** (High dose Heparinisierung = Vollheparinisierung) von Thrombosen zum Einsatz:

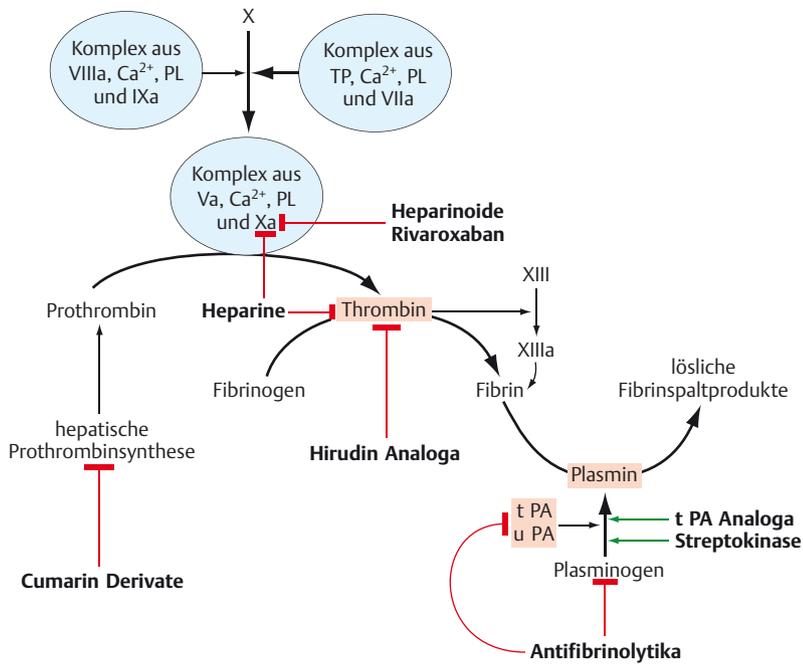


Abb. 13.1 Ablauf der Blutgerinnung und Fibrinolyse und die sie beeinflussenden Medikamente mit ihren Angriffspunkten. Der entscheidende Schritt für den Ablauf der Blutgerinnung ist die Aktivierung von Faktor X. Der Zusatz „a“ bedeutet aktiviert. TP Thromboplastin, PL Phospholipide, t PA tissue plasminogen activator (Alteplase), u PA urokinase type plasminogen activator (Urokinase). [aus: Graefe, Lutz, Bönisch, Duale Reihe Pharmakologie und Toxikologie, Thieme, 2011]

- **UFH** werden hochdosiert zur Therapie venöser Thrombosen und eines Lungenödems sowie niedrigdosiert zur perioperativen Thromboseprophylaxe eingesetzt.
- **NMH** sind das Mittel der Wahl zur peri- und postoperativen **Thromboseprophylaxe**. Weitere Indikationen: Therapie der Becken-/Beinvenenthrombose, Lungenembolie, instabile Angina pectoris, Adjuvans bei der Thrombolysen des akuten Myokardinfarkts und die Langzeittherapie der Phlebothrombose bei Kontraindikationen für orale Antikoagulantien.
- **Fondaparinux** ist indiziert zur Therapie der Phlebothrombose und von Lungenembolien und zur Prophylaxe bei großen Eingriffen im Bereich der unteren Extremitäten.

Da Heparin nicht plazenta- oder muttermilchgängig ist, ist es das Antikoagulans der Wahl während der Schwangerschaft und Stillzeit.

Pharmakokinetik: Das Heparin muss **parenteral** verabreicht werden (s.c. oder i.v. oder UFH auch kontinuierlich über Perfusor). Bei Leber- oder Niereninsuffizienz muss die Dosis entsprechend angepasst werden. Die Wirkung tritt bei s.c. Gabe nach 20–60 min ein; die HWZ ist dosisabhängig (je höher die Dosis, desto länger die HWZ). Die Aktivität von UFH wird in internationalen Einheiten (IE) angegeben. Bei therapeutischer Dosierung sollte die aPTT 2 mal täglich kontrolliert werden.

UFH und NMH sind prinzipiell gleich wirksam, NMH bieten aber bei höheren Kosten den Vorteil, dass sie länger und konstanter wirken, nicht so häufig verabreicht und nicht zwingend überwacht werden müssen.

NMH besitzen eine bessere Bioverfügbarkeit und **längere Wirkdauer** als UFH und werden **gewichtsadaptiert** dosiert (1–2 × täglich s.c.). Bei prophylaktischer Gabe genügt eine **subkutane Injektion pro Tag**. Bei Niereninsuffizienz ist eine **Dosisanpassung erforderlich**. Seine Aktivität wird in Anti Xa Aktivität und mg Heparin angegeben. Da fraktionierte Heparine nur wenig Einfluss auf die Gerinnungsparameter haben, ist ein Routinemonitoring nur in besonderen Fällen notwendig, und zwar bei Niereninsuffizienz, Schwangeren oder Kindern; bestimmt wird dann die **Anti FXa Aktivität**.

LERNTIPP

Zu den Vorteilen von NMH zählt, dass sie nur einmal täglich appliziert werden müssen.

Unerwünschte Wirkungen: Häufigste Nebenwirkung sind Blutungen. Schwere **Heparin-induzierte Blutungen** therapiert man mit dem Antidot **Protamin**, das Heparin durch Bildung eines inaktiven Komplexes neutralisiert. 1 IE Heparin wird dabei durch 1 IE Protamin inaktiviert. UFH wird durch Protamin **komplett neutralisiert**, NMH dagegen nur zu 50–60%. Protamin muss aufgrund seiner kürzeren Halbwertszeit wiederholt verabreicht werden.

LERNTIPP

Die Wirkung von UFH kann durch Protamin vollständig antagonisiert werden.

Als weitere Nebenwirkung treten **Thrombozytopenien** auf, weshalb die Thrombozytenzahl regelmäßig überprüft werden sollte. Die **Heparin-induzierte Thrombozytopenie** (HIT I und II, Tab. 13.1) ist die häufigste medikamentenassoziierte Thrombozytopenie und entsteht durch verstärkte Plättchenaggregation. Eine HIT Typ II tritt bei UFH 9 mal häufiger als bei NMH auf.

HIT I: Typ I ist die nicht immunologische Frühform der HIT II in den ersten 2 Tagen der Behandlung und zeigt einen klinisch harmlosen Verlauf. Ursächlich ist die proaggregatorische Wirkung des Heparins durch Hemmung der Adenylatzyklase. Die Heparinisierung kann gefahrlos bei spontaner Normalisierung weitergeführt werden.

HIT II: Beim Typ II kommt es zum „white clot syndrome“ mit Auftreten von lebensbedrohlichen **Thrombosen** in ca. 50% der Fälle. Diese sind **bedingt durch eine Antikörperbildung** gegen die Heparin-PF4 Komplexe (PF: Plättchenfaktor) und Plättchenaktivierung. Die Diagnose wird durch den Nachweis dieser Antikörper gestellt.

Tab. 13.1 Übersicht heparininduzierte Thrombozytopenie

	HIT I	HIT II
Häufigkeit	< 1 % NMH 5 10 % UFH	ca. 0,3 % NMH 2 3 % UFH
Manifestationszeitpunkt	zu Therapiebeginn (Tag 1 5)	nach 5 14 Tagen, bei Reexposition innerhalb weniger Stunden
Thrombozytenzahl	100 000 150 000/µl (um < 30 % des Ausgangswertes)	10 000 50 000/µl (bzw. auf < 50 % des Ausgangswerts)
Dosisabhängigkeit	ja	nein
Ursache	direkte Thrombozytenaktivierung durch Heparin	Thrombozytenaktivierung durch HIT Antikörper
Komplikationen	keine	petechiale Spontanblutungen, thromboembolische Gefäßverschlüsse
Nachweis	Ausschlussdiagnose	Antikörper Nachweis

Das Verhältnis von venösen zu arteriellen Thrombosen ist ca. 5:1. Am häufigsten kommt es zu Lungenembolien, aber auch zu Verschlüssen der Mesenterial- oder der Extremitätengefäße.

Bereits bei Verdacht auf HIT II muss die Heparin-gabe sofort beendet werden. Eine weitere Antikoagulation mit Argatroban (i.v.) oder Danaparoid (s.c. oder i.v.) ist bis zum Wiederanstieg der Thrombozyten notwendig, da HIT Antikörper zu einer massiven Thrombinbildung führen. Eine orale Antikoagulation ist in dieser Situation kontraindiziert, da durch den raschen Abfall von Protein C Thromboembolien verstärkt werden können.

LERNTIPP

Denken Sie an eine HIT II, wenn ein Patient, der seit ca. 5 14 Tagen mit NMH behandelt wird, petechiale Blutungen und kühle Akren entwickelt. Achten Sie auf die Thrombozytenzahl im Labor. Bei einer HIT II liegt die Zahl der Thrombozyten unter 50 % des Ausgangswerts bzw. zwischen 10 000 und 50 000/µl.

Weitere Nebenwirkungen der Heparine umfassen:

- Transaminasenanstieg
- Haarausfall (reversibel)
- Hautnekrosen
- Osteoporose (bei hochdosierter Gabe > 3 6 Monate)
- Hypoadosteronismus

Wechselwirkungen: Die Heparinwirkung wird reduziert durch Antihistaminika, Glycerolnitrat sowie Tetrazyklin und verstärkt durch Thrombozytenaggregationshemmer.

Kontraindikationen: Generelle Kontraindikationen sind eine **erhöhte Blutungsbereitschaft** (z.B. hämorrhagische Diathesen, schwere Leberinsuffizienz) und erhöhte Blutungsgefahr bei Organläsionen (z.B. Magen Darm Ulzera, diabetische Retinopathie mit Fundusblutungen), außerdem akute Endokarditis und Präparatunverträglichkeiten (HIT II, allergische Reaktionen).

PRÜFUNGSHIGHLIGHTS**Heparine**

! Heparin verstärkt die Wirkung von **Antithrombin III**.

NMH

!! haben im Vergleich zu UFH eine **längere Halbwertszeit**, daher müssen sie nur 1 2 mal täglich subkutan gespritzt werden.

! ihre Wirkung kann durch die Bestimmung der **Anti-Xa-Aktivität** kontrolliert werden.

! Um eine HIT II rechtzeitig zu erkennen, sollte die **Thrombozytenzahl** im Blut regelmäßig überprüft werden (auch bei niedrig dosierter Heparintherapie).

HIT II

!! In der Regel kommt zu einem **Thrombozytenabfall**, der zu einer Thrombozytenzahl führt, die unter 50 % des Ausgangswertes liegt.

! Die **Antikörper**, die sich bei HIT II entwickeln, sind gegen den Komplex aus Heparin und Plättchenfaktor 4 (PF4).

!! Bei Verdacht auf eine HIT II muss die **Heparin-gabe sofort beendet** werden; Danaparoid oder Argatroban sind Therapiealternativen, auf die umgestellt werden muss.

13.2 Heparinoide

Wirkstoffe und Handelsnamen:

- Fondaparinux (Arixtra)
- Danaparoid (Orgaran)
- Rivaroxaban (Xarelto)

Wirkmechanismus: Fondaparinux ist ein synthetisches Heparin Analogon, Danaparoid ein Gemisch aus niedermolekularen, sulfatierten Glykosaminoglykanen. Sie binden an ATIII und hemmen selektiv Faktor Xa. Rivaroxaban (S.49) wird bei den direkten oralen Antikoagulanzen beschrieben.

Indikationen:

- Prophylaxe und Therapie von Thrombembolien
- Danaparoid bei HIT II (vorher Kreuzreaktivität ausschließen!)

Pharmakokinetik: Fondaparinux wird nach s.c. Applikation schnell und vollständig resorbiert und renal eliminiert. In therapeutischer Dosierung beeinflusst es kaum die Routine Gerinnungstests. Auch Danaparoid wird s.c. verabreicht, seine Halbwertszeit ist lang, in 10 % der Fälle Kreuzreaktivität mit HIT Antikörpern; Monitoring über Anti Xa Aktivität.

Nebenwirkungen: Blutungskomplikationen (nicht durch Protamin antagonistisierbar), gelegentlich Thrombopenien.

13.3 Cumarine

Wirkstoffe und Handelsnamen:

- Phenprocoumon (Marucumar)
- Warfarin (Coumadin).

Wirkungen: Cumarine sind **indirekte Antikoagulanzen**. Der antikoagulatorische Effekt basiert auf der Synthesehemmung der **Vitamin-K-abhängigen** Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X (Abb. 13.2). Die Wirkung tritt verzögert ein, wenn die vorhandenen Vitamin K abhängigen Gerinnungsfaktoren verschwunden sind und keine neuen mehr gebildet werden können.

Cumarine wirken ebenfalls hemmend auf die antikoagulatorischen Proteine C und S. Diese besitzen eine kürzere Halbwertszeit.

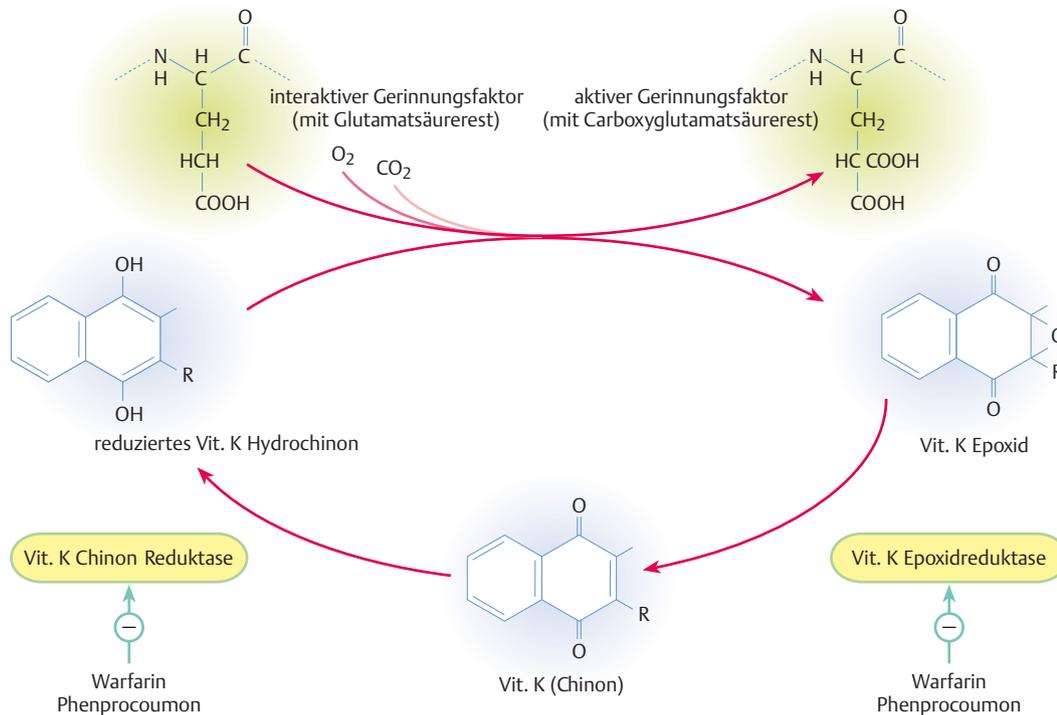


Abb. 13.2 Wirkmechanismus der Cumarine. Warfarin und Phenprocoumon hemmen die Vitamin K abhängige Synthese der Gerinnungsfaktoren II, VII, XI und X, indem sie die Reduzierung von Vitamin K Epoxid zu Vitamin K Hydrochinon verhindern (kompetitive Hemmung der Vitamin K Epoxid und Chinon Reduktase). [aus: Herdegen, Kurzlehrbuch Pharmakologie und Toxikologie, Thieme, 2010]

zeit als die Gerinnungsfaktoren, sodass in den ersten 1 2 Tagen der Therapie diese Hemmung überwiegt und ein erhöhtes Thromboserisiko und das Risiko für die Entwicklung von Hautnekrosen besteht. Dieses Risiko lässt sich durch eine überlappende Gabe von Heparin vermindern.

Indikationen: Cumarine können zur **oralen** Antikoagulation insbesondere zur Langzeittherapie eingesetzt werden. Indikationen sind die Prophylaxe venöser Thromboembolien bei Phlebothrombose und die Prävention systemischer Embolien bei Vorhofflimmern, Klappenersatz, mechanischen Herzklappen und bestimmten erworbenen Klappenfehlern.

Pharmakokinetik: Cumarine weisen ein spätes Wirkmaximum (nach 48 72 h) und eine protrahierte Wirkdauer auf. Nach Absetzen des Wirkstoffes dauert es **7–10 Tage**, bis sich die Gerinnung wieder normalisiert hat. Aufgrund der hohen Eiweißbindung (ca. 98% bei Phenprocoumon und 90% bei Warfarin) kann schon eine geringe Verdrängung aus der Plasmaproteinbindung zu einem erheblichen Anstieg der gerinnungshemmenden freien Konzentration führen. Sie werden aus dem Darm resorbiert, in der Leber metabolisiert und über die Nieren ausgeschieden. Die Halbwertszeit von Warfarin beträgt ca. 40 h, die von Phenprocoumon etwa 5 7 Tage.

Zur Therapiekontrolle muss regelmäßig eine **INR-Kontrolle** durchgeführt werden.

PRAXIS Das Blutungsrisiko ist bei niedrigeren Cumarin Dosen geringer, die Antikoagulation genauso wirksam.

Unerwünschte Wirkungen: Vorrangige Nebenwirkung sind **Blutungen**, vor allem des ZNS. Überdosierungen können mit oraler oder intravenöser Vitamin K Gabe (Konaktion) antagonisiert werden. Da eine Normalisierung der Gerinnung erst nach Tagen

eintritt, muss bei akuten lebensbedrohlichen Zuständen Prothrombinkonzentrat (**PPSB**) appliziert werden. Darüber hinaus können an Haut und subkutanem Fettgewebe sog. **Cumarin-Nekrosen** auftreten, vermutliche Ursache sind Mikrothromben. Weitere Nebenwirkungen sind reversibler Haarausfall und verzögerte Kallusbildung.

Perioperatives Vorgehen: Muss ein mit Cumarinen antikoagulierter Patient operiert werden, wird die Antikoagulation perioperativ auf ein niedermolekulares Heparin umgestellt. Das bedeutet, präoperativ wird gewichtsadaptiert auf NMH 2 mal täglich s.c. umgestellt. Am Morgen der OP wird die Heparinabgabe ausgesetzt, am Abend nach der OP wird das Heparin wieder verabreicht. Ab dem 2. 3. postoperativen Tag kann Phenprocoumon wieder angesetzt werden. Zunächst geschieht dies überlappend mit Heparinen. Wenn der Ziel INR erreicht ist, kann das NMH wieder abgesetzt werden.

Wechselwirkungen: Eine **Wirkungsverstärkung** von Cumarinen kann bedingt werden durch Verdrängung aus der Plasmaproteinbindung, Synthesehemmung von Gerinnungsfaktoren oder Hemmung der Inaktivierung:

- **Lebensmittel:** z. B. Mango oder Fischöl
 - **Analgetika:** z. B. Phenylbutazon, Paracetamol, Salicylate in hohen Dosen
 - **Antinfektiva:** z. B. Sulfonamide, Tetrazykline, Chloramphenicol, Cotrimoxazol
 - **sonstige Wirkstoffe:** z. B. Chinidin, Cimetidin, Allopurinol.
- Eine **Wirkungsabschwächung** kann eintreten bei Aufnahme von:
- Vitamin K reichen Lebensmitteln, u. a. grünem Gemüse (Spinat, Kohlsorten): direkter Antagonismus
 - Barbituraten, Griseofulvin, Rifampicin, Johanniskraut, Carbamazepin: Enzyminduktion (CYP 2C9, CYP 3A4)
 - Colestyramin: Unterbrechung des enterohepatischen Kreislaufes.

Eine gleichzeitige Gabe von Antazida kann aufgrund des Anstiegs des Magen pH Wertes zu einer verminderten Resorption der Cumarine führen.

LERNTIPP

Fragen zu den Wechselwirkungen von Cumarinen stellt das IMPP immer wieder gerne. Die Einstellung mit Cumarinen kann z. B. problematisch sein, wenn die Patienten währenddessen eigenmächtig Antazida bei Magenschmerzen einnehmen. Dadurch wird die Resorption von Phenprocoumon beeinträchtigt und die INR fällt unter den angestrebten Zielwert. Aber auch pflanzliche Stoffe wie Johanniskraut interferieren mit Cumarinen und schwächen deren Wirkung ab.

Kontraindikationen: Hierzu zählen ein frischer ischämischer Insult, Endokarditis, Sturzneigung sowie ein Hirnarterienaneurysma. Die Kontraindikationen sind somit ähnlich denen der Heparine (s.o.). Schwangerschaft und Stillzeit sind im Gegensatz zu der Situation bei den Heparinen ebenfalls Kontraindikationen!

PRÜFUNGSHIGHLIGHTS

Cumarine

! Cumarine hemmen die Synthese der **Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X** (Vitamin K abhängig).

! **Kontraindikationen** einer oralen Antikoagulation mit Cumarinen sind ein frischer ischämischer Insult, eine Endokarditis, Sturzneigung sowie ein Hirnarterienaneurysma

! Regelmäßige **INR-Kontrollen** sind unter Cumarintherapie erforderlich.

Wechselwirkungen von Cumarinen

! Antazida behindern die Resorption → INR fällt unter den angestrebten Zielwert

!! Johanniskraut und Carbamazepin schwächen die Wirkung von Cumarinen ab → INR fällt unter den angestrebten Zielwert

! Cotrimoxazol verstärkt die Wirkung von Cumarinen → INR steigt über den angestrebten Zielwert

! Muss ein Patient unter Phenprocoumon Therapie operiert werden, wird er **perioperativ** auf **NMH** umgestellt.

! Zu Beginn einer Phenprocoumon Therapie kann die Gefahr von **Hautnekrosen** gemindert werden, wenn **simultane Heparine** verabreicht wird.

13.4 Hirudine

Wirkstoffe und Handelsnamen: Bivalirudin (Angiox).

Wirkung: Bivalirudin ist ein künstlich hergestelltes Hirudin Analogon (direkter Thrombininhibitor).

Indikation: Bivalirudin ist in Deutschland nur zur Antikoagulation bei perkutaner transluminaler Koronarangioplastie (pTCA) zugelassen.

Unerwünschte Wirkungen: Blutungen, selten Thrombozytopenie.

Kontraindikation: schwere Nierenfunktionsstörung, Blutungen, Gerinnungsstörungen.

13.5 Direkte orale Antikoagulanzen

Wirkstoffe und Handelsnamen: Zu der neuen Wirkstoffgruppe der oral anwendbaren Antikoagulanzen zählen:

- **Apixaban** (Eliquis)
- **Dabigatran** (Pradaxa), Dabigatranetexilat als Prodrug
- **Rivaroxaban** (Xarelto).

Die direkten oralen Antikoagulanzen werden auch neue oral anwendbare Antikoagulanzen (NOACs) genannt.

Wirkungen: direkte Wirkung gegen bestimmte Gerinnungsfaktoren: Bei Apixaban und Rivaroxaban handelt es sich um selektive Faktor Xa Inhibitoren, Dabigatran ist ein selektiver reversibler Thrombininhibitor, der auch die Thrombozytenaggregation hemmt.

Ihr Vorteil liegt neben der oralen Applikation darin, dass die Metabolisierung nicht über das CYP450 System erfolgt und daher wesentlich geringere Wechselwirkungen mit Nahrungsmitteln oder anderen Wirkstoffen auftreten. Darüber hinaus sind nur wenige oder **keine routinemäßigen Gerinnungskontrollen** notwendig.

Indikationen: Alle Wirkstoffe sind zugelassen zur

- Prophylaxe von Thrombembolien nach Einsatz von Hüft- und Kniegelenkprothesen
- Antikoagulation bei Vorhofflimmern
- Akuttherapie tiefer Venenthrombosen und Lungenembolien sowie zur anschließenden Rezidivprophylaxe.

PRAXIS Patienten mit akuter Phlebothrombose bzw. einer Lungenembolie müssen mindestens 5 Tage mit einem parenteralen Antikoagulans behandelt worden sein, bevor die Behandlung mit Dabigatran begonnen wird. Dies ist nicht notwendig bei der Gabe von Apixaban oder Rivaroxaban.

Pharmakokinetik: Dabigatran und Rivaroxaban sind Substrate des Effluxtransporters P Glykoprotein.

Unerwünschte Wirkungen: Allen gemeinsam sind Anämie, Blutungen, Übelkeit und ein Anstieg der Transaminasen. Bei Apixaban und Dabigatran kann eine Thrombozytopenie auftreten, bei Apixaban auch eine Hypotonie, bei Dabigatran Juckreiz.

Wechselwirkungen: Erhöhte Dabigatran Spiegel können durch gleichzeitige Gabe von P Glykoprotein Inhibitoren (z. B. Verapamil, Clarithromycin, Amiodaron) hervorgerufen werden, P Glykoprotein Induktoren wie Rifampicin oder Johanniskraut vermindern die Dabigatran Spiegel. Rivaroxaban und Apixaban zeigen Wechselwirkungen mit CYP3A4 abhängigen Medikamenten (z. B. Triazol Antimykotika wie Itraconazol).

PRAXIS Die gleichzeitige Gabe von NSAR (inkl. ASS) birgt ein erhöhtes Risiko für Blutungen.

Kontraindikationen:

- **verminderte GFR** (GFR < 15 ml/min: Apixaban und Rivaroxaban, GFR < 30 ml/min: Dabigatran)
- Lebererkrankungen mit Koagulopathie
- Schwangerschaft und Stillzeit.

13.6 Argatroban

Handelsname: Argatra.

Wirkung und Pharmakokinetik: direkter Thrombininhibitor. Überwachung mittels aPTT, i.v. Applikation mittels Dauerinfusion, keine Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz.

Indikation: Antikoagulation bei HIT II.

Unerwünschte Wirkungen: Blutungen.

Kontraindikation: schwere Leberfunktionseinschränkung, strenge Indikationsstellung in der Schwangerschaft.

13.7 Hemmstoffe der Thrombozytenaggregation

Sie werden in erster Linie zur Prophylaxe von **arteriellen** Thrombosen eingesetzt. Allen gemeinsam ist ein erhöhtes Blutungsrisiko, v. a. in Kombination mit Cumarinen. Zu den Hemmstoffen der Thrombozytenaggregation zählen (Abb. 13.3):

- **COX-I-Hemmer:** Acetylsalicylsäure (Aspirin, ASS)
- **ADP-Rezeptor-Antagonisten:** Clopidogrel (Iscover, Plavix), Prasugrel (Efient), Ticagrelor (Brilique)
- **Glykoprotein-IIb/IIIa-Antagonisten:** Abciximab (ReoPro), Tirofiban (Aggrastat), Eptifibatid (Integrilin)
- Phosphodiesterasehemmer: Dipyridamol (Persantin, Aggrenox [Kombination mit ASS])
- Prostaglandin E₁: Alprostadil (Prostvasin)
- Rheologika: Naftidofuryl (Dusodril), Pentoxifyllin (Trental).

13.7.1 Acetylsalicylsäure (COX-I-Hemmer)

Wirkungen: Acetylsalicylsäure (ASS) hemmt **irreversibel** die Cyclooxygenase (COX I) und damit als erwünschte Wirkung die **Thromboxan-A₂-Synthese** im Thrombozyten (Abb. 13.3). Die verminderte Thromboxanbildung führt zu einer abgeschwächten Thrombozytenaktivierung und -aggregation und damit zu einer Beeinträchtigung der **primären** Hämostase (**Verlängerung der Blutungszeit**). Dieser Effekt wird bereits mit relativ niedrigen Dosen erreicht. Er hält entsprechend der Lebensdauer der Thrombozyten 7–10 Tage an.

In höheren Dosen wirkt ASS analgetisch, antipyretisch und antiphlogistisch. Näheres dazu s. Abschnitt Analgetika (S. 61).

Indikationen: Niedrigdosiertes ASS (Einzeldosis 50–100 mg/d) ist indiziert bei akutem Koronarsyndrom (bereits präklinische Gabe durch den Notarzt!), PTCA, Stentimplantation sowie zur Sekundärprophylaxe der KHK, nach Myokardinfarkt, bei symptomatischer pAVK und zerebraler Ischämie. In Kombination mit Heparin wird ASS zur Abortprophylaxe bei bekanntem Antiphospholipid-Antikörpersyndrom gegeben.

LERNTIPP

Acetylsalicylsäure ist nicht geeignet zur Prophylaxe venöser Thrombosen.

Unerwünschte Wirkungen: Übelkeit/Erbrechen, Diarrhö, Auslösung von Asthmaanfällen bei prädisponierten Patienten, gastroduodenale Ulzera, gelegentlich gastrointestinale Blutungen auch bei niedriger Dosierung.

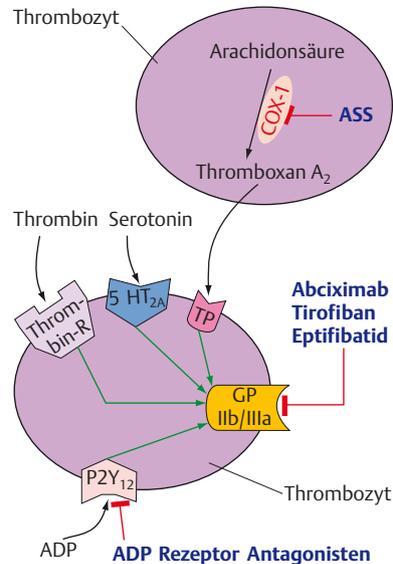


Abb. 13.3 Wirkungen der wichtigsten Thrombozytenaggregationshemmer. Der Glykoprotein IIb/IIIa-Rezeptor wird über verschiedene andere Rezeptoren aktiviert, was zu seiner Konformationsänderung führt. Diese befähigt ihn, Fibrinogen zu binden und die Thrombozytenaggregation zu initiieren. [aus: Graefe, Lutz, Bönisch, Duale Reihe Pharmakologie und Toxikologie. Thieme, 2011]

Wechselwirkungen: Acetylsalicylsäure interagiert mit zahlreichen anderen Wirkstoffen:

- in Kombination mit Cumarinen, anderen Antikoagulanzen, Glukokortikoiden oder Alkohol verstärktes Blutungsrisiko (insbesondere gastrointestinale Blutungskomplikationen)
- Abschwächung der blutdrucksenkenden Wirkung von Antihypertensiva durch Hemmung der Prostaglandinsynthese
- verminderter Effekt von Diuretika
- Wirkungsverstärkung und Eliminationsverzögerung von Lithium und Methotrexat (Toxizitätsgefahr)
- in Kombination mit Sulfonylharnstoffen verstärkte Blutzuckersenkung
- Erhöhte Digoxin-Konzentrationen sind möglich.

Kontraindikationen: ASS ist kontraindiziert bei erhöhter Blutungsneigung, gastrointestinalen Ulzera, bekannter Überempfindlichkeit gegen ASS, Verdacht auf Aortendissektion und im letzten Trimenon der Schwangerschaft.

13.7.2 ADP-Rezeptor-Antagonisten

Wirkungen: Clopidogrel und Prasugrel hemmen irreversibel die **ADP-abhängige** autokrine Thrombozytenaktivierung, Ticagrelor hemmt diese reversibel. Der **Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptor** wird nicht aktiviert und die fibrinvermittelte Quervernetzung der Thrombozyten so verhindert (Abb. 13.3). Clopidogrel und Prasugrel sind Prodrugs, die durch Metabolisierung aktiviert werden, Ticagrelor selbst ist bereits die aktive Substanz.

Der erste ADP-Rezeptor-Antagonist war Ticlodipin, das allerdings aufgrund seiner Nebenwirkungen (Leukopenie) keine Bedeutung mehr hat.

Pharmakokinetik: Prasugrel und Ticagrelor sind neuere ADP-Rezeptor-Antagonisten, die im Vergleich zu Clopidogrel schneller (Wirkeintritt nach 30 min, bei Clopidogrel nach 2–4 h) und stärker wirken, gleichzeitig allerdings mit einem höheren Blutungs-

risiko behaftet sind. Die Wirkung von Clopidogrel hält 3–10 Tage, von Prasugrel 5–10 Tage und von Ticagrelor 3–4 Tage.

Indikationen:

- Patienten mit **ASS-Unverträglichkeit** bzw. bei vorhandenen Kontraindikationen bei KHK, pAVK und ischämischem Insult zur thromboembolischen Sekundärprophylaxe
- Clopidogrel in Kombination mit ASS Standard nach koronarer Stentimplantation („duale Plättchenhemmung“: 4 Wochen Kombinationstherapie bei unbeschichteten Stents, 6–12 Wochen bei beschichteten Stents, danach ASS 100 mg/d lebenslang)
- akutes Koronarsyndrom (Prasugrel bevorzugt bei STEMI, Ticagrelor bei NSTEMI).

Unerwünschte Wirkungen: Blutungen, v.a. bei den neueren Substanzen.

Kontraindikationen: erhöhte Blutungsneigung, gastrointestinale Ulzera, Schwangerschaft und Stillzeit (unzureichende Datenlage).

13.7.3 Glykoprotein-IIb/IIIa-Antagonisten

Bei **Abciximab** handelt es sich um das Fab-Fragment eines chimeren GP IIb/IIIa-Antikörpers, bei **Tirofiban** um ein nicht-peptidisches, niedermolekulares Tyrosin-Derivat und bei **Eptifibatid** um ein zyklisches Heptapeptid.

Wirkungen: Glykoprotein IIb/IIIa-Antagonisten hemmen die Thrombozytenaggregation, indem sie unabhängig vom Aktivierungsreiz an den GP IIb/IIIa-Rezeptor binden und dadurch die Bindung von Fibrinogen verhindern (Abb. 13.3). Die Glykoprotein IIb/IIIa-Antagonisten weisen eine potentere Thrombozytenaggregationshemmung als Acetylsalicylsäure auf.

Pharmakokinetik: Die Applikation erfolgt parenteral. Die Halbwertszeiten sind kurz (30 min bis 2 h). Bei Eptifibatid und Tirofiban normalisiert sich die Thrombozytenfunktion nach Absetzen des Wirkstoffes innerhalb kürzester Zeit, bei Abciximab erst nach ca. 2 Tagen.

Indikationen: bei akutem Koronarsyndrom mit hoher Thrombuslast sowie bei geplanter PTCA in der sog. Bail-out-Situation (z. B. Thromben, langsamer antegrader Kontrastmittelfluss).

Unerwünschte Wirkungen:

- Blutungskomplikationen (besonders aus Punktionsstellen und bei hoher Heparindosierung)
- Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen, Fieber
- Thrombozytopenie (Abciximab, Tirofiban)
- allergische Reaktionen gegen Antikörper-Fragmente (Abciximab).

Kontraindikationen: alle Umstände, die mit einem erhöhten Blutungsrisiko einhergehen: zerebrale Aneurysmen, maligne Hypertonie, Leberinsuffizienz, Z. n. nach größeren Operationen.

13.7.4 Dipyridamol (Phosphodiesterase-Hemmer)

Wirkungen: Dipyridamol hemmt die thrombozytäre **Phosphodiesterase**. Dies führt zu einer intrazellulären Anhäufung von cAMP und zur Hemmung der Thrombozytenaggregation. Außerdem wird die Thromboxan-A₂-Synthese gehemmt und zusätzlich werden die Koronargefäße dilatiert. Dipyridamol ist Bestandteil eines **Kombinationspräparates** mit ASS.

Indikation: Sekundärprophylaxe nach Hirninfarkten.

Unerwünschte Wirkungen: Die Dilatation der Koronararterien kann zum sog. „Steal-Effekt“ führen: Bei bestehenden Koronarstenosen kommt es zur Umverteilung des Blutes und damit zur Minderdurchblutung poststenotisch gelegener Gefäße, die klinisch als akute Angina pectoris-Symptomatik manifest wird.

Wechselwirkungen: Aufgrund der Hemmung der Phosphodiesterase verstärkt Dipyridamol die Wirkung von Antihypertensiva.

Kontraindikationen: Siehe ASS.

13.7.5 Prostaglandin E₁

Siehe hierzu auch Kap. Prostaglandine (S. 54).

Wirkungen: Prostaglandin E₁ (**Alprostadil**) hemmt die Thrombozytenaggregation und bewirkt eine Vasodilatation. Eine längerfristige Einnahme führt zu Endothelstabilisierung, günstiger Beeinflussung des Fettstoffwechsels und erhöhter fibrinolytischer Aktivität.

Applikation: intraarteriell in die betroffene Extremität oder systemisch i. v.

Indikationen: chronisch arterielle Verschlusskrankheit im Stadium III und IV; Schwellkörperautoinjektionstherapie bei erektiler Dysfunktion.

Unerwünschte Wirkungen: Blutdruckabfall mit reflektorischer Tachykardie (Cave: „Steal-Effekt“), Kopfschmerzen, Flush, Diarrhöen, Übelkeit.

Kontraindikationen: schwere kardiale Vorerkrankungen wie KHK und Herzinsuffizienz.

13.7.6 Rheologika

Wirkungen: Der 5-HT₂-Blocker Naftidrofuryl wirkt vasodilatatorisch (Cave: „Steal-Effekt“) und verbessert die Fließeigenschaften des Blutes, indem er die Wirkungen von Serotonin (Vasokonstriktion, Plättchenaggregation) antagonisiert.

Pentoxifyllin steigert die Erythrozytenverformbarkeit, senkt die Blutviskosität, den Fibrinogenspiegel und hemmt die Thrombozytenaggregation. Der Wirkmechanismus ist noch unklar.

Indikationen: Rheologika sind indiziert bei pAVK und zerebralen Durchblutungsstörungen. Naftidrofuryl wird in Kombination mit ASS oder Dipyridamol eingesetzt.

Wechselwirkungen: Pentoxifyllin verstärkt die Wirkung anderer Hämostasehemmstoffe, Antihypertensiva, Antidiabetika und Theophyllin.

Unerwünschte Wirkungen: Gastrointestinale Beschwerden, Unruhe, Schwindel, Benommenheit, Gefahr von Arrhythmien und Blutdruckabfall sowie Krampfanfällen.

Bei Pentoxifyllin zusätzlich erhöhtes Blutungsrisiko und Überempfindlichkeitsreaktionen bis hin zum anaphylaktischen Schock.

PRÜFUNGSHIGHLIGHTS



- ! ASS **hemmt** die **Thromboxan-Synthese** (TXA₂) in den Thrombozyten.
- ! Unter ASS ist die **Blutungszeit verlängert**.
- ! Bei Z. n. Myokardinfarkt und bekannter koronarer Herzerkrankung ist eine dauerhafte **Thrombozytenaggregationshemmung** mit Acetylsalicylsäure (100 mg/d) Teil der Basismedikation.

- !! ASS kann einen **Asthmaanfall** provozieren.
- ! Eine weitere Nebenwirkung von ASS ist die Entwicklung **gastroduodenaler Ulzera**.
- !! In Kombination mit Heparin wird ASS zur **Abortprophylaxe** bei bekanntem **Antiphospholipid-Antikörpersyndrom** gegeben.
- ! **Clopidogrel** wird zur Plättchenaggregationshemmung in Kombination mit ASS standardmäßig nach koronarer Stentimplantation eingesetzt.

13.8 Fibrinolytika

Wirkstoffe und Handelsnamen: Je nachdem, ob sie auch frei oder nur fibrin gebundenes Plasminogen aktivieren, werden 2 Gruppen unterschieden:

- ohne Fibrinspezifität (1. Generation):
 - Streptokinase (Streptase)
 - Urokinase (Actosolv)
 - APSAC (Anistreplase)
- mit Fibrinspezifität (2. Generation):
 - rt PA (t PA, Alteplase) (Actilyse)
 - r PA (Retepase) (Rapilysin)
 - TNK (Tenecteplase) (Metalyse).

Die Fibrinolytika der 2. Generation weisen durch ihre Fibrinspezifität eine höhere Thrombusselektivität und einen geringeren systemischen Effekt (gesteigerte Blutungsgefahr) auf.

Wirkungen: Fibrinolytika fördern die Umwandlung der inaktiven Vorstufe Plasminogen in Plasmin und bewirken dadurch die **Auflösung bestehender Thromben**.

Indikationen:

- **Myokardinfarkt**, wenn keine perkutane Koronarintervention zeitnah (90 min) verfügbar ist und der Beschwerdebeginn nicht länger als 6 h zurückliegt
- ausgeprägte **Lungenembolie** mit hämodynamischer Instabilität (u. U. auch unter laufender Reanimation): zur Prophylaxe weiterer Embolien immer in Kombination mit einer therapeutischen Heparinisierung
- tiefe Bein- und Beckenvenenthrombose
- akuter arterieller Verschluss
- akuter ischämischer zerebraler Insult.

Unerwünschte Wirkungen: Wichtigste Nebenwirkung sind Blutungskomplikationen (da teilweise auch systemische Wirkung durch Fibrinogenabbau) → gefürchtet sind v.a. intrazerebrale Blutungen. Bei schweren Blutungen oder der Notwendigkeit eines operativen Eingriffs kann die Wirkung durch die **Plasminhemmstoffe Aprotinin** oder **Tranexamsäure** antagonisiert werden. Begleitend kann Gefrierplasma infundiert werden.

Bei Streptokinase besteht die Gefahr einer allergischen Reaktion durch Antikörperbildung (Urtikaria bis hin zum anaphylaktischen Schock).

Kontraindikationen: Die Kontraindikationen sind immer im Hinblick auf eine Risiko-Nutzen-Abwägung und therapeutische Alternativen zu berücksichtigen.

absolut:

- kurz zurückliegende zerebrovaskuläre Ereignisse, ischämischer Schlaganfall innerhalb des letzten halben Jahres (außer einem akuten zerebralen Insult), Hirnblutung in der Anamnese
- akute oder kurz zurückliegende Blutung oder Gerinnungsstörung
- Aneurysma dissecans
- unkontrollierbarer Bluthochdruck.

relativ:

- TIA innerhalb des letzten halben Jahres
- **orale Antikoagulation**

LERNTIPP

Bei bereits bestehender oraler Antikoagulation ist das Blutungsrisiko durch eine Lysetherapie deutlich erhöht. Gleichzeitig ist der zu erwartende Benefit geringer.

- schwere Hypertonie
- Punktion nicht komprimierbarer Gefäße
- Schwangerschaft
- aktives Ulkus
- floride Endokarditis
- fortgeschrittene Lebererkrankung

PRÜFUNGS-HIGHLIGHTS

! Eine bestehende orale Antikoagulation ist eine relative Kontraindikation für eine Lysetherapie.

14 Gewebshormone und ihre Antagonisten

14.1 Histamin

Histamin kommt ubiquitär im Körper vor, v.a. aber in Zellen des Immunsystems (basophile Granulozyten, Mastzellen), in enterochromaffinen Zellen des Gastrointestinaltraktes, in der Haut, der Lunge und in Nervenzellen des ZNS. Histamin vermittelt über 4 verschiedene Rezeptoren (H₁ bis H₄) u.a. folgende Effekte:

- **H₁-Histamin-Rezeptor** (Phospholipase C Aktivierung):

- **H₂-Histamin-Rezeptor** (Adenylatzyklase Aktivierung): Steigerung der Magensäureproduktion, positive Chrono- und Inotropie, Hemmung der Histaminfreisetzung aus Mastzellen
- **H₃-Histamin-Rezeptor** (präsynaptisch, Adenylatzyklase Hemmung): Hemmung der Histaminfreisetzung im Gehirn (Autorezeptoren)
- **H₄-Histamin-Rezeptor** (Adenylatzyklase Hemmung): haupt sächlich in Eosinophilen, Mastzellen und T-Lymphozyten exprimiert, pro-inflammatorische Effekte.

14.1.1 H₁-Histamin-Rezeptor-Antagonisten (Antihistaminika)

Wirkstoffe und Handelsnamen: Es wird zwischen H₁ Histamin Rezeptor Antagonisten der 1. und der 2. Generation unterschieden.

- **1. Generation (klassische H₁-Histamin-Rezeptor-Antagonisten):** Sie sind lipophil und ZNS gängig und blockieren damit sowohl periphere als auch zentrale H₁ Histamin Rezeptoren → **Sedierung**, zusätzlich **anticholinerge** (und antiserotoninerge) Effekte → Einsatz als Schlafmittel/Sedativum und Antiemetikum (Tab. 14.1).
- **2. Generation (neuere H₁-Histamin-Rezeptor-Antagonisten):** Sie sind **weniger lipophil und damit auch weniger sedierend**. Sie wirken in erster Linie an den peripheren H₁ Histamin Rezeptoren. Zu den Wirkstoffen zählen Terfenadin (Terfenadin), **Loratadin** (Lisino) und sein aktiver Hauptmetabolit Desloratadin (Aerius) → höhere Affinität und längere Halbwertszeit, Fexofenadin (Telfast), Azelastin (Allergodil), Cetirizin (Zyrtec) und dessen aktives (R)-Enantiomer Levocetirizin (Xusal).

Wirkungen: H₁ Histamin Rezeptor Antagonisten verdrängen Histamin kompetitiv vom H₁ Histamin Rezeptor, wodurch die Wirkungen des Histamins am H₁ Histamin Rezeptor (u. a. Vasodilatation und Permeabilitätssteigerung der Kapillargefäße, Vasokonstriktion der großen Gefäße, Juckreiz, Kontraktion der glatten Bronchial- und Darmmuskulatur, zentraler Brechreiz) entfallen.

Indikationen: Hauptindikation sind **Allergien:** Urtikaria, allergische Rhinitis und Konjunktivitis, Quincke Ödem, Reaktion auf Nahrungs-, Arznei- oder Kontrastmittel und Neurodermitis. Weitere Indikationen sind Pruritus, Insektenstiche, Pseudokrupp, vorherige Gabe bei Verwendung von Histaminliberatoren wie z. B. Morphin oder jodhaltiges Röntgenkontrastmittel (ggf. in Kombination mit H₂ Histamin Rezeptor Antagonisten) und allergischer bzw. anaphylaktischer Schock. Zudem haben H₁ Histamin Rezeptor Antagonisten einen hohen Stellenwert in der Therapie von Kinetosen und **Schwangerschaftserbrechen (Therapie der Wahl)**.

Die Gabe erfolgt oral, bei Azelastin, Dimetinden und Clemastin ist auch die topische Applikation möglich. Bei schweren allergischen Reaktionen (allergischer Schock) kann eine i. v. oder i. m. Gabe sinnvoll sein.

Unerwünschte Wirkungen:

- **anticholinerge** Nebenwirkungen: Xerostomie, Miktionsstörungen, Mydriasis, Akkomodationsstörungen, Herzrhythmusstörungen (nur Terfenadin), Appetitzunahme, Störungen der Hämatopoese (selten)
- **sedative** Nebenwirkungen: **eingeschränkte Verkehrstüchtigkeit**, Verstärkung der Wirkung durch Alkohol und andere zen-

tral wirksame Pharmaka, v. a. bei Kindern paradoxe Erregung möglich, Toleranzentwicklung gegenüber ZNS Dämpfung.

LERNTIPP

Das IMPP fragt häufiger mal nach Antihistaminika, die sich nicht auf das Konzentrationsvermögen der Patienten auswirken. Dies sind Antihistaminika der 2. Generation wie Loratadin. Sie sind weniger lipophil und damit nicht oder kaum ZNS gängig. Prägen Sie sich also zu den verschiedenen Antihistaminika Klassen ein paar Vertreter ein. Denn Sie sollten wissen, welche Wirkstoffe zur 1. und welche zur 2. Generation gehören.

Wechselwirkungen:

- **additiver sedativer und anticholinergischer Effekt** bei Einnahme von klassischen H₁ Histamin Rezeptor Antagonisten mit entsprechenden Substanzen: Sedierung → Alkohol, Barbiturate, Benzodiazepine, Antidepressiva, Neuroleptika, Opioide
anticholinerge Symptome → Atropin, Spasmolytika, trizyklische Antidepressiva
- Terfenadin führt in Kombination mit QT Zeit verlängernden Wirkstoffen (Antiarrhythmika Klasse IA und III, einige Neuroleptika, Makrolide, Schleifendiuretika, Thiazide, Laxanzien) zu einer additiven Verlängerung des QT Intervalls mit der Gefahr von ventrikulären Arrhythmien und Torsade de pointes Tachykardien.
- Bei Terfenadin und Loratadin wird bei gleichzeitiger Gabe von CYP 3A4 Inhibitoren die hepatische Metabolisierung gehemmt.

Kontraindikationen: Aufgrund der anticholinergen Effekte kein Einsatz bei Prostatahyperplasie mit Restharnbildung und Engwinkelglaukom. Andere Kontraindikationen sind Epilepsien, Eklampsie und erhöhter Hirndruck.

14.1.2 H₂-Histamin-Rezeptor-Antagonisten

Nähere Informationen sind im Kapitel Hemmung (S.55) der Magensäuresekretion erläutert.

14.2 5-Hydroxytryptamin (5-HT, Serotonin)

14.2.1 Triptane

Wirkstoffe und Handelsnamen: **Sumatriptan** (Imigran), Naratriptan (Naramig), Rizatriptan (Maxalt), Zolmitriptan (Asco Top), Almotriptan (Almogran), Eletriptan (Relpax) und Frovatriptan (Allegro).

Tab. 14.1 Übersicht klassische H₁ Histamin Rezeptor Antagonisten

Wirkstoff (Handelsname)	sedativer Effekt	anticholinergischer Effekt	Wirkung
Clemastin (Tavegil)	+	+	Antihistaminikum
Dimenhydrinat (Vomex A)	++	+	Antihistaminikum, Antiemetikum
Dimetinden (Fenistil)	+	+	Antihistaminikum
Diphenhydramin (Sediat)	++	++	Sedativum/Hypnotikum, Antiemetikum (Antihistaminikum)
Ketotifen (Ketof)	+		Antihistaminikum
Promethazin (Atosil)	++	++	Sedativum, Antiemetikum, Antihistaminikum
Doxylamin (Hoggar, Gittalun)	++	++	Sedativum/Hypnotikum

Wirkungen: Triptane sind 5-HT₁ Rezeptor Agonisten, d.h., sie binden an den 5-HT₁ Rezeptor (bzw. 5-HT_{1B/1D} Rezeptor) und führen zur **Vasokonstriktion** der bei Migräneanfällen dilatierten meningealen Gefäße. Außerdem unterbrechen sie die Schmerzleitung über den Trigeminus zum Nucleus caudatus und hemmen eine perivaskuläre aseptische Entzündung im Bereich der Durararterien.

Indikationen:

- akute schwere Migräne Anfälle
- Cluster Kopfschmerz (Sumatriptan Injektionslösung).

PRAXIS Triptane sind nur im akuten Migräne Anfall, nicht zur Prophylaxe indiziert. Zur Prophylaxe kommen u. a. β Blocker und Antiepileptika zum Einsatz.

Unerwünschte Wirkungen: v.a. durch die Vasokonstriktion bedingt: koronare Ischämien, Hypotonie, Bradykardie, Tachykardie, Schwindel, Benommenheit, Parästhesien der Extremitäten und Kältegefühl; außerdem medikamenteninduzierter Kopfschmerz.

Kontraindikationen:

- KHK, Angina pectoris, Z. n. Myokardinfarkt
- pAVK, Morbus Raynaud
- ischämischer Insult, TIA
- Kinder
- ausgeprägte Leber- oder Niereninsuffizienz
- gleichzeitige Gabe von Ergotamin(derivaten) oder anderen 5-HT₁ Rezeptor Agonisten
- gleichzeitige Gabe von selektiven Serotonin Reuptake Hemmern oder MAO Hemmern → **Cave:** Serotonin Syndrom (S.80).

14.2.2 Ergotamin

Handelsname: Ergo Kranit.

Wirkung: Ergotamin ist ein Mutterkornalkaloid (Secale Alkaloid), das an verschiedenen Rezeptoren wirkt: 5-HT Rezeptoren, α₁ Adrenozeptor und Dopamin (D₂) Rezeptoren.

Ergotamin ist partiell antagonistisch (Dilatation kontrahierter Gefäße) und partiell agonistisch (Vasokonstriktion von venösen Gefäßen und Arteriolen) an α₁ Adrenozeptoren. Es führt außerdem durch direkte Stimulation zur Uteruskontraktion.

Indikation: akuter Migräneanfall.

Nebenwirkungen: Übelkeit, Erbrechen, Raynaud Symptomatik (durch die Vasokonstriktion), orthostatische Dysfunktion, medikamenteninduzierter Kopfschmerz, **Retroperitonealfibrose** bzw. Fibrosen von Pleura und Herzklappen nach langfristiger Einnahme (sehr selten).

Kontraindikationen: schwere Nieren- und Leberfunktionseinschränkung, pAVK, KHK, arterielle Hypertonie, Schwangerschaft und Stillzeit.

14.2.3 5-HT₃-Rezeptor-Antagonisten

Siehe Kap. Antiemetika (S.57).

14.3 Eicosanoide

Ausgangssubstanz der Eicosanoide ist Arachidonsäure, aus der auf dem Cyclooxygenase Weg **Prostaglandine** und **Thromboxan** sowie auf dem Lipoxygenase Weg **Leukotriene** entstehen.

14.3.1 Prostaglandine

Wirkstoffe und Handelsnamen:

- PGE₁ Analoga:
 - Misoprostol (Cytotec)
 - Gemeprost (Cergem)
 - Alprostadil (S.51)
- PGE₂ Analoga:
 - Dinoprost (Miniprostin)
 - Sulproston (Nalador)
- PGF_{2α} Analoga:
 - Latanoprost (Latanoprost)
 - Bimatoprost (Lumigan)
 - Travoprost (Travatan).

Wirkungen: PGE₁ wirkt sowohl an Arterien als auch an Venen vasodilatatorisch, relaxiert die Bronchialmuskulatur und inhibiert die Thrombozytenaktivierung und -aggregation. Außerdem reduziert es die Magensaftsekretion (über Hemmung der Adenylatzyklase), fördert die Schleim- und Bicarbonatsekretion in Magen und Dünndarm (zytoprotektiver Effekt) und ist an der Schmerzentstehung beteiligt.

PGE₂ wirkt ebenfalls gefäßerweiternd, allerdings nur in hoher Konzentration aggregationshemmend auf Thrombozyten. Es steigert den renalen Blutfluss und die Kontraktion am graviden Uterus. Am Magen wirkt es wie PGE₁ schleimhautprotektiv.

PGF_{2α} senken den Augeninnendruck durch eine **Steigerung des uveoskleralen Kammerwasserabflusses**. Sie haben keinen Einfluss auf die Kammerwasserproduktion.

Indikationen:

- Misoprostol: Ulzeraprophylaxe unter Therapie mit NSAR (Kombinationspräparat mit Diclofenac).
- Gemeprost, Dinoprost und Sulproston: (Vaginalzäpfchen): medikamentöse Geburtseinleitung → Zervixreifung und Weheneinleitung
- Sulproston i.v. auch zur Prophylaxe und Therapie atonischer Blutungen post partum
- Latanoprost, Bimatoprost und Travoprost: chronisches Offenwinkelglaukom.

Unerwünschte Wirkungen: Diarrhö, Unterbauchbeschwerden, Menstruationsstörungen, Übelkeit, Kopfschmerzen.

Kontraindikationen: Schwangerschaft.

14.3.2 Leukotrien-Rezeptor-Antagonisten

Wirkstoff und Handelsname: Montelukast (Montelubronch).

Wirkungen: Leukotriene wirken chemotaktisch auf Granulozyten. Im Rahmen allergischer Reaktionen führen sie zur Bronchokonstriktion, gesteigerter Schleimproduktion in Trachea und Bronchien und vermindertem Abtransport.

Montelukast hemmt nicht nur die Sofortreaktion, sondern auch die **Spätreaktion** und bronchiale Hyperreagibilität. Es wirkt additiv zu β Adrenozeptor Antagonisten, was die Möglichkeit der **Glukokortikoideinsparung** eröffnet.

Indikationen: Kombinationstherapie bei Asthma bronchiale Stufe 3.

Unerwünschte Wirkungen: im Allgemeinen gut verträglich. Eine sehr seltene Nebenwirkung ist eine infiltrative Lungenkrankung mit Eosinophilie, vergleichbar mit dem Churg Strauss Syndrom.

PRÜFUNGSHIGHLIGHTS



- !! Antihistaminika der **2. Generation** wie Loratadin sind **weniger sedierend**.
- ! **Dimenhydrinat** ist gut bewährt zur Behandlung von Schwanerschaftserbrechen.
- ! **Triptane** sind nicht zur Migräneprophylaxe geeignet.
- ! **Prostaglandin-Analoga** (PGF_{2α}) wie Latanoprost steigern den uveoskleralen Kammerwasserabfluss und haben keinen Einfluss auf die Kammerwasserproduktion.

15 Beeinflussung der Magen-Darm-Funktion

15.1 Hemmung der Magensäuresekretion

Zur Anhebung des pH Wertes kann zum einen die Säuresekretion gehemmt werden (m Cholinrezeptor Antagonisten, Hemmstoffe der Protonenpumpe) und zum anderen die Magensäure neutralisiert werden (Antazida).

Durch den pH Anstieg werden Substanzen, die im sauren Milieu resorbiert werden (z.B. Eisensalze, Cephalosporine, Tetrazykline, β Blocker, L Thyroxin), vermindert aufgenommen.

Die Regulation der Magensäuresekretion ist in **Abb. 15.1** veranschaulicht.

15.1.1 H₂-Histamin-Rezeptor-Antagonisten

Wirkstoffe und Handelsnamen: Mit gleicher Wirksamkeit eingesetzt werden Ranitidin (Zantic, Sostril) und Famotidin (Pepdul, Ganor). Cimetidin (Tagamet) sollte heute wegen seines Nebenwirkungspotenzials nicht mehr verwendet werden.

Wirkungen: H₂ Histamin Rezeptor Antagonisten blockieren kompetitiv die histaminvermittelte Säure- und Pepsinfreisetzung im Magen mit der Folge eines **pH-Anstieges**. Alternative Stimulationswege (Gastrin, Acetylcholin) bleiben unbeeinträchtigt. In ihrer Wirksamkeit sind H₂ Histamin Rezeptor Antagonisten den Protonenpumpenhemmern unterlegen.

Indikationen: Therapie und Prophylaxe des Ulcus ventriculi und duodeni (inkl. „Stressulkusprophylaxe“ bei intensivmedizinischen Patienten), Refluxösophagitis, Zollinger Ellison Syndrom.

PRAXIS Intensivpatienten erhalten eine Stressulkusprophylaxe mit Protonenpumpenhemmern (1. Wahl) oder H₂ Antihistaminika (2. Wahl). Grund der Prophylaxe ist, dass Intensivpatienten durch den erhöhten Stress häufig eine erosiv hämorrhagische Gastritis und gastrointestinale Ulzera entwickeln, die oft nur schwer behandelt werden und zu lebensbedrohlichen Blutungen führen können.

Pharmakokinetik: In der Ulkustherapie ist in der Regel eine einmalige Tagesdosis ausreichend. Zur Prophylaxe genügt eine halbe Tagesdosis. Die abendliche Einnahme unterdrückt die nächtliche Säureproduktion (zwischen 23 und 7 Uhr entstehen 60% der histaminvermittelten 24 h Azidität). Nach einigen Tagen kann es zu einer **Tachyphylaxie** kommen mit konsekutivem Wirkverlust.

Unerwünschte Wirkungen: Kopfschmerzen, Müdigkeit, Schwindel, Diarrhö, Obstipation, Gelenk- und Muskelschmerzen, Anstieg der Serumtransaminasen.

Kontraindikationen: akute Porphyrie für Ranitidin, strenge Indikationsstellung während der Schwangerschaft.

15.1.2 Protonenpumpenhemmer

Wirkstoffe und Handelsnamen: Verfügbar sind **Omeprazol** (Antra MUPS, Antra pro inf.) und sein S Enantiomer Esomeprazol (Nexium mups), Lansoprazol (Agopton, Lanzor), Pantoprazol (Pantazol, Rifun) und Rabeprazol (Pariet).

Wirkungen: Hemmstoffe der Protonenpumpe hemmen nicht kompetitiv und **irreversibel** die **H⁺-K⁺-ATPase** (Protonenpumpe) der Belegzellen → vollständige Blockade der Protonensekretion und damit der Säuresekretion (24 h und länger), unabhängig vom auslösenden Stimulus. Hemmstoffe der Protonenpumpe besitzen aufgrund dessen eine **höhere** antisekretorische Potenz als H₂ Histamin Rezeptor Antagonisten. Alle Substanzen sind gleichwertig.

Indikationen: Ulcus ventriculi und duodeni, **NSAR** Gastropathie (Prophylaxe und Therapie), Refluxösophagitis, Barrett Ösophagus, H. pylori Eradikation in Kombination mit Antibiotika, Zollinger Ellison Syndrom.

LERNTIPP



Protonenpumpenhemmer lindern die Beschwerden einer Refluxösophagitis, bei der der Patient typischerweise über retrosternales Brennen, v. a. nachts im Liegen, klagt. Die PPI werden hier abends eingenommen.

PPI sind auch indiziert bei Patienten, die dauerhaft NSAR einnehmen müssen, um deren unerwünschte Risiken wie gastrointestinale Ulzera zu vermeiden.

Pharmakokinetik: Alle Hemmstoffe der Protonenpumpe sind **Prodrugs** und werden erst im sauren Milieu der Belegzelle aktiviert. Die Gabe erfolgt als magensaftresistente Kapsel, sodass die Freisetzung des Wirkstoffs im Dünndarm erfolgt. Eine intravenöse Gabe ist ebenfalls möglich.

Unerwünschte Wirkungen: dosisabhängige Hypergastrinämie, Müdigkeit, Schwindel, Juckreiz, Hautveränderungen und Anstieg

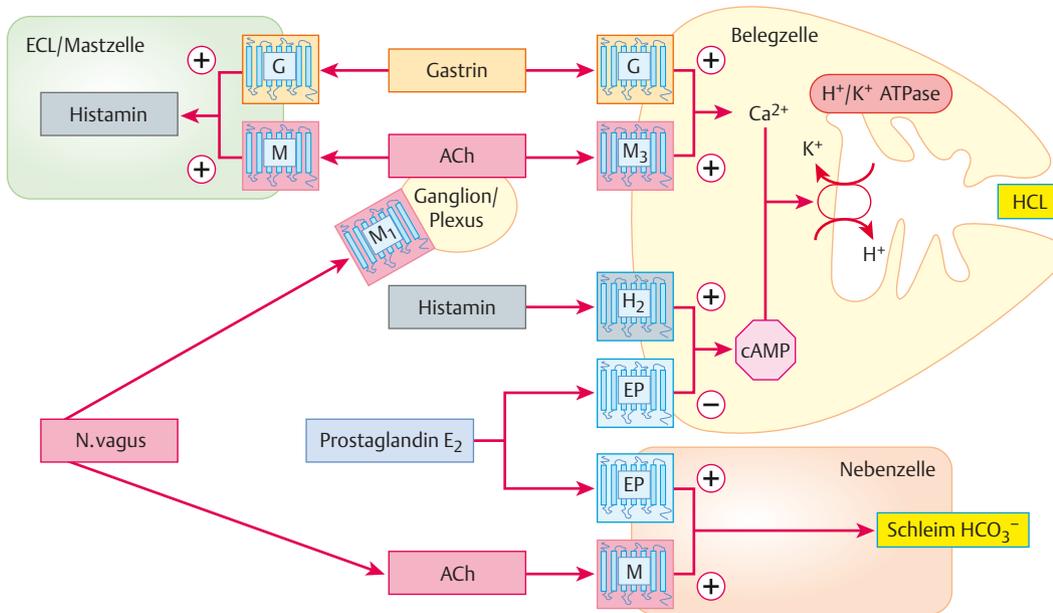


Abb. 15.1 Regulation der Magensäuresekretion. Die Magensäure wird von den Belegzellen gebildet. Gastrin, Histamin und Acetylcholin stimulieren die Magensäureproduktion. Gastrin und Acetylcholin wiederum fördern beide auch die Freisetzung von Histamin aus Mastzellen und enterochromaffinen Zellen (ECL). Acetylcholin regt außerdem die Nebenzellen zur Sekretion von Schleim und Bikarbonat (HCO_3^-) an. Auch Prostaglandine fördern die Schleim- und Bikarbonatsekretion, hemmen allerdings die Magensäurebildung. G: Gastrin Rezeptor, M: muskarinerges ACh Rezeptor, EP: Prostaglandin E Rezeptor. [aus: Herdegen, Kurzlehrbuch Pharmakologie und Toxikologie, Thieme, 2013]

Tab. 15.1 Übersicht Antazida

	Wirkdauer	Protonenbindung	Stuhlgang	therapeutischer Wert
Kalziumkarbonat	länger	hoch	obstipierend	keine Empfehlung
Mg^{2+} trisilikat	lang	mittel	laxierend	Mittel der Wahl
Mg^{2+} hydroxid	lang	hoch	laxierend	Mittel der Wahl
Aluminiumhydroxid	lang	gering	obstipierend	Mittel der Wahl

der Leberenzyme. Bei intravenöser Gabe werden auch Protonenpumpen sensorischer Organe gehemmt, was zu Hör- und Sehstörungen führen kann.

Kontraindikationen: schwere Leberfunktionsstörung. Protonenpumpenhemmer sind in der Schwangerschaft und Stillzeit substanzspezifisch entweder kontraindiziert oder die Indikation muss zumindest streng gestellt werden.

15.1.3 Antazida

Wirkstoffe und Handelsnamen: Typische Antazida sind Kalziumkarbonat, Mg^{2+} hydroxid, Mg^{2+} trisilikat und Aluminiumhydroxid (Tab. 15.1). Sie werden üblicherweise in Kombinationen angeboten, z. B. Aluminiumhydroxid + Magnesiumhydroxid = Algeldrat (Maaloxan) oder Aluminiumhydroxid + Magnesiumhydroxid = Magaldrat (Riopan).

Wirkungen: Antazida sind Verbindungen aus mehrwertigen Metallionen, die die **Magensäure** binden und **neutralisieren**. Zusätzlich wird die Bikarbonat- und Schleimsekretion stimuliert, aluminiumhaltige Antazida fördern zudem die Prostaglandinsynthese in der Magenschleimhaut. Näheres hierzu siehe Kap. Prostaglandine (S. 54). Außerdem werden Gallensäuren vermehrt gebunden. Antazida führen zu einer raschen Schmerzlinderung.

Indikationen: Häufigste Anwendung für Antazida ist **Sodbrennen** (rezeptfrei erhältlich). Bei der Ulkustherapie sind die Protonenpumpenhemmer und die H_2 -Antagonisten unterlegen.

Pharmakokinetik: Antazida sollten 1 h postprandial und zur Nacht eingenommen werden, da so eine Neutralisation der postprandial und zur Nacht erhöhten Säuresekretion erreicht wird und Interaktionen mit anderen zu den Mahlzeiten eingenommenen Pharmaka vermieden werden können. Die Wirkung von Aluminiumverbindungen setzt später ein und hält länger an als die von Magnesiumpräparaten, weshalb eine Kombination sinnvoll ist.

Unerwünschte Wirkungen: Die Nebenwirkungen korrelieren mit dem resorbierten Anteil:

- reaktive Hyperazidität
- Aluminiumhydroxid: obstipierend
- Magnesiumhydroxid: laxierend, Hypermagnesiämie (bei chronischer Niereninsuffizienz)
- Hemmung der Resorption anderer Pharmaka
- bei Dialysepatienten und langfristiger Einnahme aluminiuminduzierte Enzephalopathie.

PRÜFUNGSHIGHLIGHTS



- ! **Protonenpumpenhemmer** (z. B. Omeprazol) hemmen die $H^+ K^+ ATPase$.
- !! Sie werden begleitend bei chronischer NSAR Einnahme (z. B. Diclofenac, Naproxen) angewendet, um vor gastrointestinalen Nebenwirkungen zu schützen.
- ! Unter **Stressulkusprophylaxe** versteht man die prophylaktische Gabe von Protonenpumpenhemmern oder H_2 Antihistamika, um bei Intensivpatienten gastrointestinale Komplikationen zu vermeiden.

15.2 Antiemetika

15.2.1 Dopamin D_2 -Rezeptor-Antagonisten

Wirkstoffe und Handelsnamen:

- **Metoclopramid** = MCP (Paspertin, Cerucal)
- **Domperidon** (Motilium, Domperidon beta)

Wirkung: Metoclopramid blockiert die D_2 Rezeptoren im ZNS, wodurch sich die Dopaminwirkung in der Area postrema vermindert und ein antiemetischer Effekt eintritt. Gleichzeitig kommt es zu einer Motilitätssteigerung in Magen und Dünndarm (\rightarrow Prokinetika). Domperidon ist ein peripherer D_2 Rezeptor Antagonist; es ist kaum ZNS gängig.

Indikationen:

- Übelkeit und Erbrechen
- gastrointestinale Motilitätsstörungen
- Domperidon wird aufgrund seiner antiemetischen Wirkung, aber geringen ZNS Gängigkeit auch zur Vorbehandlung für den Apomorphin Test zur Parkinsondiagnostik eingesetzt.

Unerwünschte Wirkungen:

- extrapyramidalmotorische Störungen: Dyskinesien, Akathisien; Auftreten v. a. bei Kindern und Jugendlichen
- Müdigkeit, Schwindel
- Erhöhung der Prolaktinsekretion.

LERNTIPP



Hier sollten Sie hellhörig werden und an eine durch Metoclopramid induzierte extrapyramidal motorische Bewegungsstörung denken: Eltern berichten, dass ihr Kind einen steifen Hals bekommen habe und diesen komisch verdrehte (Kopfwangshaltung). Typisch ist auch die Aussage, dass die Zunge irgendwie seltsam sei und das Kind grimassiert. Auf Nachfrage lässt sich häufig eruieren, dass die Eltern dem Kind vor ein paar Stunden etwas gegen Übelkeit gegeben hatten.

15.2.2 5-HT₃-Rezeptor-Antagonisten

Wirkstoffe und Handelsnamen: Granisetron (Kevatril), Ondansetron (Zofran) oder Tropisetron (Navoban)

Wirkungen: kompetitive Hemmung der peripheren vagalen 5 HT₃ Rezeptoren im Magen Darm Trakt und der zentralen 5 HT₃ Rezeptoren in der chemorezeptiven Triggerzone \rightarrow hochpotente **Antiemetika** mit großer therapeutischer Breite sowie guter Verträglichkeit.

Indikationen:

- Zytostatika oder Strahlentherapie induziertes Erbrechen
- postoperative Übelkeit und Erbrechen (nur Tropisetron).

Unerwünschte Wirkungen: Kopfschmerzen, Obstipation.

PRÜFUNGSHIGHLIGHTS



Antiemetika

D_2 -Rezeptor-Antagonisten

- ! **Domperidon** wird als Antiemetikum vor dem Apomorphin test zur Parkinsondiagnostik verabreicht.
- !! Nebenwirkung von **Metoclopramid**: extrapyramidal motorische Störung mit einseitiger Kopfwangshaltung, abnormen Zungenbewegungen und Grimassieren; typisch bei Kindern
- ! **5-HT₃-Antagonisten** (Setrone) wie Granisetron sind hochpotente Antiemetika.

15.3 Laxanzien

Obstipation tritt als Erkrankung oder Nebenwirkung (z. B. bei Opioiden) häufig auf. Zur Behandlung kommen osmotische Laxanzien und solche, die antiresorptiv sekretorisch (hydragog) wirken, am häufigsten zum Einsatz. Wirkprinzip ist die Vermehrung des Stuhlvolumens mit Auslösung peristaltischer Wellen.

Indikationen:

- **Obstipation**, v. a. bei chronischer Opioidtherapie
- Darmentleerung vor Koloskopie und Darmoperationen (Polyethylenglykole)
- Erzeugung weichen Stuhls bei schmerzhaftem Analeiden
- Prophylaxe und Therapie einer hepatischen Enzephalopathie bei schwerer Leberschädigung (Laktulose).

LERNTIPP



Laktulose setzt man bei schwerer Leberschädigung ein, um einer hepatischen Enzephalopathie vorzubeugen. Laktulose ist nicht resorbierbar und wird von Darmbakterien gespalten. Dadurch entsteht Milchsäure, die wiederum die Urease der Ammoniakbildner den Darmbakterien hemmt, sodass die Ammoniakbildung abnimmt.

Unerwünschte Wirkungen: Alle Laxanzien (bis auf Füll und Quellmittel) weisen dieselben Nebenwirkungen auf, die bei **chronischem Gebrauch** auftreten. Es kommt zu:

- **Hypokaliämie** (mit der Folge verminderter Peristaltik)
- **Hyponatriämie** mit sekundärem Hyperaldosteronismus
- **Hypokalzämie** mit der Gefahr der Osteoporose.

Des Weiteren treten Veränderungen des Darmes auf wie **Melanosis coli** (Pigmentierung der Darmschleimhaut bei Anthrachinonen) und Verlust von Schleimhautrelief und Haustrierung. Außerdem kann es zu einer Nierenschädigung durch chronische Hypokaliämie sowie Gewöhnung und Darmträgheit kommen.

Kontraindikationen: paralytischer und mechanischer Ileus, ungeklärte abdominale Schmerzen, Störungen des Wasser- und Elektrolythaushaltes und akute entzündliche Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes.

15.3.1 Osmotische Laxanzien

Wirkstoffe und Handelsnamen:

- salinische Abführmittel: Natriumsulfat (Glaubersalz), Magnesiumsulfat (Bittersalz)
- Laktulose (Bifiteral)
- Polyethylenglykole: PEG, Makrogol (Klean Prep, Movicol, Endofalk).

Wirkungen: **Salinische Abführmittel** (Natriumhydrogenkarbonat, Natriumsulfat, Magnesiumsulfat) verursachen eine **osmotische** Wasserbindung im Darm mit der Folge der verminderten Eindickung der Fäzes. Natriumsalze bergen bei chronischem Gebrauch die Gefahr der Natriumresorption mit entsprechender Wasserretention mit Hypertonie und Ödemen. Zur Defäkation in Akutsituationen kommt Natriumhydrogenphosphat als Klyisma zum Einsatz.

Laktulose ist ein synthetisches **Disaccharid** aus Galaktose und Fruktose, das aufgrund seiner geringen Resorption im Darm abführend wirkt. Zusätzlich bewirkt es eine eingeschränkte Resorption von Ammoniak im Kolon, da es durch eine bakterielle Metabolisierung (Nebenwirkung: Meteorismus) in Acetat und Laktat eine pH Senkung verursacht.

Polyethylenglykole sind synthetisch hergestellte osmotische Substanzen. Sie kommen in der Langzeitanwendung zum Einsatz, da durch Kombination mit Elektrolyten Wasser- und Elektrolytverschiebungen vermieden werden können. Sie weisen im Gegensatz zu Laktulose und Füll- und Quellstoffen eine lineare Dosis-Wirkungs-Beziehung auf.

15.3.2 Hydragoge Laxanzien

Wirkstoffe und Handelsnamen:

- Diphenylmethanderivate: Bisacodyl (Dulcolax), Natriumpicosulfat (Laxoberat)
- Anthrachinone.

Wirkungen: Die Wirkung von **Diphenylmethanderivaten** ist abhängig von der Dosierung:

- In niedriger Dosierung kommt es zu einer **verminderten Flüssigkeitsresorption** durch Hemmung der Natriumrückresorption.
- Hohe Dosen verursachen eine erhöhte Flüssigkeitssekretion durch eine aktive Chloridsekretion in den Darm mit der Folge des **erhöhten Wassereinstroms (hydragog)** in das Darmlumen.

Anthrachinone sind in pflanzlichen Präparaten enthalten (z. B. Abführtees). Die als Glykoside vorliegenden Verbindungen werden im Dünndarm hydrolytisch in Zucker und Emodine gespalten. Emodine werden wiederum im Dickdarm zu den wirksamen Anthranolen reduziert.

Pharmakokinetik: **Diphenylmethanderivate** gelangen erst über den enterohepatischen Kreislauf in den Dickdarm, nachdem sie bereits im Dünndarm resorbiert wurden. Bei rektaler Gabe von Bisacodyl tritt die Wirkung bereits nach wenigen Stunden ein, bei oraler Gabe nach 6–8 h. **Anthrachinone** wirken im Dickdarm mit einer Latenz von 8–10 h.

15.3.3 Füll- und Quellmittel

Leinsamen und Flohsamen führen über ihre Quellung und damit Volumenzunahme zu einer **reflektorischen Peristaltikzunahme**. Bei nicht ausreichender Flüssigkeitsaufnahme besteht die Gefahr des Obstruktionsileus. Sie sind indiziert bei nicht ausreichendem Stuhlvolumen. Ihre regelmäßige Anwendung im Rahmen der täglichen Ernährung ist sowohl eine präventive als auch eine therapeutische Maßnahme bei Obstipation.

15.3.4 Gleitmittel

Paraffin (Obstinol) wirkt durch Vermengung mit dem Stuhl als Gleitmittel und stuhlaufweichend. Bei längerer Anwendung kann es zu Fremdkörpergranulomen in den Bauchorganen kommen, da es in geringem Maß systemisch aufgenommen wird. Zusätzlich werden die fettlöslichen Vitamine A, D, E und K vermindert resorbiert und es kann zu einer Lipidpneumonie bei Aspiration kommen.

15.4 Motilitätshemmer

Wirkstoffe und Handelsnamen: **Loperamid** (Imodium, Imodium akut) ist ein nicht BTM-pflichtiges **Opioid**.

Wirkungen: Es vermittelt **keine Analgesie** und besitzt auch kein Missbrauchs- bzw. Suchtpotenzial, da es nicht ZNS-gängig ist. Es wirkt obstipierend durch eine Erregung der Morphinrezeptoren im Darm, wodurch die Darmperistaltik gesenkt und der Sphinktertonus gesteigert wird.

Indikationen: Diarrhöen infolge Hypermotilität und Reisediarrhö.

Pharmakokinetik: Loperamid wird nach oraler Gabe gut resorbiert, unterliegt aber einem hohen First-pass-Metabolismus mit damit verbundener geringer Bioverfügbarkeit.

Kontraindikationen: Nicht angewendet werden darf Loperamid bei Ileus, Obstipation, Kindern < 2 Jahren, schwere bakterielle Diarrhö mit Fieber oder blutigem Stuhl (verzögerte Toxinausscheidung), akutem Schub einer Colitis ulcerosa und pseudomembranöser Kolitis.



LERNPAKET 3

© meria / iStockphoto

LERNPAKET 3

16 Analgetika

16.1 Cyclooxygenase-Hemmstoffe (Nicht-Opioid-Analgetika)

16.1.1 Überblick

Cyclooxygenasen (COX) synthetisieren aus Arachidonsäure Prostaglandine, Prostacyclin (PGI₂) und Thromboxan, die sog. Eicosanoide (Abb. 16.1). Es werden 2 Formen der COX unterschieden:

- **COX-1:** Sie wird konstitutiv nahezu ubiquitär exprimiert, hauptsächlich im Rahmen physiologischer Funktionen (z. B. Magenschleimhautprotektion, Thrombozytenaggregation).
- **COX-2:** Ihre Expression erfolgt konstitutiv in Niere, Gehirn und Gefäßendothel und induktiv während der Schwangerschaft im Uterus (Auslösung von Wehen) und im Rahmen der Wundheilung. Sie wird vermehrt exprimiert bei Gewebeerletzungen und ist beteiligt an der Entstehung von Entzündungsreaktionen, Fieber und Schmerzen.

Wirkstoffe und Handelsnamen: Die Hemmstoffe der Cyclooxygenasen werden in 2 Gruppen eingeteilt:

- **nicht selektive COX-Hemmstoffe:**
 - Acetylsalicylsäure, ASS (Acesal, Aspirin)
 - Ibuprofen (Aktren, Biatain, Dolormin, Esprenit)
 - Flurbiprofen (Dobendan Direkt, Ocuflur)
 - Naproxen (Aleve, Dolormin, Dysmenalgit)
 - Meloxicam (Mobec)
 - Piroxicam (Pirobeta)
 - Diclofenac (Voltaren, Difen, Solaraze, Diclofenbeta)
 - Indometacin (Indo EDO, Indocolir)
 - Phenylbutazon (Ambene, exrheudon OPT)
 - Paracetamol (Ben u ron, Vivimed, Cetebe, Perfalgan)
 - Metamizol (Analgin, Berlosin, Novalgin)
- **selektive COX-2-Hemmstoffe = Coxibe:**
 - Celecoxib (Celebrex)
 - Parecoxib (Dynastat)
 - Etoricoxib (Exinef, Arcoxia).

LERNTIPP

Die einzelnen Wirkstoffe aus der Gruppe der COX Hemmer und ihre Besonderheiten sollten Sie immer parat haben.

Wirkungen: Cyclooxygenase Hemmstoffe hemmen kompetitiv und reversibel (Ausnahme: ASS irreversibel) die Cyclooxygenase, unterdrücken so die Bildung der COX abhängigen **Eicosanoide** (z. B. Prostaglandine) und besitzen daher analgetische und antipyretische Wirkung (Tab. 16.1). Man unterscheidet nicht selektive COX Hemmstoffe, die die COX 1 und die COX 2 hemmen, von den selektiven COX 2 Hemmstoffen. Letztere wurden auf der Grundlage des Gedankens entwickelt, dass die Hemmung der COX 2 für die erwünschten, die Hemmung der COX 1 für viele der unerwünschten Wirkungen verantwortlich sei.

Die **nicht selektiven COX-Hemmstoffe** lassen sich abhängig von ihrer Wirkung weiter in 2 Gruppen teilen:

- **analgetische, antipyretische und antiphlogistische Wirkung:** Diese Substanzen sind Säuren, weshalb sie auch **saure Analgetika** genannt werden. Typische Vertreter sind ASS, Ibuprofen und Diclofenac.
- **analgetische und antipyretische Wirkung:** Diese Substanzen sind keine Säuren (**nicht saure Analgetika**). Sie penetrieren schlechter ins entzündete Gewebe als saure Analgetika, was ihre **fehlende antiphlogistische Wirkung** erklärt. Hierzu gehören Paracetamol und Metamizol.

Die **selektiven COX-2-Hemmstoffe** wirken wie die sauren Analgetika. Diese beiden Wirkstoffgruppen werden daher auch als **nicht steroidale Analgetika** bzw. Antiphlogistika (NSA oder NSAID für non steroidal antiinflammatory drug) bezeichnet.

LERNTIPP

Metamizol und Paracetamol sind zwar potente Schmerzmittel, einen antiphlogistischen Effekt besitzen sie aber nicht!

Unerwünschte Wirkungen: Sie lassen sich größtenteils aus der Hemmung der physiologischen Funktionen der Eicosanoide erklären:

Gastrointestinaltrakt: Durch eine Verminderung der Prostaglandin E₂ Synthese wird weniger Magenschleim gebildet. Die Folge sind **Erosionen** und **Gastritiden**, die sich unter einer Langzeittherapie zu **Ulzera**, Blutungen und Perforationen entwickeln können. Auch der untere Gastrointestinaltrakt wird geschädigt.

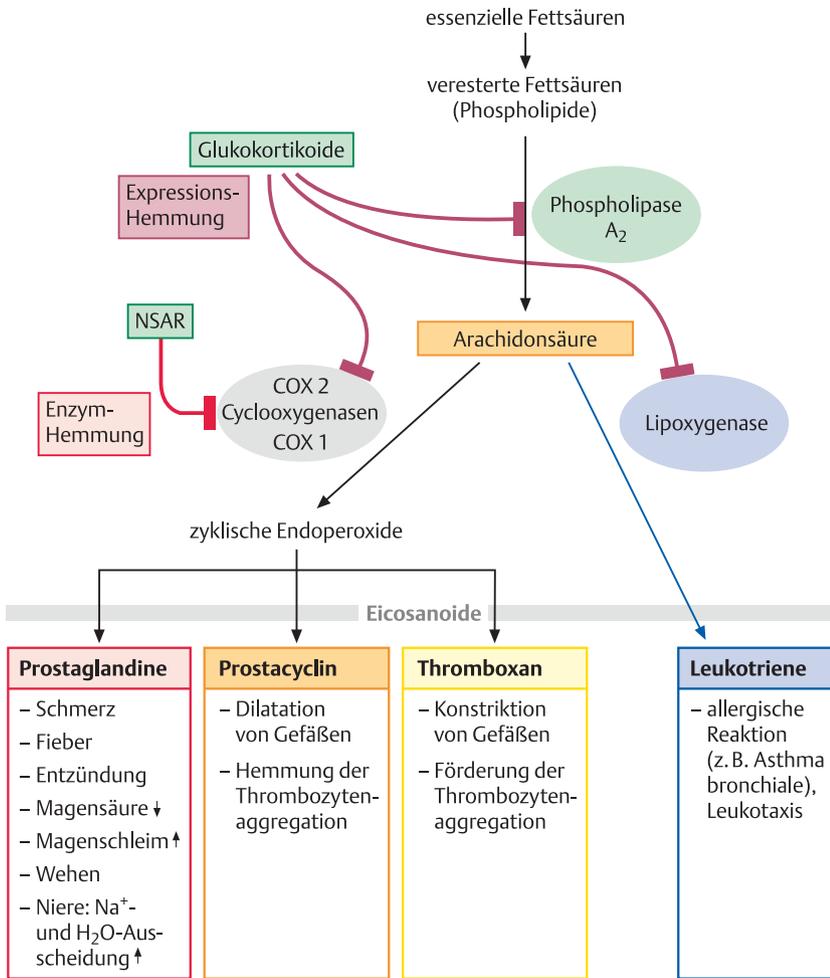


Abb. 16.1 Arachidonsäuremetabolismus. Durch das Einwirken von Cyclooxygenasen (COX) auf die Arachidonsäure entstehen Prostaglandine, Prostacyclin und Thromboxan (Eicosanoide). Die Lipoxygenase sorgt für die Bildung von Leukotrienen aus Arachidonsäure. Cyclooxygenase Hemmer hemmen die COX (unselektiv oder selektiv) und verhindern damit die Bildung von Eicosanoiden. Auch Glukokortikoide greifen in den Arachidonsäurestoffwechsel ein, wodurch sich ihre entzündungshemmenden Eigenschaften erklären. [aus: Lüllmann, Mohr, Heim, Pharmakologie und Toxikologie, Thieme, 2010]

Tab. 16.1 Wirkprofil einiger COX Hemmer

Wirkstoff	antiphlogistisch	analgetisch	antipyretisch	Hemmung der Thrombozytenaggregation	Präferenz/Selektivität
nicht selektive COX-Hemmer					
ASS	++	+++	++	ja (irreversibel, klinisch genutzt)	COX 1 Präferenz
Diclofenac	+++	+++	+	ja (reversibel, klinisch nicht nutzbar)	COX 2 Präferenz
Ibuprofen	++	+++	++	ja (reversibel, klinisch nicht nutzbar)	COX 1 Präferenz
Indometacin	+++	+++	++	ja (reversibel, klinisch nicht nutzbar)	COX 1 Präferenz
Meloxicam	+++	+++	+	ja (reversibel, klinisch nicht nutzbar)	COX 2 Präferenz
Paracetamol		++	+++	nein	COX 2 Präferenz
Metamizol		+++	+++	nein	COX 1 Präferenz
COX-2-Hemmer					
Celecoxib	++	++	+	nein	COX 2 Präferenz
Parecoxib	++	++	+	nein	COX 2 selektiv
Etoricoxib	++	++	+	nein	COX 2 selektiv

keine Wirkung, + leicht, ++ mäßig, +++ stark

Zur Prophylaxe empfehlen sich **Protonenpumpenhemmer**. Bei Komedikation mit Glukokortikoiden steigt das Risiko für gastrointestinale Nebenwirkungen.

Niere: Das in den Nieren gebildete PGE₂ und PGI₂ steigert den renalen Blutfluss, die GFR, die Diurese und die Reninfreisetzung. Unter einer Therapie mit COX Hemmstoffen kann es folglich zu einer **Natrium- und Wasser-Retention** mit Blutdruckerhöhung, Vorlaststeigerung, Beinödemen und Gewichtszunahme, einer Verminderung der Diurese bis hin zur Anurie sowie einer Hyperkaliämie kommen.

Thrombozytenaggregation: Näheres zur Thrombozytenaggregation ist im Kapitel Beeinflussung (S.50) des Gerinnungssystems erläutert.

Lunge: Durch Hemmung der Cyclooxygenasen steigt die zur Verfügung stehende Arachidonsäure für die Lipoxygenase, die Leukotriene synthetisiert. Leukotriene besitzen proinflammatorische Effekte und können zu **Bronchokonstriktion** und Asthmaanfällen führen. Das Analgetika Asthma zählt zum Symptomkomplex der Analgetika Intoleranz.

Leber: COX Hemmstoffe führen häufig zu einer Erhöhung der Transaminasen und des Bilirubins. Bei einem Anstieg über das 3 Fache der Norm sollte die Therapie beendet werden.

Herz-Kreislauf-System: Die Hemmung der COX 2 mit konsekutiver Inhibierung der PGI₂ Synthese kann zu Koronarspasmen mit Thrombenbildung (Herzinfarkt, Schlaganfall) führen, da das prothrombotisch wirkende TXA₂ bei Hemmung der PGI₂ überwiegt. Das Risiko ist jedoch beim nicht vorbelasteten Patienten gering.

Analgetika-Kopfschmerz: COX Hemmstoffe sind selbst starke Triggersubstanzen von Kopfschmerzen. Eine chronische und unkontrollierte Einnahme sollte deshalb unterbleiben. Weiterhin können Schwindel und Müdigkeit ausgelöst werden.

Allergische Reaktionen: Alle COX Hemmstoffe können allergische Hautreaktionen verursachen.

Kontraindikationen: Dazu zählen Gerinnungsstörungen, größere Verletzungen, postoperative Blutungen, akute oder anamnestisch bekannte Perforationen, Ulzera oder Blutungen im Gastrointestinaltrakt, **chronisch entzündliche Darmerkrankungen**, Blutbildungsstörungen, instabile KHK, Herzinsuffizienz und das 3. Trimenon der Schwangerschaft aufgrund einer Induktion des Verschlusses des Ductus arteriosus Botalli.

Zu den antirheumatischen Basistherapeutika siehe Kapitel Beeinflussung des Immunsystems (S. 147).

Wechselwirkungen: COX Hemmstoffe weisen zahlreiche Wechselwirkungen auf, u. a.

- schwächen sie die blutdrucksenkende Wirkung von β Blockern, ACE Hemmern und AT₁ Rezeptor Antagonisten sowie von Diuretika ab (ASS 100 hat aber keinen negativen Einfluss auf den Nutzen der langfristigen Einnahme von ACE Hemmern)
- fördern sie die Nephrotoxizität von Ciclosporin
- steigern sie die Blutungsgefahr bei gleichzeitiger Einnahme von Antikoagulanzen oder von Glukokortikoiden
- erhöhen sie die Lithium Toxizität.

PRÜFUNGSHIGHLIGHTS



- ! COX Hemmstoffe sind **Prostaglandinsynthesehemmer**.
- ! **Indometacin** ist ein nicht selektives nicht steroidales Antirheumatikum (NSAR).
- ! COX Hemmstoffe führen zu einer **Blutdruckerhöhung**, da sie die Wasser- und Natriumresorption steigern.
- !!! Unter der Einnahme von COX Hemmstoffen können **gastro-duodenale Ulzera** und Blutungen auftreten. Die gleichzeitige Einnahme von **Glukokortikoiden** erhöht das Risiko.
- ! Die Gabe von **Protonenpumpenhemmern** ist zur **Ulkusprophylaxe** bei Patienten angezeigt, die dauerhaft mit NSAR behandelt werden.
- !! COX Hemmstoffe sind bei chronisch entzündlichen Darm Erkrankungen nicht angezeigt, da sie eben zu Magenerkrankungen und Blutungen führen können.

16.1.2 Nicht selektive COX-Hemmstoffe

Wirkstoffe mit antiphlogistischem Effekt

Acetylsalicylsäure

Wirkungen: In **niedriger Dosierung** wird bevorzugt die **COX-1** gehemmt, es kommt damit zu einer effektiven **Thrombozytenaggregationshemmung** (S.50). Erst in **höherer Dosis** wird zusätzlich die **COX-2** inhibiert mit dem Effekt einer **Analgesie**.

Indikationen: ASS ist in höherer Dosierung indiziert bei akutem Schmerz und Fieber.

LERNTIPP

Aufgrund des gerinnungshemmenden Effekts und des damit verbundenen erhöhten Nachblutungsrisikos ist ASS verständlicherweise nicht zur postoperativen Schmerztherapie geeignet.

Pharmakokinetik: ASS wird im Gastrointestinaltrakt und Pfortaderkreislauf durch **Esterasen** rasch in Salicylsäure und Acetat gespalten. Die Acetylgruppe führt zu einer **irreversiblen Hemmung**, Salicylsäure zu einer reversiblen Hemmung der Cyclooxygenasen. Die Halbwertszeit der Salicylsäure ist aufgrund einer Sättigung der metabolisierenden Enzyme dosisabhängig: Sie liegt bei einer Dosis von 500 mg bei 3 h, bei einer Dosis von 2 g erhöht sie sich auf 24 h.

Unerwünschte Wirkungen: In höherer Dosierung kann ASS die tubuläre Ausscheidung einschließlich der Harnsäureausscheidung vermindern, da beide um denselben Transporter konkurrieren. Zu den übrigen Nebenwirkungen, den Wechselwirkungen und den Kontraindikationen siehe Kapitel Beeinflussung (S.50) des Gerinnungssystems und oben.

Bei Kindern mit Virusinfektionen wurde unter ASS die Entstehung eines **Reye-Syndroms** beobachtet, bei dem es zu einer Enzephalopathie und Leberzelldegeneration kommen kann.

PRAXIS Bei Kindern mit viralen Infektionen ist ASS kontraindiziert!

Ibuprofen und Flurbiprofen

Die gastrointestinalen Nebenwirkungen sind bei niedriger oder mittlerer Dosierung gering ausgeprägt. Ibuprofen akkumuliert aufgrund seiner kurzen Halbwertszeit nach Mehrfachgabe im Gegensatz zu ASS nicht. Außerdem wird seine Elimination weder

durch Leber – noch durch Nierenfunktionsstörungen stark beeinträchtigt.

Auch Ibuprofen hemmt die Thrombozytenaggregation (geringer als ASS) und erhöht damit das Risiko postoperativer Nachblutungen.

Ibuprofen wird niedrig dosiert als **Analgetikum und Antipyretikum** sowie höher dosiert als **Antirheumatikum** bzw. **Antiphlogistikum** eingesetzt. Flurbiprofen ist nur als Lutschtablette und Augentropfen im Handel erhältlich.

Naproxen

Dieser Wirkstoff besitzt eine besonders lange Halbwertszeit, was zusammen mit seinen pharmakodynamischen Interaktionen mit COX 1 zu einer starken Hemmung der Thrombozytenaggregation führt. Zum einen wird dadurch das geringere kardiovaskuläre Risiko erklärt, zum anderen erhöht sich auch das Risiko für gastrointestinale Blutungen.

Meloxicam und Piroxicam

Meloxicam inhibiert präferenziell die COX 2 und führt dadurch zu weniger gastrointestinalen Nebenwirkungen. Piroxicam besitzt eine hohe Affinität für die COX 1 und ist ein Alternativpräparat bei schweren entzündlichen Prozessen. Es besitzt eine lange Halbwertszeit (30–60 h) und ist deswegen schlecht steuerbar. Beide Wirkstoffe sind bei **rheumatoider Arthritis** und akuten Arthroschüben indiziert.

Diclofenac

Diclofenac ist **stärker analgetisch** wirksam als ASS und Ibuprofen. Wegen seines schnell fallenden Plasmaspiegels und seiner variablen Bioverfügbarkeit muss es 3 mal täglich verabreicht werden. Die Gabe kann auf 2 mal täglich reduziert werden, wenn Diclofenac an **Colestyram** gekoppelt wird, weil dadurch Resorption und Wirkstoffspiegel stabilisiert werden. Bereits nach kurzer Therapiedauer sind Erosionen der Magenschleimhaut zu beobachten. Bei zu starker Erhöhung der Transaminasen muss die Therapie abgebrochen werden. Diclofenac kann bei Patienten mit hochgradigen Herzerkrankungen zu schweren kardialen Nebenwirkungen führen. Diclofenac ist indiziert bei **rheumatischen Erkrankungen**, nicht rheumatischen Entzündungen und Schwellungen und **akutem Gichtanfall**. Diclofenac kann wie die COX-Hemmstoffe im Allgemeinen die Konzentration von Lithium im Plasma erhöhen.

Indometacin

Die Indikationen für Indometacin sind stark begrenzt, da es ein hohes Risiko für gastrointestinale und zentralnervöse unerwünschte Wirkungen birgt. Verbliebene Indikationen sind Morbus Bechterew, akuter Gichtanfall, zur Prävention von heterotopen Ossifikationen in der Orthopädie und in der Neonatologie zum **Verschluss des Ductus arteriosus botalli**.

Phenylbutazon

Phenylbutazon ist nur noch bei Morbus Bechterew und akutem Gichtanfall indiziert. Die maximale Therapiedauer sollte eine Woche betragen, da mit erheblichen Nebenwirkungen zu rechnen ist (u. a. Agranulozytose infolge einer allergischen Reaktion).

Wirkstoffe ohne antiphlogistische Effekt

Paracetamol

Wirkungen: Paracetamol ist ein Schmerzmittel und Antipyretikum, es besitzt jedoch **keine antiphlogistische** Komponente. Auch der analgetische Effekt ist im Vergleich eher schwach. Neben der Hemmung der zentralen PGE₂-Synthese über eine Hemmung der COX 2 erhöht es die Serotoninkonzentration im ZNS, was einen zusätzlichen analgetischen Effekt hat. Ebenso führt eine Aktivierung des Endocannabinoidsystems zu einer verstärkten Analgesie.

Indikationen: Aufgrund seines günstigen Nebenwirkungsprofils ist das Antipyretikum und Analgetikum die **1. Wahl** während der **Schwangerschaft** und für **Kinder**. Es ist bei Schmerzen und Fieber indiziert.

Pharmakokinetik: Paracetamol wird hepatisch über den Verbrauch von Glutathion vollständig metabolisiert. Bei einer täglichen Dosis von über 6 g erschöpfen sich die Glutathionreserven und es besteht die Gefahr schwerer **Leberschäden** mit der Gefahr des Leberversagens. Das Antidot ist **N-Acetylcystein**. Eine Dosierung nach Alter bzw. Gewicht ist bei Säuglingen und Kleinkindern unbedingt erforderlich. Es besitzt eine recht kurze Halbwertszeit (2 h).

Unerwünschte Wirkungen: Dazu zählt bei hoher Dosierung oder langer Einnahmedauer eine Schädigung der Leber und der Nieren. Der Blutdruck kann sich erhöhen und die Wirkung von Antihypertensiva aufgehoben werden.

Kontraindikationen: Paracetamol ist kontraindiziert bei Glucose 6 Phosphat Dehydrogenase Mangel (Gefahr der hämolytischen Anämie) und schweren Leber- und Nierenschäden.

Metamizol

Wirkungen: Metamizol ist nicht nur ein potentes Analgetikum und Antipyretikum, sondern auch ein **Spasmolytikum**. Es besitzt die **höchste analgetische und antipyretische Potenz** der Nicht-Opioid-Analgetika. Wie bei Paracetamol fehlt auch hier die antiphlogistische Komponente. Der Wirkmechanismus ist noch nicht endgültig geklärt.

Indikationen: Metamizol ist indiziert bei starken Schmerzen einschließlich Tumorschmerzen und postoperativen Schmerzen, hohem Fieber und Koliken der Gallen- und Harnwege.

Unerwünschte Wirkungen: Die klassischen Nebenwirkungen der NSA treten unter Metamizoltherapie nicht auf. Zu den unerwünschten Wirkungen zählt eine **Agranulozytose**. Sie wird verursacht durch eine Antikörperbildung, die zu einer zytotoxischen Immunreaktion führt. Bei zu schneller Injektion kann es zu **schweren Schockreaktionen** (Blutdruckabfall, Bronchokonstriktion) kommen.

Kontraindikationen: Metamizol ist kontraindiziert bei Überempfindlichkeit gegen Pyrazolone, bei hepatischer Porphyrie, Glucose 6 Phosphat Dehydrogenase Mangel, Schwangerschaft, Stillzeit und Säuglingen sowie vorgeschädigter Blutbildung und Granulozytopenie.

16.1.3 Selektive COX-Hemmstoffe (Coxibe)

Wirkungen: Coxibe (Celecoxib, Parecoxib, Etoricoxib) hemmen selektiv die **COX-2**. Dadurch wird das Risiko für gastrointestinale Erosionen um 50% gegenüber den klassischen NSA reduziert, ein bedeutendes Restrisiko verbleibt aber.

Das Wirkprofil der verschiedenen Substanzen ist ähnlich. Parecoxib kann ausschließlich parenteral appliziert werden und Etoricoxib zeichnet sich durch seine schnelle und lange Wirkung aus. Celecoxib ist nur ein präferenzialer COX 2 Hemmstoff, wird aber dennoch zu den Coxiben gezählt.

Indikationen: Indiziert sind die Coxibe bei chronisch entzündlichen und degenerativen Erkrankungen, die nicht mit einem unselektiven COX Hemmer behandelt werden können. Parecoxib wird zur Kurzzeitbehandlung postoperativer Schmerzen eingesetzt. Die Indikation ist aufgrund der möglichen kardiovaskulären Komplikationen streng zu stellen.

Unerwünschte Wirkungen: Zu den häufigsten unerwünschten Wirkungen zählen vermehrte kardiovaskuläre Ereignisse (v.a. bei längerer Einnahme und höherer Dosierung), Atemwegsinfektionen, Diarrhö, Abdominal und Kopfschmerzen. Die übrigen Nebenwirkungen ausgenommen gastrointestinale Blutungen gleichen denen der anderen NSAs.

Kontraindikationen: Außer den allgemeinen Kontraindikationen (S.61) sind Coxibe nicht anzuwenden bei schweren Nieren- und Leberfunktionsstörungen, Schlaganfall, KHK sowie Schwangerschaft. Etoricoxib ist darüber hinaus kontraindiziert bei Hypertonie, Celecoxib und Parecoxib bei Sulfonamidallergie. Celecoxib und Etoricoxib sind während der gesamten Schwangerschaft, alle 3 Wirkstoffe während der Stillzeit kontraindiziert.

PRÜFUNGSHIGHLIGHTS



COX-Hemmstoffe

ASS

! Acetylsalicylsäure hemmt die Cyclooxygenase **irreversibel**.

! Die Gabe von Acetylsalicylsäure zur Schmerztherapie nach einer **Operation** ist **kontraindiziert**, da Acetylsalicylsäure durch die Verringerung der Thrombozytenaggregation die Gefahr einer postoperativen Nachblutung birgt.

! **Ibuprofen** wirkt analgetisch, antipyretisch und antiphlogistisch und hemmt die Thrombozytenaggregation in geringem Ausmaße.

!! Es bestehen **Wechselwirkungen** zwischen COX Hemmstoffen wie Diclofenac und **Lithium**. COX Hemmstoffe erhöhen den Lithiumspiegel.

! **Indometacin** wird eingesetzt, um den **Verschluss des Ductus arteriosus botalli** bei Frühgeborenen zu fördern.

Metamizol

!! Metamizol wirkt auch **spasmolytisch** und wird aus diesem Grund bei Gallensteinikolen eingesetzt.

! Bei schneller i. v. Gabe kann es zum **Blutdruckabfall** kommen (das Gleiche gilt auch für eine zu schnelle intravenöse Morphin Gabe).

! **Paracetamol** ist das Antipyretikum und Analgetikum der 1. Wahl während der **Schwangerschaft**.

COX-2-Hemmstoffe:

! Bei selektiven COX Hemmstoffen (COX 2 Hemmer) ist das Risiko für gastrointestinale Blutungen geringer.

! Die Einnahme von COX 2 Hemmern wie Celecoxib geht mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko einher.

16.2 Opioide

DEFINITION Als Opioide werden alle natürlichen und synthetischen Substanzen bezeichnet, die Liganden der Opioidrezeptoren sind und in ihren Eigenschaften dem Morphin (Hauptalkaloid des Opiums) ähneln.

16.2.1 Stoffklassen

Die **Referenzsubstanz** aller Opioide ist **Morphin**. Folgende Klassen werden unterschieden (Tab. 16.2):

- **reine Agonisten:** binden an den μ Rezeptor mit hoher Affinität und intrinsischer Aktivität, zeigen nur geringe Aktivität gegenüber dem κ Rezeptor
- **Partialagonisten:** binden an den μ Rezeptor mit höherer Affinität, aber geringerer intrinsischer Aktivität als Morphin
- **gemischte Agonisten-Antagonisten:** binden an den μ Rezeptor mit hoher Affinität, aber geringer intrinsischer Aktivität \rightarrow funktionelle Wirkung als **μ -Antagonist** binden an den **κ -Rezeptor** mit hoher Affinität und intrinsischer Aktivität
- **reine Antagonisten:** kompetitive Antagonisten an allen 3 Opioidrezeptoren \rightarrow Einsatz zur Behandlung von Opioid Intoxikationen.

LERNTIPP

Prägen Sie sich gut ein, welche Wirkstoffe zur Gruppe der Opioide gehören.

16.2.2 Besonderheiten bei der Verschreibung

Die Verschreibung von Opioiden ist durch das Betäubungsmittelgesetz (BtMG) und die Betäubungsmittelverschreibungsverordnung (BtMVV) geregelt.

- **BtM-Rezepte** (Abb. 16.2) für die Substitutionstherapie sind mit dem Buchstaben **S** zu **kennzeichnen** (in speziellen Fällen zusätzlich **Z**).
- Wird die vorgeschriebene Höchstmenge überschritten, muss das mit dem Buchstaben **A** auf dem Rezept vermerkt werden; es darf aber nur in begründeten Ausnahmefällen erfolgen.
- Auf jedem BtM Rezept muss der behandelnde Arzt eine **Signatur** angeben, also eine Einnahmeanweisung (z. B. 3 \times täglich 1 Tablette vor dem Essen), die vom Apotheker auf die Packung übertragen wird.

16.2.3 Reine Opioidrezeptor-Agonisten

Die reinen Agonisten vermitteln ihre Wirkung über den μ Rezeptor (s.o.). Zu ihnen gehören neben den in Tab. 16.2 genannten Wirkstoffen auch **Heroin** und der Wirkstoff **Loperamid**, der im Abschnitt Motilitätshemmer (S.58) besprochen wird.

Wirkungen: Zwischen erwünschten und unerwünschten Wirkungen besteht ein fließender Übergang. Zu den therapeutisch erwünschten Wirkungen zählen im Allgemeinen:

- **Analgesie** (spinal und supraspinal)
- **Euphorie** mit Verminderung der Schmerzangst, aber Gefahr der Suchtentwicklung
- **Sedierung** (**Cave:** Fahruntüchtigkeit!)
- antitussive Wirkung durch Hemmung des Hustenzentrums.

Bundesdruckerei 01.98 Nachdruck verboten

TEIL II für die Apotheke zur Verrechnung

LKK BKK IKK VdAK AEV Essigsäure UV*)

Name, Vorname des Patienten: Breitmüller, Philipp
 geb. am: 15.07.1949
 Liliestraße 45
 70439 Stuttgart

Kassen-Nr.: 1234567
 Versicherten-Nr.: 987654321
 Status: 1000

Vertragsarzt-Nr.: 456987123
 VK gültig bis: 456987123
 Datum: 2 8 0 8 1 1

Rp. (Bitte Leerräume durchstreichen)
 Morphin XYZ Retardtabl., 20 mg, 50 St.
 3 × tgl. 1 Tabl. einnehmen

Dr. med. Frederik Mayerhofer
 Facharzt für Allgemeinmedizin
 Emdener Straße 47
 70439 Stuttgart
 Tel.: 0711/1234987
 Fax.: 0711/1234988
 61/123456789

555H XXXXXXXXJ XXXXXXXXXXXXXXXXr

Feld nicht beschriftet

*) Unfalltag/Unfallbetrieb

Abb. 16.2 BtM-Rezept. Das Rezept enthält eine Kodierzeile (unterste Zeile, hier unkenntlich gemacht), die aus der 7-stelligen BtM Nummer, dem technischen Datum und der 9-stelligen Rezeptnummer, die dem verschreibenden Arzt zugeordnet werden kann, besteht. Das Rezept ist nur 8 Tage gültig. [aus: Graefe, Lutz, Bönisch, Duale Reihe Pharmakologie und Toxikologie, Thieme, 2011]

Tab. 16.2 Übersicht über die verschiedenen Opiode

	Wirkstoff (Handelsname)	analgetische Potenz im Vergleich zu Morphin	BtM-pflichtig
reine Agonisten	Sufentanil (Sufenta)	ca. 1000	ja
	Remifentanil (Ultiva)	ca. 100 200	ja
	Fentanyl (Abstral, Actiq, Breakyl, Matrifen, Effentora)	ca. 125	ja
	Alfentanil (Rapifen)	ca. 40	ja
	Levomethadon (L Polamidon)	4	ja
	Oxycodon (Oxygesic)	2	ja
	Morphin (Morphin), Sevredol, Capros, MST)	1	ja
	Piritramid (Dipidolor)	0,7	ja
	Dihydrocodein (DHC, Paracodin, Tiamon)	0,2 0,3	nein
	Codein (Bronchicum, Codicaps, codi OPT, Codicom pren)	0,2	nein
	Pethidin (Dolcontral)	0,1	ja
	Tramadol (Tramabeta, Tramagit, Tramal, Travex)	0,1 0,2	nein
	Tilidin (Tilicomp beta)	0,1 0,2	nein
Partialagonisten	Buprenorphin* (Norspan, Temgesic)	30	ja
gemischte Agonisten	Nalbuphin (Nalpain, Nubain)	0,5 0,7	nein
Antagonisten			

* wird von manchen Autoren zu den gemischten Agonisten Antagonisten gezählt.

Applikation:

- bei akuten Schmerzen: meist parenteral (nach Wirkung)
- bei chronischen Schmerzen: oral oder transdermal in festen Dosierungen.

Aufpassen: Rasche Dosissteigerungen erhöhen die Toleranzentwicklung des Opioidrezeptors!

LERNTIPP

Wenn die Dosis des Opioids rasch gesteigert wird, stellt sich auch schneller eine Toleranz ein. Um schmerzfrei zu sein, sind daher auch deutlich höhere Dosen erforderlich.

In der Praxis könnte das so aussehen: Bei einer 59-jährigen Patientin wurde vor 8 Monaten ein Mammakarzinom entfernt. Seit 3 Monaten wird sie wegen Knochenmetastasen mit Morphin p. o. behandelt. Vor zwei Wochen wurde die Patientin wegen der stärker gewordenen Schmerzen wieder stationär aufgenommen und ihre Therapie auf Fentanyl per injectionem umgestellt. Innerhalb kurzer Zeit hat sich die zur völligen Analgesie erforderliche Fentanyldosis verzehnfacht.

Unerwünschte Wirkungen: Einige der unerwünschten Wirkungen der reinen Opioid Agonisten werden durch eine **Tonuszunahme** der glatten Muskulatur verursacht:

- Entleerungsverzögerung des Magens durch Antrum und Pyloruskonstriktion
- spastische **Obstipation** aufgrund von spastischen Kontraktionen, die die Peristaltik hemmen
- Druckanstieg in den Gallengängen durch spastischen Kontraktionen
- Sekretstau im Pankreas
- Konstriktion der Ureteren
- **Miktionsbeschwerden** bzw. **Harnverhalt** durch Kontraktion von Blasenmuskulatur und sphinkter.

LERNTIPP

Gegen die obstipierende Wirkung der Opioide entwickelt sich kaum Toleranz, das Problem ist daher sehr langwierig und nimmt im Lauf der Therapie nicht ab.

Weitere unerwünschte Wirkungen sind:

- Atemdepression (bei Schmerzpatienten z.T. durch den Schmerz antagonisiert)
- **Miosis** (Abb. 16.3, Charakteristikum der akuten Opioidintoxikation)
- **emetischer Effekt** (stark v. a. bei Tramadol, im Therapieverlauf meist Toleranzentwicklung)
- **Hirndruckanstieg**
- Muskelrigidität (v. a. bei hochpotenten Opioid Agonisten)
- **Konvulsionen** (bei Überdosierung)
- **Bradykardie** und **Blutdruckabfall** (v. a. bei schneller i. v. Applikation)
- physische **Abhängigkeit** und **Entzugssymptomatik** bei Absetzen des Opioides (ursächlich ist eine vermehrte Noradrenalin ausschüttung, die durch Clonidin antagonisiert werden kann)

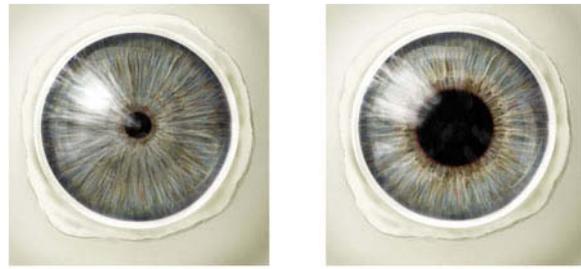
Da Opioid Agonisten **plazentagängig** sind, können Neugeborene opioidabhängiger Mütter mit Entzugserscheinungen zur Welt kommen. Außerdem kann beim Einsatz von Opioidrezeptor Agonisten unter der Geburt beim Neugeborenen eine Atemdepression auftreten.

Bei einer **Opioidintoxikation** kommt es zu der typischen Trias aus **Atemdepression, Miosis** und **Koma**. Weiter können Zyanose, verminderte Körpertemperatur, Hypotonie, Tonusverlust der Muskulatur und Areflexie beobachtet werden. Vorrangig sind die Freihaltung der Atemwege und eine suffiziente Beatmung. **Antagonisiert** wird mit **Naloxon** i. v.

LERNTIPP

Patienten mit **Heroinintoxikation** sind häufig verwahrlost und werden kaum oder nicht mehr erweckbar mit stecknadelkopfgroßen Pupillen und sehr niedriger Atemfrequenz aufgefunden. Entscheidend ist die zügige Gabe von Naloxon i. v.

Kontraindikationen: Morphin ist absolut kontraindiziert bei Ileus und relativ bei Ateminsuffizienz, Asthma bronchiale, erhöhtem intrakraniellen Druck, akuter Pankreatitis und Colitis ulcerosa. Relative Kontraindikationen sind auch Gallen- und Ureterkolik, Volumenmangel, Cor pulmonale, Leberinsuffizienz und Hypothyreose. Einige der Wirkstoffe sind während der Schwangerschaft und unter der Geburt kontraindiziert (Gefahr der Atemdepression beim Neugeborenen).



a

b

Abb. 16.3 Miosis. a Typisch für eine Opioidintoxikation sind stecknadelkopfgroße Pupillen. b Eine normale Pupille im Vergleich. [aus: Schünke et al., Prometheus LernAtlas der Anatomie, Kopf, Hals und Neuroanatomie, Thieme, 2012]

PRÜFUNGSHIGHLIGHTS

Opioide

BtM-Rezept

- ! Eine Substitutionstherapie muss mit dem Buchstaben „S“ gekennzeichnet sein.
- ! Jedes BtM Rezept muss eine **Signatur** enthalten.
- ! Im begründeten Einzelfall darf die Höchstmenge des Opioids überschritten werden. Das BtM Rezept muss entsprechend mit dem Buchstaben „A“ gekennzeichnet sein.
- !! Symptome einer **Opioid-Vergiftung:** Atemdepression, Miosis, Koma, Hypotonie, Bradykardie. Die Patienten werden oft verwahrlost aufgefunden.
- ! Die Wirkung von Opioiden kann mit **Naloxon** antagonisiert werden. Indikation: Opioid Vergiftung.

Nebenwirkung

- ! Stecknadelkopfgroße Pupillen sind typisch für Opioide.
- ! Die Obstipation ist die langwierigste Nebenwirkung einer Opioidtherapie.
- ! Opioide führen außerdem zur Harnblasenstörung.
- ! Tramadol: hat wie alle Opioide Abhängigkeitspotenzial und führt zur Obstipation; häufig sind außerdem Übelkeit und Erbrechen.

Morphin

Morphin gilt als Goldstandard in der Opioid Therapie **schwerer Schmerzzustände** (posttraumatisch oder operativ, Tumorschmerzen). Es wird zwar gut resorbiert, besitzt aufgrund der ausgeprägten hepatischen Metabolisierung aber eine relativ geringe Bioverfügbarkeit. Die hydrophilen Glucuronide besitzen eine lange Halbwertszeit und werden größtenteils über die **Nieren** ausgeschieden (Akkumulationsgefahr des wirksamen Morphin 6 Glucuronids bei eingeschränkter Nierenfunktion und älteren Patienten).

Morphin steht zur oralen und parenteralen (i. m., s. c., i. v., epidural, intrathekal) Applikation zur Verfügung, außerdem als Retard Zubereitung mit längerer Wirkdauer und verspätetem Wirkungseintritt (ca. 3 h).

PRAXIS Jede Opioid Medikation birgt das Risiko einer anhaltenden Obstipation. Aufgrund dessen sollte frühzeitig bei Beginn einer dauerhaften Opioidtherapie eine Obstipationsprophylaxe eingeleitet werden.

Heroin (Diacetylmorphin)

Heroin (Diacetylmorphin) ist ein Morphinderivat und wird in allen Geweben schnell in Monoacetyl Morphin und Morphin umgewandelt. 6 Monoacetylmorphin zeichnet sich durch eine höhere analgetische und euphorisierende Potenz als Morphin aus. Heroin ist stärker lipophil als Morphin, was eine bessere Passage der Blut-Hirn-Schranke ermöglicht. Es kommt zu einer schnelleren Anflutung im Gehirn („Heroinkick“). Heroin besitzt ein hohes Abhängigkeitspotenzial.

Pethidin

Pethidin ist oral besser verfügbar als Morphin und wird vorrangig hepatisch metabolisiert, sodass bei Leberinsuffizienz eine Dosisanpassung erfolgen muss. Es besitzt eine relativ kurze Wirkdauer (2–4 h). Pethidin wirkt **weniger spasmogen** (gut geeignet z. B. bei Divertikulitis) und verursacht deswegen seltener Obstipation, allerdings ist es stärker atemdepressiv als Morphin. Unter Langzeittherapie droht die Kumulation von Norpethidin, einem aktiven, prokonvulsiven Metaboliten. Indiziert ist Pethidin bei schweren akuten Schmerzen (auch in der Geburtshilfe), zur Prämedikation und bei postoperativem Shivering.

Fentanyl-Gruppe

Die Wirkstoffe der Fentanyl-Gruppe zählen zu den **hochpotenten** Opioidrezeptor-Agonisten (Tab. 16.2) mit **schnellem Wirkungseintritt** und **kurzer Wirkdauer** bei i.v. Applikation (Tab. 16.3). Sie sind daher **sehr gut steuerbar** und werden insbesondere in der Notfallmedizin sowie als ergänzendes Analgetikum in der **Anästhesie** eingesetzt, zusammen mit Propofol (S. 70) auch in der totalen intervenösen Anästhesie. Bei Gebärenden ist ein Einsatz erst nach Abnabelung des Kindes angebracht.

Wirkstoffe:

- **Fentanyl** (Pethidin-Derivat):
 - stark analgetisch → Achtung bei Nachinjektionen bzw. kontinuierlicher Gabe → Kumulationsgefahr!
 - hohes atemdepressives Potenzial, weitere NW sind Muskelrigidität, Bradykardie und Hypotonie
 - Anwendung als Opioidnarkotikum (i.v.), bei schweren, chronischen Schmerzen (Pflaster, Abb. 16.4), bei Durchbruchschmerzen bei chronischen Tumorerkrankungen (Fentanylstick, Nasenspray)
- **Sufentanil**
 - höchste analgetische Potenz aller Opioide
 - relativ geringe atemdepressive und bradykarde Wirkung
 - relativ geringe Gefahr eines Überhangs bei Nachinjektionen.
- **Alfentanil:**
 - kurze atemdepressive Phase, dafür stärkere Neigung zu Bradykardie und Thoraxrigidität
- **Remifentanil**
 - von allen Wirkstoffen der Fentanyl-Gruppe beste Steuerbarkeit
 - wird im Gegensatz zu den oben genannten Wirkstoffen leberunabhängig durch nicht spezifische Esterasen abgebaut → kein Überhang und kurze Halbwertszeit (auch bei Dauerinfusion, Wirkung lässt nach Infusionsende innerhalb kürzester Zeit nach).



Abb. 16.4 **Schmerzpflaster.** 100 µg Fentanyl/h. Das Pflaster nur noch an den Rändern berühren, wenn die Klebefolie entfernt wurde. [Foto: Alexander Fischer]

Tab. 16.3 Wirkeintritt und Wirkdauer von Opioiden der Fentanyl-Gruppe

Wirkstoff	max. Wirkung nach	Wirkdauer
Fentanyl	4–5 min	30–40 min
Alfentanil	1–2 min	10–15 min
Sufentanil	2–3 min	10–30 min
Remifentanil	1–2 min	5–10 min

Levomethadon

Levomethadon (L-Methadon) weist bei oraler Gabe eine gute Bioverfügbarkeit im Vergleich zu Morphin auf. Es ist durch eine langsame, **euphoriearme** Anflutung, eine **lange Wirkdauer** (5–8 h) und ein morphinähnliches Wirkungsprofil bezüglich unerwünschten Wirkungen und **Suchtpotenzial** gekennzeichnet. **Da bei bilden sich Toleranz und Abhängigkeit langsamer aus.** Aufgrund der langen Wirkdauer ist auch die Entzugssymptomatik geringer und verzögert, es besteht Akkumulationsgefahr. Levomethadon ist indiziert bei starken Schmerzzuständen und zur **Substitutionstherapie** bei Opioidabhängigkeit. Es kann oral und parenteral (i.m., s.c.) appliziert werden.

Piritramid

Piritramid wird **parenteral** appliziert und ist ebenfalls durch eine lange Wirkdauer charakterisiert (6–8 h). Es wirkt zwar stärker sedierend als Morphin, aber weniger emetisch, kreislaufdepressiv und euphorisch (vermindertes Suchtpotenzial). Indiziert ist Piritramid bei starken Schmerzen. Es kommt insbesondere in der **postoperativen patientenkontrollierten Analgesie (PCA)** zur Anwendung.

Tramadol

Tramadol ist **kein** Morphinabkömmling. Sein (+) Enantiomer wirkt als Agonist am Opioidrezeptor, sein (–) Enantiomer **hemmt die Wiederaufnahme von Noradrenalin und Serotonin.** Bei schwersten Schmerzen ist seine Analgesie nicht ausreichend.

Es verursacht kaum Atemdepression oder kardiovaskuläre Effekte. **Übelkeit und Erbrechen** treten im Vergleich zu anderen nichtpotenten Opioiden relativ häufig auf. Tramadol wird hauptsächlich oral verabreicht.

Codein und Dihydrocodein

Codein und Dihydrocodein kommen aufgrund ihres ausgeprägten hustenstillenden Effektes hauptsächlich als **Antitussiva** zum Einsatz. Es handelt sich um Prodrugs, die in der Leber in den eigentlichen Wirkstoff Morphin bzw. Dihydromorphin umgewandelt werden. Der antitussive Effekt wird allerdings vermutlich nicht nur über die Opioidrezeptoren ausgelöst. Da Dihydrocodein eine stärkere analgetische Wirkung aufweist als Codein, sind für diesen Wirkstoff mäßige bis starke Schmerzen eine weitere Indikation. Bei Dihydrocodein besteht eine höhere Gefahr der Abhängigkeit als bei Codein. Die Wirkdauer beträgt 8–12 h.

Tilidin

Aus Tilidin entsteht durch den First Pass Effekt der wirksame Metabolit Nortilidin, dessen agonistischer Effekt nur relativ schwach ist. Die Wirkdauer beträgt ca. 3 h. Tilidin ist als **Kombinationspräparat mit Naloxon** (S.67) zur oralen Einnahme im Handel, was eine missbräuchliche parenterale Verwendung der Tropfen verhindern soll. In therapeutischer Dosis eingenommen, wird Naloxon im Gegensatz zu Tilidin durch den ausgeprägten First Pass Effekt rasch inaktiviert. Tilidin kann also ungehindert an die Rezeptoren binden. Bei missbräuchlicher i.v. Applikation bleibt aufgrund des fehlenden First Pass Effektes die Naloxonwirkung bestehen, es kommt zu den Symptomen eines Entzugs. Wird eine zu hohe Dosis appliziert, wird der Metabolismusmechanismus von Naloxon gesättigt, ein Teil des Naloxons bleibt aktiv und bindet antagonistisch an die Opioidrezeptoren. Auch hierbei entsteht ein entzugsähnliches Bild.

16.2.4 Partielle Opioidrezeptor-Agonisten

Als Partialagonist ist **Buprenorphin** im Handel.

Wirkungen: Buprenorphin besitzt zwar eine geringere intrinsische Aktivität als Morphin, aber eine hohe Affinität zum μ Rezeptor. Deswegen ist zwar die analgetische Potenz höher, die **maximal erreichbare Analgesie** aber **geringer** als bei Morphin (Ceiling Effekt). Buprenorphin kann bei Therapieresistenz nicht durch ein Opioid mit höherer analgetischer Potenz vom Rezeptor verdrängt werden. Buprenorphin wirkt außerdem inhibitorisch auf den κ Rezeptor. Dysphorische Effekte werden nicht beobachtet.

Indikationen: Buprenorphin ist bei starken (chronischen) Schmerzen indiziert. In dieser Indikation ist es auch als Pflaster verfügbar. Weiterhin kann es aufgrund seines geringen Suchtpotenzials wie Levomethadon in der Substitutionstherapie eingesetzt werden.

Pharmakokinetik: Buprenorphin muss **sublingual** oder parenteral (als Pflaster) verabreicht werden, da es nur über eine geringe orale Bioverfügbarkeit verfügt. Es dissoziiert nur sehr langsam von den Rezeptoren und besitzt mit 6–8 h eine **lange Wirkdauer**.

Unerwünschte Wirkungen: Zu den unerwünschten Wirkungen zählt u.a. eine Atemdepression, die **nicht** bzw. nur teilweise durch Naloxon antagonistisierbar ist. Weitere unerwünschte Wirkungen sind Sedierung, Schwindel, Übelkeit und Erbrechen.

Kontraindikationen: Buprenorphin ist kontraindiziert bei Drogenabhängigkeit, hochgradig gestörter Atemfunktion, gleichzeitiger Gabe von MAO-Hemmern, Myasthenia gravis, Delirium tremens, in Schwangerschaft und Stillzeit.

16.2.5 Gemischte Agonisten-Antagonisten

Die gemischten Agonisten-Antagonisten wurden in der Hoffnung entwickelt, aufgrund ihrer antagonistischen bzw. geringeren Wirkung am μ Rezeptor keine suchterzeugende Wirkung zu haben. Dies hat sich nicht bewahrheitet. Einziger Vertreter auf dem deutschen Markt ist Nalbuphin.

Wirkungen: Nalbuphin bindet mit hoher intrinsischer Aktivität an den κ Rezeptor (deutliche spinale Analgesie, Sedierung, Dysphorie). Am μ Rezeptor wirkt es antagonistisch (geringe Analgesie, Atemdepression, Euphorie). Es kann die durch einen μ Agonisten verursachte Analgesie und Atemdepression aufheben und anschließend eine κ Rezeptor-vermittelte spinale Analgesie vermitteln. Protrahierte Entzugssymptomatik bei Abhängigen möglich; mit steigender Dosis keine weitere Zunahme von Analgesie und Atemdepression.

Indikationen:

- starke postoperative Schmerzen, wird auch in der Geburtshilfe eingesetzt aufgrund seiner geringen atemdepressiven Wirkung
- Antagonisierung einer Atemdepression unter Aufrechterhaltung der Analgesie nach einer Narkose mit Wirkstoffen der Fentanyl-Gruppe.

Pharmakokinetik: Wirkdauer 3–6 h.

Unerwünschte Wirkungen: Sedierung, Schwitzen und Kopfschmerzen, kaum kardiovaskuläre Effekte.

Kontraindikationen: Nalbuphin darf nicht angewendet werden bei schweren Nieren- und Leberschädigungen und gleichzeitiger Medikation mit reinen Opioidrezeptor-Agonisten. Strenge Indikationsstellung in der Schwangerschaft, das Stillen ist nach Verabreichung für 24 h zu unterbrechen.

16.2.6 Opioidrezeptor-Antagonisten

Wirkstoffe und Handelsnamen:

- Naloxon (Narcanti, Naloxon hameln, Naloxon ratiopharm)
- Naltrexon (Adepend, Nemexin)
- Methylnaltrexon, MNTX (Relistor)

Naloxon und **Naltrexon** sind Antagonisten an den Opioidrezeptoren. Ein nur peripher wirksamer Opioidrezeptor-Antagonist ist das Naltrexon-Derivat **Methylnaltrexon**.

Wirkungen: Naloxon hemmt kompetitiv alle Opioidrezeptoren mit höchster Affinität für den μ Rezeptor und hebt deswegen alle durch Opioide vermittelten Effekte auf (Ausnahme: Buprenorphin). Naltrexon ist ebenfalls ein reiner Opioidrezeptor-Antagonist. Wenn der Patient nicht opioidfrei ist, kann es zu Entzugssymptomatik kommen.

Indikationen: Indiziert ist Naloxon bei Opioid-Überdosierung bzw. Intoxikation. Dabei sollte die Antagonisierung **symptomorientiert** erfolgen. Zudem ist darauf zu achten, dass es zu einer erneuten Atemdepression kommen kann, da die Halbwertszeit von Naloxon recht kurz ist.

Naltrexon ist zur oralen **Entwöhnungsbehandlung** Opiat-abhängiger nach erfolgter Opiatentgiftung indiziert. Dabei wird

weder das Verlangen nach Opioiden noch die Entzugssymptomatik verringert. Zudem kann ein kontrollierter Opioidentzug in Narkose erfolgen.

Methylnaltrexon wird s.c. als Komedikation zur Unterdrückung der Obstipation durch Opioide (bei einer Tumorschmerzbehandlung) eingesetzt.

Unerwünschte Wirkungen:

- akutes Entzugssyndrom bei Abhängigen
- bei zu rascher Antagonisierung: Schwindel, Schwitzen, Tremor, Krämpfen, Tachykardie und Blutdruckanstieg.

Pharmakokinetik:

- Naloxon: parenterale Applikation; kurze Halbwertszeit
- Naltrexon: orale Gabe möglich; Wirkdauer bis zu 24 h.

Kontraindikationen: Naloxon ist kontraindiziert bei Naloxon-Überempfindlichkeit, beide Wirkstoffe sollten während der Stillzeit nicht eingesetzt werden. Eine strenge Indikationsstellung ist

zu beachten bei Opioidabhängigkeit, Schwangeren, Patienten, die hohe Opioiddosen erhalten haben oder unter Herz-Kreislauf-Erkrankungen leiden.

PRÜFUNGSHIGHLIGHTS



- ! Aufgrund der anhaltenden Obstipation unter Opioidtherapie sollte bei Dauerbehandlung frühzeitig eine **Obstipationsprophylaxe** eingeleitet werden.
- ! **Fentanyl** ist aufgrund seiner starken Wirksamkeit Mittel der Wahl in der Notfallmedizin.
- ! **Methadon** hat im Vergleich zu Heroin eine längere Halbwertszeit und damit eine längere Wirkdauer.
- ! **Tramadol** hemmt die Wiederaufnahme von Noradrenalin und Serotonin. Übelkeit und Erbrechen sind häufig.
- ! Bei **Dihydrocodein** ist die Gefahr der Abhängigkeit höher als bei Codein.

17 Beeinflussung des ZNS

17.1 Anästhetika

17.1.1 Inhalationsanästhetika

Wirkstoffe und Handelsnamen:

- **flüchtige (volatile) Flüssigkeiten** (halogenierte Kohlenwasserstoffe): Isofluran (Forene), Desfluran (Suprane), Sevofluran (Sevorane)
- **Gas:** Distickstoffmonoxid (N₂O, Lachgas), Xenon.

DEFINITION Die **minimale alveoläre Konzentration (MAC)** ist ein Maß für die Wirkungsstärke eines Inhalationsanästhetikums. MAC₅₀ bezeichnet die Konzentration, bei der die Hälfte der Patienten auf einen definierten Hautreiz keine Abwehrreaktion mehr zeigen. Dabei entspricht eine niedrige MAC einer hohen Wirkstärke.

Wirkungen und Indikationen: Inhalationsanästhetika zeichnen sich durch eine **gute Steuerbarkeit** im Vergleich zu Injektionsanästhetika aus. Sie werden daher meist zur Aufrechterhaltung der Narkose eingesetzt (geringe Narkosebreite).

Inhalationsanästhetika entfalten ihre narkotische Wirkung aufgrund ihrer **hohen Lipophilie**; je stärker diese ausgeprägt ist, desto höher ist die Wirkpotenz.

Isofluran:

- potentes Narkotikum (MAC 1,2) mit schneller An- und Abflutung, guter relaxierende und schwacher analgetischer Wirkung
- außerdem ist es atemdepressiv und durch Arterioldilatation hypotensiv
- stechender Geruch → nicht zur Maskeneinleitung geeignet
- mäßige Wirkungsverstärkung in Kombination mit nicht deponierenden Muskelrelaxanzien
- Anwendung meist in Kombination mit Lachgas.

Desfluran:

- MAC 6,0
- schnelle An- und Abflutung
- **geringster Blut-Gas-Verteilungskoeffizient** von allen handelsüblichen volatilen Anästhetika, d.h., es flutet am schnellsten an und wird ebenso schnell auch wieder eliminiert (→ optimale Steuerbarkeit)
- geringe kardiovaskuläre Wirkungen, dosisabhängige Senkung des peripheren Widerstandes
- starke sympathoadrenerge Reaktionen mit Blutdruckanstieg und Tachykardie v.a. während der Einleitung (höhere Konzentrationen)
- stechender Geruch.

Sevofluran:

- MAC 2,0
- gute Steuerbarkeit der Narkose und geringe kardiovaskuläre Wirkungen
- langsame Abflutung
- **angenehmer Geruch**, schleimhautneutral → Maskennarkose einleitung (auch bei Kindern).

Distickstoffmonoxid (Lachgas):

- MAC 105
- **geruchloses** Gas, das schnell an- und abflutet
- stark analgetisch und schwach anästhetisch, nicht muskelrelaxierend
- kein Einfluss auf kardiovaskuläre, respiratorische, renale und hepatische Funktionen
- Zusatzanästhetikum (zur Wirkungszunahme und Dosisreduktion von anderen Inhalations- und Injektionsanästhetika)
- Gefährlich ist seine Eigenschaft, in Hohlräume zu diffundieren → lebensbedrohliche Zustände bei Pneumothorax und Luftembolie!

Xenon:

- MAC 71
- starke und lang anhaltende analgetische Wirkung
- gute Steuerbarkeit und keine Kreislaufdepression
- geeignet v. a. für Kinder und Schwangere
- sehr teuer, daher bisher geringe Bedeutung.

Pharmakokinetik: Inhalationsanästhetika werden über die Lunge aufgenommen und gelangen über das Blut zum Gehirn, wobei die Blut-Hirn-Schranke **kein** Hindernis darstellt. Die Geschwindigkeit des Konzentrationsausgleiches eines Inhalationsanästhetikums zwischen Alveole, Blut und Gehirn ist hauptsächlich von 3 Faktoren abhängig:

- **Partialdruck:** Die Differenz der Partialdrücke ist die treibende Kraft der Diffusion ins Gewebe.
- **Löslichkeitskoeffizient:** Eine niedrige Blutlöslichkeit (Blut-Gas-Verteilungskoeffizient) geht mit einem schnellen Anfluten und einer raschen Narkoseeinleitung einher.
- **Verteilungskoeffizient:** Die Verteilung zwischen Blut und ZNS wird bestimmt durch die Durchblutungsrate und die Löslichkeit des Anästhetikums im ZNS als Verteilungskoeffizient (Öl-Blut-Verteilungskoeffizient). Desfluran besitzt den niedrigsten Blut-Gas-Verteilungskoeffizienten.

Alle Inhalationsanästhetika werden unverändert über die Lunge ausgeschieden. Das heute in Industrienationen nicht mehr verwendete **Halothan** wird zu großen Teilen über die Leber verstoffwechselt, wobei hepatotoxische Metaboliten entstehen.

Unerwünschte Wirkungen: je nach Präparat unterschiedlich ausgeprägt (s. auch oben):

- positive oder negative Chronotropie
- dosisabhängiger Blutdruckabfall (negativ inotrope Wirkung und erniedrigter peripherer Gefäßwiderstand)
- Atemdepression (Ansprechen auf Hyperkapnie und Hypoxie ist vermindert)
- ausgeprägte Schleimhautreizung mit Husten und Sekretion
- Erhöhung des intrakraniellen Drucks durch zerebrale Vasodilatation
- dosisabhängige Verminderung von Nierendurchblutung, GFR und Urinausscheidung (Ausnahme: Lachgas)
- maligne Hyperthermie.

Kontraindikationen: Die Veranlagung zur **malignen Hyperthermie** ist Kontraindikation für alle Inhalationsanästhetika. Zusätzliche Kontraindikation bei Isofluran ist ein erhöhter Hirndruck.

17.1.2 Injektionsanästhetika

Wirkstoffe und Handelsnamen: Verwendung zur Narkoseeinleitung finden u. a.

- Barbiturate (S. 73): Methohexital (Brevimytal), Thiopental (Trapanal)
- Etomidat (Hypnomidate)
- Ketamin (Ketanest)
- Propofol (Disoprivan).

Wirkungen: Aufgrund der ausgeprägten Lipophilie erfolgt der Wirkungseintritt nach i. v. Gabe sofort (20–60 s). Die Wirkdauer ist kurz, die Steuerbarkeit gering (Ausnahme Propofol). Injektionsnarkotika werden nach Wirkung dosiert.

Barbiturate:

- binden direkt an GABA_A Rezeptoren → Hyperpolarisation der Nervenzellen → neuronale Erregbarkeit ↓
- in niedriger Dosierung sedativ, in mittlerer hypnotisch (mit Dämpfung des REM-Schlafes) und hoher Dosierung narkotisch
- antikonvulsiven Effekt, aber keine ausreichende Muskelrelaxation oder Analgesie
- erhöhtes Schmerzempfinden in subnarkotischen Dosierungen
- reduzierter zerebraler Sauerstoffverbrauch, Blutfluss und intrakranieller Druck.

Etomidat:

- GABA_A mimetisch
- hypnotisch, aber weder muskelrelaxierend noch analgetisch
- leicht hypertensive Effekte, keine Kardiodepression.

Ketamin:

- schwach agonistisch an Opioid-Rezeptoren und ausgeprägt **antagonistisch (nicht kompetitiv) an NMDA-Rezeptoren**
- **ist stark analgetisch**
- beeinflusst die zentrale sowie periphere monoaminerge und cholinerge Übertragung und hemmt die periphere Wiederaufnahme von Katecholaminen
- große therapeutische Breite bei fehlender Organtoxizität
- **dissoziative Anästhesie** → Bewusstseinsverlust bei geöffneten Augen mit **Analgesie** und Amnesie
- Bronchodilatation und ein vorübergehender Blutdruckanstieg aufgrund einer Sympathikusstimulation
- **ideales Notfallanalgetikum** (z. B. bei Polytrauma und/oder Kreislaufinstabilität), da es im Gegensatz zu anderen Analgetika den peripheren Widerstand nicht reduziert und daher **keinen Blutdruckabfall auslöst**.
- erhöht den Muskeltonus und wirkt positiv chronotrop.

Propofol:

- hemmt Natrium-Kanäle und aktiviert GABA_A und Glycin-Rezeptoren
- Vorteile: angenehmes Einschlafen und Aufwachen sowie geringe Übelkeit und Erbrechen nach der Narkose
- hypnotisch, aber nicht analgetisch.

Indikationen:**Barbiturate:**

- Narkoseeinleitung, allerdings nicht als Mononarkotikum
- Barbituratnarkose beim Status epilepticus
- vgl. Kap. Hypnotika (S. 73).

Etomidat:

- **Narkoseeinleitung bei kreislaufinstabilen Patienten** oder Herz-Risikopatienten
- Kurzhypnotikum der Wahl bei Kardioversion.

Ketamin:

- Einleitung und Durchführung einer Allgemeinanästhesie, insbesondere bei Patienten im Schock oder mit Asthma bronchiale
- **Analgesie und Anästhesie in der Katastrophenmedizin**
- Kurznarkotikum für diagnostische bzw. therapeutische Eingriffe
- Analgosedierung intubierter bzw. beatmeter Patienten (v. a. bei hämodynamisch instabilen Patienten)
- Status asthmaticus
- Adjuvans bei nicht mehr ausreichender Regionalanästhesie.

LERNTIPP

Ketamin wird v. a. in der Notfallmedizin gerne zur Analgesie eingesetzt, da es nicht zur Kreislauf bzw. Atemdepression führt. Opiate könnten in einer zur Analgesie erforderlichen Dosierung zur Atemdepression führen, was wiederum eine Intubation erfordern würde. Bei Patienten, bei denen aufgrund der Unfallsituation keine kontrollierte Intubation möglich ist, z. B. weil sie eingeklemmt sind, oder die kreislaufinstabil sind, ist Ketamin am besten geeignet.

Propofol:

- Narkoseeinleitung und **Narkoseunterhaltung** (durch kontinuierliche Zufuhr)
- Kurznarkose (kurze Aufwachphase, keine Nachwirkungen) und Sedation
- zusammen mit Opioid Analgetika (S.66) zur total intravenösen Anästhesie (TIVA).

Pharmakokinetik: Verantwortlich für die kurze Wirkung der Injektionsanästhetika sind **durchblutungsabhängige Umverteilungsvorgänge**. Anfangs wird der Wirkstoff vorwiegend in Organe mit hoher Durchblutungsrate transportiert, also auch in das Gehirn. Danach nehmen auch die schlechter durchbluteten Gewebe, insbesondere die Muskulatur, die Substanz auf, wodurch die Plasmakonzentration sinkt und der Wirkstoff aus den zuerst erreichten Geweben wieder ins Blut diffundiert. Diese Umverteilung erklärt die kurze Wirksamkeit der Barbiturate (5–30 min). Bei Nachinjektionen bzw. Infusionen ist v. a. die Eliminationsphase der Injektionsanästhetika von Bedeutung, weil die Rückverteilung aus dem ZNS in die nachfolgenden Kompartimente (Muskel und Fett) aufgrund des bereits gespeicherten Anästhetikums eingeschränkt ist. Folge ist eine Wirkungsverlängerung.

Propofol ist schlecht wasserlöslich und wird als milchige Emulsion verabreicht (Abb. 17.1).

Unerwünschte Wirkungen:

Barbiturate: In **narkotischer** Dosierung kommt es zu einer **kardiovaskulären Depression** (Abnahme des Herzzeitvolumens und reflektorische Zunahme der Herzfrequenz) und einer Atemdepression mit eingeschränkter Reaktion auf Hyperkapnie und Hypoxie. Des Weiteren werden vegetative Reflexe bei erhöhtem Vagotonus (Husten, Broncho-/Laryngospasmus) und Gefäßreizungen beobachtet.

Metabolit von Thiopental ist Pentobarbital, das eine lange Halbwertszeit besitzt. Bei Nachdosierungen besteht daher Kumulationsgefahr. Methohexital neigt wegen seiner kurzen Eliminationsphase kaum zur Kumulation.

Zu den Nebenwirkungen in hypnotischer Dosierung siehe Kap. Barbiturate (S. 74).

Etomidat: Es verursacht nur eine leichte Atemdepression und weist die **geringste** kardiovaskuläre Belastung aller Injektionsanästhetika auf. Wie die Barbiturate kann es die Gefäßwände reizen. Außerdem kann es zu motorischen Störungen (Myoklonien, Dyskinesien) und einer Minderung der Kortisol synthese in der Nebenniere kommen (keine Dauergabe).

PRAXIS Aufgrund seiner Nebenwirkungen (z. T. heftige Myoklonien) sollte es aber nur bei Risikopatienten, bei denen eine Kreislaufdepression unbedingt vermieden werden sollte, verwendet werden.



Abb. 17.1 **Propofol.** Es wird als milchige Emulsion i. v. verabreicht. [aus: Graefe, Lutz, Bönisch, Duale Reihe Pharmakologie und Toxikologie, Thieme, 2011]

Ketamin: Die Gabe von Ketamin führt über den sympathomimetischen Effekt zum Anstieg von Herzfrequenz und Blutdruck. Eine Atemdepression bis zur Apnoe kann sich entwickeln. In der Aufwachphase sind **Alpträume** und **Halluzinationen** möglich. Außerdem kann Ketamin die Abwehrreflexe im Pharynx und Larynx steigern.

Propofol: Propofol verursacht eine Atemdepression bis zur Apnoe und einen Blutdruckabfall (Vasodilatation, negative Inotropie). Außerdem werden Erregungsphänomene (spontane Bewegungen, Myoklonien) beobachtet. Es kann zu lokalen Schmerzen während der Injektion, Histaminfreisetzung und sexuellen Phantasien kommen. Selten: Propofol Infusionssyndrom mit metabolischer Azidose, Arrhythmie bis hin zum Herz-Kreislauf Stillstand, Rhabdomyolyse, Nierenversagen; Auftreten v. a. bei Dauergabe.

Kontraindikationen:**Barbiturate:**

- akute Porphyrie
- ausgeprägte Leber- oder Niereninsuffizienz
- ausgeprägte Myokardinsuffizienz (Schock), Myokardinfarkt
- akute Intoxikationen mit zentral dämpfenden Pharmaka/Alkohol
- Status asthmaticus.

Etomidat:

- Neugeborene und Säuglinge (bis 6. Monat)
- Schwangerschaft und Stillzeit.

Ketamin:

- akuter Myokardinfarkt, koronare Herzkrankheit
- nicht adäquat eingestellter Hypertonus
- Schädel-Hirn-Trauma/erhöhter Hirndruck bei Spontanatmung
- Präeklampsie, Eklampsie
- psychiatrische Erkrankungen.

Tab. 17.1 Benzodiazepine

Wirkdauer	Wirkstoff (Handelsname)	Halbwertszeit	Applikation	Indikationen
kurz	Brotizolam (Lendormin)	4–8 h	oral	Hypnotikum
	Midazolam (Dormicum)	2–4 h	i. v., oral	Prämedikation, Narkoseeinleitung und Sedierung, Hypnotikum
	Triazolam (Halcion)	2–8 h	oral	Hypnotikum
mittellang	Alprazolam (Tafil)	10–25 h	oral	Anxiolyse, Panikstörungen
	Bromazepam (Lexotanil)	10–20 h (langsamer Wirkungseintritt)	oral	Anxiolyse, Schlafstörungen
	Flunitrazepam (Rohypnol)	10–30 h	oral, i. v.	Hypnotikum, Narkoseeinleitung
	Lormetazepam (Noctamid)	8–15 h	oral	Hypnotikum
	Lorazepam (Tavor)	10–20 h	oral	Anxiolyse, Schlafstörungen
	Oxazepam (Adumbran)	5–20 h (langsamer Wirkungseintritt)	oral	Anxiolyse, Schlafstörungen
	Temazepam (Planum, Neodorm SP)	5–15 h	oral	Schlafstörungen, Hypnotikum
lang	Chlordiazepoxid (Multum)	20–50 h	oral	Anxiolyse
	Clobazam (Frisium)	20 h	oral	Anxiolyse, Krampfanfälle
	Clonazepam (Rivotril)	30–40 h	i. v., oral	Krampfanfälle
	Diazepam (Valium)	30–70 h	oral, i. v., rektal	Anxiolyse, Sedierung, Krampfanfälle
	Flurazepam (Dalmadorm)	20–100 h	oral	Schlafstörungen
	Nitrazepam (Imeson)	20–30 h	oral	Schlafstörungen

Propofol:

- kardiovaskuläre Insuffizienz, Hypovolämie
- Schwangerschaft, Stillzeit, Kinder (< 3 Jahre)
- Mindestalter für Dauersedation 17 Jahre (Gefahr des Propofol Infusions Syndroms).

PRÜFUNGSHIGHLIGHTS**Anästhetika**

! **Desfluran** hat von allen handelsüblichen volatilen Anästhetika den geringsten Blut-Gas-Verteilungskoeffizienten.

! **Etomidat** verhindert eine Kreislaufdepression und wird daher bei kreislaufinstabilen Patienten angewendet.

Ketamin

!! wirkt **antagonistisch** an NMDA-Rezeptoren und ist **stark analgetisch**.

kann in der Einleitungsphase zu einem vorübergehenden

!! **Blutdruckanstieg** führen, in der Aufwachphase zu ! **Halluzinationen**.

!!! eignet sich zur Analgosedierung in der **Katastrophenmedizin** bei kreislaufinstabilen Patienten.

! **Propofol** vermittelt seine Wirkung über den γ -Aminobuttersäure-Rezeptor Typ A ($GABA_A$).

mittellang und lang wirksame Substanzgruppen eingeteilt werden (Tab. 17.1). Benzodiazepine besitzen eine große therapeutische Breite bei relativ geringer Toxizität.

LERNTIPP

Sie müssen nicht für jeden Wirkstoff die Halbwertszeit auswendig lernen, allerdings sollten Sie kurz-, mittellang- und langwirksame Benzodiazepine zuordnen können.

Wirkungen: Benzodiazepine binden an die Benzodiazepinbindungsstelle zentraler $GABA_A$ -Rezeptoren und erhöhen deren Affinität zu GABA. Die Folge ist eine verlängerte Öffnung von Chloridkanälen und damit verbunden eine verstärkte Wirkung des dämpfenden Transmitters GABA (Abb. 17.2).

Das Wirkprofil aller Benzodiazepine ist gleich. Die Wirkung ist abhängig von der Dosis. In aufsteigender Dosierung wirken Benzodiazepine **anxiolytisch**, anterograd amnestisch, zentral **muskelrelaxierend** (myotonolytisch), **antikonvulsiv** und **sedativ/hypnotisch**. Benzodiazepine besitzen keinen antipsychotischen Effekt und keine analgetische Wirkung.

PRAXIS Bereits nach wenigen Wochen kann es durch Rezeptor-Downregulation zu einer Toleranzentwicklung mit Wirkungsabnahme kommen, insbesondere die antiepileptische Wirkung ist davon betroffen.

17.2 Hypnotika, Sedativa und Tranquillanzien

17.2.1 Benzodiazepine

Benzodiazepine sind aufgrund ihrer großen Indikationsbreite häufig verwendete Arzneimittel. Sie kommen als Tranquilizer (Anxiolytikum, Ataraktikum), Hypnotikum, zentrales Myotonolytikum und Antikonvulsivum zum Einsatz und können in kurz,

Indikationen:

- Angststörungen, Erregungs- und Spannungszustände, Panikattacken
- Schlafstörungen
- Prämedikation und Narkoseeinleitung in der Anästhesie

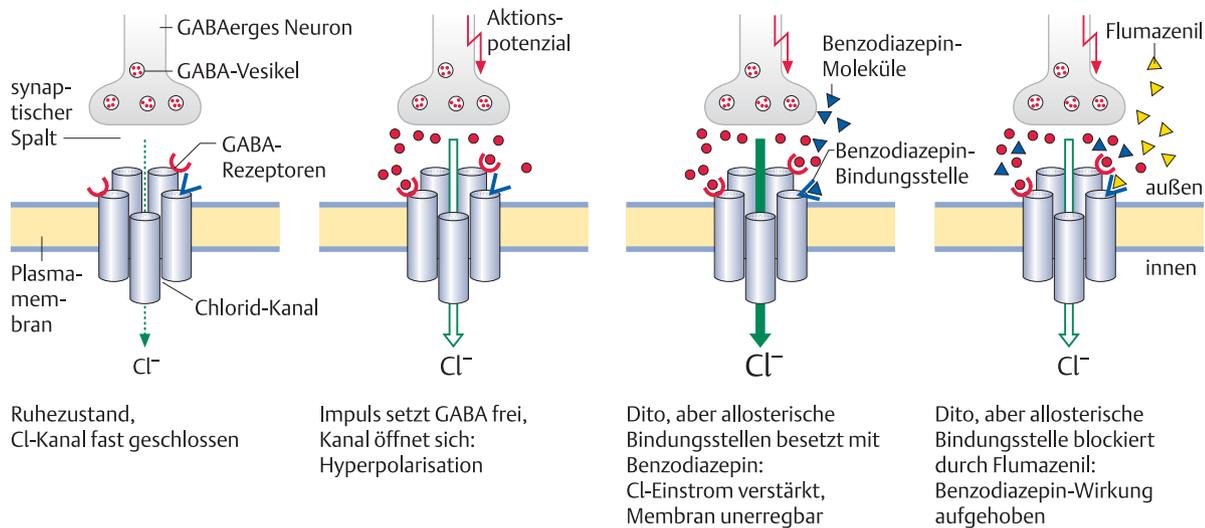


Abb. 17.2 **Wirkung der Benzodiazepine.** Benzodiazepine verstärken die GABA Wirkung an den GABA_A Rezeptoren. Flumazenil ist ein Benzodiazepin Antagonist. [aus: Lüllmann, Mohr, Hein, Pharmakologie und Toxikologie, Thieme, 2010]

- Krampfstörungen, Epilepsie (Grand mal Anfall, Status epilepticus, Fieberkrampf bei Kindern, 2. Wahl bei (Prä-)Eklampsie (falls Magnesium nicht verfügbar))
- zentrale Spastik, Muskelverspannungen, Tetanus
- Alkoholentzug (nur kurzzeitig!).

Pharmakokinetik: Aufgrund ihrer **Lipophilie** werden sie gut resorbiert und können die Blut-Hirn-Schranke gut passieren. Eine verlängerte Wirkdauer ergibt sich bei verzögerter Metabolisation im Alter, bei Lebererkrankungen und in Kombination mit anderen Pharmaka (z. B. Cimetidin, Fluoxetin). Kumulationsgefahr besteht bei Benzodiazepinen, bei denen im Rahmen der Verstoffwechslung aktive Metaboliten mit einer langen Halbwertszeit entstehen (z. B. Clonazepam und Diazepam).

Unerwünschte Wirkungen: Die unerwünschten Wirkungen korrelieren mit der therapeutischen Wirkung:

- Gleichgültigkeit, Affektabflachung
- **Tagessedation**, Müdigkeit, Schläfrigkeit, verminderte Reaktionen und Konzentrationsfähigkeit
- **Missbrauch und Abhängigkeit** (mit Toleranz und Dosissteigerung oder bei therapeutischer Dosierung, geringer als bei Barbituraten), Risiko schon nach mehrwöchiger Einnahmedauer
- Muskelschwäche (→ Sturzgefahr v. a. bei älteren Patienten!), Gangstörungen, verwaschene Sprache
- Atemdepression (v. a. bei gleichzeitiger Opioidaufnahme oder COPD)
- Amnesie
- paradoxe Erregung mit Rededrang, Unruhe, Schlaflosigkeit und Angst (besonders bei Kindern und älteren Menschen)
- Schlaflosigkeit nach plötzlichem Absetzen (Rebound Insomnie → ausschleichend dosieren)
- Appetitsteigerung mit Gewichtszunahme
- Libidoverlust, Zyklusstörungen, Potenzstörungen.

PRAXIS Benzodiazepine wirken zentral muskelrelaxierend (sie verstärken die hemmende Wirkung von GABA und behindern somit die Reflexausbreitung im Rückenmark), sodass sie auch bei Spastiken zum Einsatz kommen. Das bedeutet aber auch, dass unter Benzodiazepin-Einnahme der Muskeltonus abnimmt. Das kann v. a. bei älteren Patienten zu Stürzen führen.

Längerer Gebrauch in der späten Schwangerschaft führt beim Neugeborenen zum **Floppy-Infant-Syndrom** mit körperlichen Entzugssymptomen, Verhaltensstörungen, Muskelschwäche mit Atemdepression und Trinkschwäche, Hypothermie, Hypotonie, Tachykardie und erniedrigtem Apgar Score.

LERNTIPP

Je kürzer die Wirkdauer, desto höher ist das **Abhängigkeitspotenzial**. Beispiel: Lorazepam macht eher abhängig als Diazepam (Halbwertszeit von Lorazepam: 10–20 h, Halbwertszeit von Diazepam: 30–70 h).

Je kürzer die Wirkdauer, desto eher kommt es auch zur „**Rebound-Insomnie**“ nach Absetzen, Wirkungsverlust bei chronischer Anwendung und Amnesie.

Je länger die Wirkdauer, desto eher kommt es zum „**Hang-over**“ mit Tagessedation und Kumulation.

Benzodiazepinentzug: Im Rahmen eines Benzodiazepinentzugs können sich ein Delir und auch Entzugskrämpfe entwickeln. Zur Prophylaxe von Entzugskrämpfen kann Carbamazepin gegeben werden.

Akute Überdosierung: Ein Suizid mit Benzodiazepinmonoparaten ist aufgrund der geringen Toxizität nahezu unmöglich. In der Regel handelt es sich allerdings um **Mischintoxikationen** mit gegenseitiger Wirkungsverstärkung mit potenziell vitaler Bedrohung durch ZNS-Depression bis hin zum Koma und Ateminsuffizienz.

Bei einer Monointoxikation sind zumeist eine Kohlegabe und Laxanzien ausreichend. Als Antidot steht **Flumazenil**, ein kompetitiver Benzodiazepin-Antagonist, zur Verfügung. Er hebt sämtliche Benzodiazepinwirkungen auf. Flumazenil besitzt eine rasche Wirkung und kurze Wirkdauer und birgt die Gefahr von Krampfanfällen bei Kleinkindern. Als unerwünschte Wirkungen können Übelkeit und Erbrechen, Unruhe, Angst und eine akute Entzugssymptomatik bei vorherigem Benzodiazepinabusus auftreten.

Wechselwirkungen: Benzodiazepine besitzen weniger Interaktionen als Barbiturate. Die Kombination mit anderen sedierenden oder atemdepressiv wirkenden Substanzen (**Alkohol**, ältere Antihistaminika, Barbiturate, Hypnotika, Narkotika, Antidepres-

siva, Neuroleptika, Opioide, Muskelrelaxanzien) führt zu einer Verstärkung dieser Effekte. Die gleichzeitige Gabe von Antihypertensiva und Clozapin bewirkt eine additive Blutdrucksenkung. Bei Kombination mit CYP 3A4 Inhibitoren (Cimetidin, Diltiazem, Erythromycin, Clarithromycin) wird der Abbau der Benzodiazepine gehemmt mit der Folge der Wirkungsverstärkung. Andererseits kommt es bei gleichzeitiger Gabe von Phenytoin oder Barbituraten zu einem beschleunigten Abbau mit einer Wirkungsabschwächung.

Kontraindikationen: Myasthenia gravis, Ataxie, akutes Engwinkelglaukom, Schwangerschaft (v. a. 1. Trimenon), Stillzeit, akute respiratorische Insuffizienz, Atemwegsobstruktionen, anterograde Amnesie, Schlafapnoe Syndrom, Kombination mit Alkohol (verstärkte Alkoholwirkung), Abhängigkeitserkrankungen bzw. Suchtanamnese.

PRÜFUNGSHIGHLIGHTS



Benzodiazepine

! Je kürzer die Halbwertszeit, desto höher das **Abhängigkeitspotenzial**. Lorazepam hat ein höheres Abhängigkeitspotenzial als Diazepam.

Benzodiazepinentzug

- ! Eine gefährliche Komplikation ist das Delir.
- ! Gegen die entzugsbedingten Krampfanfälle hilft Carbamazepin.
- ! Benzodiazepine erhöhen das **Sturz** und damit das **Frakturrisiko**.
- ! **Myasthenia gravis** ist eine **Kontraindikation** für Benzodiazepine.

17.2.2 Benzodiazepinähnliche Substanzen

Wirkstoffe und Handelsnamen: Nicht Benzodiazepin GABA_A Agonisten (NBA) wirken als **Hypnotikum** (Schlafmittel). Zum Einsatz kommen Zaleplon (Sonata), Zolpidem (Stilnox) und Zopiclon (Ximovan).

Wirkungen: Alle 3 Substanzen wirken am zentralen **GABA-Rezeptorkomplex** agonistisch und vermitteln eine benzodiazepin ähnliche Wirkung (sedierend, hypnotisch), der anxiolytische, muskelrelaxierende und antikonvulsive Effekt ist aber geringer ausgeprägt. Im Gegensatz zu Benzodiazepinen kommt es seltener zu „Hang over“, „Rebound Insomnie“ und Abhängigkeit bzw. Toleranz. NBAs sind ebenfalls mit Flumazenil antagonisierbar.

Indikationen: Schlafstörungen.

Unerwünschte Wirkungen: Schläfrigkeit am Folgetag, Schwindel, Amnesie, Übelkeit, Verwirrtheit.

Kontraindikationen: Siehe Benzodiazepine.

17.2.3 Chloralhydrat

Handelsnamen: Chloraldurat, Chloralhydrat Rectiole.

Wirkungen: Chloralhydrat ist eines der ältesten Schlafmittel und hat über die Verstärkung der GABA Wirkung sedative, hypnotische und antikonvulsive Effekte, allerdings bei geringer therapeutischer Breite. Es kommt nur selten zu paradoxen Reaktionen und der Schlafverlauf wird nur gering beeinflusst.

Indikationen: Chloralhydrat ist indiziert bei Schlafstörungen und Unruhezuständen (auch bei Kindern). Aufgrund der Nebenwirkungen und besserer Alternativen ist der Einsatz heute selten.

Unerwünschte Wirkungen: Chloralhydrat ist hepatotoxisch, nephrotoxisch und arrhythmogen; außerdem Schleimhautreizung im Magen Darm Trakt und rasche Toleranzentwicklung.

Kontraindikationen: ausgeprägte Leber- und Niereninsuffizienz, Herzinsuffizienz, Magen Darm Erkrankungen, Schwangerschaft und Stillzeit.

17.2.4 Clomethiazol

Handelsname: Distraneurin.

Wirkungen: Clomethiazol wirkt stark sedierend, hypnotisch und antikonvulsiv. Bei längerfristiger oraler Anwendung besteht **Abhängigkeitsgefahr**.

Indikationen: Es ist indiziert bei Prädelir und Delirium tremens beim **Alkoholentzug** und schweren Erregungszuständen. Die Indikation sollte streng gestellt werden und die Gabe nur kurzfristig (max. 14 Tage, Abhängigkeitspotenzial) und unter **stationärer Aufsicht** erfolgen.

Als Reservehypnotikum kann es bei älteren, zerebralsklerotischen, agitierten Patienten eingesetzt werden.

Pharmakokinetik: Clomethiazol besitzt eine **geringe therapeutische Breite**. Es wird oral verabreicht. Es wird hepatisch eliminiert und ist plazentagängig.

Unerwünschte Wirkungen: Bereits in niedrigen Dosen kommt es zu Müdigkeit und Benommenheit sowie Missempfindungen (Parästhesien, Juckreiz, Niesreiz). Weitere unerwünschte Wirkungen sind **erhöhte Speichel** und **Bronchialsekretion**, Atemdepression, Kardiodepression und allergische Reaktionen.

Kontraindikationen: Ateminsuffizienz, Schlafapnoe Syndrom, obstruktive Atemwegserkrankungen, Schwangerschaft und Stillzeit, **gleichzeitiger Alkoholkonsum**, schwere Nieren- und Leberinsuffizienz.

PRÜFUNGSHIGHLIGHTS



Clomethiazol

- ! wirkt antikonvulsiv.
- ! unerwünschte Wirkung: erhöhte Bronchialsekretion.

17.2.5 H₁-Histamin-Rezeptor-Antagonisten

Diphenhydramin und Doxylamin sind stark sedativ wirkende H₁ Histamin Rezeptor Antagonisten (S.53). Zudem besitzen sie antiemetische Eigenschaften. Sie haben eine relativ große therapeutische Breite und sind Bestandteil vieler rezeptfrei erhältlicher Hypnotika. Sie führen zu typischen anticholinergen Nebenwirkungen.

17.2.6 Barbiturate

Seit Einführung der Benzodiazepine sind Barbiturate als Schlafmittel nicht mehr im Handel. Als Antiepileptikum ist **Phenobarbital** von Bedeutung. Näheres zu Methohexital und Thiopental siehe Kap. Injektionsanästhetika (S.69).

Wirkungen und Indikationen: Die Wirkungen werden im Kapitel Injektionsanästhetika (S.69) erläutert.

Hauptindikation für Phenobarbital sind Grand mal Anfälle und ein therapieresistenter Status epilepticus.

Pharmakokinetik: Phenobarbital ist schlecht lipidlöslich mit der Folge eines verzögerten Wirkungseintritts (nach ca. 15 min). Es wird über die Nieren ausgeschieden. Phenobarbital kann oral und intravenös verabreicht werden.

Unerwünschte Wirkungen: In **hypnotischer** Dosierung sind folgende Nebenwirkungen zu beobachten:

- Schläfrigkeit, Ataxie
- paradoxe Erregung (v. a. bei Kindern und älteren Patienten)
- Abhängigkeit bei chronischer Einnahme, Entzugsanfälle
- megaloblastäre Anämie
- Floppy Infant Syndrom (S.72)

Zu den Nebenwirkungen in narkotischer Dosierung siehe Kap. Injektionsanästhetika (S.69).

Akute Überdosierung: Eine akute Überdosierung mit Barbituraten äußert sich in zentralen Symptomen mit:

- Bewusstseinsstörungen bis hin zum tiefen Koma
- Atemdepression bis hin zur Apnoe
- Muskeltonusverlust, Abschwächung der Reflexe bis Areflexie
- EEG Abflachung bis zur Nulllinie
- Hypothermie
- Mydriasis
- Hypotonie bis hin zum Schock
- Blasenbildung/Dekubiti durch Hypoxie.

In Abhängigkeit von der eingenommenen Dosis und dem Barbiturat tritt der Tod in kurzer Zeit (hochdosiertes Thiopental oder Pentobarbital) oder nach einigen Stunden mit protrahiertem Kreislaufversagen ein oder erst nach einigen Tagen in allgemeiner Anoxie, Hypothermie, Nierenversagen und massiven Störungen des Wasser-, Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushaltes. Eine gleichzeitige Alkoholaufnahme erniedrigt die Letaldosis erheblich.

Therapeutisch stehen nur generelle Maßnahmen wie Intubation/Beatmung, Verhinderung der weiteren Resorption des Barbiturates und forcierte Ausscheidung bzw. Elimination sowie Korrektur des Wasser-, Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushaltes zur Verfügung. Ein Antidot gibt es **nicht**.

Wechselwirkungen: Barbiturate interagieren mit allen Substanzen, die eine sedierende oder atemdepressive Wirkung besitzen. Zentral dämpfende und atemdepressive Effekte werden verstärkt.

Der durch Enzyminduktion beschleunigte Abbau führt zu einer Wirkungsverminderung von oralen Antikoagulantien, Antiepileptika, Digitoxin, Doxycyclin, Chloramphenicol, Glukokortikoiden, oralen Kontrazeptiva und Zytostatika.

Valproinsäure und MAO-Hemmer hemmen den Abbau von Barbituraten und verstärken damit ihre Wirkung.

Kontraindikationen: Näheres zu Kontraindikationen der Barbiturate siehe Kap. Injektionsanästhetika (S.70).

17.2.7 L-Tryptophan

Handelsname: Kalma.

Wirkungen: L-Tryptophan ist eine biologische Vorstufe des Neurotransmitters **Serotonin**. Es vermittelt einen milden schlafanstoßenden und antidepressiven Effekt.

Indikationen: Schlafstörungen, depressive Syndrome.

Pharmakokinetik: Nur 2,5% des eingenommenen Tryptophans passieren die Blut-Hirn-Schranke und werden zu Serotonin me-

tabolisiert, weil 95% in der Leber verstoffwechselt werden und die restlichen 2,5% peripher zu Serotonin metabolisiert werden.

Unerwünschte Wirkungen: Schwindel, Kopfschmerzen, Übelkeit.

Wechselwirkungen: Gefahr eines Serotonin-Syndroms bei Kombination mit MAO-Hemmern oder Serotoninwiederaufnahmehemmern.

Kontraindikationen: schwere Leber- und Niereninsuffizienz, Karzinoid-Syndrom.

17.2.8 Buspiron

Handelsnamen: Anxut, Bespar, Busp.

Wirkungen: Buspiron ist ein 5-HT_{1A}-Agonist und wirkt mit einer Verzögerung von bis zu 2 Wochen anxiolytisch. Er besitzt eine große therapeutische Breite, aber kein Gewöhnungs- oder Abhängigkeitspotenzial.

Indikationen: generalisierte Angst und Angststörungen.

Benzodiazepine sollten vorher ausgeschlichen werden. Buspiron ist nicht geeignet, um Entzugssymptome nach Absetzen von Benzodiazepinen zu therapieren.

Unerwünschte Wirkungen: Schwindel, Kopfschmerzen, Schlafstörungen, Alpträume.

Kontraindikationen: akutes Engwinkelglaukom, Myasthenia gravis, ausgeprägte Leber- und Niereninsuffizienz, Schwangerschaft und Stillzeit.

17.3 Neuroleptika (Antipsychotika)

17.3.1 Konventionelle (klassische) Neuroleptika

Wirkstoffe und Handelsnamen: Die konventionellen Neuroleptika können in nieder- und hochpotente Substanzen eingeteilt werden (Tab. 17.2). Diese Einteilung ist unabhängig von den verschiedenen Substanzklassen:

▪ niederpotente Neuroleptika:

Phenothiazine: Levomepromazin (Neurocil), Perazin (Taxilan), Promazin (Sinophenin), Promethazin (Atosil), Thioridazin (Melleril)

Thioxanthene: Chlorprothixen (Truxal), Zuclopenthixol (Ciatyl)

Butyrophenone: Melperon (Eunerpan), Pipamperon (Dipiperon)

Benzamid: Sulpirid (Dogmatil) (wird z.T. auch zu den atypischen Neuroleptika gezählt)

Tab. 17.2 Gegenüberstellung nieder- und hochpotenter Neuroleptika

Substanzklasse	vorrangig Phenothiazine und Thioxanthene	vorrangig Butyrophenone
antipsychotisch	schwach	stark
sedierend	stark	schwach
extrapyramidal motorische Störungen	selten	häufig
vegetative Störungen	ausgeprägt	schwach
kardiale Beeinflussung	eher kardiotoxisch	kaum

▪ hochpotente Neuroleptika:

Phenothiazine: Fluphenazin (Dapotum), Perphenazin (Decantan)

Thioxanthene: Flupentixol (Flupentixol neuraxpharm)

Butyrophenone: Benperidol (Glianimon), Haloperidol (Hal dol)

Diphenylbutylpiperidine: Fluspirilen (Imap), Pimozid (Orap).

LERNTIPP

Sie sollten sich einprägen, welche Substanzen nieder und welche hochpotent sind.

Wirkungen: Hauptwirkmechanismus der konventionellen Neuroleptika ist die **Blockade** der postsynaptischen Dopamin Rezeptoren im ZNS (vorwiegend **D₂-Rezeptoren**, in geringerem Ausmaß auch D₃ Rezeptoren). Dopamin Rezeptoren sind in unterschiedlichen Abschnitten des Gehirns zu finden. Abhängig von ihrer Lage erfüllen sie verschiedene Funktionen, die sich in den unterschiedlichen Wirkungen bei einer Rezeptorblockade widerspiegeln (Tab. 17.2):

- **antipsychotisch**
- **psychomotorische Dämpfung, Sedierung**
- antiemetisch
- hypotherm.

Des Weiteren wirken konventionelle Neuroleptika durch Blockade auch anderer Rezeptoren anticholinerg, α sympatholytisch, antihistaminerg und antiserotonerg (Ausnahme: Sulpirid als reiner D₂ Antagonist).

Konventionelle Neuroleptika bessern v. a. die akut auftretende **Plus-Symptomatik**, die Minus Symptomatik wird kaum beeinflusst. Der Wirkungseintritt konventioneller Neuroleptika kann in 3 Phasen eingeteilt werden:

- Phase 1: v. a. sedierende Wirkung mit psychomotorischer Dämpfung → möglich sind orthostatische Dysregulationen und **Frühdyskinesien** („Zungenschlund Syndrom“, s. u.).
- Phase 2: weiterhin Antriebsminderung, die vegetative Begleiterscheinungen nehmen ab.
- Phase 3: antipsychotischer Effekt → Patient distanziert sich von psychotischen Erlebnissen, zeigt zunehmend Krankheitsinsicht und wird emotional ausgeglichen.

LERNTIPP

Levomepromazin ist ein schwach potentes klassisches Neuroleptikum mit stark sedierender Komponente.

Indikationen: Hauptindikation ist die **Schizophrenie** (Akuttherapie, Erhaltungstherapie und Rezidivprophylaxe), daneben auch manische Episoden bei bipolarer Störung, **postoperatives Delir**, Persönlichkeitsstörungen, Alkoholdelir sowie **psychomotorische Erregungszustände**, Schlafstörungen und **nächtliche Unruhe bei Demenzpatienten**.

LERNTIPP

Insbesondere ältere, demente Patienten entwickeln im Verlauf häufig nächtliche Unruhezustände und weisen Schlafstörungen auf. Bei diesen Patienten sollte darauf geachtet werden, dass zur Sedierung Substanzen mit geringen vegetativen Nebenwirkungen und insbesondere ohne anticholinergen Effekt verwendet werden, da diese eine Demenzerkrankung verschlechtern können. Hierzu eignen sich v. a. die niederpotenten klassischen Neuroleptika Melperon und Pipamperon.

Nicht psychiatrische Indikationen beinhalten chronische Schmerz zustände, Anästhesie, Prämedikation, Neuroleptanalgesie und antiemetische Therapie.

Pharmakokinetik: Neuroleptika werden hepatisch verstoffwechselt und renal eliminiert. Die nicht konjugierten Metaboliten sind häufig noch aktiv, wenn auch geringer als die Ausgangssubstanz.

Unerwünschte Wirkungen: Im Vordergrund der unerwünschten Wirkungen konventioneller Neuroleptika stehen die **extrapyramidal-motorischen Störungen (EPS)** durch Blockade der Dopamin Rezeptoren (v. a. D₂ Rezeptoren) im Striatum. Die EPS lassen sich in Frühdiskinesien, Parkinsonoid, Akathisie und Spätdyskinesien einteilen:

LERNTIPP

Niederpotente Neuroleptika weisen stark sedierende und eher schwach antipsychotische Effekte auf und lösen weniger häufig extrapyramidal motorische Störungen (EPS) aus. Hochpotente Neuroleptika wirken ausgeprägt antipsychotisch und kaum sedierend und verursachen häufig EPS.

Frühdyskinesien:

- Auftreten innerhalb der ersten Woche nach Therapiebeginn oder nach Dosiserhöhung (bei ca. 10 % der Patienten)
- Klinik: unwillkürliche bizarre Kontraktion der quergestreiften Muskulatur, v. a. im Kopf Hals Bereich (Zungenschlundkrämpfe, Blickkrämpfe, Blepharospasmus)
- rasche Rückbildung
- Therapie: kurzfristig **Anticholinergika** (Biperiden oder Trihexyphenidyl) und Dosisreduktion
- Risikofaktoren: parenterale Neuroleptika Gabe und junge Männer.

Parkinsonoid:

- Auftreten in der 1. bis 10. Woche (bei ca. 15-20 % der Patienten)
- Klinik: Einschränkung der Feinmotorik, Rigor, Akinese, Trippelgang, Hypo- bis Amimie, Salbengesicht und Tremor
- langsame Rückbildung
- Therapie: akut **Anticholinergika** (Biperiden), Dosis reduzieren, Neuroleptikum wechseln, wenn keine Besserung.

Akathisie:

- Auftreten ein bis mehrere Wochen nach Therapiebeginn (Wahrscheinlichkeit 20%)
- Klinik: ausgesprochene Sitzunruhe mit kaum stillbarem Bewegungsdrang und Unvermögen, ruhig zu sitzen, oft quälende in **nerer Unruhe**, typische Hinweise: „Trippeln“ auf der Stelle so wie ständig wechselndes Beinkreuzen beim Sitzen

- langsame Rückbildung
- Therapie: β Blocker, Benzodiazepine und Dosisreduktion bzw. eine Umstellung auf ein anderes Neuroleptikum.

Spätdyskinesien:

- dosisunabhängiges Auftreten nach frühestens 6 Monaten, meist erst nach mehreren Jahren (Wahrscheinlichkeit 15-20%)
- Klinik: abnorme, unwillkürliche Bewegungen der Kopf- und Extremitätenmuskulatur (z.B. rhythmischer Lippentremor, wälzende Zungenbewegungen, Schleuderbewegungen, Torti collis), Symptome verstärken sich durch Stress und verschwinden im Schlaf
- langsame Rückbildung, z.T. sogar **irreversibel**
- Prophylaxe: niedrige Neuroleptikadosis, Umstellen auf Clozapin
- Risikofaktoren: zerebrale Vorschädigung, affektive Störung, Diabetes mellitus, hohes Alter.

Weitere unerwünschte Wirkungen:

- Sedation und Depressionen bei Dauertherapie und prädisponierten Patienten (zentrale D_2 Rezeptoren) als psychische Nebenwirkungen
- Anstieg des Prolaktinspiegels (Dopamin Rezeptoren des tubero-infundibulären Systems) mit Fertilitätsstörungen, Amenorrhö, Potenz- und Libidostörungen
- **Gewichtszunahme**, Benommenheit (antihistaminerge Wirkung)
- Repolarisationsstörungen, Extrasystolen bis hin zu schweren Herzrhythmusstörungen, **Verlängerung des QTc Intervalls**
- Blutdrucksenkung, Reflextachykardie und **orthostatischer Kollaps** (α_1 adrenolytische Wirkung)
- Mundtrockenheit, **Obstipation**, Miktionsbeschwerden, **Akkommodationsstörungen**, Erhöhung des Augeninnendruckes v.a. bei Thioridazin (anticholinerge Wirkung)
- allergische/toxische Reaktionen der Haut (Pigmentierung, Photosensibilität), der Leber (intrahepatische Cholestase, Ikterus; selten bei Phenothiazinen) und der Hämatopoese (Leukozytopenie)
- verminderte Glukosetoleranz (selten)
- Herabsetzung der Krampfschwelle mit der Gefahr zerebraler Krampfanfälle

LERNTIPP

Die meisten typischen und atypischen Neuroleptika führen über eine Blockade der H_1 und der $5-HT_{2A/C}$ Rezeptoren zu einer mitunter massiven Appetit- und Gewichtszunahme.

Malignes neuroleptisches Syndrom:

- sehr selten, aber lebensbedrohlich
- Auftreten in den ersten beiden Wochen nach Therapiebeginn oder nach Dosissteigerung, bei **hochpotenten typischen Neuroleptika** eher als bei Atypika
- Klinik: **hohes Fieber**, **Kreislaufdysregulation** mit Tachykardie und instabilem Blutdruck, **Bewusstseinsstörungen** bis hin zu Koma, **Stupor** und **Rigor**
- Labor: Erhöhung von CK, AP, GOT, GPT, **Myoglobin** und **Leukozyten**.
- Therapie: Neuroleptika **umgehend absetzen** zur Antagonisierung Dopamin D_2 Agonisten **Bromocriptin** oder Muskelrelaxans **Dantrolen**, evtl. **Elektrokrampfbehandlung**

Wechselwirkungen: In Kombination mit Substanzen mit sedierender oder atemdepressiver Komponente verstärken sich die unerwünschten Wirkungen. Gleichzeitige Einnahme blutdrucksenkender Pharmaka führt zu einer additiven Blutdrucksenkung. Simultane Gabe von Adrenalin führt zur Adrenalin-Umkehr mit Blutdruckabfall. Trizyklische Antidepressiva, Propranolol, Pindolol, orale Antikoagulantien und Phenytoin werden über dasselbe Enzym verstoffwechselt (CYP 2D6); eine Kombination mit Neuroleptika führt zu gegenseitiger Wirkungsverstärkung. Inhibitoren von CYP 2D6 (z.B. Chinidin, Cimetidin, Fluoxetin) erhöhen ebenfalls die Neuroleptikaeffekte. MAO-Hemmer und Lithium führen zu einer gegenseitigen Spiegelerrhöhung und erhöhen die Neurotoxizität. Eine gegenseitige Wirkungsabschwächung ist bei Kombination mit Amantadin, Levodopa, Bromocriptin und anderen Dopaminagonisten zu beobachten. Metoclopramid und andere Dopaminantagonisten verstärken wiederum die extrapyramidalen Nebenwirkungen. Anticholinergika führen zu additiven anticholinergen Effekten. Haloperidol, Promethazin und Thioridazin können in Kombination mit QT-verlängernden Substanzen ventrikuläre Arrhythmien und Torsade de pointes Tachykardien auslösen.

Kontraindikationen: Intoxikationen mit Alkohol oder zentral dämpfenden Substanzen, schwere Bewusstseinsstörungen, hirnorganische Vorschädigung, Parkinsonismus und bekanntes neuroleptisches Syndrom; relative Kontraindikationen: Epilepsie, Störungen der Hämatopoese, Hypotonie, kardiovaskuläre Erkrankungen, ausgeprägte Leber- und Niereninsuffizienz, Glaukom, Prostatahypertrophie und Pylorusstenose. Für einige der Wirkstoffe bzw. Präparate besteht eine Kontraindikation bei Schwangerschaft und während der Stillzeit.

PRÜFUNGSHIGHLIGHTS



Konventionelle (klassische Neuroleptika)

- ! **Levomepromazin** ist ein klassisches Neuroleptikum mit stark sedierender Wirkung.
- ! Die meisten Neuroleptika führen zu einer Appetitsteigerung und **Gewichtszunahme**.
- !! Bei **älteren (dementen) Patienten** setzt man Substanzen **ohne anticholinergen Effekt**, z.B. Melperon oder Pipamperon, zur Sedierung ein (z.B. bei Schlafstörungen oder nächtlichen Unruhezuständen).

Nebenwirkungen

- ! extrapyramidal motorische Störungen wie **Akathisie** (Unvermögen, still zu sitzen).
- !! **malignes neuroleptisches Syndrom:** Hyperthermie mit Bewusstseinsstörungen, Rigor, Stupor, Tachykardie, instabiler Blutdruck; im Labor: Anstieg der Leukozyten, CK, Transaminasen und des Myoglobins.

17.3.2 Atypische Neuroleptika

Wirkstoffe und Handelsnamen:

- trizyklische atypische Neuroleptika: z.B. Clozapin (Leponex), Olanzapin (Zyprexa), Quetiapin (Seroquel)
- Benzamid: Amisulprid (Solian), Tiaprid (Tiaprid neuraxpharma)
- Benzisothiazol-Derivate: Risperidon (Risperdal), Ziprasidon (Zeldox)
- Aripiprazol (Abilify).

Wirkungen: Atypische Neuroleptika sind über eine Inhibierung des D₂ und des **5-HT₂-Rezeptors** antipsychotisch wirksam und beeinflussen sowohl Negativ als auch **Positiv-Symptomatik**. Ihr maximaler Effekt tritt eventuell erst nach Monaten ein.

Eine Ausnahme bildet der Sulpirid Abkömmling **Amisulprid**, der ein reiner D₂ und D₃ Antagonist ist ohne Wirkung auf den 5 HT₂ Rezeptor. **Aripiprazol** wirkt am D₂ Rezeptor nur als partieller Antagonist, d.h. bei niedrigen synaptischen Dopaminkonzentrationen agonistisch, bei hohen antagonistisch.

Der Vorteil von atypischen Neuroleptika besteht darin, dass sie im Gegenteil zu den klassischen Neuroleptika nur sehr geringe (bzw. im Fall von Clozapin überhaupt keine) extrapyramidal motorischen Nebenwirkungen hervorrufen und auch bei Negativ Symptomatik wirksam sind.

LERNTIPP !

Atypische Neuroleptika weisen gute antipsychotische Effekte bei geringen bis fehlenden extrapyramidal motorischen Nebenwirkungen auf.

Clozapin hemmt im Gegensatz zu den anderen Neuroleptika weniger die D₂ als vielmehr die **D₄-Rezeptoren**, was aber wahrscheinlich keine wesentliche Rolle für das antipsychotische Wirkprofil spielt. Es verursacht keine oder nur sehr selten EPS und nur in Ausnahmefällen Spätdyskinesien. Weitere Wirkungen und auch Nebenwirkungen sind substanzspezifisch und aus Tab. 17.3 ersichtlich.

LERNTIPP !

Merken Sie sich, dass v. a. die gängigen atypischen Neuroleptika zur Gewichtszunahme führen und einen Diabetes mellitus verschlechtern.

Indikationen: Auch für atypische Neuroleptika ist die Hauptindikation die Akuttherapie und die Rezidivprophylaxe der **Schizophrenie**, für Clozapin die therapieresistente Schizophrenie und dopaminagonistisch verursachte Halluzinationen bei Parkinson Patienten. Eine weitere Indikation für Olanzapin ist die Akuttherapie und Prophylaxe manisch affektiver Störungen. Quetiapin ist auch indiziert zur Behandlung von bipolaren Störungen

(schwere manische oder depressive Episoden). **Risperidon** kann auch bei akuter schwerer Manie, zur Behandlung von schwerwiegend und nicht anderweitig therapierbarem aggressivem und repetitivem selbstverletzendem Verhalten im Rahmen von autistischen Störungen sowie von **Erregungszuständen** gegeben werden, aufgrund der fehlenden anticholinergen Wirkungen **auch bei dementen Patienten**.

Tiaprid wird zur Behandlung von Tic Störungen bzw. beim Tourette Syndrom eingesetzt, wirksam ist es auch gegen neuroleptikaverursachte Spätdyskinesien.

Unerwünschte Wirkungen: Siehe Tab. 17.3. Eine wichtige Nebenwirkung ist die **Agranulozytose**, die v. a. im Zusammenhang mit einer Dauergabe von **Clozapin** bei ca. 1 % der Patienten auftritt. Deswegen sind regelmäßige (bei Clozapin in den ersten 18 Wochen wöchentliche) Blutbildkontrollen erforderlich und bei Auftreten einer Leukopenie ist ein sofortiges Absetzen indiziert.

Wechselwirkungen: In Kombination mit Substanzen mit sedierender oder atemdepressiver Komponente verstärken sich die unerwünschten Wirkungen. Die gleichzeitige Einnahme blutsenkender Pharmaka führt zu einer additiven Blutdrucksenkung. Die simultane Gabe von Adrenalin und Clozapin führt zur Adrenalin Umkehr mit Blutdruckabfall. Inhibitoren von CYP 1A2 (Fluvoxamin, Ciprofloxacin), CYP 2D6 (Fluoxetin, Paroxetin, Sertralin) und CYP 3A4 (Cimetidin, Erythromycin, Clarithromycin, Enoxacin u. a.) steigern die Clozapineffekte. Andererseits verringern CYP Enzym Induktoren (Carbamazepin, Barbiturate, Phenytoin, Rifampicin und Tabakrauch) die Clozapineffekte durch eine beschleunigte Metabolisierung. Inhibitoren und Induktoren von CYP 1A2 steigern bzw. verringern auch die Olanzapineffekte, Fluoxetin steigert zudem die Risperidonwirkung.

Kontraindikationen: Intoxikation mit Alkohol, Antidepressiva, Tranquilizer, Hypnotika und Analgetika, schwere Bewusstseinsstörungen, hirnorganische Vorschädigung, Störungen der Hämatopoese (Clozapin), Glaukom, Prostatahypertrophie, Pylorusstenose (Clozapin und Olanzapin), schwere Leber- und Niereninsuffizienz, prolaktinabhängige Tumoren und Prolaktinome bei Präparaten mit Prolaktinerhöhung. Für einige der Wirkstoffe bzw. Präparate besteht eine Kontraindikation bei Schwangerschaft und während der Stillzeit.

Tab. 17.3 Erwünschte und unerwünschte Nebenwirkungen einiger atypischer Neuroleptika.

Wirkung	Clozapin	Olanzapin	Quetiapin	Amisulprid	Risperidon	Ziprasidon	Aripiprazol
Sedierung	+++	+	+++	+	+		+
EPS	¹	+	1	++	++	1	+
Agranulozytose	+++						
Senkung der Krampfschwelle	+++	+		+		+	+
Gewichtszunahme, Entwicklung bzw. Verschlechterung eines Diabetes mellitus	+++	+++	++		++		
Prolaktinanstieg				+++	+++	+	
orthostatische Hypotonie	+++	+	++	+	+		
QT Verlängerung		+		+	+	++	
anticholinerge Effekte	+++	++		+			

kein Effekt, + leicht, ++ mäßig, +++ stark
¹ nur Akathisie

17.3.3 Depotneuroleptika

Depotneuroleptika wie z. B. Flupentixoldecanoat (Fluanxol Depot), Fluphenazindecanoat (Lyogen Depot), Haloperidoldecanoat (Haldol Depot), Perphenazinenantat (Decentan Depot) oder Zuclophentixoldecanoat (Ciatyl Z Depot) besitzen eine Wirkdauer von 12 (max. bis zu 4) Wochen und sind in der ambulanten Langzeittherapie indiziert. Ihre Vorteile sind gleichmäßige Wirkspiegel und eine kontrollierte Verabreichung des Wirkstoffes. Nachteile sind eine fehlende Steuerbarkeit und nur langsames Abklingen unerwünschter Wirkungen bei Unverträglichkeit. Depotneuroleptika werden intramuskulär appliziert.

PRÜFUNGSHIGHLIGHTS



Atypische Neuroleptika

Indikationen:

- ! **Clozapin** wird bei Parkinsonpatienten eingesetzt, die unter der dopaminagonistischen Therapie Halluzinationen entwickeln.
- ! Ein Therapieversuch mit Clozapin ist bei einer therapieresistenten Schizophrenie angezeigt.
- !! **Tiaprid** ist gegen Tic Störungen wirksam.
- ! **Risperidon** ist bei dementen Patienten mit rezidivierenden Erregungszuständen geeignet (hat keine anticholinergen Nebenwirkungen).
- ! **Olanzapin** ist für die Rezidivprophylaxe der Schizophrenie geeignet.

Nebenwirkungen

- !!! Atypische Neuroleptika (z. B. Olanzapin) haben im Vergleich zu den klassischen Neuroleptika nur **wenige extrapyramidalmotorische Nebenwirkungen**.
- !!! Häufige Nebenwirkungen sind dafür **Gewichtszunahme** und Verschlechterung eines Diabetes mellitus.
- ! Sehr gefährlich ist die mögliche Entwicklung einer **Agranulozytose** unter Clozapin.

17.4 Antidepressiva

17.4.1 Nicht selektive Monoamin-Wiederaufnahme (Reuptake)-Inhibitoren

Die **nicht selektiven Monoamin-Reuptake-Inhibitoren** (NSMRI) hemmen die Wiederaufnahme von Noradrenalin, Serotonin und in geringerem Maß Dopamin in die terminalen Nervenendigungen und erhöhen dadurch deren Konzentration im synaptischen Spalt. Die NSMRI werden nach ihrer chemischen Struktur in **trizyklische** und **tetrazyklische Antidepressiva** unterteilt.

schon Spalt. Die NSMRI werden nach ihrer chemischen Struktur in **trizyklische** und **tetrazyklische Antidepressiva** unterteilt.

Trizyklische Antidepressiva

Wirkstoffe und Handelsnamen: Trizyklische Antidepressiva können nach ihrem Wirkprofil in 3 Gruppen eingeteilt werden:

- **Imipramin-Typ:** Imipramin (Tofranil), Clomipramin (Anafranil)
- **Amitriptylin-Typ:** Amitriptylin (Saroten), Amitriptylinoxid (Equilibrin), **Doxepin** (Aponal), Opipramol (Insidon), **Trimipramin** (Stangyl)
- **Desipramin-Typ:** Desipramin (in Deutschland nicht mehr im Handel), Nortriptylin (Nortrilen).

Wirkungen: Trizyklische Antidepressiva hemmen die für die Wiederaufnahme verantwortlichen Monoamin Transporter, wo bei je nach Wirkstoff die Reuptake Inhibition von Noradrenalin oder von Serotonin überwiegt (Hemmstoffe der Transporter, Abb. 17.3).

Prinzipiell wirken trizyklische Antidepressiva in der 1. Behandlungswoche **sedierend**, ab der 2. Woche tritt ein **thymeteretischer** (antriebssteigernder) Effekt ein und ab der 3. Woche wirken sie **thymoleptisch** (stimmungsaufhellend). Da die antidepressive Wirkung der NSMRI erst spät einsetzt, kann sie nicht allein auf der Erhöhung der Monoaminkonzentration im synaptischen Spalt beruhen, die schon am 1. Einnahmetag beobachtet werden kann.

Trizyklische Antidepressiva hemmen außerdem α_1 Adrenozeptoren, m Cholinozeptoren, H_1 Histamin Rezeptoren und $5HT_{2A/C}$ Rezeptoren (daher die Bezeichnung „nicht selektiv“), was für ihr breites Nebenwirkungsspektrum verantwortlich ist. Wirkstoffe, die $5HT_{2A/C}$ Rezeptoren inhibieren, zeigen zusätzlich **anxiolytische** Effekte (Clomipramin).

Wirkstoffe des **Amitriptylin** Typs (z. B. Doxepin) vermitteln psychomotorisch dämpfende (**sedierende**) und beruhigende Effekte, außerdem sind sie als Koanalgetikum einsetzbar. Substanzen des **Desipramin** Typs wirken psychomotorisch aktivierend und **antriebssteigernd** und besitzen wenig anticholinerge und sedierende Effekte. Substanzen vom **Imipramin** Typ verhalten sich hinsichtlich der Antriebssteuerung eher **neutral**.

Trimipramin hemmt zusätzlich den D_2 Rezeptor und wirkt damit als einziges Antidepressivum auch antipsychotisch. **Opipramol** wirkt vorwiegend über die H_1 Histamin Rezeptor Inhibition. Es besitzt schlaffördernde und stark anxiolytische Eigenschaften.

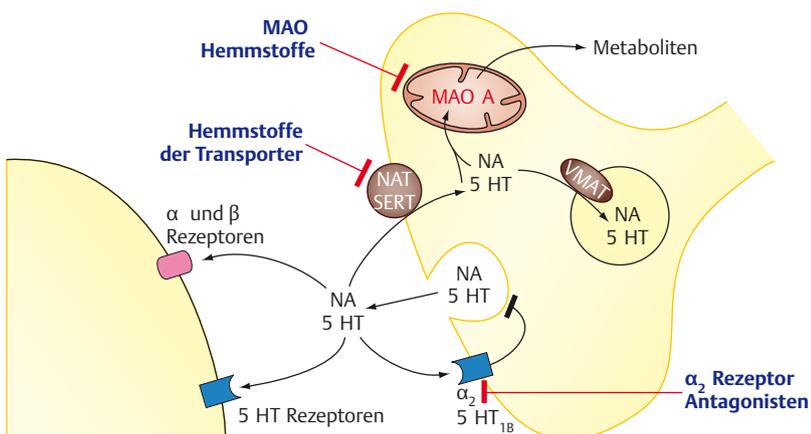


Abb. 17.3 Angriffspunkte der Antidepressiva. Über Bindung an präsynaptische α_2 bzw. Serotonin Rezeptoren hemmen Noradrenalin und Serotonin ihre eigene Freisetzung (negative Rückkopplung). Neuronale Transporter sorgen für eine Wiederaufnahme von Noradrenalin und Serotonin aus dem synaptischen Spalt. Im Neuron erfolgt entweder ein Abbau über die MAO A oder eine vesikuläre Speicherung. Antidepressiva erhöhen die Transmitterkonzentration im synaptischen Spalt. NA: Noradrenalin; NAT: Noradrenalintransporter; 5 HT: Serotonin; SERT: Serotonintransporter; MAO A: Monoaminoxidase A; VMAT: vesikulärer Monoamintransporter. [aus: Graefe, Lutz, Bönsch, Duale Reihe Pharmakologie und Toxikologie, Thieme, 2011]

Indikationen: Trizyklische Antidepressiva sind bei endogenen Depressionen indiziert, aber aufgrund ihrer Nebenwirkungen eher 2. Wahl hinter selektiven Serotonin Wiederaufnahme Hemmern (SSRI), Mirtazapin und Venlafaxin. Antidepressiva vom **Amitriptylin** Typ (z. B. Doxepin oder Trimipramin) werden aufgrund ihres dämpfenden Effekts bei Depressionen mit Erregung oder Schlaflosigkeit bevorzugt, vom **Desipramin** Typ bei Depressionen mit Gehemmtheit und Antriebsschwäche und vom **Imipramin** Typ bei alleiniger depressiver Verstimmung. **Amitriptylin** findet Anwendung als **Koanalgetikum** bei neuropathischen (z. B. komplexes regionales Schmerzsyndrom) oder tumorbedingten Schmerzen und zählt bei chronischen Spannungskopfschmerzen bzw. medikamenteninduzierten Kopfschmerzen zu den Mitteln der Wahl.

PRAXIS Bei der ersten depressiven Episode sollte das Antidepressivum nach Eintreten der klinischen Vollremission für mindestens 6 Monate unter enger psychiatrischer Beobachtung weitergegeben werden.

Pharmakokinetik: Die meisten trizyklischen Antidepressiva werden gut resorbiert, unterliegen aber einem hohen First Pass Effekt. Aufgrund der hepatischen Metabolisierung ist bei Intoxikationen eine forcierte Diurese unwirksam. Bei der CYP 2D6 vermittelten Metabolisierung entstehen aus tertiären Aminen (Imipramin, Amitriptylin) aktive sekundäre (Desipramin, Nortriptylin).

Trizyklische Antidepressiva sollten stets **langsam** ausgeschlichen werden, da ein abruptes Absetzen zu Stimmungsschwankungen, Unruhe, grippeähnlichen Symptomen und vereinzelt auch erhöhter Suizidalität führen kann.

Unerwünschte Wirkungen: Trizyklische Antidepressiva besitzen unerwünschte anticholinerge Effekte wie **Mundtrockenheit, Miktionsstörungen, Obstipation, Akkomodationslähmung mit Sehstörungen**, Steigerung des Augeninnendrucks, Herzfrequenzanstieg und **Delir** (v. a. bei älteren Patienten). Die Krampfschwelle wird reduziert mit der Gefahr zerebraler Krampfanfälle. Trizyklische Antidepressiva wirken kardiotoxisch mit negativer Inotropie, Blutdruckabfall, QRS Verbreiterung, Blockbildern und **Herzrhythmusstörungen**. Eine orthostatische Hypotonie kann wegen einer α_1 Adrenozeptorblockade auftreten. Allergische bzw. toxische Reaktionen an Haut (Exantheme), Leber (Transaminasenanstieg, intrahepatische Cholestase, Ikterus) und Hämatopoese (sehr selten Leukopenie und Agranulozytose) können beobachtet werden. Ferner kann es wegen H_1 Histamin Rezeptor Blockade zu **Schwindel, Sedierung, Müdigkeit** sowie Appetit und Gewichtszunahme kommen; zusätzlich können Schlafstörungen, innere Unruhe, Hyperhidrosis, Stimmungsumkehr in eine manische Phase und ein Syndrom der inadäquaten ADH Sekretion auftreten.

LERNTIPP

Bitte merken: Aufgrund ihrer anticholinergen Wirkung darf man trizyklische Antidepressiva bei dementen Patienten nicht verabreichen. Hier könnte sich sonst die Demenz verschlimmern und ein Delir entstehen.

Intoxikation: Durch die Blockade von m Cholinozeptoren, α_1 Adrenozeptoren und H_1 Histamin Rezeptoren kommt es zu einer komplexen Symptomatik bestehend aus anticholinergen, antiadrenergen und sedativ hypnotischen Effekten. Hinzu kommen kardiotoxische Effekte. Typische Symptome:

- anticholinerges Syndrom: Fieber, Tachykardie mit Extrasystolen, Verwirrheitszustände, Mydriasis, Sehstörungen, Halluzinationen
- Bewusstseinsstörungen bis hin zum Koma.

Therapie: symptomatisch → Sicherung der Vitalfunktionen, Aktivkohle, Volumengabe, antikonvulsive Medikation und Natriumbikarbonat zur Therapie der kardiotoxischen Effekte; Antidot → **Physostigmin** → antagonisiert zentrale und periphere anticholinerge Effekte.

LERNTIPP

Das IMPP stellt immer wieder Fragen zu Symptomen bei Antidepressiva Intoxikation bzw. zu Nebenwirkungen von Antidepressiva. Studieren Sie diese gründlich!

Wechselwirkungen: In Kombination mit Substanzen mit sedierender oder atemdepressiver Komponente verstärken sich diese Wirkungen. Simultane Gabe von Anticholinergika (Atropin, Anti-Parkinson-Medikamente) und Sympathomimetika verursachen additive anticholinerge bzw. sympathomimetische Effekte. MAO-Inhibitoren dürfen nie zusammen mit trizyklischen Antidepressiva (oder anderen Monoamin-Reuptake-Inhibitoren) verabreicht werden, denn sie verstärken in nicht vorhersehbarer Weise die zentralen Monoamin-Effekte und können zu massiver Erregung, Krampfanfällen und Vigilanzstörungen führen. Eine Kombination mit Clonidin, Guanethidin oder Methyldopa vermindert die Blutdrucksenkung. Amiodaron und Chinidin verstärken die antiarrhythmischen Effekte und Nebenwirkungen. **Endogene und exogene Katecholamine** erfahren eine Wirkungsverstärkung, was z. B. beim Zusatz von Adrenalin bei Lokalanästhesien das Risiko für tachykarde Rhythmusstörungen erhöht.

Kontraindikationen: akuter Herzinfarkt, koronare Herzkrankheit, manifeste Herzinsuffizienz, Überleitungsstörungen, Schenkelblock, Epilepsie, Delir und akute Manie. Vorsicht ist geboten bei Glaukom, Prostatahypertrophie, Pylorusstenose, Kombination mit MAO-Hemmern, älteren, insbesondere dementen Patienten (Gefahr der Auslösung eines anticholinergen Delirs!) und in Schwangerschaft und Stillzeit.

PRÜFUNGSHIGHLIGHTS

Trizyklische Antidepressiva

! **Sedierend** wirkende trizyklische Antidepressiva sind Amitriptylin, Trimipramin und Doxepin

!!! Die sedierend wirkenden Antidepressiva werden bei depressiven Patienten mit **Schlaflosigkeit** und **innerer Unruhe** eingesetzt

! Amitriptylin ist außerdem ein **Koanalgetikum**.

!!! **Nebenwirkungen:** Prägen Sie sich v. a. die **anticholinergen Symptome** ein: Sehstörungen (gestörte Akkommodation), Obstipation, verminderte Speichelproduktion, Herzrhythmusstörungen, Miktionsstörungen; bei Überdosierung ggf. Delir (Verwirrtheit, Halluzination) und erhöhte Temperatur

! **Wechselwirkungen:** Trizyklische Antidepressiva erhöhen die Empfindlichkeit extern zugeführter **Katecholamine**, z. B. im Rahmen einer Lokalanästhesie.

! **Kontraindikationen:** Trizyklische Antidepressiva dürfen aufgrund ihrer anticholinergen Wirkung nicht bei Patienten mit **Demenz** eingesetzt werden.

Tetrazyklische Antidepressiva

Wirkstoffe und Handelsnamen: Zu den tetrazyklischen Antidepressiva zählen Maprotilin (Ludiomil) (mit den Eigenschaften eines trizyklischen Antidepressivums) und die α_2 -**Rezeptor-Antagonisten** Mianserin (Tolvin) und Mirtazapin (Remergil).

Wirkungen: Die Substanzen wirken stimmungsaufhellend und wegen ihrer antihistaminergen Wirkung **stark sedierend**. Maprotilin hemmt in erster Linie die Noradrenalin Wiederaufnahme, bei Mianserin ist dieser Effekt schwach ausgeprägt. Mianserin und Mirtazapin blockieren präsynaptische α_2 Rezeptoren, was zu einer erhöhten Noradrenalin und Serotoninfreisetzung führt (Abb. 17.3). Zudem sind sie Serotonin_{2A} Rezeptor Antagonisten.

LERNTIPP

Das IMPP will von Ihnen wissen, welche Antidepressiva sedierend sind. Merken Sie sich dabei v. a. die typischen trizyklischen Antidepressiva Amitriptylin, Trimipramin und Doxepin sowie das tetrazyklische Antidepressivum Mirtazapin.

Indikationen: Wie bei den trizyklischen Antidepressiva, aufgrund der sedierenden Wirkung v. a. bei ängstlich agitierten Depressionen. Mirtazapin zählt zu den Antidepressiva der 1. Wahl.

Unerwünschte Wirkungen: geringere anticholinerge und kardiotoxische Nebenwirkungen als trizyklische Antidepressiva. Bei **Mianserin** besteht allerdings ein erhöhtes Risiko für eine Agranulozytose (wöchentliche Blutbildkontrollen in den ersten Monaten). **Mirtazapin** vermindert durch Blockade postsynaptischer 5 HT₂ und 5 HT₃ Rezeptoren einige der unerwünschten serotonergen Nebenwirkungen (z. B. Schlafstörungen, Unruhe, Appetitlosigkeit, sexuelle Dysfunktion), führt aber zu einer **Appetit- und Gewichtszunahme**, zu Müdigkeit und Mundtrockenheit.

Wechselwirkungen: Siehe trizyklische Antidepressiva.

PRÜFUNGSHIGHLIGHTS

Mirtazapin

- ! ist stark sedierend
- ! führt zur Appetit- und Gewichtszunahme.

17.4.2 Selektive Monoamin-Wiederaufnahme-Hemmer

Wirkstoffe und Handelsnamen: Zu dieser Gruppe gehören:

- **SSRI** (selektive Serotonin Wiederaufnahme Inhibitoren):
 - Citalopram (Cipramil)
 - Escitalopram (Cipralext)
 - Fluoxetin (Fluctin)
 - Fluvoxamin (Fevarin)
 - Paroxetin (Tagonis)
 - Sertralin (Zoloft)
 - Dapoxetin (Priligy)
- **SNRI** (selektive Noradrenalin Wiederaufnahme Inhibitoren):
 - Reboxetin (Edronax, Solvex)
 - Atomoxetin (Strattera)
- **SSNRI** (selektive Serotonin und Noradrenalin Wiederaufnahme Inhibitoren):
 - Venlafaxin (Trevilor)
 - Duloxetin (Cymbalta).

LERNTIPP

Man sollte sich einprägen, welche Wirkstoffe zu welcher Gruppe gehören.

Wirkungen: Die selektiven Monoamin Wiederaufnahme Hemmer wirken nahezu ausschließlich auf den Reuptake von Noradrenalin und/oder Serotonin und beeinflussen im Gegensatz zu den NSMRI keine weiteren Rezeptortypen (Hemmstoffe der Transporter, Abb. 17.3). SSRI wirken durch Inhibierung der Serotonin Wiederaufnahme antidepressiv. Sie haben keinen sedierenden Effekt, sondern wirken eher antriebssteigernd. Sie sind in Bezug auf die antidepressive Wirkung den trizyklischen Antidepressiva nahezu gleichwertig. Dabei sind sie **besser verträglich** und weniger toxisch (keine anticholinergen Effekte, was insbesondere bei älteren und/oder dementen Patienten günstig ist!). Für SNRI und SSNRI gilt Entsprechendes.

Indikationen:

- Depressionen, auch im Rahmen von bipolaren affektiven Störungen
- Angst- und Zwangsstörungen
- Essstörungen (SSRI)
- spezielle weitere Indikationen:
 - Duloxetin in niedrigerer Dosierung ist eine Option zur Behandlung der Stressinkontinenz.
 - Dapoxetin ist für die Behandlung der Ejaculatio praecox zugelassen.
 - Atomoxetin ist zur Behandlung von ADHS zugelassen.

Unerwünschte Wirkungen: Kopfschmerzen, Agitation, Schlafstörungen und innere Unruhe (insbesondere bei Therapiebeginn), sexuelle Funktionsstörungen, Tremor, Übelkeit, verminderte Thrombozytenaggregation und starkes Schwitzen, bei SNRI und SSNRI auch Hypertonie und Harnverhalt. SSRI beeinträchtigen die Spermienqualität. Anticholinerge Effekte sind nicht zu beobachten. Bei zu schneller Aufdosierung bzw. Überdosierung besteht die Gefahr eines Serotonin Syndroms.

Serotonin-Syndrom: Die Ursache ist ein zentraler Serotoninüberschuss, fast immer als Folge einer **kombinierten Einnahme mehrerer serotonerger Substanzen** (v. a. SSRI, MAO Hemmer, trizyklische Antidepressiva, Lithium, Triptane, Tramadol, Kokain, Amphetamine). Folgende Symptome sind typisch:

- **autonom-vegetative Symptome:** Anstieg von Körpertemperatur, Blutdruck und Herzfrequenz, Schwitzen, Übelkeit und Erbrechen, Kopfschmerzen, Diarrhö
- **neuromuskuläre Symptome:** Hyperrigidität, Hyperreflexie mit pathologischen Reflexen, Myoklonien, Tremor, Ataxie, tonisch klonische Krämpfe
- **zentralnervöse Symptome:** Verwirrtheit, Bewusstseinsstörungen bis hin zum Koma, Erregungszustände, Desorientiertheit, Halluzinationen, Unruhe, Akathisie.

Nach dem **Absetzen der auslösenden Substanzen** klingen die Symptome meist innerhalb von 6-24 Stunden ab. Symptomatische Therapie mit Benzodiazepinen, β Blockern, Serotoninantagonisten (z. B. Odansetron) oder Chlorpromazin möglich.

LERNTIPP

So schildert das IMPP ein **Serotonin-Syndrom**: Eine Patientin klagt über ein seit einigen Tagen bestehendes Zittern in den Händen, vermehrte Müdigkeit, Unsicherheit beim Gehen und Unruhe. Die Untersuchung ergibt einen mittelschlägigen Fingertremor, eine Ataxie, Agitiertheit, Hyperreflexie und Hyperthermie. Die Patientin nimmt Citalopram, Moclobemid und Clomipramin ein.

Wichtig: Die Patienten müssen unbedingt eindringlich darauf hingewiesen werden, dass sich bestimmte Medikamentenkombinationen, z. B. SSRI und MAO Hemmer, verbieten, da dadurch ein Serotonin Syndrom ausgelöst werden kann.

Wechselwirkungen: In Kombination mit Substanzen mit sedierender oder atemdepressiver Komponente verstärken sich diese Wirkungen. Eine verstärkte serotonerge Stimulation tritt bei gleichzeitiger Gabe von SSRI, Tryptophan, Triptanen, anderen Antidepressiva oder Neuroleptika ein. Zudem sind Interaktionen mit Wirkstoffen zu erwarten, die von denselben Cytochrom Isoenzymen wie Fluoxetin (CYP 2D6), Paroxetin (CYP 2D6) oder Fluvoxamin (CYP 1A2, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 3A4) verstoffwechselt werden. Diese Enzym Interaktionen sind bei Citalopram und Sertalin an wenigsten ausgeprägt.

Kontraindikationen: Als Kontraindikationen gelten akute Manie und Kombination mit MAO Hemmern und Triptanen (Gefahr des Serotonin Syndroms). Citalopram sollte während der Schwangerschaft nicht eingesetzt werden, alle anderen Stoffe erfordern eine strenge Indikationsstellung.

PRÜFUNGSHIGHLIGHTS

**Selektive Monoamin-Wiederaufnahme-Hemmer**

! **Venlafaxin** ist ein selektiver Serotonin und Noradrenalin Wiederaufnahmehemmer (SSNRI).

!! Paroxetin, Fluvoxamin und Citalopram sind selektive Serotonin Wiederaufnahme Hemmer (SSRI)

Indikationen:

! SSRI eignen sich bei **dementen Patienten** mit einer **Depression**.

! **Dapoxetin** wird bei Ejaculatio praecox angewendet,

! **Atomoxetin** bei ADHS.

unerwünschte Wirkungen:

!!! Die typische Nebenwirkung von SSRI und SSNRI ist **Übelkeit**

!!! **Serotonin-Syndrom**: erhöhte Körpertemperatur, Tachykardie, arterielle Hypertonie, abdominale Schmerzen, erhöhter Muskeltonus, Tremor und Myoklonien

! **Kontraindikationen:** Medikamentenkombinationen wie SSRI und MAO Hemmer sind kontraindiziert, da diese ein Serotonin Syndrom auslösen können.

17.4.3 MAO-Hemmer

Wirkstoffe und Handelsnamen: Nach ihrer Wirkung auf die beiden Isoformen der Monoaminoxidase unterscheidet man:

- **nicht selektive MAO-Hemmer** (MAO A und B):
Tranlycypromin (Jatrosom)

- **selektive MAO-A-Hemmer:**
Moclobemid (Aurorix).

Die selektiven MAO B Hemmer (S.84) werden in der Parkinson Therapie eingesetzt und deshalb in einem eigenen Kapitel besprochen.

Wirkungen: MAO Hemmer inhibieren die Monoaminoxidase (Abb. 17.3) und damit den Abbau der monoaminergen Transmitter **Noradrenalin, Adrenalin, Serotonin** (MAO A) und **Dopamin** (MAO A und MAO B). Dadurch wird eine indirekt sympathomimetische Wirkung vermittelt. Der Abbau von **Tyramin** (hyperton wirkendes biogenes Amin) durch beide MAO Formen wird bei Blockade beider MAOs vermindert mit der Folge der Gefahr hypertensiver Krisen bei Tyraminaufnahme mit der Nahrung.

Tranlycypromin inhibiert **irreversibel** sowohl die MAO A als auch die MAO B. Dadurch besteht die Gefahr eines Blutdruckanstiegs bis hin zu hypertensiven Krisen, u. a. durch tyraminhaltige Nahrungsmittel (Rotwein, Käse). Unter Tranlycypromin Einnahme ist daher eine strikte Diät notwendig. Tranlycypromin wirkt stark antriebssteigernd.

Moclobemid hemmt **reversibel** die Monoaminoxidase A (MAO A). Es wirkt weder anticholinerg noch sedierend, aber deutlich antriebssteigernd. Tyramin kann Moclobemid aus der Bindung an die MAO A verdrängen. Es ist besser verträglich als Tranlycypromin und wird deswegen bevorzugt verwendet.

Indikationen: MAO Hemmer sind aufgrund ihres Nebenwirkungsprofils nur bei therapieresistenten Depressionen indiziert.

Unerwünschte Wirkungen: Unruhe, Tremor, Schlaflosigkeit, Mundtrockenheit, orthostatische Dysregulation.

Wechselwirkungen: Bei Sympathomimetika Einnahme besteht die Gefahr einer hypertensiven Krise.

Kontraindikationen: Phäochromozytom, Thyreotoxikose und Verwirrtheit. Da die MAO Blockade bis zu 10 Tage anhält, ist in diesem Zeitraum die gleichzeitige Einnahme von anderen Antidepressiva (Ausnahme Lithium), Sympathomimetika, Reserpin und tyraminhaltigen Nahrungsmitteln kontraindiziert.

17.4.4 Johanniskraut

Johanniskraut ist ein beliebtes pflanzliches Antidepressivum. Die wirksame Komponente ist Hyperforin, das unselektiv die Rückaufnahme von Noradrenalin, Serotonin, Dopamin und Glutamat hemmt. Wahrscheinlich sind noch andere, bisher nicht identifizierte Wirkstoffe beteiligt. Eine gesicherte Wirkung ist bei leichten und mittelschweren Depressionen nachzuweisen. Die Wirkung tritt nach 1-2 Wochen ein. Wichtigste Nebenwirkung sind Photosensibilität und die **Induktion von CYP 3A4 und 2C9**, wodurch dessen Substrate ihre Wirksamkeit verlieren können (u. a. Ciclosporin, Kontrazeptiva, Psychopharmaka, Cumarine).

PRÜFUNGSHIGHLIGHTS



! MAO Hemmer wie Tranlycypromin werden bei **therapieresistenten Depressionen** eingesetzt.

! **Johanniskraut** ist ein starker Induktor der CYP 3A4 und der CYP 2C9, wodurch bei gleichzeitiger Einnahme von Cumarinen deren Wirkung abgeschwächt wird.

17.5 Lithium

Wirkstoffe und Handelsnamen: Als Wirkstoffe sind Lithiumacetat (Quilonum) und Lithiumcarbonat (Hypnorex) im Handel.

Lithium zählt zusammen mit den Antiepileptika Carbamazepin (S.86), Lamotrigin (S.88) und Valproinsäure (S.87) zu den sog. **Mood Stabilizern** (Stimmungsstabilisatoren).

Wirkungen: Lithium wirkt antimanisch und vermittelt eine **phasenprophylaktische** Wirkung. Außerdem reduziert es die Inzidenz suizidaler Handlungen. Bei gesunden Personen zeigt sich kein psychotroper Effekt. Der Wirkmechanismus ist noch nicht geklärt. Lithium diffundiert wie Natrium während des Aktionspotenzials durch die Natriumkanäle der Zellmembran ins Zellinnere, kann jedoch durch die Natriumpumpe nur schlecht wieder herausgepumpt werden. Die Folge ist eine **intrazelluläre Anreicherung** mit einer Abnahme der intrazellulären Kaliumkonzentration. Zusätzlich hemmt Lithium die Inositolmonophosphat Phosphatase und stört hierdurch Phospholipase C PIP₂ gekoppelte Rezeptorsysteme.

Indikationen: Zu den Indikationen zählen die Therapie **manischer Phasen** und die Prophylaxe rezidivierender manischer und/oder depressiver Phasen. Es wird zur Wirkungsverstärkung von Antidepressiva und Neuroleptika eingesetzt.

Pharmakokinetik: Lithium wird schnell und fast vollständig resorbiert. Die maximalen Blutspiegel werden nach 2–3 h erreicht, nach 12 h ist bereits die Hälfte eliminiert. Es ist plazenta- und muttermilchgängig. Die Plasmaproteinbindung ist gering, sodass das Verteilungsvolumen dem des Körperwassers ähnelt. Die Elimination erfolgt renal, wobei 70–80% tubulär rückresorbiert werden. Dabei konkurrieren Lithium und Natrium miteinander. Folglich führt eine Hyponatriämie zu einer Steigerung des rückresorbierten Lithiumanteils, während eine Hypernatriämie die renale Lithiumausscheidung erhöht. Eine Lithiumüberdosierung resultiert in einem erhöhten Natriumverlust mit Hyponatriämie.

Lithium besitzt eine **geringe therapeutische Breite**, weswegen der Serumspiegel regelmäßig bestimmt werden muss (Blutentnahme 11–13 h nach der letzten Einnahme): therapeutischer Spiegel: 0,6–1,0 mmol/l. Bei einer Niereninsuffizienz ist die Lithiumelimination vermindert → Gefahr toxischer Effekte.

Unerwünschte Wirkungen: **feinschlägiger Tremor**, Krampfanfälle bei zentralnervöser Vorschädigung, Hemmung der ADH (pharmakogener Diabetes insipidus), Struma (regelmäßig TSH Spiegel kontrollieren!), Muskelschwäche, Müdigkeit, Hautausschläge, Gewichtszunahme (→ regelmäßige Gewichtskontrollen), Leukozytose, Diarrhö, Gesicht- und Knöchelödeme und EKG-Veränderungen.

Lithiumintoxikation:

- **Serumspiegel:** > 1,6 mmol/l → Intoxikationserscheinungen; > 4–5 mmol/l → lebensbedrohliche Situation
- **Ursachen:** akzidentelle oder absichtliche Überdosierung, Niereninsuffizienz, verschiedene Wechselwirkungen (z. B. erhöhte Plasmaspiegel bei Einnahme von NSAR, ACE-Hemmern oder Schleifen- oder Thiaziddiuretika), natriumarme Kost, starkes Schwitzen, Diarrhö, Exsikkose, häufiges Erbrechen
- **Klinik:** u. a. Übelkeit, Verwirrtheit, Müdigkeit, Apathie, verwaschene Sprache, grobschlägiger Tremor, Schwindel, Augenflimmern, Ataxie, Muskelfaszikulationen, Myoklonien, Faszikulationen, arterielle Hypotonie, Herzrhythmusstörungen, Krampfanfälle, progrediente Bewusstseinsstörung bis hin zum Koma
- **Therapie:** Hämodialyse bei schwerer Intoxikation.

LERNTIPP

Nach einer Lithiumintoxikation hat das IMPP bereits mehrfach gefragt. So könnte eine solche beschrieben werden: Eine Patientin mit positiver Anamnese für eine psychische Störung (Einnahme von Amitriptylin, Sertralin, Lithium und Zolpidem) ist zunehmend verwirrt. Bei der Patientin fallen ein starker Tremor, unkoordinierter Gang und eine verwaschene Sprache auf. In der klinischen Untersuchung sind ihre Muskeleigenreflexe gesteigert und sie zeigt Zeichen einer Exsikkose. Die Angehörigen bezweifeln, dass die Patientin die Medikamente zuletzt regelmäßig eingenommen hat. Prüfen Sie die Laborwerte. Bei dieser Patientin lag der Lithiumspiegel bei 2,8 mmol/l.

Wechselwirkungen: **Diuretika** erhöhen die renale Lithiumrückresorption über die von ihnen verursachte **Hyponatriämie**. Weitere Gründe für eine Hyponatriämie als Ursache einer Lithiumintoxikation können starkes Schwitzen, Diarrhö oder häufiges Erbrechen sein. Die gleichzeitige Gabe von Diclofenac kann den Lithiumplasmaspiegel ebenfalls erhöhen.

Kontraindikationen: Schwere Niereninsuffizienz, schwere Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Schwangerschaft (1. Trimenon) und Zustände mit gestörtem Natriumhaushalt.

PRÜFUNGSHIGHLIGHTS

Lithium

- ! Lithium ist ein **Stimmungsstabilisierer** genauso wie Carbamazepin, Lamotrigin und Valproinsäure.
- ! **Nebenwirkungen:** feinschlägiger Tremor, Körpergewichtszunahme, Polyurie, Struma
- ! Folgende Werte sind unter Lithiumtherapie zu **kontrollieren**: Lithiumspiegel, Körpergewicht, TSH, Kreatinin
- !! Die **Blutentnahme** zur Bestimmung des Serumspiegels sollte 12 h nach Einnahme des Phasenprophylaktikums erfolgen.
- Lithium-Intoxikation:**
 - Ursachen: ! Hyponatriämie durch Fieber, Erbrechen, Diarrhö, starkes Schwitzen oder Diuretika, ! Einnahme von Diclofenac
 - !! Symptome: Ataxie, Verwirrtheit, Diarrhö, Bewusstseinsseinstörung, Hyperreflexie, verwaschene Sprache und Faszikulationen
 - !!! **Wechselwirkungen:** Diclofenac und Hydrochlorothiazid erhöhen den Lithiumspiegel im Plasma.

17.6 Anti-Parkinson-Mittel

Das Parkinson-Syndrom ist eine neurodegenerative Erkrankung. Grundlage ist der Untergang dopaminergener Neurone in der Substantia nigra mit konsekutivem Dopaminmangel. Abb. 17.4 zeigt die pharmakologischen Ansatzpunkte der Anti-Parkinson-Mittel.

17.6.1 L-Dopa

Wirkstoff und Handelsnamen: L-Dopa (Madopar, Nacom).

Wirkungen: L-Dopa oder Levodopa ist eine Vorstufe von Dopamin und im Gegensatz dazu **ZNS-gängig**. Es wird im präsynaptischen Neuron zum wirksamen Dopamin decarboxyliert, sein Einsatz setzt noch funktionsfähige dopaminerge Neurone voraus. Allerdings findet die Metabolisierung auch in der Peripherie statt, was zu unerwünschten Wirkungen führt. Deswegen wird L-Dopa immer mit einem nicht liquorgängigen **Decarboxylase-**

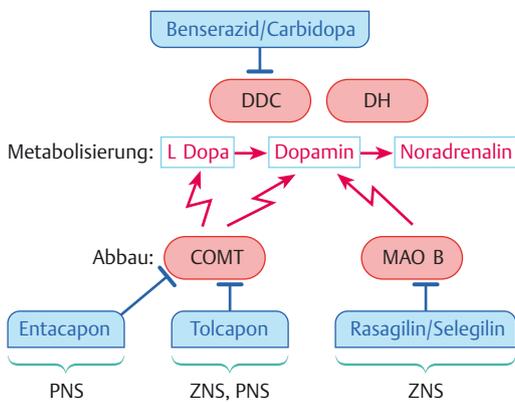


Abb. 17.4 Pharmakologische Angriffspunkte der Anti-Parkinson-Mittel. Der Abbau von L Dopa erfolgt durch die Catechol O Methyl transferase (COMT), der von Dopamin zusätzlich durch die Monoami nooxidase B (MAO B). MAO B und COMT Hemmer verzögern damit den Dopaminabbau. Hemmstoffe der Dopa Decarboxylase (DDC) vermindern die Umwandlung von L Dopa in Dopamin. L Dopa wird daher immer mit Decarboxylasehemmern kombiniert, damit ausreichend hohe Dosen L Dopa im Gehirn ankommen und dieses nicht schon in der Peripherie umgesetzt wird. [aus: Herdegen, Kurzlehrbuch Pharmakologie und Toxikologie, Thieme, 2013]

hemmer (Benserazid, Carbidopa) kombiniert. Mit absteigender Effektivität werden die Parkinson Symptome Akinese, Rigor und Tremor positiv beeinflusst. Die Krankheitsprogression wird **nicht** verzögert.

Indikationen:

- **Parkinson-Syndrom** → aufgrund des früher oder später eintretenden Wirkungsverlusts (s. u.) wird die Therapie bei Patienten unter 70 Jahren oder leichteren Fällen allerdings zunächst meist mit einem Dopamin Rezeptor Agonisten begonnen und L Dopa erst zu einem späteren Zeitpunkt eingesetzt.
- **Restless-Legs-Syndrom.**

Pharmakokinetik: L Dopa gibt es in nicht retardierter (Einnahme 3 bis 6 mal täglich) und retardierter Form (Einnahme 2 bis 3 mal täglich). Die Gabe erfolgt stets **oral**. L Dopa sollte nicht zeitgleich mit einer eiweißhaltigen Mahlzeit eingenommen werden, da die entstehenden Aminosäuren die L Dopa Resorption vermindern (L Dopa ist selbst eine neutrale Aminosäure).

Unerwünschte Wirkungen: Die unerwünschten Wirkungen sind mit zunehmender Behandlungsdauer erheblich. Nach durchschnittlich 5 Jahren kommt es zu verstärkten Nebenwirkungen, die v. a. mit der natürlichen Progression der Erkrankung zusammenhängen. Eine Schädigung der dopaminergen Zellen ist ebenfalls denkbar. Wirkung und Wirkdauer von L Dopa lassen mit der Folge von Wirkungsschwankungen (s. u.) nach. Die L Dopa Dosis sollte so **gering wie möglich** gehalten werden.

Zu den unerwünschten Wirkungen zählen vegetative Symptome (Übelkeit, Erbrechen, orthostatische Dysregulation mit reflektorischer Tachykardie bis hin zu sympathotoner Herz und Kreislaufstimulation), psychische Effekte (Unruhe, Verwirrtheit bis hin zu **Halluzinationen** und **psychotischem Erleben**) und motorische Nebenwirkungen. Diese nehmen im Verlauf der Behandlung zu, lassen sich in **hypo** und **hyperkinetische Wirkungsfluktuationen** unterteilen und machen Therapieanpassungen (z. B. Verkürzung der Einnahmeintervalle) notwendig:

- **hypokinetische Wirkungsfluktuationen** mit hypokinetischen Phänomenen wie Akinesie, Freezing und On Off Phänomene. Ursächlich ist eine abnehmende Wirkung von L Dopa.

- **hyperkinetische Wirkungsfluktuationen** wie On Dyskinesien, Off Dyskinesien und biphasische Dyskinesien. Sie treten bei maximaler Wirkung von L Dopa auf (Peak dose Dyskinesie).

LERNTIPP

Benötigt ein Patient mit Morbus Parkinson für eine ausreichende Beweglichkeit eine so hohe Dosis L Dopa, dass psychotische Reaktionen auftreten, kann zusätzlich das atypische Antipsychotikum Clozapin gegeben werden, das keine extrapyramidalmotorischen Nebenwirkungen hat.

Kontraindikationen: Patienten unter 18 Jahren, schwere Störungen der Herz, Leber und Nierenfunktion, Glaukom, Phäochromozytom, Hyperthyreose, Schwangerschaft.

PRÜFUNGSHIGHLIGHTS

L-Dopa

- ! L Dopa ist neben der Behandlung des **Parkinson-Syndroms** auch beim **Restless-Legs-Syndrom** indiziert.
- ! **Proteine** (bzw. die hieraus entstehenden Aminosäuren) **beeinträchtigen** die **Resorption** von L Dopa.
- ! Im Laufe der Behandlung von Parkinson Patienten entwickeln sich zunehmende **Wirkungsfluktuationen** in Form von Motilitätschwankungen, die eine Anpassung des Therapieregimes (z. B. Verkürzung der Dosierungsintervalle) erforderlich machen.

17.6.2 Dopaminrezeptoragonisten

Wirkstoffe und Handelsnamen: Die Dopamin D₂ Rezeptoragonisten lassen sich in 2 Gruppen einteilen:

- **Non-Ergotamin-Derivate:**
 - Apomorphin (APO go)
 - Pramipexol (Sifrol)
 - Piribedil (Clarium)
 - Rotigotin (Neupro)
 - Ropirinol (Requip)
- **Ergotamin-Derivate:**
 - Bromocriptin (Pravidel)
 - Cabergolin (Cabaseril)
 - α Dihydroergocriptin (Almirid)
 - Lisurid (Dopergin)
 - Pergolid (Parkotil).

Wirkungen: Die dopaminergen Agonisten aktivieren die hemmenden D₂ Rezeptoren (in geringerem Umfang auch D₃) postsynaptischer Neurone. Ihre Wirkung ist vom **Degenerationszustand** der präsynaptischen Neurone **unabhängig**. Sie wirken deswegen auch noch im fortgeschrittenen Krankheitsstadium. Eine Stimulation der D₃ Rezeptoren wirkt antidepressiv und antriebssteigernd.

Indikationen: Bis auf Apomorphin werden alle Dopaminagonisten in der Monotherapie und der Kombinationstherapie des Parkinson Syndroms eingesetzt. Non Ergotamin Derivate sind Mittel der 1. Wahl in der Monotherapie bei Patienten unter 70 Jahren und ohne wesentliche Komorbidität. Sie kommen v. a. in der **Frühphase** der Erkrankung zum Einsatz. In Kombination mit L Dopa vermindern sie die durch L Dopa ausgelösten motorischen Störungen und erlauben eine Dosisreduktion von L Dopa.

Apomorphin, das subkutan appliziert wird, ist motorischen Komplikationen (On Off Phänomene) bei optimierter Dosis von L Dopa bzw. Dopaminagonisten vorbehalten.

Parkinsonunabhängige Indikationen:

- Hyperprolaktinämie (z. B. Cabergolin, Bromocriptin, Lisurid)
- Abstillen (z. B. Cabergolin, Bromocriptin, Lisurid)
- Restless Legs Syndrom (z. B. Pramipexol, Ropinirol)

Pharmakokinetik: Bromocriptin besitzt eine kurze Halbwertszeit, wohingegen sich Cabergolin durch seine lange Wirksamkeit auszeichnet. Apomorphin wird wegen seiner geringen Bioverfügbarkeit ausschließlich parenteral verabreicht. Seine Wirkung tritt bereits nach 10 min ein. Rotigotin wird als Pflaster 1 mal täglich appliziert.

Zur Vermeidung schwerer Nebenwirkungen müssen Dopa-minrezeptoragonisten langsam aufdosiert werden, sodass die volle Wirkung erst nach 1-2 Wochen erreicht wird.

Unerwünschte Wirkungen: durch die Stimulation der D₂ Rezeptoren:

- **Halluzinationen** bis hin zu Psychosen, Desorientiertheit
- **Schwindel**
orthostatische Dysregulation, Ödeme
- **Übelkeit und Erbrechen**
- Tagesmüdigkeit bis hin zu Schlafattacken (Pramipexol und Ropinirol)
- Dyskinesien
- **Verlust der Impulskontrolle, pathologisches Spielen oder zwanghaftes Einkaufen, Steigerung der Libido**
- Unterdrückung der Prolaktinfreisetzung
- Raynaud Syndrom
- pleuropulmonale oder retroperitoneale Fibrosen, dosisabhängige Herzklappenfibrosen (nur Ergotamin Derivate).

Kontraindikationen: schwere Herzerkrankungen, Pleura und Lungenfibrosen, Fibrosierung von Herzklappen und psychotische Erkrankungen. Für einige der Wirkstoffe besteht eine Kontraindikation für Schwangerschaft und Stillzeit.

PRÜFUNGSHIGHLIGHTS



- ! Zu den **Dopaminagonisten** zählen u. a. Cabergolin, Bromocriptin und Pergolid.
- ! Pergolid ist ein **Ergotaminderivat**. Diese sind wegen ihrer gefährlichen kardiopulmonalen Nebenwirkungen (Herzklappenfibrosen) bei Morbus Parkinson nicht Mittel der 1. Wahl.
- Nebenwirkungen:** ! Halluzinationen, ! Übelkeit und Erbrechen, ! Schwindel, ! Impulskontrollstörungen, pathologisches Spielen oder zwanghaftes Einkaufen, erhöhte Libido.

17.6.3 NMDA-Rezeptor-Antagonisten

Wirkstoffe und Handelsnamen: Als direkter Glutamat (NMDA) Rezeptor Antagonist ist Amantadin (Amantadin PK Merz) im Handel. Ein vermutlich indirekter Glutamat Rezeptor Antagonist ist Riluzol (Riluzol ratiopharm), das allerdings nicht in der Parkinsontherapie, sondern in der Behandlung der amyotrophen Lateralsklerose verwendet wird.

Amantadin

Wirkungen: Amantadin ist ein Glutamat (NMDA) Rezeptor Antagonist, Glutamat ist Gegenspieler des Dopamins im Striatum. Vor allem die Akinese und der Rigor werden beeinflusst, der Tre-

mor eher gering. Nach einigen Monaten Therapiedauer tritt ein **Wirkungsverlust** ein. Es ist schwächer wirksam als L Dopa.

Zusätzlich zu der NMDA Rezeptor Antagonisierung hemmt Amantadin virale Protonenkanäle und wird daher als Virostatikum eingesetzt. Näheres hierzu siehe Kap. Wirkstoffe gegen Influenzaviren (S.135).

Indikationen:

- Mittel der Wahl in der **akinetischen Krise**
- kein Einsatz in der Dauertherapie.

Pharmakokinetik: Amantadin zeichnet sich durch einen schnellen Wirkungseintritt aus. In der akinetischen Krise erfolgt die Gabe parenteral, sonst oral.

Unerwünschte Wirkungen: im Vergleich zu L Dopa gering; selten treten auf: Knöchelödeme mit Livedo reticularis, Unruhe, Verwirrtheit, Alpträume, Halluzinationen bis hin zu psychotischen Zuständen.

Kontraindikationen: hochgradige Niereninsuffizienz, schwere Hypotonie.

17.6.4 Selektive MAO-B-Hemmer

Wirkstoffe und Handelsnamen:

- Selegilin (Movergan, Xilopar)
- Rasagilin (Azilect).

Zu anderen MAO Hemmern siehe Kap. MAO Hemmer (S.81).

Wirkungen: irreversible und selektive Hemmung der MAO B → Hemmung des Dopaminabbaus → **Verlängerung** der Dopaminwirkung bzw. **Verringerung** des Bedarfes an L Dopa.

Indikationen: leichte Parkinson Symptomatik oder als Zusatzmedikation.

Pharmakokinetik: Selegilin wird im Gegensatz zu Rasagilin zu L Methamphetamine und L Amphetamin verstoffwechselt. Als Schmelztablette verabreicht unterliegt Selegilin allerdings keinem First Pass Effekt und auch der Abbau zu Amphetaminen wird verhindert.

Unerwünschte Wirkungen:

- Selegilin: Mundtrockenheit, Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit, Übelkeit, Kopfschmerzen, Herzrhythmusstörungen, Dyskinesien, Unruhe und Halluzinationen
- Rasagilin: Arthralgien, grippeähnliche Symptome und depressive Verstimmungen.

Kontraindikationen: Die gleichzeitige Gabe mit SSRI oder Triptanen ist wegen der Gefahr des Serotonin Syndroms nicht angezeigt. Eine Kontraindikation besteht außerdem bei schweren Leber- und Nierenfunktionsstörungen, peptischen Ulzera und während Schwangerschaft und Stillzeit.

17.6.5 COMT-Hemmer

Wirkstoffe und Handelsnamen:

- Entacapon (Entacapon neuraxpharm)
- Tolcapon (Tasmar).

Wirkungen: Hemmung der Catechol O Methyl Transferase (COMT) → verminderter Abbau von L Dopa und Dopamin → **verstärkte** Dopaminwirkung. Es resultieren ein verminderter L Dopa Bedarf und eine Reduktion der Fluktuationen unter L Dopa.

Indikationen: ausschließlich in **Kombinationstherapie** mit L Dopa:

- Entacapon ist in der Kombination mit L Dopa indiziert bei nicht ausreichender alleiniger Wirkung von L Dopa und bei End of Dose Fluktuationen.
- Tolcapon ist nur unter Berücksichtigung der Kontraindikationen (s. u.) bei therapierefraktärem Parkinson Syndrom bei unzureichender Wirkung oder Unverträglichkeit anderer Anti Parkinson Mittel indiziert.

Unerwünschte Wirkungen: Dyskinesien, Übelkeit, Abdominalschmerzen und Diarrhö; Tolcapon weist zudem dosisabhängige hepatotoxische Effekte auf.

Kontraindikationen: Lebererkrankungen, Phäochromozytom, die gleichzeitige Einnahme von MAO Hemmern, schwere Dyskine

sien, Schwangerschaft und Stillzeit gelten als Kontraindikationen. Eine regelmäßige Kontrolle der Transaminasen ist obligat.

17.6.6 Anticholinergika

Die M Cholinorezeptor Antagonisten Biperiden (Akineton), Mexiten (Tremarit) und Trihexyphenidyl (Artane, Parkopan) wurden früher **bei Morbus Parkinson** (v. a. bei Tremordominanztypen) eingesetzt, werden aber aufgrund der deutlichen Nebenwirkungen **nicht mehr empfohlen**.

PRÜFUNGSHIGHLIGHTS



! Entacapon und Tolcapon sind COMT Hemmer.



© tobi andler/foto ia.com

LERNPAKET 4

LERNPAKET 4

17.7 Antiepileptika (Antikonvulsiva)

Wirkungen: Antiepileptika wirken nicht kausal (also antiepileptisch), sondern antikonvulsiv (Unterdrückung der Symptome). Ihre Wirkung beruht auf der Interaktion mit unterschiedlichen **Ionenkanälen** und **Rezeptoren** (Tab. 17.4). Zum einen werden spannungsabhängige Na^+ bzw. Ca^+ Kanäle blockiert, was zu einer Unterbrechung repetitiver Entladungen führt. Andererseits werden mittels Stimulation des GABA Rezeptors inhibitorische Chloridkanäle geöffnet (Abb. 17.5). Als Folge wird entweder die neuronale Erregung gehemmt oder die neuronale Hemmung verstärkt.

Indikationen: Die Wahl des Antiepileptikums richtet sich nach der Anfallsform bzw. dem Epilepsie Syndrom. Dabei gibt es keinen Zusammenhang zwischen dem Angriffspunkt eines Antiepileptikums und der Wirksamkeit in Bezug auf bestimmte Anfallsformen. Näheres s. bei den einzelnen Wirkstoffen.

LERNTIPP

Die Wirkungen bzw. einzelnen Angriffspunkte der Antikonvulsiva sind eher zweitrangig. Wichtiger ist, dass Sie sich die Indikationen für die jeweiligen Substanzen merken.

Pharmakokinetik: Die Wirkstoffe werden oral verabreicht und meist hepatisch metabolisiert. Bei Carbamazepin und Valproinsäure entstehen dabei ebenfalls wirksame Metaboliten, das als Ausgangssubstanz unwirksame Oxcarbazepin wird in das wirksame Monohydroxy Oxcarbazepin umgewandelt. Lamotrigin, Gabapentin, Topiramid, Vigabatrin, Zonisamid und Levetiracetam

werden vorwiegend renal eliminiert. Antiepileptika sollten zur Reduzierung der Nebenwirkungen grundsätzlich einschleichend dosiert und ausgeschlichen werden.

Unerwünschte Wirkungen: Gemeinsame Nebenwirkungen aller Antiepileptika mit unterschiedlicher Ausprägung sind dosisabhängige **zentralnervöse Dämpfung** (Sedierung und Müdigkeit), paradoxe Wirkungen wie Unruhe und Schlaflosigkeit, Konzentrationschwäche und kognitive Defizite, Wesensveränderungen, Depressionen, Schwindel und Ataxie, Verstärkung der epileptischen Aktivität, Exantheme bis hin zum Stevens Johnson Syndrom, kardiale Rhythmusstörungen, Leukopenien und hepatotoxische Wirkungen mit Erhöhung der Leberwerte. Hinzu kommen substanzspezifische Effekte.

Wechselwirkungen: Die meisten Antiepileptika sind **Inhibitoren** oder **Induktoren** des **Cytochrom-P450-Systems**. Untereinander besitzen sie deswegen ein erhebliches Interaktionspotenzial. Da bei kann es zur Autoinduktion kommen, d. h., das Antiepileptikum steigert seinen eigenen Abbau mit der Folge der notwendigen Dosiserhöhung. Durch Induktion bzw. Inhibition des CYP Systems muss die Dosierung der einzelnen Antiepileptika in einer Kombinationstherapie und auch anderer betroffener Wirkstoffe entsprechend angepasst werden. Viele Antikonvulsiva vermindern über diesen Mechanismus die Wirkung hormoneller Kontrazeptiva und anderer Pharmaka (Steroide, Phenprocoumon, Zytostatika, Immunsuppressiva). Außerdem steigt über den beschleunigten Vitamin D Abbau das Risiko für Osteoporose und Osteomalazie (Osteomalacia antiepileptica) und für peripartale intrazerebrale Blutungen für Kinder betroffener Frauen.

Tab. 17.4 Überblick über die verschiedenen Antikonvulsiva

Wirkstoff (Handelsname)	fokale Epilepsie*	primär generalisierte Epilepsie**	besondere Epilepsieformen	Einsatz	Hauptwirkmechanismus
Carbamazepin (Tegretal)	+			Monotherapie	Blockade Na ⁺ Kanäle
Oxcarbazepin (Trileptal)	+			Monotherapie	Blockade Na ⁺ Kanäle
Valproinsäure (Ergenyl)	+	+ (1. Wahl)	juvenile myoklonische Anfälle, BNS Krämpfe (beide 1. Wahl), Status epilepticus	Monotherapie	Blockade Na ⁺ Kanäle, Verstärkung GABAerger Mechanismen
Phenytoin (Phenhydantoin)	+	+ (nicht bei Absencen)	Status epilepticus	Monotherapie	Blockade Na ⁺ Kanäle
Lamotrigin (Lamictal)	+ (1. Wahl)	+		Monotherapie	Blockade Na ⁺ Kanäle
Topiramat (Topamax)	+	+	Lennox Gastaut Syndrom	Monotherapie	Blockade Na ⁺ Kanäle, Verstärkung GABAerger Mechanismen
Ethosuximid (Penidan)		nur bei Absencen (1. Wahl)	juvenile myoklonische Anfälle		Blockade Ca ²⁺ Kanäle
Felbamat (Taloxa)			Lennox Gastaut Syndrom	Monotherapie	Verstärkung GABAerger Mechanismen
Vigabatrin (Sabril)			West Syndrom	nur Zusatztherapie	Verstärkung GABAerger Mechanismen
Tiagabin (Gabitril)	+			Zusatztherapie	Verstärkung GABAerger Mechanismen
Zonisamid (Zonegran)	+			Zusatztherapie	Blockade Na ⁺ und Ca ²⁺ Kanäle
Gabapentin (Neurontin)	+			Zusatztherapie	Blockade Na ⁺ Kanäle, Verstärkung GABAerger Mechanismen
Levetiracetam (Keppra)	+ (1. Wahl)	+	juvenile myoklonische Anfälle, Status epilepticus	Monotherapie	Blockade Ca ²⁺ Kanäle, Verstärkung GABAerger Mechanismen
Pregabalin (Lyrica)	+			Zusatztherapie	Blockade Ca ²⁺ Kanäle
Lacosamid (Vimpat)	+			Zusatztherapie	Blockade Na ⁺ Kanäle
Barbiturate (S. 73)					
Phenobarbital (Luminal)	+	+	Status epilepticus	Monotherapie	Verstärkung GABAerger Mechanismen
Primidon (Mylepsinum)	+	+		Monotherapie	
Benzodiazepine (S. 71)					
Diazepam (Valium)	+	+	Status epilepticus		Verstärkung GABAerger Mechanismen
Clonazepam (Rivotril)	+	+	Status epilepticus		
Lorazepam (Tavor)			Status epilepticus (1. Wahl)		

* fokale Epilepsie mit und ohne sekundäre Generalisierung

** primär generalisierte Anfälle (Grand mal) und Absencen

17.7.1 Carbamazepin

Wirkung: Carbamazepin ist das weltweit am **häufigsten** verordnete Antiepileptikum. Neben den antikonvulsiven Eigenschaften besitzt es **stimmungsaufhellende und antriebssteigernde Effekte (Stimmungsstabilisierer)** und ist auch bei neuropathischen Schmerzen wirksam. Es wird ausschließlich oral appliziert.

Indikation: Carbamazepin ist wirksam bei **fokalen Anfällen** mit und ohne sekundäre Generalisierung (nicht bei primären generalisierten Anfällen, Absencen, myoklonischen Anfällen). Es wird

weiterhin eingesetzt zur Anfallsprophylaxe bei Alkohol und Benzodiazepinentzug, **Trigeminusneuralgie** und atypischem Gesichtsschmerz, als Koanalgetikum bei chronischen Schmerzen, in der Akuttherapie der Manie und zur Phasenprophylaxe bipolarer affektiver und schizoaffektiver Störungen (bei Versagen von Lithium).

PRAXIS Bei Patienten mit primär generalisierter Epilepsie kann Carbamazepin Anfälle provozieren.

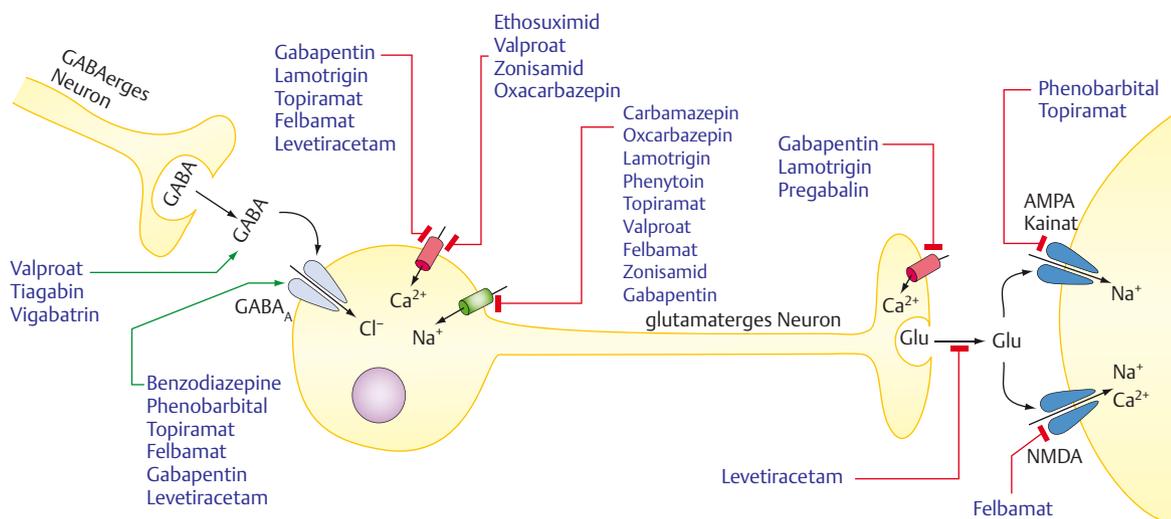


Abb. 17.5 Angriffspunkte einiger Antikonvulsiva. Das dargestellte glutamaterge Neuron wird von einem inhibitorischen GABAergen Neuron innerviert. Der Kalziumstrom durch Ca^{2+} Kanäle der präsynaptischen Membran bewirkt die Glutamatfreisetzung und damit die Reizweiterleitung über NMDA, AMPA und Kainatrezeptoren. Antikonvulsiva setzen an verschiedenen Punkten an, ihr genauer Wirkmechanismus ist vielfach noch ungeklärt. [aus: Graefe, Lutz, Bönisch, Duale Reihe Pharmakologie und Toxikologie. Thieme, 2011]

Wechselwirkungen und unerwünschte Wirkungen: Carbamazepin ist **Autoinduktor** und zudem ein starker CYP 3A4 Induktor (beschleunigter Abbau von Vitamin K Antagonisten, Haloperidol, Kontrazeptiva und Schilddrüsenhormonen). Aufgrund seiner Verstoffwechslung zu Epoxid kann es unter Carbamazepin zu **Agranulozytose** und lebertoxischen Wirkungen kommen. Weitere substanzspezifische unerwünschte Wirkungen umfassen Sedierung, Tremor, Nystagmus, Diplopie, Wasserretention durch **Verdünnungshyponatriämie**, Verwirrung, Kopfschmerzen, Gewichts Zunahme, Übelkeit, Diarrhö, Neuralrohrdefekte und Epidermolyse.

LERN TIP P

Carbamazepin ist ein starker Enzyminduktor und beschleunigt damit seinen eigenen Abbau: Die Wirkung kann daher nach einigen Tagen nachlassen.

Die Applikation erfolgt i.A. oral, allerdings ist im Bedarfsfall auch eine rasche i.v. Aufdosierung möglich (z.B. bei Status epilepticus).

Unerwünschte Wirkungen: Als substanzspezifische unerwünschte Wirkungen sind v.a. zu nennen die schwere, teils letale **Leberschädigung** (\rightarrow Laborkontrollen über 6 Monate, kontraindiziert bei Leber- und Pankreaserkrankungen), eine autoimmuninduzierte Thrombozytopenie, reversibler Haarverlust, Gewichtszunahme, Tremor, Parästhesien, Übelkeit, Diarrhö und Amenorrhö. Valproinsäure kann zu schweren Neuralrohrdefekten beim Embryo führen. Dagegen besitzt es geringe zentralnervöse Nebenwirkungen.

Wechselwirkungen: Es ist starker **Inhibitor** des CYP 450 Systems, was zu einer Verlängerung der Halbwertszeiten weiterer Antiepileptika und anderer Medikamente (z.B. Carbamazepin, orale Antikoagulantien) führen kann.

17.7.2 Oxcarbazepin

Oxcarbazepin ist ein **Derivat des Carbamazepins** und Alternativmedikation bei Carbamazepin Unverträglichkeit. Es wird nicht als Epoxid verstoffwechselt, sodass die epoxidinduzierten Nebenwirkungen wie Agranulozytose, Leberschädigung und auch die Autoinduktion (das abbauende Enzym ist nicht induzierbar) deutlich reduziert sind. Die Indikationen für Oxcarbazepin und Carbamazepin sind identisch. Bis auf die **Hyponatriämie** treten alle anderen unerwünschten Nebenwirkungen seltener auf als bei Carbamazepin.

17.7.3 Valproinsäure

Indikationen: Valproinsäure bzw. sein Salz Valproat besitzt ein breites antiepileptisches Wirkspektrum. Es ist 1. Wahl bei **Absencen** und anderen primär generalisierten Anfällen (z.B. juvenile myoklonische Epilepsie). Auch zur Behandlung bzw. Phasenprophylaxe bipolarer affektiver Störungen, in der Akuttherapie sowie in der Rezidivprophylaxe („Phasenprophylaxe“) manischer Episoden im Rahmen bipolarer affektiver oder schizoaffektiver Störungen (**Stimmungsstabilisierer**) und in der Migräneprophylaxe wird Valproinsäure eingesetzt.

17.7.4 Phenytoin

Wirkung und Pharmakokinetik: Phenytoin ist ein **starkes** Antiepileptikum mit nur **schwacher** sedativer Komponente. Die Dosisfindung gestaltet sich aufgrund einer komplizierten Kinetik schwierig, da Blutspiegel und Metabolisation in einem linearen Zusammenhang stehen (Enzymsättigung bereits im unteren therapeutischen Bereich, regelmäßige Kontrollen des Serumspiegels).

Es besteht eine starke **Autoinduktion**, Resorptionsdauer und Eliminations HWZ unterliegen erheblichen Schwankungen.

Indikationen: Indiziert ist Phenytoin beim benzodiazepinrefraktären **Status epilepticus**, bei dem es intravenös verabreicht wird. In der antiepileptischen Dauertherapie ist Phenytoin nur Mittel der 2. Wahl bei fokalen Epilepsien, primär generalisierten **Anfällen** (nicht bei Absencen) und außerdem bei Trigeminusneuralgie. Es besteht die Gefahr von Entzugsanfällen.

Unerwünschte Wirkungen: **Gingivahyperplasie**, **Hypertrichose**, **Hirsutismus**, **megaloblastäre Anämie** infolge Folsäuremangels (**Cave:** Teratogenität \rightarrow Spina bifida), Gerinnungsstörungen beim Neugeborenen durch Vitamin K Mangel und arzneimittelinduzierte

zierten Lupus erythematoses, außerdem Tremor, Nystagmus, Akne und Polyneuropathien.

17.7.5 Lamotrigin

Wirkung: Vorteile von Lamotrigin sind sein **thymetischer Effekt** (depressive Patienten mit Anfallsleiden), die fehlende Sedierung und eine Steigerung der kognitiven Leistungen.

Indikationen: Lamotrigin ist 1. Wahl bei fokalen Epilepsien mit und ohne sekundäre Generalisierung, primär generalisierten Anfällen und bei therapierefraktären Anfällen. Bei Absencen gilt es als Mittel 2. Wahl. Darüber hinaus ist es wirksam zur **Rezidivprophylaxe depressiver Episoden im Rahmen von bipolaren affektiven Störungen (Stimmungsstabilisierer)**. Da bisher kein teratogener Effekt nachgewiesen werden konnte, ist Lamotrigin 1. Wahl in der Schwangerschaft.

Unerwünschte Wirkungen: Lamotrigin weist insgesamt ein schwaches Nebenwirkungsprofil (Kopfschmerzen, Übelkeit, Schlafstörungen) auf, es wirkt u. a. nur gering hepatotoxisch. Ein zige schwere Nebenwirkung ist das Auftreten von Hautexanthenen (**Steven-Johnson-Syndrom**). Ein langsames Aufdosieren ist deshalb zu empfehlen.

Wechselwirkungen: Carbamazepin, Phenytoin (CYP 450 Induktoren) und Valproat (CYP 450 Inhibitor) verkürzen bzw. verlängern die Halbwertszeit von Lamotrigin.

17.7.6 Topiramate

Indikationen für Topiramate sind therapierefraktäre fokale Epilepsien, primär generalisierte Anfälle, das Lennox Gastaut Syndrom und die Migräneprophylaxe. Eine Kombination mit lebertoxischen Antiepileptika ist möglich, da es vorwiegend über die Niere eliminiert wird. Eine Verminderung des Plasmaspiegels um bis zu 50% tritt durch Enzyminduktoren wie Carbamazepin, Phenytoin und Phenobarbital auf.

Bei insgesamt guter Verträglichkeit gehören zu den substanzspezifischen Nebenwirkungen reversibler Gewichtsverlust, kognitive Beeinträchtigungen, Parästhesien, Nephrolithiasis (Hemmung der Carboanhydrase), Anorexie, Aphasie, Glaukomanfälle, Apathie und Psychosen.

17.7.7 Ethosuximid

Ethosuximid ist wie Valproinsäure 1. Wahl bei **Absencen** und 2. Wahl bei juvenilen myoklonischen Anfällen. Es ist **kontraindiziert bei Grand mal Epilepsie, da es Anfälle auslösen kann!** Die Halbwertszeit variiert in Abhängigkeit von in der Kombinationstherapie gegebenen Enzyminduktoren bzw. Inhibitoren. Substanzspezifische Nebenwirkungen umfassen Übelkeit, Erbrechen, Doppelbilder, Knochenmarkdepression (aplastische Anämie) und Psychosen.

17.7.8 Felbamate

Felbamate wird beim Lennox Gastaut Syndrom eingesetzt, zeigt allerdings schwere Nebenwirkungen. Seine Metaboliten können eine aplastische Anämie verursachen und wirken lebertoxisch. Weitere unerwünschte Wirkungen sind Schlaf- und Appetitlosigkeit. Wie viele andere Antiepileptika ist Felbamate sowohl Enzyminduktor als auch Inhibitor und nimmt damit Einfluss auf die Dosierung anderer Antiepileptika und Pharmaka.

17.7.9 Vigabatrin

Vigabatrin ist ein **Reserveantiepileptikum**. Es kommt v. a. beim **West-Syndrom** zum Einsatz, das sonst therapierefraktär ist. Vigabatrin verzögert durch Hemmung der GABA Transaminase den Abbau von GABA und bedingt dadurch eine wesentlich längere Wirkungshalbwertszeit als Plasmaeliminationshalbwertszeit.

Substanzspezifische Nebenwirkungen umfassen irreversible Gesichtsfeldstörungen, hyperkinetische Syndrome bei Kindern und Gewichtszunahme.

17.7.10 Tiagabin

Indiziert ist Tiagabin als **Add-on-Therapie** bei fokalen Epilepsien mit und ohne sekundäre Generalisierung. Tiagabin ist **gut verträglich**. Unerwünschte substanzspezifische Wirkungen können unspezifische zentralnervöse Symptome und Aggressivität sein. Wie Gabapentin ist Tiagabin **kontraindiziert** bei primär generalisierten Anfällen.

17.7.11 Zonisamid

Indiziert ist Zonisamid als **Add-on-Therapie** bei einfach und komplex fokalen Anfällen mit oder ohne Generalisierung.

Zonisamid wird vorwiegend unverändert über die Nieren eliminiert. Aufgrund seiner langen Halbwertszeit (60 h) besteht Akkumulationsgefahr bei gleichzeitiger Gabe von CYP-Hemmstoffen, da Zonisamid geringfügig über CYP 3A4 und CYP 2D6 abgebaut wird.

Zonisamid weist mit Übelkeit, Reizbarkeit und Gewichtsabnahme wenige substanzspezifische unerwünschte Wirkungen auf. Die Dosis muss an die Nierenfunktion angepasst werden.

17.7.12 Gabapentin

Gabapentin ist 1. Wahl bei **fokalen Anfällen** mit und ohne sekundäre Generalisierung bei älteren Patienten. Zudem ist es **wirksam bei neuropathischen Schmerzen (z. B. bei schmerzhafter diabetischer Neuropathie)**. Bei primär generalisierten Anfällen ist es kontraindiziert, da es in diesen Fällen prokonvulsiv wirken kann.

Mit steigender Dosierung nimmt die Bioverfügbarkeit ab, da der verantwortliche Aminosäuretransporter gesättigt ist. Es ist charakterisiert durch einen schnellen Wirkungseintritt. Gabapentin hat keinen Einfluss auf die Leberfunktion.

Substanzspezifische Nebenwirkungen umfassen Gewichtszunahme, Nystagmus und Doppelbilder. Insgesamt ist Gabapentin gut verträglich.

17.7.13 Levetiracetam

Levetiracetam ist Mittel 1. Wahl bei **fokalen und sekundär generalisierten Anfällen** und Zusatzmedikament bei primär generalisierter Epilepsie und juveniler myoklonischer Epilepsie. Eventuell wirkt Levetiracetam nicht nur antikonvulsiv, sondern auch antiepileptisch, der Beweis steht noch aus. Im Gegensatz zu den meisten anderen Antiepileptika wird es vorwiegend extrahepatisch metabolisiert und renal ausgeschieden. Dabei ist es durch **geringe Arzneimittelinteraktionen** charakterisiert. Vorteilhaft ist sein rascher Wirkungseintritt.

Substanzspezifische Nebenwirkungen beinhalten Angst, depressive und hypomanische Syndrome sowie Schlafstörungen.

17.7.14 Pregabalin

Indiziert ist Pregabalin als Mittel 2. Wahl bei fokalen Anfällen (mit oder ohne sekundärer Generalisierung) und neuropathischen Schmerzen.

Pregabalin ist ein **Gabapentinderivat**. Im Gegensatz zu Gabapentin weist es eine höhere Affinität zum L Typ Ca^{2+} Kanal, eine längere Halbwertszeit, eine lineare Dosis Wirkungs Kurve und eine bessere Verträglichkeit auf. Eine Verminderung des Plasmaspiegels tritt durch Enzyminduktoren wie Carbamazepin, Phenytoin und Phenobarbital auf.

Pregabalin kann in höheren Dosen einen nicht konvulsiven Status epilepticus provozieren. Die substanzspezifischen unerwünschten Wirkungen sind Kopfschmerzen, Übelkeit, Tremor, Myoklonien und Ödeme.

17.7.15 Lacosamid

Lacosamid wird als Add on Medikament bei fokalen Anfällen (mit oder ohne sekundärer Generalisierung) eingesetzt.

17.7.16 Phenobarbital

Phenobarbital gehört wie Primidon (s. u.) zu den Barbituraten (S.73). Wie alle Barbiturate führt es zu einer starken Sedierung und Antriebschwäche. Des Weiteren besteht die Gefahr der Ausbildung einer Pseudodemenz bzw. bleibender kognitiver Defizite. Unter chronischer Gabe bewirkt es eine Enzyminduktion mit konsekutivem schnellerem Abbau. Zudem ist es aufgrund seiner schlechten ZNS Gängigkeit verzögert wirksam.

Phenobarbital ist Mittel der 2. Wahl bei fokalen und generalisierten Anfällen. Es steht zur oralen, intramuskulären und intravenösen Applikation zur Verfügung.

Ebenso wie Primidon muss Phenobarbital aufgrund seiner Nebenwirkungen (Sedation und Atemdepression, Hyperalgesie, Nystagmus, Ataxie, Exanthem) langsam aufdosiert und wegen der Gefahr von Entzugsanfällen langsam ausgeschlichen werden.

17.7.17 Primidon

Das Barbiturat Primidon ist zum einen als Eigensubstanz wirksam, wird aber zum ebenfalls wirksamen Phenobarbital verstoffwechselt. Es ist als **Add-on-Antiepileptikum** bei Grand mal Anfällen, Absencen und myoklonischer Epilepsie indiziert.

Zur Vermeidung der unerwünschten Wirkungen (Benommenheit, Schwindel, Ataxie, megaloblastäre Anämie durch Folsäuremangel, Gerinnungsstörungen beim Neugeborenen durch Vitamin K Mangel, Osteopathie, Bewegungssteifigkeit, Frozen Shoulder) empfiehlt sich ein langsames Einschleichen.

17.7.18 Benzodiazepine

Zu Therapiebeginn sind Benzodiazepine (S.71) besonders im Akutstadium fokaler Anfälle sehr wirksame Antiepileptika, außerdem können sie initial bei BNS Krämpfen, Absencen und allen Formen des Status epilepticus eingesetzt werden. Die Wirkdauer ist aber recht kurz (10-20 min bei Bolusgabe), da eine rasche Umverteilung aus dem ZNS erfolgt. Mit Benzodiazepinen ist aufgrund des einsetzenden Wirkverlusts und der möglichen Suchtentwicklung **keine Dauertherapie** möglich. Bei abruptem Absetzen drohen Entzugsanfälle. Zum Einsatz kommen Clonazepam, Diazepam, Lorazepam und Midazolam.

Erwünschte und unerwünschte Wirkungen gehen fließend ineinander über: Anxiolyse, antikonvulsive Effekte, zentrale Muskelrelaxation, Sedation bzw. Hypnose. Benzodiazepine wirken nicht antipsychotisch und rufen im Gegensatz zu Barbituraten keine ausgeprägte Atemdepression hervor. Von Nachteil sind die mögliche Suchtentwicklung und das Rebound Phänomen nach Absetzen.

PRÜFUNGSHIGHLIGHTS



Antiepileptika

! **Carbamazepin** steigert als **Enzyminduktor** seine eigene Verstoffwechslung (Autoinduktion) → Wirkung lässt nach

Wechselwirkungen von Carbamazepin: Es schwächt ! Phenprocoumon, ! Haloperidol und ! orale Kontrazeptiva in ihrer Wirkung ab.

! **Nebenwirkung** von **Carbamazepin:** Hyponatriämie

! Eine häufige **Nebenwirkung** von **Oxcarbazepin** ist die (Verdünnungs-)Hyponatriämie.

! **Valproinsäure** ist 1. Wahl bei **Absencen** und anderen primär generalisierten Anfällen (z. B. juvenile myoklonische Epilepsie)

! Valproinsäure bietet die Möglichkeit einer raschen intravenösen Aufdosierung.

! **Lamotrigin** ist nur gering hepatotoxisch.

! **Ethosuximid** ist kontraindiziert bei Grand mal Epilepsie, da es Anfälle auslösen kann.

! **Gabapentin** ist wirksam bei neuropathischen Schmerzen (z. B. bei schmerzhafter diabetischer Neuropathie)

17.8 Antidementiva

17.8.1 Memantin

Memantin (Memantine Merz, Ebixa, Axura) ist ein neuroprotektiv wirkender **NMDA-Rezeptorantagonist**, der die **Glutamataktivität blockiert**. Eingesetzt wird Memantin bei mittelschwerer bis schwerer Alzheimer Demenz, es verbessert signifikant die kognitiven Fähigkeiten und die Alltagskompetenz. Orale Einnahme, renale Elimination, Dosisreduktion bei eingeschränkter Nierenfunktion. Nebenwirkungen: Kopfschmerzen, Schwindel, motorische Unruhe, arterielle Hypertonie, Müdigkeit, erhöhte Krampfbereitschaft bei Überdosierung.

17.8.2 Cholinesterase-Hemmstoffe

Wirkstoffe und Handelsnamen:

- Donepezil (Aricept)
- Galantamin (Reminyl)
- Rivastigmin (Exelon).

Wirkung und Indikation:

- hemmen die Cholinesterase reversibel → Acetylcholin wird vermindert abgebaut.
- Einsatz bei leichter bis mittelschwerer Alzheimer Demenz.
- Für Näheres s. Kap. indirekte Parasympathomimetika (S.21).

PRÜFUNGSHIGHLIGHTS



! **Memantin** hemmt Glutamat.

17.9 Zentral wirkende Substanzen mit Abhängigkeitspotenzial

Wirkstoffe: Zu den zentral wirkenden Substanzen mit Abhängigkeitspotenzial (Drogen) zählen laut WHO:

- Opioide (S.27)
- Barbiturate (S.73), Tranquillanzien (S.71)
- Alkohol
- Kokain
- Amphetamin und andere Psychostimulanzien
- Cannabis
- Halluzinogene.

Die Einnahme zentral wirksamer Substanzen mit Abhängigkeitspotenzial kann zu **Gewohnheitsbildung**, psychischer bzw. körperlicher **Abhängigkeit** oder einer **Toleranzentwicklung** führen, die dafür verantwortlich ist, dass die betroffene Person wiederholt zu diesen Substanzen greift und damit bei sich selbst eine Intoxikation hervorruft, obwohl diese für sie schädlich ist.

17.9.1 Kokain

Wirkungen: Kokain ist das Hauptalkaloid südamerikanischer Coca Sträucher. Es inhibiert die Wiederaufnahmetransporter für **Noradrenalin**, **Dopamin** und **Serotonin** in die präsynaptischen Endigungen. Es wirkt **sympathomimetisch**. Außerdem hemmt es die Aufnahme indirekter Sympathomimetika, sodass es deren Wirkung abschwächt.

Pharmakologische Effekte: Die Hemmung des Noradrenalintransporters ist verantwortlich für die peripher sympathomimetischen Effekte (lokal: Vasokonstriktion) und die ZNS Stimulation, die Dopamintransporterhemmung für Euphorie und die Serotonintransporterhemmung für Halluzinationen. Zusätzlich besitzt Kokain eine lokalanästhetische Wirkung (wobei hier auch die Vasokonstriktion von Vorteil ist), weshalb es in der Ophthalmologie Anwendung fand.

Psychotrope Effekte: Sie können in 3 Phasen eingeteilt werden:

1. euphorisch stimulierend: Euphorie, erhöhte Kontaktfreudigkeit, Einschränkung der Kritik und Urteilsfähigkeit
2. halluzinativ paranoid: Halluzinationen jeglicher Art, unberechenbare Reaktionen
3. depressiv: psychische und physische Erschöpfung, Schlaflosigkeit, Depression.

Indikationen: Therapeutisch hat Kokain keine Bedeutung.

Pharmakokinetik: Kokain kann als Kokainhydrochlorid (Koks) nasal oder in Wasser gelöst i.v. oder inhalativ als freie Base (Crack) appliziert werden. Beim Schnupfen erfolgt die Resorption rasch über die Schleimhäute. Nach Absetzen ist ein Rebound Effekt zu beobachten.

Intoxikation: Bei einer Intoxikation kommt es zu **Mydriasis**, Erregung, Schwitzen, Tremor, Krämpfen, Bewusstseinsstörungen, Tachykardie, Hypertonie, Angina pectoris bis hin zum akuten Myokardinfarkt und im Terminalstadium zum tiefen Koma mit lichtstarrten Pupillen sowie Atem- und Kreislaufversagen. Die Therapie erfolgt **symptomatisch**, bei Krämpfen kommen Benzodiazepine zum Einsatz.

Bei chronischem Abusus entwickelt sich aufgrund der Vasokonstriktion eine Atrophie der Nasenschleimhaut, später eine Nekrose mit **Perforation** des Nasenseptums.

17.9.2 Amphetamin und Analoga

Stimulanzien wie Amphetamin und Metamphetamin („Speed“) sowie „Designerdrogen“ wie MDMA („Ecstasy“) wirken durch Stimulation der Freisetzung und Hemmung der präsynaptischen Wiederaufnahme der Monoamine Noradrenalin, Serotonin und Dopamin **sympathomimetisch** und **zentral stimulierend**. Bei regelmäßigem Konsum entwickelt sich eine **psychische Abhängigkeit** mit **Toleranz**, eine körperliche Abhängigkeit mit Entzugssymptomen ist selten.

Akute Wirkung: Stimulanzien reduzieren den **Hunger** und das **Schlafbedürfnis**, steigern die **Leistungs- und Wahrnehmungsfähigkeit**, das **Selbstbewusstsein** und die **Risikobereitschaft** und enthemmen die Sexualität. Sie bewirken **Euphorie**, **Hyperaktivität** und **Logorrhö**, begleitet von körperlichen Symptomen wie starkem Schwitzen, Tachykardie, Mydriasis, Hyperthermie und erhöhtem Muskeltonus. Die Effekte halten dosisabhängig bis zu 24 Stunden an. Ein **paranoid-halluzinatorischer Verlauf** mit Angst, Verfolgungswahn und taktilen Halluzinationen ist möglich. Bei **Intoxikationen mit „Partydrogen“** wie MDMA kann die Kombination von stundenlangem Tanzen und Flüssigkeitsverlusten (Schwitzen, Hyperthermie) eine Rhabdomyolyse, Krampfanfälle oder auch ein tödliches **Kreislaufversagen** auslösen. Diese Situation erfordert eine intensivmedizinische Behandlung mit äußerer Abkühlung, Flüssigkeits-, Elektrolyt- und Glukosesubstitution sowie ggf. Benzodiazepine, Antihypertensiva und Neuroleptika. Nach dem **Ende der Wirkung** sind Konzentrationsstörungen, depressive Symptome und Panikattacken möglich.

PRAXIS Stimulanzien stimulieren den Metabolismus und unterdrücken den Hunger und die Warnsignale bei körperlicher Erschöpfung. Sie können daher einen plötzlichen, mitunter lebensbedrohlichen Kollaps auslösen.

Chronischer Konsum: Zu den Folgen zählen **Gewichtsverlust** (missbräuchliche Einnahme als **Appetitzügler** zur Gewichtsabnahme!), extrapyramidal motorische Störungen (Tachyphylaxie mit Entleerung der Dopaminspeicher), Exantheme, Myopathien und Neurodegenerationen. Ein Entzugssyndrom ist selten, **bei Abstinenz** entwickeln sich jedoch häufig Schlafstörungen, Hyperphagie, Depressionen und Angst.

17.9.3 Cannabis

Cannabis bezeichnet eine Gruppe von Produkten des indischen Hanfs. Der Wirkstoff ist **Tetrahydrocannabinol (THC)**. Er stimuliert die Endocannabinoidrezeptoren (z. B. CB₁).

Cannabiskonsum führt zu Entspannung, geringer Euphorie, Appetitsteigerung, leichte Analgesie und intensiverer Sinneswahrnehmung. Weitere Wirkungen umfassen erhöhte Konjunktivaldurchblutung („rote Augen“), Herzfrequenzanstieg und die Möglichkeit der orthostatischen Hypotonie. Eine Überdosierung kann Halluzinationen und Panik auslösen. Ein chronischer Gebrauch kann zu neurologischen Schäden, Depressionen und Persönlichkeitsveränderungen führen.

17.9.4 Halluzinogene

Halluzinogene blockieren zentrale und periphere Serotoninrezeptoren. Sie diffundieren aufgrund ihrer Lipophilie schnell ins

ZNS und wirken bereits in geringen Dosen berauschend und haluzinogen. Verwendet werden:

- **Meskalin:** Inhaltsstoff einer Kakteen Art
- **Psilocybin:** Wirkstoff aus dem Fliegenpilz
- **Lysergsäurediethylamid (LSD):** ein synthetisches Derivat der Lysergsäure, die Bestandteil der Mutterkornalkaloide ist.

In der Rauschphase (8–12 h) treten optische und akustische Halluzinationen auf sowie schizophrenieähnliches Empfinden und paranoide Ideen, die zu Selbstüberschätzung und Realitätsverlust

führen können. Halluzinogene wirken zudem bewusstseins erweiternd (psychedelisch) und können Psychosen induzieren.

Es besteht die Gefahr von **Horrortrips** mit Panik, Wahnvorstellungen und Todesangst, die zum Suizid führen können. Außerdem können vegetative Symptome wie Schwindel, Übelkeit, Hyperhidrosis, Hyperreflexie und Mydriasis hervorgerufen werden. Nach Wochen oder Monaten ohne erneuten LSD Konsum kann es zu sog. „**Flashbacks**“ kommen, die halluzinogenen Echoeffekten entsprechen.

18 Beeinflussung des Harnsäurestoffwechsels

18.1 Urikostatika

Harnsäure ist das Endprodukt des **Purinabbaus**. Sie wird zu 80% renal eliminiert. Wird das Löslichkeitsprodukt für Harnsäure überschritten, fallen Uratkristalle aus.

18.1.1 Allopurinol

Handelsname: Zyloric.

Wirkungen: Allopurinol ist ein Isomer des Hypoxanthins und hemmt die **Xanthinoxidase**, ein essenzielles Enzym im Stoffwechselweg der Harnsäure. Die Folge ist eine **verminderte** Harnsäurebildung und -ausscheidung. Die anfallenden Metaboliten Hypoxanthin und Xanthin können problemlos renal eliminiert werden.

Indikationen: Allopurinol ist **Mittel der Wahl** bei chronischer Hyperurikämie und weiterhin **indiziert bei Nephrolithiasis und Uratnephropathie**.

Pharmakokinetik: Allopurinol wird rasch resorbiert und in Darm und Leber in den wesentlich länger wirksamen Metaboliten **Oxipurinol** (HWZ 24 h) umgewandelt.

Aufgrund der Kumulationsgefahr von Oxipurinol muss eine Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz erfolgen.

Unerwünschte Wirkungen: Das Nebenwirkungsprofil ist günstig; selten allergische und gastrointestinale Reaktionen. Cave: Zu Behandlungsbeginn ist eine Auslösung eines akuten Gichtanfalls möglich.

Wechselwirkungen: Allopurinol verstärkt die Wirkung von Vitamin K Antagonisten und die **Toxizität** von Zytostatika wie **Cyclophosphamid**. Zudem muss die **Azathioprin** bzw. **Mercaptopurin-Dosis** bei gleichzeitiger urikostatischer Therapie angepasst werden (Dosisreduktion um ca. 75%), da beide Wirkstoffe durch die Xanthinoxidase abgebaut werden. Andernfalls besteht die Gefahr einer Knochenmarkdepression.

Kontraindikationen: akuter Gichtanfall, schwere Nierenfunktionsstörungen.

LERNTIPP

Allopurinol mobilisiert bestehende Harnsäureablagerungen und kann daher akute Gichtanfälle auslösen. Das Medikament darf also erst nach Abklingen eines akuten Gichtanfalls gegeben werden.

18.1.2 Febuxostat

Handelsname: Adenuric.

Wirkungen: Febuxostat ist im Gegensatz zu Allopurinol kein Purinderivat, aber ebenfalls ein Xanthinoxidasehemmer. Es ist erst seit Kurzem in Handel.

Indikationen: Unverträglichkeit von Allopurinol oder kein zufriedenstellendes Therapieergebnis unter Allopurinol.

Unerwünschte Wirkungen: Leberfunktionsstörungen, Diarrhö, Übelkeit, Kopfschmerzen, Ausschlag, akute Gichtanfälle.

Kontraindikationen: KHK, dekompensierte Herzinsuffizienz, akuter Gichtanfall, gleichzeitige Gabe von Mercaptopurin oder Theophyllin, schwere Funktionsstörungen von Leber oder Niere, Schwangerschaft und Stillzeit.

18.2 Colchicin

Handelsname: Colchicum Dispert.

Wirkungen: Colchicin ist ein **Mitosespindelgift**. Es hemmt intrazellulär die Mikrotubuli und folglich die Spindelbildung in der Mitose. Dadurch wird die Phagozytose des Urats durch neutrophile Granulozyten inhibiert. Colchicin hat dabei weder analgetische noch antiphlogistische Wirkungen. Auch die Harnsäurekonzentration in Blut und Urin wird kaum beeinflusst.

Indikationen: Mittel der 2. Wahl beim **akuten Gichtanfall**.

Unerwünschte Wirkungen: Zu den unerwünschten Wirkungen zählen schwere Diarrhö mit Wasser und Elektrolytverlusten, Übelkeit und Erbrechen, hervorgerufen durch eine gastrointestinale Schleimhautschädigung, Neuropathien und Myopathien. Des Weiteren wirken höhere Dosierungen nephrotoxisch. Unter einer Langzeittherapie kann es zu Haarausfall, Knochenmarkschäden und Blutbildveränderungen kommen.

Kontraindikationen: Leber- und Niereninsuffizienz, Schwangerschaft.

18.3 Urikosurika

18.3.1 Probenecid und Benzbromaron

Wirkstoffe und Handelsnamen:

- Probenecid (Probenecid Weimar)
- Benzbromaron (Narcarcin).

Wirkungen: Die Wirkstoffe **inhibieren** die **tubuläre Rückresorption** der Harnsäure, erhöhen dadurch deren Ausscheidung und führen zu einer Auflösung der Uratablagerungen im Gewebe. Bei Niereninsuffizienz verlieren sie ihre Wirkung.

Indikationen: Probenecid ist indiziert bei Hyperurikämie und Gicht. Benzbromaron kann bei Patienten mit gleichzeitiger Azathioprineinnahme als Alternative zu Allopurinol eingesetzt werden.

Kombinationspräparate aus Benzbromaron und Allopurinol scheinen keinen therapeutischen Vorteil gegenüber der Monotherapie zu besitzen.

Pharmakokinetik: Probenecid und Benzbromaron gelangen durch tubuläre Sekretion in den Primärharn. Zudem steigt die freie Konzentration oberhalb der sättigbaren Albumin Bindung mit steigender Dosis.

Unerwünschte Wirkungen: Zu Therapiebeginn kommt es zu einer Erhöhung der Harnsäureausscheidung, was zu Ausfällung der Harnsäure in den Nierentubuli führen kann. Die Dosierung muss daher einschleichend erfolgen.

Probenecid ist nebenwirkungsarm. Zu den unerwünschten Wirkungen von Benzbromaron gehören gastrointestinale Störungen, als gravierende Nebenwirkung können schwere, z.T. letal verlaufende Leberschäden auftreten.

Wechselwirkungen: Probenecid inhibiert die Ausscheidung von Penicillin und anderen organischen Säuren (z.B. Indometacin), da es die tubuläre Sekretion bzw. den Transport hemmt. Salicyla-

te heben die urikosurische Wirkung von Probenecid auf. Benzbromaron verstärkt die antikoagulatorische Wirkung von Vitamin K Antagonisten.

Kontraindikationen: Urikosurika sind kontraindiziert bei Nierenfunktionsstörungen, akuten Gichtanfällen und Kindern unter 2 Jahren, eine eingeschränkte Indikation besteht bei Nierensteinen. Benzbromaron darf nicht angewendet werden bei einer Bromid Überempfindlichkeit, bei Lebererkrankungen und während der Schwangerschaft und Stillzeit.

18.3.2 Rasburicase

Handelsname: Fasturtec.

Wirkungen: Die Uratoxidase Rasburicase katalysiert die Umwandlung von Harnsäure in **Allantoin**, das wasserlöslicher ist und daher besser renal eliminiert werden kann. Physiologisch kommt dieses Enzym nur bei Vögeln vor. Rasburicase kann nur i. v. verabreicht werden.

Indikation: Prophylaxe eines Tumorlysesyndroms.

Unerwünschte Wirkungen: allergische und immunologische Reaktionen.

Kontraindikationen: Glukose 6 Phosphat Dehydrogenase Mangel, hämolytische Anämie.

PRÜFUNGSHIGHLIGHTS



Allopurinol

- ! verhindert die Häufigkeit von Harnsäuresteinen
- ! ist im akuten Gichtanfall kontraindiziert.

Colchizin

- ! häufige Nebenwirkung: gastrointestinale Beschwerden.

19 Beeinflussung des Fettstoffwechsels

19.1 Grundlagen

Abhängig vom Wirkmechanismus der einzelnen Substanzen wird entweder vorwiegend die LDL oder die Triglyzerid Konzentration beeinflusst (Tab. 19.1).

19.2 Cholesterinsenker

19.2.1 Statine

Wirkstoffe und Handelsnamen: Zu ihnen gehören Atovarstatin (Sortis), Fluvastatin (Cranoc, Locol), Rosuvastatin (Crestor), Lovastatin (Mevinacor), Pravastatin (Pravasin) und Simvastatin (Zocor).

Statine werden auch als **CSE-Hemmstoffe** (CSE: Cholesterin Synthese Enzym) oder HMG CoA Reduktase Hemmer bezeichnet.

Wirkungen: Statine hemmen die Cholesterinsynthese, indem sie ans aktive Zentrum der **HMG-CoA-Reduktase** binden und so die Umwandlung von HMG CoA in Mevalonsäure und damit den

Tab. 19.1 Wirkungen der Lipidsenker in Prozent

Wirkstoff/-gruppe	LDL	HDL	Triglyzeride
Ezetimib	10 20% ↓	1 4% ↑	5 11% ↓
Statine	30 50% ↓	2 10% ↑	5 20% ↓
Anionenaustauscher harze	15 25% ↓	3 8% ↑	→
Fibrate	10 20% ↓	5 20% ↑	20 40% ↓
Nicotinsäure	20 30% ↓	10 20% ↑	20 40% ↓

Schlüsselschritt der Cholesterinsynthese verhindern. Der daraus folgende Cholesterinmangel führt zu einer **vermehrten Expression** von **LDL-Rezeptoren**, v. a. in der Leber. Dadurch wird mehr LDL in die Gewebe aufgenommen, die LDL Konzentration im Serum sinkt. Durch eine Hemmung der VLDL Bildung in der Leber nimmt auch die Triglyzeridkonzentration ab, gleichzeitig steigt die HDL Konzentration. Die Effekte sind dosisabhängig.

Zusätzlich können **weitere Effekte** beobachtet werden, die in keinem Zusammenhang mit der LDL Senkung stehen:

- Verbesserung der endothelialen Dysfunktion
- Entzündungshemmung mit **Abnahme des CRP Spiegels**
- Verbesserung des Remodeling am Herzen
- Hemmung von neurodegenerativen Prozessen im ZNS.

LERNTIPP

Statine sind die am häufigsten angewendeten Lipidsenker. Sie beeinflussen nicht nur die LDL und Triglyzerid Werte positiv, sondern auch das HDL.

Indikationen: Statine sind indiziert bei diätresistentem **erhöhtem LDL-Wert** sowie bei allen Patienten mit KHK und zur **Sekundärprophylaxe** nach Apoplex, instabiler Angina pectoris oder Myokardinfarkt. Bei homozygoter familiärer Hypercholesterinämie sind Statine nicht sinnvoll, da diese Patienten keine LDL Rezeptoren bilden können.

PRAXIS Alle Patienten mit KHK sollten Statine und ASS erhalten.

Pharmakokinetik: Die Bioverfügbarkeit von Lovastatin wird durch gleichzeitige Nahrungsaufnahme erhöht, die der anderen Stoffe vermindert, weshalb Statine **am besten abends eingenommen** werden. Statine unterliegen einem ausgeprägten First Pass Effekt und werden in der Leber über CYP 3A4 bei Fluvastatin CYP 2C9 metabolisiert (Ausnahme Pravastatin).

Unerwünschte Wirkungen: Die schwerwiegendste unerwünschte Wirkung der Statine ist die **Myopathie**, deren Ausprägung von leichten Muskelschmerzen mit oder ohne Erhöhung der Kreatininkinase bis zur tödlichen **Rhabdomyolyse** reichen kann. Asymptomatische CK Erhöhung können bis zum 5 Fachen des oberen Normalwerts toleriert werden. CK Erhöhungen können aber auch durch sportliche Belastungen ausgelöst sein, im Zweifelsfall sollte der Wert nach einigen Tagen kontrolliert werden.

Weitere, unspezifische Wirkungen sind Kopfschmerzen, Leberwerterrhöhung, evtl. eine Abnahme des Quick Werts und gastrointestinale Beschwerden.

LERNTIPP

Stellen Sie bei Ihrem Patienten, den Sie mit einem Statin behandeln, im Labor eine CK Erhöhung fest, sollten Sie daran denken, dass dies nicht unbedingt für eine Medikamentennebenwirkung sprechen muss, sondern auch durch körperliche Belastung entstehen kann. Fragen Sie ihn daher, ob er kürzlich Sport getrieben hat.

Wechselwirkungen: Fibrate, Nicotinsäure und Ciclosporin A erhöhen die Bioverfügbarkeit und damit die Konzentration der Statine im Muskelgewebe. Dies erhöht das Risiko für die statinassoziierte Myopathie.

Hemmstoffe der CYP 3A4 (Erythromycin, Itraconazol und Verapamil) erhöhen den Wirkspiegel von Simvastatin, Atorvastatin und Lovastatin, was das Risiko für eine Myopathie bzw. Rhabdomyolyse steigert.

Kontraindikationen: schwere Niereninsuffizienz, Leber, Muskel-, Stoffwechselerkrankungen, Komedikation mit CYP 3A4 Hemmstoffen, Schwangerschaft und Stillzeit.

PRÜFUNGSHIGHLIGHTS



Statine

- ! Statine sind **Hemmstoffe der HMG-CoA-Reduktase**.
- ! Unter der Statinbehandlung **steigt** das **HDL** an.
- ! Statine sollten idealerweise **am Abend eingenommen** werden.

Nebenwirkungen:

- !! Muskelschmerzen, ! Anstieg der Kreatininkinase
- ! CK Erhöhungen können auch durch körperliche Betätigung bedingt sein → CK Wert in 2-3 Tagen neuerlich kontrollieren
- ! **Wechselwirkungen:** Itraconazol und Verapamil erhöhen den Wirkspiegel von Simvastatin → Risiko für statinassoziierte Myopathie ↑
- ! **Kontraindikation:** Schwangerschaft.

19.2.2 Ezetimib

Handelsname: Ezetrol.

Wirkungen: Ezetimib **hemmt** selektiv die spezifischen Steroltransporter (NPC1L1) am Bürstensaum des Dünndarms und damit die intestinale **Cholesterinresorption**. Es resultiert ein reduzierter Cholesterintransport in die Leber.

Indikationen: Ezetimib ist indiziert bei **Hypercholesterinämie** und Phytosterinämie (Sitosterolämie). Besonders geeignet ist es in einer **Kombinationstherapie** mit Statinen, da es additive Effekte in Bezug auf die LDL Senkung aufweist.

Unerwünschte Wirkungen: selten; Kopfschmerzen, Diarrhö, Steatorrhö, Krämpfe, Flatulenz, ggf. **Myalgie** und Transaminasen Erhöhung in Kombination mit Statinen.

Kontraindikationen: schwere Nieren- und Leberfunktionsstörungen, Schwangerschaft und Stillzeit.

19.2.3 Anionenaustauscherharze

Wirkstoffe und Handelsnamen: **Colestyramin** (Quantalan) und **Colesevalam** (Cholestagel).

Wirkungen: Anionenaustauscherharze sind nicht resorbierbare Kunststoffharze. Sie besitzen eine hohe Affinität zu **Gallensäuren** und binden diese im Darmlumen, sodass diese über die Fäzes ausgeschieden werden und der enterohepatische Kreislauf unterbrochen wird. Die verloren gegangenen Gallensäuren müssen in der Leber aus körpereigenem Cholesterin nachsynthetisiert werden. Es werden an der Leber vermehrt LDL Rezeptoren exprimiert, die LDL Elimination steigt an und die Cholesterolkonzentration im Blut sinkt. Aufgrund der erniedrigten Gallensäurekonzentration ist die Fettresorption im Darm eingeschränkt. Initial kann es zu einer Erhöhung der Triglyzeridkonzentrationen kommen, die aber im Lauf der Therapie reversibel ist.

Indikationen: Anionenaustauscherharze sind indiziert bei erhöhten LDL und Cholesterinwerten (insbesondere bei Kindern), bei der heterozygoten familiären Hypercholesterinämie und chologener Diarrhö, Pruritus und Ikterus. Sie sind Mittel der Wahl bei Statinunverträglichkeit oder können auch bei unzureichender Wirkung von Statinen (LDL zu hoch) mit diesen kombiniert werden.

Unerwünschte Wirkungen: Steatorrhö, Obstipation, geringer Anstieg von alkalischer Phosphatase und Transaminasen, verminderte Resorption fettlöslicher Vitamine.

Wechselwirkungen: Anionenaustauscherharze vermindern die Resorption insbesondere von Cumarinen, fettlöslichen Vitaminen, Kontrazeptiva, Schilddrüsenhormonen, Tetrazyklinen und Thiaziddiuretika. Weitere Medikamente sollten daher entweder 1 h vor oder 2–4 h nach den Austauscherharzen eingenommen werden.

Kontraindikationen: schwere Stoffwechselstörungen (Fruktoseintoleranz, Glukose Galaktose Malabsorption), Hypertriglyzeridämie (gemischte Hyperlipidämien), Gallengang- und Darmverschluss.

PRÜFUNGSHIGHLIGHTS



- ! **Ezetimib** ist ein Cholesterinresorptionshemmer (Cholesterinresorptionshemmer)
- !! Bringt die Behandlung mit **Statinen** nicht den gewünschten Effekt, können diese mit **Colestyramin kombiniert** werden.

19.3 Triglyzerid-Senker

19.3.1 Fibrate

Wirkstoffe und Handelsnamen: **Gemfibrozil** (Gevilon), **Bezafibrat** (Cedur) und **Fenofibrat** (Lipanthyl) bilden die Gruppe der Clofibratderivate. Clofibrat ist aufgrund von Nebenwirkungen nicht mehr Handel.

Wirkungen: Fibrate induzieren über den PPAR α Rezeptor unter anderem die Synthese der **Lipoproteinlipase**, die den Abbau von **Triglyzeriden** fördert. Der Mechanismus, der zur weniger ausgeprägten Senkung der LDL Konzentration führt, ist bisher unklar. Zusätzlich wird die Expression der HDL Lipoproteine gesteigert.

Weiterhin werden **pleiotrope Effekte** beobachtet wie verminderte Expression proinflammatorischer Zytokine und COX 2, verzögerte Progression des Plaquewachstums und verbesserte Endothelfunktion. Fibrate haben außerdem antithrombotische Effekte.

Indikationen: kombinierte Hyperlipidämie, Hypertriglyzeridämie und familiäre Dysbetalipoproteinämie.

Unerwünschte Wirkungen: Muskelschwäche, Myopathien, Tendenz zur Gallensteinbildung und gastrointestinale Störungen. Aufgrund der Rhabdomyolyse Gefahr ist bei gleichzeitiger Verabreichung von Statinen eine engmaschige Überwachung des Patienten notwendig.

Wechselwirkungen: Insbesondere Gemfibrozil hemmt CYP 450 Enzyme, weshalb Cumarinpräparate unter Gemfibrozil Therapie geringer dosiert werden müssen. Statine, Nicotinsäure und Ciclosporin A erhöhen die Bioverfügbarkeit und damit das Risiko für eine Myopathie. Die Kombination mit Repaglinid ist kontraindiziert; sie führt wegen der CYP2C8 Hemmung zu einer massiven Erhöhung der Plasmakonzentration von Repaglinid und damit zu einer ausgeprägten Hypoglykämie.

Kontraindikationen: Gallenblasen- und Lebererkrankungen, Niereninsuffizienz, Schwangerschaft und Stillzeit.

19.3.2 Nicotinsäurederivate

Wirkstoff und Handelsname: Im Handel ist eine Retardformulierung der Nicotinsäure in fixer Kombination mit Laropiprant (Tredaptive).

Wirkungen: Nicotinsäure reduziert die Mobilisation freier Fettsäuren aus dem Fettgewebe, indem sie die Triglyzeridlipase hemmt. Damit können weniger Triglyzeride in der Leber gebildet werden und der HDL Spiegel steigt. Zusätzlich erhöht Nicotinsäure die Aktivität der Lipoproteinlipase.

Indikationen: Nicotinsäure ist indiziert bei familiären Hypercholesterinämien und kombinierten Hyperlipidämien. Sinnvoll ist die Kombination mit Statinen in niedriger Dosierung oder mit Colestyramin.

Unerwünschte Wirkungen: Aufgrund der schnellen Anflutung kann es zu prostaglandinvermittelter Flush Symptomatik kommen. Dies wird durch die (fixe) Kombination mit dem PG Rezeptor Antagonisten Laropiprant verhindert. Des Weiteren kann es zu Juckreiz, Schwindel, Sodbrennen, Erbrechen, Diarrhöen und Hyperurikämie kommen.

Wechselwirkungen: verstärkte Wirkung von Antikoagulanzen, Antihypertensiva und Nitrovasodilatoren, abgeschwächte Wirkung von Antidiabetika.

Kontraindikationen: akute Kreislaufsuffizienz, akuter Myokardinfarkt, Blutungen, Lebererkrankungen oder gastrointestinale Ulzera. Die Anwendung in der Schwangerschaft und während der Stillzeit wird nicht empfohlen.

BEISPIEL

Ein 45-jähriger Patient erhält nach seiner Nierentransplantation Ciclosporin A, um eine Abstoßungsreaktion zu vermeiden. Unter dieser Behandlung hat sich eine Hyperlipidämie eingestellt, die mit Simvastatin in den Griff bekommen wurde. Jetzt hat der Patient unter der immunsuppressiven Therapie eine systemische Mykose entwickelt, die Sie mit Itraconazol behandeln wollen. Ihre Verordnungssoftware warnt Sie vor Arzneimittelinteraktionen. Wie sollten Sie in dieser Situation weiter vorgehen?

Antwort:

Ciclosporin A und Simvastatin werden in der Leber durch Cytochrom P_{3A4} (CYP 3A4) metabolisiert. Itraconazol hemmt dieses Enzym, wodurch die Spiegel von Ciclosporin A und Simvastatin ansteigen würden und das Risiko für toxische Nebenwirkungen (Ciclosporin: u. a. Nephro-, Neuro- und Hepatotoxizität; Simvastatin: v. a. Myopathie bis hin zur Rhabdomyolyse) erhöht wäre. In diesem Fall muss man die Dosis von Ciclosporin A reduzieren (abgesetzt werden kann es nicht, da es sonst zur Abstoßungsreaktion kommen würde). Die Statineinnahme kann für die Dauer der antimykotischen Therapie ausgesetzt werden.

20 Beeinflussung des hormonellen Systems

20.1 Schilddrüse

Abb. 20.1 zeigt die physiologische Synthese von Schilddrüsenhormonen im Körper und die Angriffspunkte der Schilddrüsenmedikamente.

20.1.1 Schilddrüsenhormone

Wirkstoffe und Handelsnamen: Als Substanzen zum Ersatz für Schilddrüsenhormone stehen **L-Trijodthyronin (T₃)** und **L-Thyroxin (T₄)** zur Verfügung. Meist werden reine L Thyroxin Präparate (Euthyrox, L Thyroxin) verwendet. L Trijodthyronin ist als Monopräparat nicht erhältlich und wird nur verwendet, wenn ein möglichst rascher Wirkungseintritt erwünscht ist.

Wirkungen: Das substituierte L Thyroxin wird zu T₃ konvertiert und führt zu den typischen Wirkungen der Schilddrüsenhormone. Grundumsatz, geistige und körperliche Entwicklung, Nervenleitgeschwindigkeit, Herzleistung und Katecholaminwirkung werden gesteigert. Dahingegen werden Glykogen und Proteinsynthese sowie die körpereigene Bildung von Schilddrüsenhormonen gehemmt.

Indikationen: Schilddrüsenhormone sind bei **Jodmangelstruma**, als TSH Suppressionsbehandlung z. B. nach Thyreodektomie oder Radiojodtherapie, bei **manifestem Hypothyreose** und Athyreose indiziert.

Pharmakokinetik: Die Schilddrüsenhormone besitzen eine hohe orale Bioverfügbarkeit. Sofern vor dem Essen eingenommen, wird T₃ zu 90–100% oral resorbiert, T₄ zu 80%. Der freie Anteil im Plasma ist bei beiden Hormonen verschwindend gering (0,5% für T₃, 0,05% für T₄). T₄ weist mit 7 Tagen eine deutliche längere Plasmahalbwertszeit auf als T₃ (1–2 Tage). Mit T₄ ist ein stabilerer Plasmaspiegel zu erreichen als mit T₃. Der Wirkungseintritt liegt für T₃ bei 4–8 h, für T₄ dagegen bei 2–3 Tagen.

Aufgrund möglicher kardialer Nebenwirkungen muss ein schleichend dosiert werden. Die Dosierung orientiert sich am

TSH Wert: Angestrebt wird ein Wert innerhalb des Normalbereichs.

Unerwünschte Wirkungen: Zu den unerwünschten Wirkungen zählen Tremor, Tachykardie, Übererregbarkeit, Angina pectoris und Herzrhythmusstörungen durch erhöhte Katecholaminsensibilität und eine Hyperthyreosis factitia. In niedrigen Dosen wird die Glykogensynthese gesteigert, sodass es zu einer Verstärkung oder Manifestation einer Insulinresistenz bei Diabetes mellitus kommen kann.

L Thyroxin wird mitunter missbräuchlich zur Gewichtsreduktion eingenommen, z. B. bei Anorexia nervosa.

Kontraindikationen: Hyperthyreose, frischer Myokardinfarkt, KHK, akute Pankreatitis und Tachyarrhythmien.

20.1.2 Jodid

Jod ist essenzieller Bestandteil der Schilddrüsenhormone. In einem Jodmangelgebiet wie Deutschland ist die Jodaufnahme über die Nahrung meist unzureichend. Die Supplementierung erfolgt hauptsächlich über Kaliumjodid (Jodetten).

Wirkungen: In geringen Dosen fördert Jodid die Schilddrüsenhormonsynthese. Bei **hohen Dosen** (10–100 mg/d, sog. Plummerung) überwiegt ein **thyreostatischer** Effekt, da Jodid im Überschuss sowohl die Synthese als auch die Freisetzung der Schilddrüsenhormone aus dem Kolloid hemmt.

Indikationen: Strumaprophylaxe, diffuse Struma ohne Autoimmunität, während der Schwangerschaft und hochdosiert bei einer nicht jodinduzierten thyreotoxischen Krise.

Unerwünschte Wirkungen: jodinduzierte Hyperthyreose, Jodakne, Jodschnupfen.

Kontraindikationen: Jodallergie, latente oder manifeste Hyperthyreose, thyreotoxische Krise, Schilddrüsenautonomie, Hashimoto Thyreoiditis.

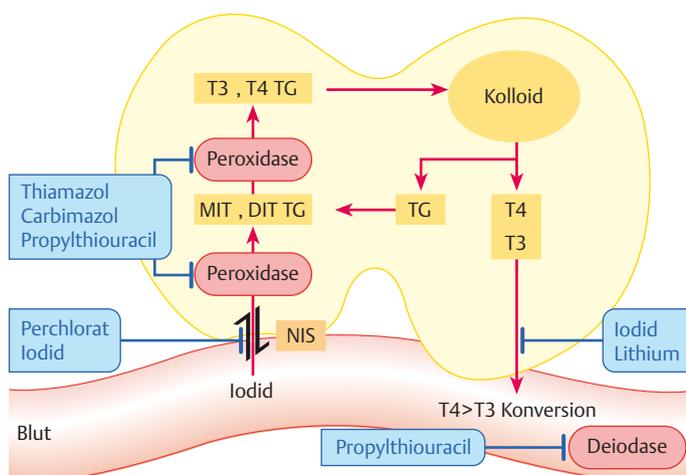


Abb. 20.1 **Synthese der Schilddrüsenhormone und Angriffspunkte der Schilddrüsenmedikamente.** Aus dem Darm resorbiertes Jodid (reduziertes Jod) wird über einen Natrium Jod Symporter (NIS) in die Schilddrüse aufgenommen (Iodination). Jodid wird anschließend durch die Peroxidase wieder zu elementarem Jod oxidiert und in Tyrosinreste von Thyroglobulin eingebaut (Iodisation) → 3 Mono- oder 3,5 Diiodtyrosin (MIT, DIT). MIT und DIT werden durch die Peroxidase zu T₃ bzw. T₄ und an Thyroglobulin (TG) gebunden im Kolloid gespeichert. Unter dem Einfluss von TSH werden T₃ und T₄ aus Thyroglobulin freigesetzt. T₄ wird in der Peripherie durch Dejodierung in das 10 mal wirksamere T₃ umgewandelt. [aus: Herdegen, Kurzlehrbuch Pharmakologie und Toxikologie, Thieme, 2013]

20.1.3 Thyreostatika

Wirkstoffe und Handelsnamen: Thyreostatika sind Hemmstoffe der Schilddrüsenfunktion. Sie lassen sich unterscheiden in:

- Hemmstoffe der **Schilddrüsenhormonsynthese** (Thioamide):
Thiamazol (Favistan)
Carbimazol (Neo Thyreostat)
Propylthiouracil (Propycil)
- Hemmstoffe der **Jodaufnahme**:
Perchlorat (Irenat).

Auch Lithium (S.82) hemmt die Schilddrüsenhormonfreisetzung, Amiodaron (S.32) die Umwandlung von T_4 in T_3 .

Thioamide

Wirkungen: Thioamide hemmen die Schilddrüsenhormonsynthese, indem sie **Thyreoperoxidase** blockieren. Dadurch kann Jod nicht mehr in die Tyrosinreste des Thyreoglobulins eingebaut werden, die Bildung der Schilddrüsenhormonvorstufen wird gehemmt. Propylthiouracil inhibiert zusätzlich die periphere Konversion von T_4 zu T_3 . Die Wirkung der Thioamide setzt mit einer **Latenz von 6–8 Tagen** ein, da zwar die Hormonsynthese gehemmt wird, nicht aber die Freisetzung der bereits in der Schilddrüse gespeicherten Hormone.

Indikationen: Thioamide sind Medikamente 1. Wahl bei **Hyperthyreose**. Sie sind indiziert bei **autonomen Adenomen**, **Morbus Basedow**, Schwangerschaftshyperthyreose, thyreotoxischer Krise und bei Radiojodtherapie zur Überbrückung bis zum Wirkungseintritt. Propylthiouracil ist Mittel der Wahl während der Schwangerschaft und bei toxischen oder allergischen Nebenwirkungen von Thiamazol und Carbimazol.

Pharmakokinetik: Thiamazol reichert sich in der Schilddrüse an. Dies erklärt seine lange HWZ (24 h). Carbimazol wird in Darm und Blut in das wirksame Thiamazol umgewandelt. Es zeichnet sich durch geringe unerwünschte Wirkungen aus.

Unerwünschte Wirkungen: diffuse Struma durch eine kompensatorische TSH Erhöhung, allergische Hautreaktionen, Knochenmarkdepression bis hin zur **Agranulozytose** sowie Leberschäden und Cholestase.

PRAXIS Die Patienten sollten zu Beginn einer thyreostatischen Therapie darüber aufgeklärt werden, dass sie bei Halsschmerzen und hohem Fieber unverzüglich einen Arzt aufsuchen sollten (Warnhinweis auf eine Agranulozytose).

Kontraindikationen: Allergie, schwere Lebererkrankungen; während der Schwangerschaft ist Propylthiouracil zu bevorzugen, da es geringere fetale Konzentrationen erreicht.

Perchlorat

Perchlorat hemmt die Jodaufnahme in die Thyreozyten. Eine Radiojodtherapie wird dadurch zunächst unmöglich.

Perchlorat wird als Natriumperchlorat zur **Prophylaxe** jodinduzierter Hyperthyreosen angewendet, z. B. vor Röntgenuntersuchungen mit jodhaltigem Kontrastmittel bei Patienten, bei denen die Gefahr einer thyreotoxischen Krise besteht; Perchlorat kann in Kombination mit Thiamazol verabreicht werden (v. a. bei hyperthyreoten Patienten, die jodhaltiges Kontrastmittel bekommen müssen). Zur Hyperthyreosetherapie ist es aufgrund einer möglichen aplastischen Anämie nur Mittel der 2. Wahl.

Perchlorat weist erhebliche Nebenwirkungen wie Gastritis, allergische Reaktionen, Agranulozytose, nephrotisches Syndrom oder Lymphadenopathie auf.

PRÜFUNGSHIGHLIGHTS



Schilddrüsenmedikamente

- ! **L-Thyroxin** kann missbräuchlich „zum Abnehmen“ eingenommen werden, v. a. bei Patienten mit Anorexia nervosa.
- ! Nebenwirkung von **Thioamiden**: Anstieg der Cholestaseparameter
- ! **Perchlorat**: Wird bei Patienten angewendet, bei denen eine Untersuchung mit jodhaltigem Kontrastmittel erforderlich ist, allerdings auch die Gefahr der thyreotoxischen Krise (bei latenter oder manifester Hyperthyreose) besteht. Kann auch in Kombination mit Thiamazol verabreicht werden.

20.2 Nebennierenrinde

20.2.1 Kortikosteroide

Wirkstoffe und Handelsnamen: In der Nebennierenrinde werden die physiologischen Kortikosteroide **Kortisol** und **Kortison** gebildet. Therapeutische Anwendung finden neben Kortisol und Kortison auch synthetische Derivate (Tab. 20.1). Es stehen verschiedene Applikationsformen zur Verfügung:

- **systemische Gabe:** Prednison (Decortin, Ultracorten), Prednisolon (Decortin H, Ultracorten H), 6 Methyl Prednisolon (Urbason), Fluocortolon (Ultralan), Triamcinolon (Volon), Paramethason (Monocortin), Betamethason (Celestan) und Dexamethason (Fortecortin), Deflazacort (Calcort)
- **topische Gabe**
 - inhalativ:** Beclometason (Junik, Ventolair), **Budenosid** (Pulmicort), Flunisolid (Syntaris) und Fluticason (Flutide).
 - dermal:** Mometasonfuorat (Ecural, Momecutan), Diflucortolon (Nerisona)
 - rektal:** Budenosid (Entocort)
 - intraartikulär**

Fludrocortison (Astonin H) ist der einzige Vertreter der **Mineralkortikoide**.

LERNTIPP



Ab und zu fragt das IMPP nach der Wirkstärke von Glukokortikoiden (relative kortikosteroide Potenz). Merken Sie sich, welcher Stoff schwach und welcher stark wirksam ist.

Bei den topischen Glukokortikoide unterscheidet man nach ihrer Wirkstärke unterschiedliche Klassen:

- **Klasse I (schwache Wirkstoffe):** z. B. Hydrocortison (Hydrocortan, Hydrotherm), Dexamethason (Solutio Cordes, Dexamethason LAW), Prednisolon (Prednisolon Creme, Linola H Fett N)
- **Klasse II (mittelstarke Wirkstoffe):** z. B. Triamcinolonacetamid (Volonimat, Delphicort), Prednicarbat (Prednicarbat acis), Fluometasonpivalat (Cerson, Locacorten), Hydrokortisonbuteyrat (Alfason)
- **Klasse III (starke Wirkstoffe):** z. B. Mometasonfuorat (Ecural, Momecutan), Amcinonid (Amciderm), Betamethasonvalerat (Betamethason acis), Desoximethason (Topisolon), Fluocinonid (Jelliproct, Topsyem)
- **Klasse IV (sehr starke Wirkstoffe):** z. B. Clobetasolpropionat (Clobetasol acis).

Tab. 20.1 Übersicht Kortikosteroide

	Wirkstoff	relative kortikosteroide Potenz ¹	Cushing-Schwelle ² (mg/d)	Charakteristika
kurz wirksam (8–12 h)	Kortisol (Hydrocortison)	1	30	<ul style="list-style-type: none"> Mittel der 1. Wahl in der Substitutionstherapie aufgrund der zusätzlichen mineralokortikoiden Wirkung bildet zirkadiane Rhythmik am besten ab
mittellang wirksam (12–36 h)	Prednison	4	7,5	<ul style="list-style-type: none"> erhöhtes Risiko von Sehnenrupturen
	Prednisolon	4	7,5	<ul style="list-style-type: none"> Goldstandard in niedrigen Dosen wenige Nebenwirkungen bei guter Effizienz auch Hochdosistherapie auch mineralokortikoide Wirkung
	Fluocortolon	5	7,5	<ul style="list-style-type: none"> oral bei Asthma bronchiale (falls inhalative Kortikosteroide nicht ausreichen)
	Triamcinolon	5	6	<ul style="list-style-type: none"> keine Euphorie reduziert den Appetit geeignet für intraartikuläre Injektionen, auch bei Kindern
lang wirksam (>48 h)	Betamethason	25	1	<ul style="list-style-type: none"> nur kurzzeitiger Einsatz
	Dexamethason	25	1,5	<ul style="list-style-type: none"> nur kurzzeitiger Einsatz wird nicht plazentar verstoffwechselt (Einsatz während der Schwangerschaft für den Fetus) euphorisierend

¹ Bezugsgröße ist Kortisol, dessen Wert mit 1 angenommen wird.

² Tagesdosis, die, über einen längeren Zeitraum verabreicht, ein Cushing Syndrom auslöst bzw. noch gerade kein Cushing Syndrom bewirkt. Die Cushing Schwelle unterliegt erheblichen individuellen Schwankungen (z. B. Alter, Geschlecht). Sie ist gleichzeitig die Äquivalenzdosis bezogen auf die antiphlogistische Wirkung, Referenzkortikosteroid ist Prednisolon.

Wirkungen: Prinzipiell haben alle Kortikosteroide ein ähnliches Wirkungsprofil. Lediglich die physiologischen Kortikosteroide sowie Prednison und Prednisolon weisen eine **mineralokortikoide Restwirkung** auf. Hinsichtlich Wirkungsstärke und Wirkdauer bestehen Unterschiede (Tab. 20.1). Bei **topisch verabreichten Glukokortikoiden** ist die **systemische Bioverfügbarkeit deutlich geringer** als bei systemisch verabreichten Glukokortikoiden.

Kortikosteroide modulieren über die körpereigenen Glukokortikoid- und Mineralokortikoidrezeptoren mit einer Latenz von Stunden bis Tagen die **Expression zahlreicher Gene**. Zusätzlich besitzen sie **nicht genomische Wirkungen**, die bereits nach Minuten einsetzen, wie z. B. eine Membranstabilisierung (Einsatz beim anaphylaktischen Schock) oder eine Sedierung und Erhöhung der Krampfschwelle durch Interaktion mit GABA Rezeptoren im Gehirn.

Kortikosteroide sind essenziell für die Anpassung des Organismus an wechselnde Umweltbedingungen, insbesondere bei Belastung und Stress:

- **glukokortikoide Wirkungen:** Steigerung der Glukoneogenese, Glukoseutilisation mit Blutzuckeranstieg, Steigerung der Lipolyse, **Abbau von Muskeleiweiß**
- **Immunsuppression und antiphlogistische Wirkungen:** Inhibition der Zytokin- und Chemokin Freisetzung, Hemmung der Prostaglandinsynthese
- **Wasser- und Elektrolythaushalt:** Steigerung der GFR und der renalen Wasserclearance, Natrium- und Volumenretention und erhöhte Kaliumausscheidung, **Verminderung der enteralen Kalziumresorption, Steigerung der renalen Kalziumausscheidung** mit kompensatorischer Parathormon Erhöhung
- **Herz-Kreislauf-System:** Aufrechterhaltung von Blutdruck und Herzleistung durch unterstützende Wirkung von Katecholaminen

- **Psyche und ZNS:** Schlaf, Gedächtniskonsolidierung, Stimmung, Appetitsteigerung
- **sonstige Wirkungen:** Umverteilung von Blutzellen (Erythrozyten ↑, Thrombozyten ↑, Lymphozyten ↓), Osteoblastenhemmung, Suppression von Gonadotropinen, Vitamin D Antagonismus, **antiödematöse Wirkung**, Lungenreifung bei Frühgeborenen.

LERNTIPP

Prägen Sie sich das Wirkspektrum der Kortikosteroide gut ein, da raus leiten sich auch die Nebenwirkungen einfach ab.

Indikationen:

Substitutionstherapie:

- **primäre Nebenniereninsuffizienz:** Kombination aus Hydrocortison und dem mineralokortikoid wirksamen Fludrocortison
 - **sekundäre NNR-Insuffizienz:** nur Kortisolsubstitution
 - **adrenogenitales Syndrom:** Hydrokortison (ggf. Dexamethason oder Prednisolon bei Erwachsenen) und Fludrocortison
- Die Kortisol Dosis muss unter Stress (z. B. Operationen, fieberhafter Infekt) erhöht werden, die Substitution ist lebenslang erforderlich.

Immunsuppressive und antiphlogistische Therapie: Hierbei werden **höhere Dosen** als in der Substitutionstherapie genutzt, d. h., durch die Gabe von synthetischen Kortikosteroiden werden die Plasmakonzentrationen der endogenen Kortikosteroide über das physiologische Maß hinaus erhöht. Daraus resultieren der therapeutische Effekt, aber auch die unerwünschten Wirkungen.

Die Gabe sollte der zirkadianen Rhythmik angepasst werden. Wichtige Indikationen sind:

- **Immunsuppression:** nach Organtransplantation oder bei Autoimmunerkrankungen (z. B. rheumatische Erkrankungen, chronisch entzündliche Darmerkrankungen)
- **allergische Reaktionen:** Allergie (Dauertherapie), anaphylaktischer Schock (Akuttherapie)

Weitere Indikationen:

- **Tumoren:** z. B. Lymphome, Leukämien, Hirntumoren
- **vegetative Reaktionen:** zytostatikabedingtes starkes Erbrechen
- **Reduktion eines Hirnödems** bei Hirntumoren bzw. **Prophylaxe eines Hirnödems** vor intrakraniellen Eingriffen
- **Lungenreife** bei Wehen vor der 34. Schwangerschaftswoche
- diagnostischer Einsatz im Rahmen des **Dexamethason-Hemmtests** (Cushing Syndrom Diagnostik).

Pharmakokinetik: Die Metabolisierung der Kortikosteroide erfolgt hepatisch durch Glukuronidierung, die Elimination renal. Für alle Applikationswege (i. v., oral, kutan, inhalativ, intraartikulär) stehen Zubereitungen zur Verfügung. Dabei entwickeln die inhalativen Kortikosteroide kaum systemische Effekte, da sie nach oraler Aufnahme durch einen ausgeprägten First pass Metabolismus weitgehend inaktiviert werden. Kortison und Prednison sind die inaktiven Vorstufen von Kortisol bzw. Prednisolon.

Unerwünschte Wirkungen: Eine langfristige Therapie mit Dosen oberhalb der Cushing Schwelle führt zu einer Suppression des Regelkreises mit verminderter Stimulierbarkeit und später Atrophie der Nebennierenrinde.

PRAXIS Eine Langzeitkortikosteroidtherapie muss langsam ausgedünnt werden, um eine Nebennierenrindeninsuffizienz zu vermeiden.

Entsprechend den zahlreichen Indikationen der Kortikosteroide ist auch das Profil der unerwünschten Wirkungen vielgestaltig. Zu den unerwünschten Wirkungen mit **kurzer Latenz** zählen:

- **psychische Veränderungen:** depressive Verstimmungen (Dysphorie), Psychosen, Schlaflosigkeit, aber auch Euphorie
- Suppression des Feedback Mechanismus
- arterielle Hypertonie
- Hypokaliämie durch vermehrte Kaliumausscheidung
- Ödeme
- Amenorrhö, Impotenz
- Akne
- Heiserkeit (bei inhalativer Anwendung)

- Verschlechterung eines bestehenden oder erstmalige Manifestation eines Diabetes mellitus
- Hyperlipidämie
- Leukozytose mit Lympho- und Eosinopenie
- Muskelschwäche
- Hemmung des Längenwachstums bei Kindern (→ regelmäßige Messungen der Körpergröße bei Dauertherapie!)
- erhöhtes Risiko für gastrointestinale Ulzera, v. a. bei Kombination mit NSAR
- erhöhte Thromboseneigung
- Förderung der Katarakt Entstehung.

Bei langfristiger Anwendung in Dosierungen oberhalb der Cushing Schwelle (Tab. 20.1) kommt es zu einem **iatrogenen Cushing-Syndrom** (Abb. 20.2a). Eine **Nebennierenrindenatrophie** ist nach 5-30 Tagen Therapiedauer zu erwarten. Eine weitere mögliche Folge der Langzeittherapie ist die **Osteoporose**, die Patienten sollten daher eine medikamentöse Osteoporoseprophylaxe durchführen.

Bei inhalativer Applikation kann es neben Heiserkeit zu einem erhöhten Risiko für Candida Infektionen der Mundschleimhaut kommen (Abb. 20.2b).

LERNTIPP

Unerwünschte Wirkungen der Kortikosteroide werden vom IMPP im Staatsexamen immer wieder gerne gefragt.

Wechselwirkungen: Kortikosteroide führen zusammen mit COX-Hemmstoffen zu einem erhöhten Risiko für gastrointestinale Ulzera. Bei gleichzeitiger Gabe mit Enzyminduktoren von CYP3A4 wie Barbituraten, Carbamazepin, Phenytoin oder Rifampicin kommt es zu einer Abbaubeschleunigung der Kortikosteroide mit der Folge verminderter Wirksamkeit.

Kontraindikationen: Grundsätzlich gibt es bei Kortikosteroiden nur relative Kontraindikationen, da sie bei **vitaler Indikation immer** indiziert sind:

- Ulcus duodeni bzw. ventriculi
- Infektionskrankheiten (Gabe nur gemeinsam mit Antifungiva)
- gesteigerte Thromboseneigung
- Osteoporose
- psychische Vorerkrankungen
- kortikoidinduzierte Myopathie
- Glaukom
- Schwangerschaft.



Abb. 20.2 Unerwünschte Wirkungen bei Glukokortikoideinnahme.

- a** Iatrogenes Cushing Syndrom. Gut zu erkennen ist eine ausgeprägte Stammfettsucht mit Striae distensae. [aus: Henne Bruns et al., Duale Reihe Chirurgie, Thieme, 2013]
- b** Orale Candida Infektion. [aus: Füeßl, Duale Reihe Anamnese und klinische Untersuchung, Thieme, 2014]

20.2.2 Mitotan

Mitotan (Lysodren) hemmt selektiv die Zellteilung in der Nebennierenrinde. Eingesetzt wird es zur symptomatischen Behandlung des fortgeschrittenen, nicht operablen, metastasierenden oder rezidivierenden Nebennierenrindenzinoms.

PRÜFUNGSHIGHLIGHTS



Glukokortikoide

! Bei **topisch** verabreichten Glukokortikoiden ist die **systemische Bioverfügbarkeit** deutlich **geringer** als bei systemisch verabreichten Glukokortikoiden.

! **Wirkungen:** Hemmung der Osteoklasten, Verminderung der Kalziumresorption, Steigerung der Kalziumausscheidung, Pro teinkatabolismus

! **Wirkstärke** topischer Steroide: Mometasonfuroat ist wirksamer als Hydrokortison.

Indikationen:

! Budenosid ist wie Fluticason für die inhalative Therapie geeignet.

! Triamcinolon wird intraartikulär verabreicht, ist auch bei Kindern geeignet

! Dexamethason wird aufgrund seiner antiödematösen Wirkung bei Hirntumoren bzw. vor intrakraniellen Eingriffen zur Reduktion eines Hirnödems eingesetzt.

Nebenwirkungen:

! arterielle Hypertonie

!! Heiserkeit (bei inhalativer Anwendung)

!! Hemmung des Längenwachstums bei Kindern (→ regelmäßige Messungen der Körpergröße bei Dauertherapie!)

! Hypokaliämie durch vermehrte Kaliumausscheidung

!! Auslösen oder Verschlimmern eines Diabetes mellitus

! erhöhtes Risiko für gastrointestinale Ulzera, v. a. bei Kombination mit NSAR

! Leukozytose mit Lympho- und Eosinopenie

!! psychische Veränderungen wie Dysphorie

! Muskelschwäche.

Mitotan

! Mitotan kann bei **inoperablem Nebennierenrindenzinom** eingesetzt werden.

20.3 Insulin und weitere Antidiabetika

Insulin ist das wichtigste Hormon des Intermediärstoffwechsels. Die Freisetzung erfolgt aus den β Zellen des Pankreas.

20.3.1 Insulin und Insulinanaloga

Therapeutisch eingesetzt werden in erster Linie Humaninsulin und seine Analoga. Rinder- und Schweineinsulin sind nur noch von untergeordneter Bedeutung. Es werden unterschieden:

- **kurz wirksame Insuline:** Normalinsulin, Insulinanaloga mit schnellem Wirkeintritt
- **Verzögerungsinsuline:** Intermediärinsuline (Wirkdauer < 24 h), Langzeitinsuline (Wirkdauer 24–36 h)
- **Mischinsuline:** Kombination aus kurz wirksamen und Intermediärinsulinen.

Grundsätzlich sind Insulinanaloga besser steuerbar als Humaninsuline.

Wirkungen: Die Wirkungen von Insulin und die Folgen bei Insulinmangel sind in Abb. 20.3 veranschaulicht.

Indikationen: Eine Substitutionstherapie ist indiziert bei **Diabetes mellitus Typ I**. Beim Diabetes mellitus Typ II sollte Insulin eingesetzt werden, wenn konservative Maßnahmen, ggf. kombiniert mit oralen Antidiabetika, für eine optimale Blutzuckereinstellung nicht mehr ausreichen bzw. Kontraindikationen für orale Antidiabetika bestehen. Weitere Indikationen sind ein Diabetes mellitus während der Schwangerschaft (Gestationsdiabetes) sowie diabetische Ketoazidose und hyperosmolares Koma. Bei einer Hyperkaliämie kann Insulin zusammen mit Glukose zur Senkung des Kaliumspiegels infundiert werden.

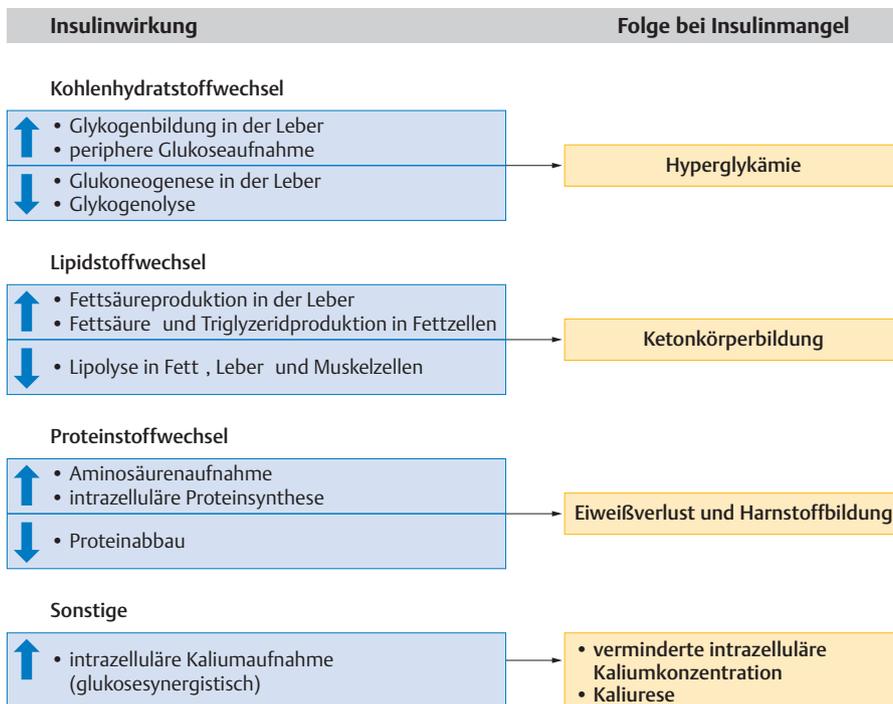


Abb. 20.3 Insulinwirkung und Folgeerscheinungen bei Insulinmangel.

Tab. 20.2 Übersicht über die verschiedenen Insulinpräparate

Insulinpräparate (Handelsname)	Wirkungsbeginn	Wirkungsmaximum	Einsatzgebiet	Bemerkung
kurzwirksame Insuline				
Normalinsulin (Actrapid, Humulin)	15–30 min	1–3 h	intensivierte Insulintherapie, Insulinpumpe	i. v. Gabe möglich! Spritz Ess Abstand: 15–30 min
rasch wirksame Insulinanaloge kurz wirksame Insulinanaloge:	5–15 min	1 h	intensivierte Insulintherapie	kein Spritz Ess Abstand
▪ Insulin aspart (NovoRapid) ▪ Insulinglulisin (Apidra) ▪ Insulin lispro (Humalog)				
Verzögerungsinsuline				
Intermediärinsulin = NPH Insulin (Protaphane, Insuman Basal)	45–90 min	4–10 h	Basistherapie bei Typ 2 Diabetes	Spritz Ess Abstand 30–60 min
langwirksame Insulin Analoga	2–4 h	4–14 h	Basistherapie bei intensivierter Insulintherapie	Basisinsulingabe 1 × /d
▪ Insulindetemir (Levemir) ▪ Insulin glargin (Lantus)				
Langzeitinsuline (Ultratard)	2–4 h	7–20 h	Basistherapie bei intensivierter Insulintherapie	Steady State nach 3–5 Tagen
Mischinsuline (Actraphane 30/70, 50/50)	abhängig vom jeweiligen Insulinanteil		konventionelle Insulintherapie	wirken schnell und lange

Insulin ist am besten geeignet für die Blutzuckerkontrolle bei Diabetikern mit terminaler Niereninsuffizienz bzw. akutem Nierenversagen. Aber Achtung: Bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz kann der Insulinbedarf sinken.

Pharmakokinetik: Normalinsulin (Altinsulin) ist ein Insulin ohne Verzögerungszusätze und damit ein kurz wirksames Insulin. Es aggregiert nach s. c. Injektion zu Hexameren. Insulin kann aber nur in Form des Monomers resorbiert werden, dieses entsteht erst nach ausreichender Verdünnung durch Gewebsflüssigkeit, sodass der Wirkeintritt verzögert ist und ein Spritz Ess Abstand von 15–30 min eingehalten werden muss. Als einziges Insulin kann es auch i. v. appliziert und damit bei diabetischer Ketoazidose, hyperosmolarem Koma, Stoffwechsellagen und intraoperativ eingesetzt werden.

Zu den kurz wirksamen Insulinanaloga zählen auch Insulin lispro, Insulin aspart und Insulin glulisin. Im Gegensatz zu Normalinsulin zerfallen sie nach s. c. Injektion sofort in Insulin Monomere und zeigen deswegen einen sehr raschen Wirkeintritt (in **nerhalb von 15 min**). Deswegen ist kein Spritz Ess Abstand nötig.

Ist hingegen eine verzögerte Freisetzung und damit eine langfristige Wirkung erwünscht, wird durch geeignete Zusätze (z. B. Protamin oder Zink) Normalinsulin in aggregierter Form (Suspension) ausgefällt. **Intermediärinsuline** wie **NPH-Insulin** (Neutrales Protamin Hagedorn) werden in der konventionellen Insulintherapie eingesetzt. Sie liegen in Form einer Kristallsuspension vor, aus der das Insulin nach s. c. Injektion langsam freigesetzt wird. Es muss ein Spritz Ess Abstand von 30–60 min eingehalten werden. Häufig auftretende Probleme sind eine ungenügende Mischung der Suspension vor Applikation und eine ungleichmäßige Freisetzung.

Langzeitinsuline finden bei der intensivierten konventionellen Insulintherapie Anwendung. Ein Steady State ist erst nach 3–5 Tagen erreicht. Insulin glargin und Insulin detemir sind lang wirksame Humaninsulinanaloga. **Insulin glargin** liegt in klarer Lösung vor und fällt nach Injektion ins Subkutangewebe unter Ausbildung eines Präzipitat Depots aus. Aus diesem erfolgt eine

konstante Freisetzung über 24 h. **Insulin detemir** bindet reversibel an Albumin. Es resultiert eine Wirkdauer von 20 h.

Der **Insulinbedarf** hängt von vielen verschiedenen Faktoren ab (z. B. Nahrungszufuhr, körperlicher Aktivität) und **wechselt daher im Laufe des Tages z. T. stark** (typischerweise morgens am höchsten).

Abb. 20.4 zeigt die Pharmakokinetik der verschiedenen Präparate im Vergleich.

LERNTIPP

Sie sollten die Einteilung der Insuline in Kurzzeit-, Intermediär- und Langzeitinsuline mit den jeweiligen Wirkstoffen kennen.

Die Resorptionszeit von Insulin nach s. c. Injektion ist nach einer Massage der Injektionsregion oder körperlicher Aktivität sowie bei hoher Außentemperatur kürzer.

Unerwünschte Wirkungen: Die häufigste unerwünschte Wirkung ist die **Hypoglykämie**. Weiterhin kommt es zu Gewichts Zunahme durch gesteigerten anabolen Stoffwechsel, Lipodystrophie an der Injektionsstelle sowie relativ selten Sensibilisierung bzw. allergische Reaktionen durch Insulinbindende Antikörper oder Konservierungsmittel.

Dawn-Phänomen: Blutzuckeranstieg in den frühen Morgenstunden trotz konstanter Insulinzufuhr. Ursache ist ein erhöhter Insulinbedarf in der zweiten Nachthälfte infolge der gesteigerten Ausschüttung von antiinsulinären Hormonen (v. a. Wachstumshormon) in den frühen Morgenstunden.

Somogyi-Effekt: Blutzuckeranstieg in den frühen Morgenstunden durch eine zu hohe abendliche Insulindosis, die zu einer nächtlichen Hypoglykämie mit reaktiver Hyperglykämie am Morgen führt.

Wechselwirkungen: Ein erhöhter Insulinbedarf wird in Kombinationstherapie mit β Sympathomimetika, Schilddrüsenhor-

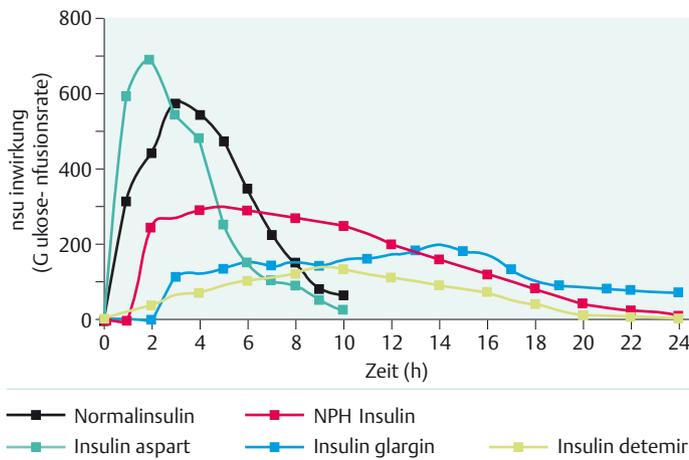


Abb. 20.4 **Pharmakokinetik von Humaninsulin und -analoga.** [aus: Herdegen, Kurzlehrbuch Pharmakologie und Toxikologie, Thieme, 2013]

monen, Östrogenen, Kortikosteroiden, Diuretika, Diazoxid und Phenothiazinen beobachtet.

Ein **verminderter** Insulinbedarf besteht bei gleichzeitiger Medikation mit β Blockern, ASS, Salicylaten, MAO Hemmern und Phenylbutazon.

PRÜFUNGSHIGHLIGHTS

Insulin

- ! **Insulindetemir** ist ein langwirksames Insulin.
- ! **Insulin aspart** wird rascher resorbiert als Normalinsulin.
- ! Insulin ist am besten geeignet für die Blutzuckerkontrolle bei **Diabetikern** mit terminaler **Niereninsuffizienz**
- ! Bei fortgeschrittener **Niereninsuffizienz** kann der **Insulinbedarf sinken**.
- ! **Gestationsdiabetes:** Hilft die Ernährungsumstellung nichts, wird Insulin eingesetzt.
- ! Bei bedrohlicher **Hyperkaliämie** können **Glukose und Insulin** kombiniert infundiert werden.
- ! Der **Insulinbedarf** zur Senkung des Blutzuckers um einen bestimmten Wert kann sich im **Tagesverlauf** ändern.
- ! Die **Resorptionszeit** von Insulin ist kürzer, wenn man die betroffene Stelle vor der Injektion massiert.
- !! **Dawn-Phänomen:** Ursächlich ist ein erhöhter Insulinbedarf in der 2. Nachthälfte durch die vermehrte Sekretion antiinsulinärer Hormone in den frühen Morgenstunden
- ! **Somogyi-Effekt:** reaktiver Blutzuckeranstieg am Morgen durch Hypoglykämie in der Nacht

20.3.2 Weitere Antidiabetika

Neben den klassischen oralen Antidiabetika zählen die direkten Inkretin Mimetika, die s. c. verabreicht werden, zu dieser Gruppe. Hier liegen unterschiedliche Wirkmechanismen zugrunde (Abb. 20.5):

- Steigerung der Insulinsekretion (insulinotrop): Sulfonylharnstoffe, Glinide, Inkretin Mimetika
- Hemmung der Glukoneogenese: Biguanide
- Hemmung der Kohlenhydratresorption: Glukosidasehemmer
- Steigerung der Insulinsensitivität: Glitazone.

Sulfonylharnstoffe

Wirkstoffe und Handelsnamen: Glibenclamid (Euglucon), Glimpirid (Amaryl), Glipizid (Glibenese) und Gliquidon (Glure

norm) bilden die Gruppe der Sulfonylharnstoffe. Tolbutamid (Orabet) besitzt nur geringe therapeutische Bedeutung.

Wirkungen: Der Wirkmechanismus der Sulfonylharnstoffe ist auf eine zumindest teilweise funktionierende endogene Insulinproduktion angewiesen. Sie blockieren ATP gesteuerte **Kaliumkanäle** (Abb. 20.5), was über einen Ca^{2+} Einstrom zu einer **gesteigerten Insulinfreisetzung** aus den β Zellen des Pankreas führt (β zytotroper Effekt). Die Insulinfreisetzung erfolgt damit unabhängig vom Blutzuckerspiegel, was zu schweren Hypoglykämien führen kann. Sulfonylharnstoffe besitzen eine **lange Wirkdauer**.

Glibenclamid ist die am häufigsten eingesetzte Substanz. Die optimale Wirkung zeigt sich allerdings erst nach ca. einer Woche, sodass dann häufig eine Dosisreduktion erforderlich ist. Glibenclamid und **Glimpirid** besitzen die stärkste blutzuckersenkende Wirkung. Eine **Kombination** von Sulfonylharnstoffen mit Insulin, α Glukosidase Hemmern, Metformin und Glitazonen ist möglich. Im Verlauf der Therapie lässt die Wirkung der Sulfonylharnstoffe nach.

Indikationen: Sulfonylharnstoffe sind v. a. bei normalgewichtigen Typ II Diabetikern indiziert, wenn konservative Maßnahmen nicht ausreichen.

Pharmakokinetik: Sulfonylharnstoffe werden oral appliziert. Aufgrund ihrer hepatischen Metabolisation und renalen Elimination besteht Hypoglykämiegefahr bei Leber- und Niereninsuffizienz. Bei Gliquidon ist dieses Risiko geringer, da es nur in geringem Umfang (ca. 5 %) renal eliminiert wird.

Unerwünschte Wirkungen: Wichtigste unerwünschte Wirkung der Sulfonylharnstoffe ist eine lang anhaltende **Hypoglykämie**, insbesondere nachts bei abendlicher Einnahme. Weiterhin kann es zu allergischen Hautreaktionen, Agranulozytose, hämolytischer Anämie, Alkoholunverträglichkeit und Gewichtszunahme kommen.

Wechselwirkungen:

- Wirkungsverstärkung durch β Blocker, Alkohol, ASS, Salicylate, Phenylbutazon, Cumarinderivate und Sulfonamide
- Wirkungsabschwächung durch β Sympathomimetika, Kortikosteroide, Schilddrüsenhormone, Östrogene, Diuretika und Phenytoin.

Kontraindikationen: Typ I Diabetes, Schwangerschaft, Stillzeit, Stoffwechseldekompensationen (Infektionen, Operationen), schwere Leber- und Niereninsuffizienz, Ketoazidose, diabetisches Koma sowie Sulfonamidallergie.

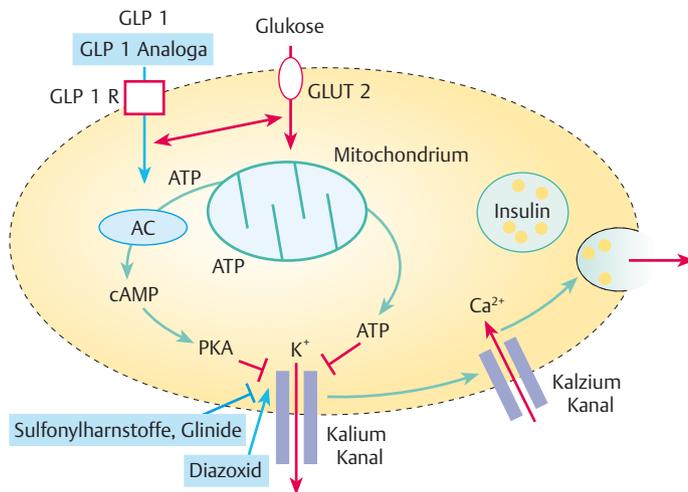


Abb. 20.5 Insulinfreisetzung und Angriffspunkte einiger oraler Antidiabetika. Glukose wird über den GLUT 2 in die β Zelle aufgenommen, die Folge ist eine vermehrte ATP Bildung. Die intrazelluläre Glukose ist gleichzeitig die Voraussetzung dafür, dass das intestinal freigesetzte Glucagon like Peptide 1 seinen Rezeptor aktivieren kann. Dieser aktiviert über eine Adenylatzyklase (AC) die Proteinkinase A (PKA). Sowohl der ATP Anstieg als auch die PKA bewirken einen Verschluss der K^+ Kanäle. Die Membran depolarisiert, Ca^{2+} Kanäle öffnen und der Anstieg der Ca^{2+} Konzentration bewirkt die Exozytose des in Vesikeln gespeicherten Insulins. Orale Antidiabetika greifen an unterschiedlichen Stellen in diesen Prozess ein. Zu Diazoxid siehe Kap. Kaliumkanalöffner (S.38). [aus: Herdegen, Kurzlehrbuch Pharmakologie und Toxikologie, Thieme, 2010]

Glinide

Wirkstoffe und Handelsnamen: Zu den Gliniden gehören **Repaglinid** (NovoNorm) und **Nateglinid** (Starlix). Letzteres ist nur in Kombination mit Metformin zugelassen.

Wirkungen: ähnlich der der Sulfonylharnstoffe: Sie führen über eine Schließung der **Kaliumkanäle** zu einer gesteigerten Insulinfreisetzung (Abb. 20.5). Sie weisen eine **kurze Wirkdauer** auf (ca. 3 h) und werden daher direkt zu den Mahlzeiten eingenommen. Damit wirken sie nur gegen den postprandialen Blutzuckeranstieg und beeinflussen den Nüchternblutzucker kaum. Es besteht nur eine geringe Gefahr für Hypoglykämien, da neben der kurzen Wirkdauer Glinide nur in **Gegenwart von Glukose** wirken.

Indikationen: Typ II Diabetes.

Unerwünschte Wirkungen: Gewichtszunahme, selten Anstieg der Leberenzyme.

Kontraindikationen: Diabetes mellitus Typ I, Ketoazidose, Leberinsuffizienz, Schwangerschaft und Stillzeit; Kombination von Repaglinid und Gemfibrozil.

Inkretin-Mimetika (GLP-1-Analoga)

Wirkstoffe und Handelsnamen: Exenatid (Byetta), Liraglutid (Victoza), Albiglutid (Eperzan).

Aufgrund der relativ geringen Wirkstärke werden Inkretin Mimetika i. d. R. nur zusammen mit Sulfonylharnstoffen oder Biguaniden eingesetzt; Albiglutid ist aber auch als Monotherapie zugelassen.

Wirkungen: **GLP-1-Analoga** aktivieren in Gegenwart von Glukose den GLP 1 Rezeptor direkt und bewirken dadurch eine gesteigerte Insulinfreisetzung (Abb. 20.5). Darüber hinaus hemmen sie die Glukagonsekretion.

Indikationen: Reservemittel in der Kombinationstherapie des Typ II Diabetes.

Pharmakokinetik: Applikation s.c.; renale Elimination. Exenatid unterliegt einer Metabolisierung im Tubulussystem.

Unerwünschte Wirkungen: Übelkeit, verzögerte Magenentleerung, Appetitverlust, Bildung von Antikörpern.

Kontraindikationen: Diabetes mellitus Typ I, Schwangerschaft, Stillzeit, Niereninsuffizienz.

Gliptine

Wirkstoffe und Handelsnamen: Sitagliptin (Januvia, Xeluvia), Vildagliptin (Galvus).

Wirkungen: **Gliptine** hemmen die Dipeptidyl Peptidase 4 (DPP 4 Hemmer), die für den Abbau von GLP 1 verantwortlich ist. Da durch wird der GLP 1 Spiegel erhöht. GLP 1 Analoga können durch die DPP 4 nicht abgebaut werden. Es besteht keine Hypoglykämiegefahr; orale Applikation.

Indikationen: Kombinationstherapie des Typ II Diabetes, Sitagliptin kann auch zur Monotherapie eingesetzt werden (bei Kontraindikationen für Metformin).

Unerwünschte Wirkungen: Schwindel, Kopfschmerzen, Hypersensitivitätsreaktionen.

Kontraindikationen: s. Inkretin Mimetika.

Biguanide

Wirkstoff und Handelsname: Metformin (Glucophage).

Wirkungen: Der Wirkmechanismus von Metformin ist noch nicht vollständig aufgeklärt. Es wirkt nur in Gegenwart von Insulin und steigert dessen Wirkung **ohne** Erhöhung des Insulinspiegels. Zum einen **hemmt Metformin die hepatische Glukoneogenese**, zum anderen steigert es den Glukosetransport in die Muskelzelle. Dadurch resultiert eine Senkung des Nüchtern- und des postprandialen Blutzuckers. Des Weiteren wird eine **Gewichtsreduktion** durch eine gesteigerte Lipolyse erreicht. Ein weiterer Effekt ist eine Verminderung der Triglyzeride und eine Erhöhung des HDL. Metformin kann ebenfalls in der **Kombinationstherapie** eingesetzt werden.

PRAXIS Biguanide und Sulfonylharnstoffe sind die beiden wichtigsten Substanzklassen der Antidiabetika. Vorteile von Metformin gegenüber Sulfonylharnstoffen sind die fehlende Hypoglykämiegefahr sowie die fehlende Gewichtszunahme.

Indikation: Medikament der **1. Wahl bei allen Typ-II-Diabetikern**.

Unerwünschte Wirkungen: Wichtigste, aber seltene unerwünschte Wirkung ist die **Laktatazidose**. Ursächlich sind eine vermehrte Laktatproduktion in der Muskulatur und eine verminder

te Verwertung in der Leber, da es unter Metformin bei Akkumulation oder toxischen Dosen zu einer Verschiebung der aeroben Energiegewinnung zur anaeroben kommt. Prädisponierende Faktoren sind ältere Patienten mit eingeschränkter Stoffwechsellistung. Des Weiteren wird die intestinale Vitamin B₁₂ Aufnahme gehemmt. Es kann zu gastrointestinalen Beschwerden kommen.

LERNTIPP

Prägen Sie sich das klinische Bild einer Laktatazidose (metabolische Azidose) ein: Typisch sind die Hyperventilation, die damit einhergehenden BGA Veränderungen (pH ↓, p_aO₂ ↑, p_aCO₂ ↓, Bikarbonat ↓) und die Laktaterhöhung.

Kontraindikationen: Schwangerschaft, pAVK, KHK, Myokardinfarkt, Linksherzinsuffizienz, Leber und Niereninsuffizienz (Kreatinin > 1,2 mg/dl), Stoffwechsellentgleisungen mit der Gefahr der Laktatazidose, 24 h vor bis 48 h nach größeren operativen Eingriffen sowie bei Alkoholismus.

LERNTIPP

Metformin muss 24 h vor größeren operativen Eingriffen abgesetzt werden. Die Therapie darf frühestens 48 h nach der Operation wieder begonnen werden. Falls erforderlich, erhält der Patient während dieser Zeitspanne Insulin.

PRÜFUNGSHIGHLIGHTS

Metformin

- ! hemmt in der Leber die Glukoneogenese.
- !!! ist bei **Niereninsuffizienz kontraindiziert**.
- ! muss perioperativ abgesetzt werden.

Glukosidasehemmstoffe

Wirkstoffe und Handelsnamen: Acarbose (Glucobay), Miglitol (Diastabol).

Wirkungen: Glukosidasehemmstoffe führen über eine **Inhibition der α-Glukosidase** zu einer Hemmung der Kohlenhydratverdauung. Die dadurch verzögerte Glukoseresorption führt zu geringeren postprandialen Blutzuckerspitzen. Zudem zeigen die Glukosidasehemmer eine günstige Wirkung auf die Triglyzeridkonzentration. Es zeigen sich weder eine Gewichtszunahme noch eine Hypoglykämieeigung.

Indikationen: Einsatz insbesondere bei Diabetes mellitus Typ II; Acarbose kann auch in der **Kombinationstherapie** (Sulfonylharnstoffe, Metformin, Glinide, Glitazone, Insulin) eingesetzt werden.

Unerwünschte Wirkungen: Meteorismus, Flatulenz, Diarrhö (→ einschleichende Therapie).

Kontraindikationen: chronische Erkrankungen des Verdauungstraktes, Schwangerschaft und Stillzeit, schwere Niereninsuffizienz.

Glitazone

Wirkstoff und Handelsname: Pioglitazon (Actos).

Wirkungen: Glitazone sind **Insulinsensitizer**. Sie verbessern die Insulinwirkung an Fett, Muskel und Lebergewebe, indem sie die Insulinresistenz über eine Bindung an den PPARγ Rezeptor vermindern. Ein weiterer günstiger Effekt ist die Lipidsenkung: Die Fettzellen speichern mehr Triglyzeride. Die Wirkung tritt

verzögert mit einer maximalen Wirkung nach ca. **8 Wochen** ein. Die Einnahme kann unabhängig von der Nahrung erfolgen. Durch die verstärkte Insulinwirkung kann es zu einer Gewichtszunahme kommen.

Indikationen: Diabetes mellitus Typ II; alleiniger Einsatz bei Kontraindikation oder Unverträglichkeit für Metformin, sonst in Kombination mit Metformin oder Sulfonylharnstoffen.

Unerwünschte Wirkungen: Gewichtszunahme durch Wasser und Fetteinlagerung, Ödeme, erhöhtes Frakturrisiko, Exophthalmus.

Kontraindikationen: Herzinsuffizienz, Leberfunktionsstörungen, schwere Niereninsuffizienz, Schwangerschaft und Stillzeit.

20.4 Sexualhormone

Abb. 20.6 zeigt das physiologische Zusammenspiel der Sexualhormone bei der Frau.

20.4.1 GnRH-Rezeptor-Agonisten

Wirkstoffe und Handelsnamen: Neben dem GnRH Präparat Gonadorelin gibt es zahlreiche GnRH Rezeptor Agonisten, die eine höhere Affinität zum Rezeptor besitzen als GnRH:

- **kurz wirksam:** Gonadorelin (Kryptocur, Relfact)
- **lang wirksam:** Buserelin (Profact Depot, Metrelef), Goserelin (Zoladex), Leuprorelin (Enantone, Trenantone), Triptorelin (Decapeptyl), Nafarelin (Synarela).

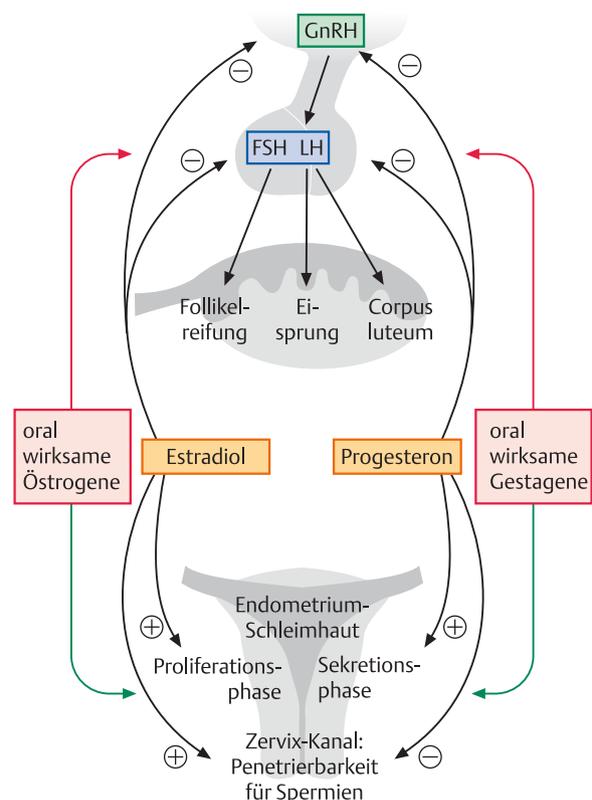


Abb. 20.6 Sexualhormone der Frau. Exogen zugeführte Östrogene und Gestagene unterdrücken durch den Feedback Mechanismus die körpereigene FSH und LH Ausschüttung, die Bildung von Östradiol und Progesteron wird gehemmt, gleichzeitig die Ovulation verhindert. Am Uterus imitieren sie die Wirkung der endogenen Sexualhormone. [aus: Lüllmann, Mohr, Hein, Pharmakologie und Toxikologie, Thieme, 2010]

Wirkungen: Die Wirkung der GnRH Rezeptor Agonisten ist abhängig von der Applikationsdauer und dosis. Bei einmaliger bzw. **stoßweiser Gabe** wird die **FSH/LH-Sekretion stimuliert** und so die Gonadotropinausschüttung kurzfristig erhöht. Dies fördert das Follikelwachstum, die Ovulation, die Erhaltung des Corpus luteum und die Spermatogenese.

Eine **kontinuierliche Gabe** führt dagegen nach einer initialen Erhöhung der Gonadotropinspiegel zu einer **Desensitivierung der GnRH-Rezeptoren**, die herunterreguliert werden. Die Sekretion der Sexualhormone wird reversibel gehemmt. Es resultiert eine **chemische Kastration**.

Indikationen:

- **Gonadoliberin:** endogener GnRH Mangel (Infusionspumpe), Kryptorchismus (intranasale Applikation) und Pubertas tarda. Außerdem kann Gonadoliberin diagnostisch im Rahmen des GnRH Tests auf funktionierende Gonadotropinausschüttung (Hypogonadismus) eingesetzt werden.
- **lang wirksame GnRH-Rezeptor-Agonisten:** Endometriose, In vitro Fertilisation, polyzystisches Ovarialsyndrom, Mamma karzinom, Uterus myomatosus, Infertilität, Pubertas praecox und Prostatakarzinom.

Unerwünschte Wirkungen: Flare Phänomen (Beschwerdebild ähnlich dem des klimakterischen Syndroms → durch den initialen Testosteronanstieg; kann durch Antiandrogene unterdrückt werden).

20.4.2 GnRH-Rezeptor-Antagonisten

Die GnRH Rezeptor Antagonisten Cetrorelix (Cetrotide) und Ganirelix (Orgalutran) haben im Prinzip dieselbe Wirkung wie die lang wirksamen GnRH Rezeptor Agonisten, nur dass der initiale Sexualhormon Anstieg ausbleibt. Zugelassen sind sie derzeit zur kontrollierten ovariellen Hyperstimulation im Rahmen der assistierten Reproduktion.

20.4.3 Gonadotropine

Zu den therapeutisch eingesetzten gonadotropen Hormonen zählen:

- **FSH:** Anovulation (Stimulation der Follikelreifung), kontrollierte ovarielle Hyperstimulation, hypophysärer Hypogonadismus des Mannes (Anregung der Spermatogenese und Testosteronsynthese)
- **LH:** Infertilität der Frau
- **HCG:** Ovulationsauslösung, Schwangerschaftstest, Kryptorchismus und verzögerte Pubertät von Jungen
- **HMG:** Infertilität von Mann und Frau.

Die Präparate können i. m. oder s. c. injiziert werden. Werden Gonadotropine zur Fertilitätsbehandlung bei der Frau eingesetzt, kommt es häufig zu einer ovariellen Hyperstimulation mit folgender Mehrlingsschwangerschaft.

20.4.4 Androgene

Wirkstoffe und Handelsnamen: Testosteron (Androtop, Testopatch), Testosteron undecanoat (Andriol), Testosteron propionat und enanthat (Nebido, Testosteron Depot).

Wirkungen: Im Regelfall ist Testosteron für die **sexuelle Differenzierung** der männlichen Geschlechtsmerkmale (Penis, Skrotumausbildung, männliche Körperbehaarung, Stimmbruch) in der Pubertät verantwortlich. Weitere Wirkungen umfassen die

Förderung der Libido und der Spermio-genese (in physiologischer Dosierung) und die Funktion der Geschlechtsdrüsen (Prostata und Samenblase). Des Weiteren wird die Leistungsfähigkeit gesteigert, das Knochenwachstum wird gefördert und der Epiphyse-nenfugenschluss, es wird eine anabole Stoffwechsellage mit Proteinaufbau und Muskelwachstum begünstigt und in der Niere kommt es zur Retention von Natrium und Wasser sowie Kalium, Kalzium und Chlorid. Außerdem werden die Gerinnungsfaktoren II, V und XI sowie Erythropoetin vermehrt produziert.

Indikationen: Testosteron ist beim **Mann** indiziert bei Androgenmangel (Hypogonadismus) und bei Oligospermie mit Sub / Infertilität. In doppelter Dosierung kann mit Testosteron einem überschießenden Längenwachstum vorgebeugt werden, eine Zulassung für diese Indikation besteht jedoch nicht.

Bei der **Frau** kann Testosteron beim inoperablen Mammakarzinom Anwendung finden, allerdings werden hier Antiöstrogene und GnRH Rezeptor Agonisten bevorzugt.

Pharmakokinetik: Testosteron und seine Derivate sollten i. m. appliziert werden. Pflaster oder Gele sind weitere Applikationswege. Testosteron undecanoat ist auch oral wirksam, Testosteron propionat und enanthat wirken nach i. m. Applikation als Depot.

Unerwünschte Wirkungen: Hierzu zählen eine **Virilisierung** bei der Frau (Hirsutismus, Klitorishypertrophie, Stimmveränderungen, Libidosteigerung), Akne, cholestatische Hepatitis, Leberkarzinom, Wasserretention mit der Entstehung von Ödemen und Hypertonie, androgener Haarausfall, vorzeitiger Epiphysenschluss bei Kindern, Atrophie der Keimdrüsen durch Hemmung der Gonadotropinfreisetzung, gesteigerte Mineralisation durch vermehrte Kalziumretention und Polyzythämie.

Kontraindikationen: Prostata-tumoren (Wachstumsförderung), Schwangerschaft (Gefahr der Virilisierung weiblicher Feten), schwere Hypertonie, schwere Leber und Nierenerkrankungen sowie schwere kardiovaskuläre Erkrankungen.

20.4.5 Antiandrogene

Wirkstoffe und Handelsnamen:

- **Cyproteronacetat** (Androcur), in Kombination mit Ethinylestradiol als orales Kontrazeptivum bei Frauen mit androgenbedingten Erkrankungen (Diane 35)
- **Flutamid** (Fugere)
- **Bicalutamid** (Casodex).

Wirkungen: Cyproteronacetat ist ein Androgenrezeptor Antagonist. Die Rezeptorblockade führt zu einer verminderten Spermio-genese und Libido, einer Hemmung des Prostatawachstums und einer Abnahme von Behaarung und Talgdrüsenproduktion. Seine gestagene Komponente unterdrückt die FSH und LH Synthese mit der Folge einer reduzierten Testosteronproduktion.

Die nicht steroidal-Androgenrezeptor Antagonisten **Flutamid** und **Bicalutamid** wirken ausschließlich als kompetitive Inhibitoren der Androgenrezeptoren.

Indikationen: **Cyproteronacetat** wird eingesetzt bei Pubertas praecox, hormonell bedingter Alopezie, Akne vulgaris und Prostatakarzinom. In hoher Dosierung wird es zudem zur Triebdämpfung bei Triebtätern und bei Frauen mit männlichem Behaarungstyp eingesetzt.

Flutamid und **Bicalutamid** sind indiziert bei Prostatakarzinom alleine oder in Kombination mit GnRH Analoga.

Unerwünschte Wirkungen: Antriebshemmung, Libidoverlust, Impotenz, Gynäkomastie, Urtikaria.

Kontraindikationen: Bei Lebererkrankungen, Depression und Thromboembolien dürfen Antiandrogene nicht eingesetzt werden. Für Cyproteronacetat gelten zudem dieselben Kontraindikationen wie für Gestagene (S. 106).

20.4.6 Östrogene

Wirkstoffe und Handelsnamen:

- natürliche Östrogene: Estradiol (Femoston, Dermestril, Estreva), Estriol (Cordes, Ortho Gynest, Ovestin)
- stabilisierte Östrogene: Ethinylestradiol (enthalten in oralen Kontrazeptiva), Estrogenvalerat (Progynova, Progynon Depot).

Wirkungen: Die Wirkung der Östrogene wird über die intrazelluläre Östrogenrezeptoren ER α und ER β vermittelt. In hoher Konzentration hemmen Östrogene über den negativen Feedback Mechanismus die Freisetzung der Gonadotropine. Während des Wachstums und der Entwicklung stimulieren Östrogene zum einen das Knochenwachstum und den Epiphysenschluss am Ende der Pubertät, zum anderen die weibliche Fettverteilung. Andererseits werden auch Wachstum und Entwicklung von Vagina und Uterus, Brustwachstum sowie Schambehaarung und Pigmentierung der Genitalregion stimuliert.

Bei der erwachsenen Frau werden die Proliferationsphase des Endometriums sowie eine vermehrte Sekretion der Zervixdrüsen induziert. Weitere östrogenvermittelte Wirkungen sind eine erhöhte Eiweiß- und Mineraleinlagerung im Knochen mit der Folge der Verminderung des Knochenabbaus, eine gesteigerte Natrium- und Wasserretention, vermehrte Proteinsynthese, verminderte Glukosetoleranz, erhöhte Gerinnungs- und Thromboseneigung durch gesteigerte Synthese der Gerinnungsfaktoren II, VII, XI und X sowie eine verminderte Bilirubinausscheidung aus der Leber.

Indikationen: Ethinylestradiol sind meist in Kombination mit Gestagenen indiziert als Bestandteil der **oralen Kontrazeption**. Die natürlichen Östrogene und Estrogenvalerat werden in der systemischen oder lokalen **Hormonsubstitutionstherapie** eingesetzt.

Pharmakokinetik: Die natürlichen Östrogene unterliegen einem ausgeprägten First Pass Effekt, ihre Halbwertszeit beträgt nur wenige Minuten. Sie werden zu Estriol abgebaut und vorwiegend renal eliminiert.

Die Halbwertszeit der stabilisierten Östrogene kann bis zu 24 h betragen. Sie sind bis zu 20 mal potenter als die natürlichen Östrogene.

Unerwünschte Wirkungen: Hierzu zählen Übelkeit, Erbrechen und Diarrhö, kardiovaskuläre und thromboembolische Komplikationen, Hepatotoxizität, Gewichtszunahme infolge von Wasserretention, Vergrößerung der Mammæ mit Spannungsgefühl und Galaktorrhö, beim Mann Gynäkomastie sowie eine verstärkte Gerinnungsneigung. Bei kontrazeptiver Anwendung unterscheidet sich das Risiko für thromboembolische und kardiovaskuläre Ereignisse bei transdermaler Anwendung nicht von dem bei oraler Anwendung, bei substitutioneller Anwendung ist es geringer.

Eine Östrogenmonotherapie erhöht das Risiko für die Entstehung von Endometriumkarzinomen und darf daher nur bei Z. n. Hysterektomie durchgeführt werden. Bei allen anderen Frauen müssen zusätzlich Gestagene gegeben werden.

Kontraindikationen: Lebererkrankungen einschließlich Bilirubin konjugationsstörungen, kardiovaskuläre Erkrankungen, schwere Hypertonie, Thromboembolien (auch anamnestisch), östrogen sensible Karzinomen, Schwangerschaft.

20.4.7 SERM und Antiöstrogene

Wirkstoffe und Handelsnamen: Als selektive Östrogenrezeptor Modulatoren (SERM: selective estrogen receptor modulators) sind **Tamoxifen** (Nolvadex), **Toremifen** (Fareston) und **Raloxifen** (Evista) im Handel. **Clomifen** (Clomifen Ferring) zählt zwar prinzipiell auch zu den SERM, in der Wirkung überwiegt aber sein antiöstrogener Charakter. Daher wird es von einigen Autoren auch als Östrogenrezeptor Antagonist eingeordnet.

Wirkungen: **Clomifen** blockiert partialantagonistisch Östrogenrezeptoren im Hypothalamus und der Hypophyse. Die Folge ist eine Aufhebung der negativen Rückkopplung mit gesteigerter Gonadotropinausschüttung, die zu Follikelreifung und Ovulation führt.

SERM hemmen zellspezifisch Östrogen Rezeptoren, ohne da bei ihre Wirkung an anderen Geweben einzubüßen. Dazu stabilisieren sie je nach Wirkstoff unterschiedliche Rezeptorkonformationen mit der Folge, dass diese mit verschiedenen Koaktivatoren und Korepressoren interagieren und so nur ein Teil der östrogen regulierten Gene stimuliert wird. Durch diese Selektivität kann bei erhaltener physiologischer Östrogenwirkung das Wachstum östrogensensitiver Tumoren (z.B. Mamma, Endometrium Ca) inhibiert werden.

Tamoxifen und **Toremifen** besitzen insbesondere an der Brustdrüse antiöstrogene Wirkung und sind damit besonders potent in der Therapie des postmenopausalen **Mammakarzinoms**. Zudem werden die Schmerzen bei Knochenmetastasen infolge einer Stabilisierung des Knochenstoffwechsels vermindert. Problematisch ist die Resistenzentwicklung der Tumorzellen nach 2-3 Jahren.

Raloxifen wirkt östrogenagonistisch am Knochen. Es aktiviert als Agonist das für TGF β codierende Gen; die Osteoklastenaktivität und damit der Knochenabbau werden durch TGF β gehemmt.

Indikationen:

- Raloxifen: **Osteoporose**
- Tamoxifen: **Mammakarzinom** mit positivem Östrogenrezeptorstatus
- Clomifen: **Ovulationsauslösung** bei anovulatorischen Zyklen.

Unerwünschte Wirkungen: Übelkeit, Wasserretention, Hitzewallungen, trockene Haut, Schleimhautatrophie, Vaginalblutungen, Alopezie, Thromboembolien, Hyperkalzämie; unter **Tamoxifen** kann zu einer Endometriumproliferation führen bis hin zum Endometriumkarzinom, häufig nur teilweise reversible Sehstörungen durch Katarakte, Trübungen der Kornea (selten) und/oder Retinopathien. **Clomifen** kann zu ovarieller Überstimulation mit Ovarialzysten, Mehrlingsschwangerschaften und Depression führen.

Kontraindikationen: Leuko- und Thrombozytopenien, Komedikation mit Östrogenen und Gerinnungshemmern, Hyperkalzämie, Schwangerschaft und Stillzeit.

PRÜFUNGSHIGHLIGHTS



- ! **Goserelin** (GnRH Analogon) hemmt bei kontinuierlicher Gabe die hypophysäre Gonadotropinsekretion.
- ! **Clomifen** stimuliert die Follikelreifung und die Ovulation.
- ! Patientinnen unter **Tamoxifentherapie** sollten augenärztlich überwacht werden, um irreversible Sehstörungen zu vermeiden.

20.4.8 Aromatasehemmer

Zu den Aromatasehemmern zählen Formestan (Lentaron), Exemestan (Aromasin), Anastrozol (Arimidex) und Letrozol (Femara).

Die Aromatase wandelt Testosteron in Estradiol und Androstendion in Estron um. Insbesondere in der Postmenopause kann die Östrogenbildung durch Hemmung der Aromatase wirkungsvoll unterdrückt werden.

Indikation für Aromatasehemmer ist das **fortgeschrittene östrogensensitive postmenopausale Mammakarzinom**. Als Nebenwirkungen treten klimakteriumartige Beschwerden (Hitze wallungen, Osteoporose) auf, außerdem wurden Anorexie, Kopfschmerzen, Arthralgien und Myalgien beobachtet. Kontraindiziert sind Aromatasehemmer bei Frauen vor der Menopause.

20.4.9 Gestagene

Wirkstoffe und Handelsnamen: Synthetische Gestagene lassen sich einteilen in:

- (17 α Hydroxy)Progesteron Derivate: Cyproteronacetat (Cyproteronacetat beta), Medroxyprogesteronacetat (Climopax, Depot Clinovir), Megestrolacetat (Megace ES)
- Norethisteron Derivate: Dienogest (Valette, Maxim), Norethisteron (Noristerat), Lynestrenol (Ovorest M)
- Norgestrel Derivate: Desogestrel (Feanolla, Damara), Gestoden (Minulet, Femovan), Levonorgestrel (28 mini, Mirena)

Wirkungen: Die Stoffklasse der Gestagene entspricht hinsichtlich ihrer Wirkung nur teilweise dem physiologischen Gelbkörperhormon Progesteron.

Gestagene stimulieren die Transformierung des Endometriums in die Sekretionsphase, erhöhen die Viskosität des vaginalen Sekrets, setzen die Tubenmotilität herab, führen zu einer vermehrten Abschilferung von Vaginalepithel und zu einer Proliferation der Brustdrüsenacini. Weiterhin kommt es zu einer Erhöhung der Körpertemperatur, zu einer Natriurese und über den Regelkreis zu einer Inhibierung der Östrogenfreisetzung.

Dienogest hat eine deutliche antiandrogene Wirkung und kann daher gut bei Patientinnen mit Akne und/oder leichtem Hirsutismus gegeben werden.

Indikationen: Hauptindikation für Gestagene ist die **orale Kontrazeption**, meistens in Kombination mit Östrogenen. Weitere Indikationen umfassen Menstruationsstörungen durch Corpus luteum Insuffizienz, Endometriose (Rezidivprophylaxe), Mastopathie Grad I und II nach Prechtel, primäre und sekundäre Amenorrhö, Hormonsubstitution (in Kombination mit Östrogenen), habituellen Abort und fortgeschrittene Endometrium-, Mammakarzinome.

Unerwünschte Wirkungen: Die unerwünschten Wirkungen beinhalten Gewichtszunahme, Libidoverlust, Regelstörungen, Müdigkeit und Depression.

Kontraindikationen: Schwangerschaft, thromboembolische Ereignisse in der Anamnese, schwere Leberschäden.

PRÜFUNGSHIGHLIGHTS



- ! **Dienogest** ist ein Gestagen mit klinisch relevanter antiandrogener Partialwirkung.

20.4.10 Antigestagene

Bekanntestes Antigestagen ist **Mifepriston** = RU 486 (Mifegyne), das die Wirkung von LH in der 2. Zyklushälfte hemmt. Es inhibiert die schwangerschaftserhaltende Wirkung des Progesterons (Degeneration des Endometriums und der Deziduaellen) und führt zu einer erhöhten kontraktionsauslösenden Prostaglandinwirkung. Mifepriston wird zum **medikamentösen Abbruch** einer intakten intrauterinen Schwangerschaft verwendet. Es kann bis zum 49. Tag nach der letzten Menstruation mit anschließender Prostaglandingabe (Misoprostol) eingesetzt werden. Unerwünschte Wirkungen sind starke vaginale Blutungen, schmerzhafte Uteruskontraktionen und Erbrechen.

20.5 Oxytocin

Handelsname: Oxytocin 3/ 10 Rotexmedica.

Wirkung:

- rhythmische Uteruskontraktionen → wehenfördernd (Östrogene steigern die Empfindlichkeit für Oxytocin)
- Kontraktion der Milchdrüsenzellen (vermehrte Milchabgabe).

Indikation:

- Geburtseinleitung
- Geburtsstillstand
- Sectio caesarea
- atonische Nachblutungen
- Plazentalösungsstörungen.

Unerwünschte Wirkungen: Überstimulation der Uterusmuskulatur, arterielle Hypotonie mit reflektorischer Tachykardie, Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen.

20.6 Somatostatinanaloga

Wirkstoffe und Handelsnamen:

- Octreotid (Octreotid Bendalis, Sandostatin)
- Lanreotid (somatuline).

Wirkung: Octreotid ist ein synthetisch hergestelltes Somatostatin Analogon. Wirkung wie Somatostatin → Sekretionshemmung von Wachstumshormon, TSH, Insulin, Glukagon und gastrointestinalen Hormonen (Gastrin, Sekretin); außerdem Senkung des Pfortaderdrucks über eine Drosselung der Splanchnikusdurchblutung.

Die Halbwertszeit von Lanreotid ist länger als die von Octreotid. Octreotid kann s. c. oder i. m. (Monatsdepot) appliziert werden, Lanreotid wird s. c. verabreicht.

Indikation:

- **Karzinoid Syndrom** und weitere neuroendokrine Tumoren
- Akromegalie
- akute gastrointestinale Blutung (Octreotid).

Unerwünschte Wirkungen: Übelkeit und Erbrechen, Diarrhö, Flatulenzen, Steatorrhö, abdominelle Krämpfe, Überempfindlichkeitsreaktionen an der Haut, akute Pankreatitis und Blutzuckerschwankungen (postprandiale Hyperglykämien, vereinzelt Hypoglykämien).

21 Beeinflussung des Knochenstoffwechsels

21.1 Mineralstoffe

21.1.1 Kalzium

Kalzium ist das häufigste Kation des Körpers. Zur Substitution von Kalzium stehen Kalziumzitrat, Kalziumkarbonat und Kalziumgluconat zur Verfügung, wobei **Kalziumkarbonat** aufgrund seines hohen Kalziumanteils für die orale Therapie am besten geeignet ist.

Durch eine ausreichende Kalziumzufuhr wird verhindert, dass Kalzium aus dem Knochen mobilisiert wird. Die enterale Ca^{2+} Aufnahme ist abhängig von Vitamin D.

Indiziert ist die Substitution von Kalzium **zusammen mit der Einnahme von Vitamin D** bei primärer und sekundärer **Osteoporose** und Hypoparathyreoidismus. Kalziumgluconat i. v. kann zur Therapie von Herzrhythmusstörungen bei lebensbedrohlicher **Hyperkaliämie** gegeben werden. **Kalziumsalze wie Kalziumkarbonat oder Kalziumacetat sind darüber hinaus Phosphatbinder und können bei Hyperphosphatämie gegeben werden.**

Die Zufuhr von Kalzium ist kontraindiziert bei Hyperkalzämie, Nephrolithiasis und Niereninsuffizienz. Bei Ausscheidung größerer Mengen über einen längeren Zeitraum besteht die Gefahr der Kalziumoxalatsteinbildung.

21.1.2 Bisphosphonate

Wirkstoffe und Handelsnamen: Bisphosphonate können je nach Wirkstoff oral oder i. v. appliziert werden:

- p. o.: Alendronat (Fosamax), Risedronat (Actonel)
- i. v.: Clodronat (Ostac, Bonefos), Ibandronat (Bondronat, Boniva), Pamidronat (Aredia), Zoledronat (Zometa).

Wirkung: Bisphosphonate lagern sich in den Knochen ein, in dem sie sich mit dem Hydroxyapatit verbinden. Sie werden **von den Osteoklasten aufgenommen, hemmen deren Aktivität und dadurch den Abbau der Knochensubstanz.** Es kommt zu einer Zunahme der Knochenmasse. Einige neuere Wirkstoffe inhibieren zudem den Mevalonstoffwechsel und bewirken so die Apoptose der Osteoklasten.

Bei oraler Einnahme muss eine zeitgleiche Kalziumaufnahme vermieden werden, da sonst keine Resorption stattfindet (**Einnahme morgens nüchtern mit Leitungswasser mindestens eine halbe Stunde vor der ersten Mahlzeit**). Da Bisphosphonate stark schleimhautreizend sind, sollte die Einnahme im Stehen erfolgen. Die i. v. Gabe ist vorzuziehen.

Indikation: Anwendung finden Bisphosphonate als Mittel 1. Wahl bei **Osteoporose**, außerdem bei Hyperkalzämie, Morbus Paget, multiplem Myelom, Knochenmetastasen (koanalgetischer Effekt) und als osteoprotektive Behandlung während einer Chemotherapie.

Unerwünschte Wirkungen und Kontraindikationen: **lokale Schleimhautreizungen (Ösophagitis)**, gastrointestinale Beschwerden (bei oraler Applikation), grippeähnliche Symptome (bei i. v. Gabe), Nephrotoxizität, selten Arrhythmien und **Osteonekrosen (aseptische Kieferknochennekrose)**.

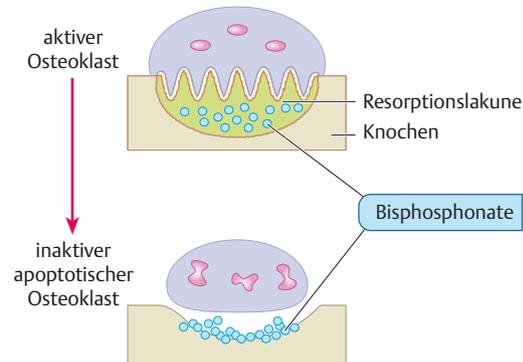


Abb. 21.1 Wirkung von Bisphosphonaten. Bisphosphonate lagern sich in den Ort der Knochenresorption (Resorptionslakune) ein, wodurch die Osteoklasten inaktiv werden; neuere Präparate verursachen zudem eine Apoptose der Osteoklasten. [aus: Herdegen, Kurzlehrbuch Pharmakologie und Toxikologie, Thieme, 2013]

Während der Schwangerschaft und Stillzeit und bei schweren Niereninsuffizienzen sind Bisphosphonate kontraindiziert.

21.1.3 Strontiumranelat

Bei Strontiumranelat (Protelos) handelt es sich um das an die organische Ranelinsäure gebundene Erdalkalimetall Strontium. Der Wirkstoff stimuliert die Osteoblastenproliferation, wodurch die Kollagensynthese gesteigert und die Ausdifferenzierung der Osteoklasten gehemmt wird.

Indikation für Strontiumranelat ist die Osteoporose; als unerwünschte Wirkungen können Kopfschmerzen, Gedächtnisstörungen, Thromboembolien, Übelkeit und Krampfanfälle auftreten.

21.1.4 Fluorid

Fluorid (Zymafluor, Duraphat, Fluoretten) kann zur Frakturprophylaxe nicht empfohlen werden. Es erhöhte zwar die Knochendichte, indem es die Osteoblastenproliferation stimuliert, führt aber durch seine Konkurrenz mit Kalzium zu einer erhöhten Brüchigkeit. Die Kariesprophylaxe bei Kindern ist daher die einzige Indikation. Der Einsatz bei Osteoporose ist umstritten, zu beachten ist hierbei die geringe therapeutische Breite.

Zu den unerwünschten Wirkungen gehören gastrointestinale Beschwerden und Gelenkschmerzen. Fluorid ist kontraindiziert bei schwerer Niereninsuffizienz, Ulcera ventriculi bzw. duodeni und während der Schwangerschaft.

21.2 Hormone und Vitamine

21.2.1 Kalzitinin

- **Handelsname:** Calcitonin 50
- **Wirkung:** Kalziumsenkung, Hemmung der Osteoklastenaktivität, analgetische Komponente (Koanalgetikum)
- **Indikation:** Verminderung von Knochenschmerzen bei **Osteoporose** und Knochenmetastasen; schwere Hyperkalzämie, Sudeck Syndrom, Morbus Paget

- **Applikation:** Nasenspray oder parenteral
- unerwünschte Wirkungen: Hitzegefühl, Übelkeit, Erbrechen, Irritation der Nasenschleimhaut und allergische Reaktionen.
- **Kontraindikation:** Hypokalzämie, Schwangerschaft.

21.2.2 D-Hormone (Calciferole)

- **Wirkstoffe und Handelsnamen:**
Cholecalciferol (Vitamin D₃ Hevert) → Vitamin D₃
Kalzitriol (Decostriol, Osteotriol) → biologisch aktive Form
Calcipotriol (Daivonex, Psorcutan) → synthetisch hergestelltes Analogon von Vitamin D₃
- **Wirkung:** Cholecalciferol wird durch 2 Hydroxylierungen in Leber und Niere in Kalzitriol (1,25 Dihydroxycholecalciferol) umgewandelt. Kalzitriol fördert im Darm die Kalzium- und Phosphatresorption und mobilisiert Kalzium und Phosphat aus dem Knochen.
- **Indikation:**
gleichzeitige Gabe von Vitamin D₃ und Kalzium:
als Nahrungssupplementierung bei Kindern < 2 Jahren (Rachitisprophylaxe) und älteren Menschen (Osteoporoseprophylaxe)
begleitend in der Osteoporosetherapie
Therapie der Osteomalazie und eines sekundären Hyperparathyreoidismus.
Kalzitriol: Behandlung der renalen Osteopathie
Calcipotriol topisch bei leichter bis mittelschwerer Psoriasis vulgaris.

- **unerwünschte Wirkungen:** Hyperkalzämie, Übelkeit, Appetitlosigkeit, Entkalkung von Knochen, Nierenfunktionsstörungen, Organalkalzinose bei Überdosierung.

21.2.3 Parathormon-Analoga

- Wirkstoff und Handelsname: Teriparatid (Forsteo)
- Wirkung: erhöht die Knochendichte und senkt das Frakturrisiko, hat aber keinen analgetischen Effekt
- Indikation: zugelassen nur für die manifeste Osteoporose (mit Frakturen), maximal für 18 Monate (da im Tierversuch bei Langzeitanwendung eine erhöhte Rate von Osteosarkomen nachgewiesen wurde)
- Applikation: s. c.

PRÜFUNGSHIGHLIGHTS



- ! **Kalziumacetat** kann bei Hyperphosphatämie gegeben werden.
- Bisphosphonate**
! **hemmen** die osteoklastäre **Knochenresorption**
! sollten **morgens nüchtern** mit Leitungswasser mindestens eine halbe Stunde vor der ersten Mahlzeit eingenommen werden.
- Nebenwirkungen:** ! Ösophagitis, !! aseptische Kieferknochennekrose
- ! **Calcitriol** ist zur Behandlung bei sekundärem Hyperparathyreoidismus indiziert.

22 Antibiotika

22.1 Grundlagen

Der Begriff „Antibiotikum“ wird in diesem Kapitel für antimikrobiell wirkende Substanzen sowohl natürlichen als auch synthetischen Ursprungs verwendet.

Wirkung: Antimikrobiell wirksame Substanzen töten entweder die Erreger ab (**bakterizid**) oder hemmen sie in ihrem Wachstum (**bakteriostatisch**). Dabei soll der Wirtsorganismus möglichst nicht geschädigt werden. Eine Übersicht über die verschiedenen Substanzklassen und ihre Wirkprinzipien bieten Tab. 22.1 und Abb. 22.1.

Unerwünschte Wirkungen:

- Schwindel, Kopfschmerzen, Krampfanfälle: Flourchinolone, Nitroimidazole, Linezolid, Makrolide, Isoniazid
- Exantheme, Phototoxizität: Aminopenicilline, Tetrazykline, Sulfonamide, Makrolide
- Blutbildungsstörungen: Folsäureantagonisten, Chloramphenicol, Linezolid
- Kardiotoxizität: Makrolide, Flourchinolone
- Lebertoxizität: Ansamycine, Isoniazid
- Nierentoxizität: Aminoglykoside, Glykopeptide
- Störungen des Magen-Darm-Traktes: fast alle Antibiotika
- Zahn-, Knorpel- und Knochenschädigungen, Tendopathien: Fluorchinolone, Tetrazykline
- Allergien: β Laktame.

Zwei wichtige potenziell lebensbedrohliche unerwünschte Wirkungen sind die **antibiotikaassoziierte pseudomembranöse Enterokolitis** und die **Jarisch-Herxheimer-Reaktion** (Schüttelfrost und Fieber nach parenteraler Applikation von Penicillin durch massiven Erregerzerfall mit Freisetzung von Endotoxinen, insbesondere bei der Erstgabe; sehr typisch bei Syphilis im Stadium 1 und 2). Weitere substanzspezifische unerwünschte Wirkungen finden beim jeweiligen Wirkstoff Erwähnung.

Antibiotika und Schwangerschaft: Penicilline (auch Amoxicillin) sind die Antibiotika der Wahl während Schwangerschaft und Stillzeit, da sie keine embryotoxische oder teratogene Wirkung haben.

22.2 β -Laktam-Antibiotika

22.2.1 Allgemeines

β Laktam Antibiotika wirken **bakterizid** auf **proliferierende** Keime, das **Wirkpektrum** unterscheidet sich je nach Verbindung (grampositiv und/oder gramnegativ bzw. speziesspezifisch). Sie zeichnen sich durch eine **große therapeutische Breite** bei guter Verträglichkeit aus. Das gemeinsame Wirkzentrum aller β Laktam Antibiotika ist der **β -Laktam-Ring**, der in allen Grundstrukturen enthalten ist. Zu den β Laktam Antibiotika gehören:

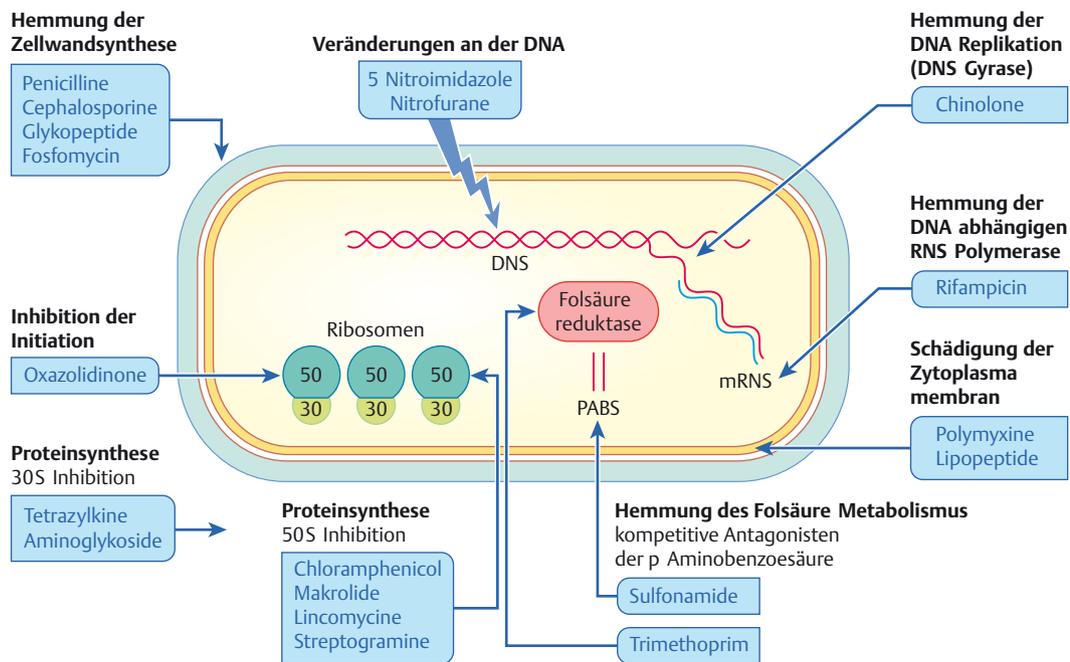


Abb. 22.1 Angriffspunkte wichtiger antibakterieller Wirkstoffe. Zu Rifampicin siehe Kap. Antituberkulotika (S. 124). THFS: Tetrahydrofolsäure; DHFS: Dihydrofolsäure; PABS: Para Aminobenzoensäure. [nach: Hof, Dörries, Duale Reihe Medizinische Mikrobiologie, Thieme, 2014]

- Penicilline
- Cephalosporine und Carbacepheme
- Monobactame
- Carbapeneme.

Wirkungsverstärkend wirken **β -Laktamase-Inhibitoren** wie Sulbactam, Tazobactam und Clavulansäure.

Wirkungen: β Laktam Antibiotika hemmen die **Zellwandsynthese** (Mureinsynthese). Sie inhibieren irreversibel die Transpeptidasen (**Penicillin-bindendes Protein, PBP**). Es gibt mindestens 7 verschiedene PBPs, die spezifisch für die einzelnen Bakterienarten sind. Die unterschiedlichen Wirkspektren der β Laktam Antibiotika lassen sich durch ihre individuelle Affinität zu den jeweiligen PBPs erklären. Die entstehenden Zellwanddefekte führen zu einer osmotisch bedingten Bakterizidie. Diese ist zeitabhängig, d. h., die Plasmaspiegel sollten über den gesamten Behandlungzeitraum hinweg die minimale Hemmkonzentration übersteigen. Intrazelluläre Keime werden von β Laktam Antibiotika nicht erreicht.

Resistenzmechanismen: Primär resistent sind zellwandlose Bakterien, z. B. Mykoplasmen. Eine sekundäre Resistenz entwickelt sich nur langsam, die verschiedenen Resistenzmechanismen betreffen alle β Laktam Antibiotika in gleicher Weise. Die wichtigsten Resistenzmechanismen sind:

- **Bildung von β -Laktamasen:** Diese Enzyme spalten den β Laktam Ring hydrolytisch, bevor das Antibiotikum die PBP erreicht, und inaktivieren es damit. Sie lassen sich in 5 Klassen (u. a. Penicillinasen, Cephalosporinasen, Breitspektrum β Laktamasen) mit unterschiedlicher Substratspezifität einteilen.
- **strukturelle Veränderung der PBPs:** Durch Mutationen der PBPs wird die Affinität der β Laktam Antibiotika zu den PBPs vermindert, z. B. bei der Methicillinwirkung auf Pneumokokken.

Tab. 22.1 Übersicht Antibiotika

Klasse	Wirkprinzip
bakteriostatische Antibiotika	
Tetrazykline	Hemmung der Proteinsynthese
Glycylzykline	Hemmung der Proteinsynthese
Makrolide	Hemmung der Proteinsynthese
Sulfonamide	Störung der Folsäuresynthese
Diaminopyrimidine	Störung der Folsäuresynthese
Chloramphenicol	Hemmung der Proteinsynthese
Lincosamide	Hemmung der Proteinsynthese
Fusidinsäure	Hemmung der Proteinsynthese
bakterizide Antibiotika	
β Laktam Antibiotika	Hemmung der Zellwandsynthese (Mureinsynthese)
Aminoglykoside	Hemmung der Proteinsynthese
Fluorchinolone	Hemmung der DNA Replikation
Glykopeptid Antibiotika	Hemmung der Zellwandsynthese (Quervernetzung)
Fosfomycin	Hemmung der Zellwandsynthese (Peptidoglykansynthese)
Polymyxine	Membrandestabilisierung
Lipopeptide	Porenbildung in der Zellmembran
Bacitracin	Hemmung des Transports der Zellwandbausteine
Nitroimidazole	Hemmung der Nukleinsäuresynthese
bakterizide und bakteriostatische Antibiotika	
Oxazolidinone	Hemmung der Proteinsynthese

Unerwünschte Wirkungen: Häufige unerwünschte Wirkung der β Laktamantibiotika sind **allergische** bzw. **anaphylaktische Reaktionen**, die mehr bei parenteraler als bei oraler Applikation auftreten. Die Allergierate ist bei Penicillin am höchsten, dabei herrscht eine Kreuzallergie zwischen den meisten Penicillinen und in 5–8% der Fälle eine Kreuzallergie mit Cephalosporinen. Die allergische Reaktion kann sich sofort oder mit einer Latenz von 8–14 Tagen entwickeln. Häufige Erscheinungsbilder sind Urtikaria und makulopapulöse Arzneimittel-exantheme (Abb. 22.2). Das pseudoallergisch bedingte makulopapulöse Exanthem ist wie der Name bereits sagt ein nicht allergisches Arzneimittel-exanthem, das makulopapulös ist und auftritt, wenn Patienten mit infektiöser Mononukleose mit Penicillinen bzw. Amoxicillin behandelt werden.

Weitere unerwünschte Wirkungen sind gastrointestinale Beschwerden und Gerinnungsstörungen (Thrombozytenfunktionsstörungen, Synthesestörungen der Vitamin K abhängigen Gerinnungsfaktoren durch Schädigung der Darmflora).

LERNTIPP

Penicilline können zu allergischen Reaktionen führen. Ein typisches Erscheinungsbild sind dabei makulopapulöse Arzneimittel-exantheme. Amoxicillin kann z. B. ein solches im Bereich der Hände und der Genitalien auslösen.

Arzneimittel-exantheme können auch nicht allergisch (= pseudoallergisch) bedingt sein. Das charakteristische Beispiel hierfür ist das makulopapulöse Exanthem, das bei Patienten mit infektiöser Mononukleose auftritt, die mit Amoxicillin behandelt werden. Da es sich bei der infektiösen Mononukleose um eine virale Infektion handelt, ist eine Behandlung mit Antibiotika ohnehin nicht sinnvoll.

PRÜFUNGSHIGHLIGHTS

- ! **β -Laktamantibiotika** besitzen ein sehr breites Wirkungsspektrum, das grampositive Keime und gramnegative Bakterien umfasst, z. B. Mischinfektionen mit Streptokokken und Neisserien.
- ! **Mykoplasmen** sind **resistent** gegen β Laktamantibiotika.
- ! **Penicilline** können zu allergischen Reaktionen führen (**Arzneimittel-exanthem**).
- ! Bei Patienten mit infektiöser Mononukleose entwickelt sich unter Penicillinbehandlung ein **pseudoallergisches makulopapulöses Exanthem**.
- ! Bei Patienten mit Syphilis (Stadium 1 und 2) kann die **Jarisch-Herxheimer-Reaktion** auftreten, wenn sie erstmals mit Penicillin behandelt werden. Symptome: Fieber, Schüttelfrost, Blutdruckanstieg, Tachykardie.

22.2.2 Penicilline

Penicilline leiten sich von der 6 Aminopenicillansäure ab. Sie lassen sich unterteilen in (Tab. 22.2):

- **Schmalspektrumpenicilline:** Benzylpenicilline, Phenoxypenicilline (Oralpenicilline) und Isoxazolylpenicilline
- **Breitspektrumpenicilline:** Aminopenicilline, Acylaminopenicilline und Penicilline in Kombination mit β Laktamase Inhibitoren.

Abgesehen von einer möglichen Penicillinallergie sind Penicilline sehr gut verträglich.



Abb. 22.2 Makulopapulöses Arzneimittel-exanthem nach Penicillin-einnahme. [aus: Moll, Duale Reihe Dermatologie, Thieme, 2010]

LERNTIPP

Sie werden leider nicht darum herumkommen, das Wirkspektrum sowie die Indikationen für jede Substanz auswendig zu lernen, da Ihnen im Examen auf jeden Fall Fragen zu Antibiotika begegnen werden.

Benzylpenicilline: Zu den Benzylpenicillinen zählen **Penicillin G** und **Depotpenicilline** wie Procain oder Benzathin Penicillin G. Sie sind weder β Laktamase noch säurestabil und können deswegen sinnvoll nur **parenteral** (i. v., i. m.) appliziert werden. Benzylpenicilline sind überwiegend im **grampositiven** Bereich wirksam, allerdings **unzureichend gegen Staphylokokken und Enterokokken**.

Phenoxypenicilline: Die Gruppe der Phenoxypenicilline umfasst **Penicillin V**, **Propicillin** und **Azidocillin**. Sie sind säurefest und können daher oral appliziert werden. Ihre Wirkstärke ist allerdings geringer als die von Penicillin G. Phenoxypenicilline sind nicht β Laktamase stabil. Das Wirkspektrum ist dem der Benzylpenicilline ähnlich, sie wirken zusätzlich noch gegen Haemophilus influenzae und Bordetella pertussis.

Isoxazolylpenicilline: Zu dieser auch „Staphylokokken Penicilline“ genannten Gruppe gehören **Oxacillin**, **Dicloxacillin** und **Flucloxacillin**. Isoxazolylpenicilline sind sowohl säure- als auch penicillinasefest. Das Wirkspektrum ist prinzipiell dem von Penicillin G ähnlich, wegen ihrer geringen Wirkstärke kommen sie aber nur bei Infektionen mit Penicillin G resistenten, **β -Laktamase-produzierenden Staphylokokken** zum Einsatz. Viele der ehemals empfindlichen Stämme sind inzwischen resistent (insbesondere koagulasenegative Staphylokokken und einige Staphylococcus aureus Stämme). Sie werden als **MRSA** (Methicillin resistente Staph. aureus Stämme) bezeichnet. Methicillin hat keine therapeutische Bedeutung, es dient ausschließlich als Testsubstanz.

Aminopenicilline: Zur Gruppe der Aminopenicilline zählen **Ampicillin** und **Amoxicillin**. Sie sind säure-, aber nicht β Laktamase fest. Eine Kombination mit **β -Laktamasehemmern** zur Erweiterung des Wirkspektrums ist möglich (s. u.). Wegen seiner eingeschränkten enteralen Resorption wird Ampicillin bevorzugt i. v., Amoxicillin mit seiner guten enteralen Resorption und geringen gastrointestinalen Nebenwirkungen hingegen oral appliziert. Beide Penicilline zeichnen sich durch ein erweitertes Wirkspektrum aus.

Tab. 22.2 Penicilline: Wirkspektrum, Indikationen und Handelsnamen

Gruppe	Wirkstoffe (Handelsname)	Wirkspektrum	Indikationen
Benzyl penicilline	Penicillin G, Depotpenicilline	<ul style="list-style-type: none"> grampositive Bakterien (v. a. Streptokokken) Neisserien (z. B. Meningokokken, Gonokokken) Corynebacterium diphtheriae Spirochäten 	Phlegmone, Erysipel, nekrotisierende Faszitis, Angina, Scharlach, rheumatisches Fieber, Pneumonie, Endokarditis lenta, Meningitis, Gonorrhö, Aktinomykose, Diphtherie, Syphilis, Borreliose, Leptospirose, Lues
Phenoxy penicilline	Penicillin V (Megacillin), Propicillin (Baycillin), Azidocillin (Infectobicillin)	<ul style="list-style-type: none"> wie Benzylpenicilline Haemophilus influenzae 	ambulant erworbene leichtere Infektionen (Angina tonsillaris, Scharlach, dentogene Infektionen, Erysipel), Prophylaxe (Scharlach, Endokarditis, Rezidivprophylaxe des rheumatischen Fiebers)
Isoxazolyl penicilline	Oxacillin (InfectoStaph), Dicloxacillin (InfectoS taph Kapseln), Flucloxacillin (Staphylex)	<ul style="list-style-type: none"> penicillinasebildende Staphylokokken 	leichte Infektionen mit Penicillin G resistenten Staphylokokken (Wundinfektionen, Furunkulose, Pneumonie)
Amino penicilline	Ampicillin (Binotal), Amoxicillin (Amoxyphen)	<ul style="list-style-type: none"> grampositive Bakterien (auch Listerien, Enterokokken) E. coli, Campylobacter sp., Haemophilus influenzae, Proteus mirabilis, Helicobacter pylori und andere gramnegative Erreger keine Wirkung bei Pseudomonaden, Klebsiellen, Enterobacter, Citrobacter, Serratia und Proteus vulgaris 	Infektionen der oberen Atemwege (Sinusitis, Otitis media, fieberhafte Bronchitis, Bronchopneumonie), Meningitis (Abdeckung der „Listerienlücke“ der Cephalosporine), Epiglottitis, Weichteilinfektionen, Endokarditis: Therapie und Prophylaxe, Osteomyelitis, bakterielle Ruhr, Gallenwegsinfektionen, Listeriose, Eradikation von H. pylori (immer Kombinationstherapie!)
Acylamino penicilline	Mezlocillin (Baypen, Me locin), Piperacillin (Pipril)	<ul style="list-style-type: none"> grampositive und gramnegative Bakterien, insbes. Enterobakterien, Pseudomonaden 	nosokomiale Infektionen (Pneumonie, Harnwegsinfektionen), Gallenwegsinfektionen, Infektionen des Genitaltraktes, Sepsis, Endokarditis, Meningitis

trum im gramnegativen Bereich aus, weisen aber hohe Resistenzraten bei Problemkeimen (z. B. Staph. aureus) auf.

Acylaminopenicilline: Zu den Acylaminopenicillinen werden **Mezlocillin** und **Piperacillin** gerechnet. Sie sind weder säure noch β Laktamase stabil (d. h. gegen die meisten Stämme von Staph. aureus unwirksam). Mezlocillin zeichnet sich durch eine starke Enterokokkenwirksamkeit aus. Piperacillin hingegen ist durch das **breiteste Spektrum** aller Penicilline (auch Pseudomonas und Enterobakterien) charakterisiert. Bei schweren Klinikinfektionen erfolgt häufig eine Kombinationstherapie mit einem Aminoglykosid oder einem β Laktamase festen Cephalosporin.

LERNTIPP

Piperacillin ist auch gegen Pseudomonas aeruginosa wirksam.

β -Laktamase-Inhibitoren: Sie erweitern das Wirkspektrum einiger Penicilline, indem sie insbesondere plasmidvermittelte β Laktamasen irreversibel hemmen. Häufige Kombinationen sind:

- Amoxicillin + Clavulansäure (Augmentan)
- Ampicillin + Sulbactam (Unacid)
- Sultamicillin (Prodrug, Esterverbindung aus Ampicillin und Sulbactam)
- Piperacillin + Tazobactam (Tazobac).

Indiziert sind sie bei Infektionen durch Bakterien, die durch β Laktamasebildung gegen Penicilline resistent geworden sind und deren β Laktamasen durch Clavulansäure, Sulbactam oder Tazobactam inhibiert werden (z. B. gegen ESBL[Extended Spectrum β Lactamase] bildende E. coli, Klebsiella, Bacteroides fragilis). Die Kombination Piperacillin + Tazobactam kommt häufig in der

Viszeralchirurgie zum Einsatz, z. B. bei diffuser Peritonitis im Rahmen eines Mesenterialinfarkts oder zur postoperativen antibiotischen Therapie bei rupturierter Appendizitis.

Pharmakokinetik: Penicilline zeichnen sich durch eine gute Gewebeerreichung (Ausnahme Isoxazolylpenicilline) bei **fehlender Zellpenetration** und schlechter Liguorgängigkeit aus. Bei kurzer Halbwertszeit werden Penicilline größtenteils unverändert renal eliminiert. Einzige β Laktamase feste Wirkstoffgruppe sind die Isoxazolylpenicilline.

Kontraindikationen: Generelle Kontraindikation für Penicilline ist eine Penicillinallergie.

PRÜFUNGSHIGHLIGHTS**Antibiotika-Wirksamkeit**

! Streptokokken: Penicillin

!! Staphylococcus aureus: Antibiogramm. Häufig besitzt der Keim eine β Laktamase, dann ist er resistent gegen Penicillin. Es wirken aber: Piperacillin, Cephalosporinen der 1. (Cefazolin) und 2. (Cefuroxim) Generation sowie der Generation 3a (Cefotaxim), mäßig Generation 3b (Ceftazidim), die breit wirksamen Co trimoxazol und Imipinem sowie Vancomycin

! Die Kombination **Amoxicillin und Clavulansäure** wirkt gegen grampositive (z. B. Streptokokken) und viele gramnegative (z. B. E. coli) sowie gegen Anaerobier wie Bacteroides fragilis.

!! Die Kombination **Piperacillin und Tazobactam** kommt häufig in der **Viszeralchirurgie** zum Einsatz. Ziel: Erweiterung des antibiotischen Wirkspektrums durch Hemmung bakterieller β Laktamasen.

! In der **Schwangerschaft** können **Penicilline** ohne Bedenken, z. B. bei einem eitrigen Infekt der oberen Atemwege, eingesetzt werden.

! **Aminopenicilline** werden bei Erwachsenen mit eitriger Meningitis zur kalkulierten Antibiose eingesetzt (in Kombination mit Cephalosporinen), da sie gegen *Listeria monocytogenes* wirken und damit die „**Listerienlücke**“ abdecken.

!! **Amoxicillin** ist zur **Endokarditisprophylaxe** empfohlen.

22.2.3 Cephalosporine

Cephalosporine sind **unempfindlich** gegen die **Staphylokokken-Penicillinasen** und weisen unterschiedliche Empfindlichkeit gegen die β Laktamasen gramnegativer Keime auf. Sie sind primär unwirksam gegen intrazelluläre Erreger, Enterokokken, Listerien, *Campylobacter*, *Clostridium difficile* und methicillinresistente Staphylokokken.

LERNTIPP

Am besten merken Sie sich auch gleich, gegen welche Bakterien die Wirkstoffe dieser Substanzklasse primär unwirksam ist.

Parenteral applizierbare Cephalosporine (mit Handelsnamen):

Sie unterteilen sich nach ihrem Wirkspektrum in folgende Gruppen:

- **Gruppe 1:** Gute Wirkung v. a. auf grampositive Kokken inkl. β Laktamase Bildnern. Wirkstoff ist Cefazolin (Elzogram).
- **Gruppe 2:** Wie Gruppe 1, zusätzlich gramnegative Keime. Als Wirkstoff auf dem Markt ist Cefuroxim (Zinacef).
- **Gruppe 3a:** Wirkung besonders im gramnegativen Bereich, aber exklusive *Pseudomonas aeruginosa*. Wirkstoffe sind Cefotaxim (Claforan) und Ceftriaxon (Rocephin).
- **Gruppe 3b:** Wie Gruppe 3a, aber inklusive *Pseudomonas aeruginosa*. Wirkstoffe sind Cefepim (Maxipime) und Ceftazidim (Fortum).

Gruppe 1: Cefazolin zeichnet sich durch ein schmales Wirkspektrum aus. Es ist in erster Linie **wirksam gegen grampositive Erreger** (Strepto, Staphylo, Pneumokokken), teilweise aber auch gegen gramnegative Bakterien (*E. coli*, Klebsiellen). Es ist instabil gegenüber β Laktamasen gramnegativer Bakterien. Cefazolin ist indiziert bei unkomplizierten Infektionen, in der perioperativen Prophylaxe und als Ersatz für Penicillin G bei Penicillinallergie.

Gruppe 2: Cefotiam und Cefuroxim zeichnen sich durch ein breites Wirkspektrum aus. Gegen grampositive Bakterien sind sie **schwächer**, gegen gramnegative Bakterien besser wirksam als Cefazolin. Sie sind nur begrenzt gegen β Laktamasen gramnegativer Bakterien stabil. Zu beachten ist die **Enterokokken- und Pseudomonadenlücke** (Kombination mit Azlocillin oder Piperacillin). Indikationen sind mittelschwere, nicht lebensbedrohliche Infektionen.

Gruppe 3a: Cefotaxim und Ceftriaxon werden als **Breitspektrumcephalosporine** bezeichnet und sind besser als die Gruppen 1 und 2 gegen gramnegative Bakterien wie Enterobacteriaceae (*E. coli*, Salmonellen, Klebsiellen oder *Proteus vulgaris*), *Haemophilus influenzae* sowie Gono- und Meningokokken wirksam. Sie sind stabil gegen zahlreiche β Laktamasen gramnegativer Bakterien, weisen aber **unzureichende Wirksamkeit gegen Staphylo-**

kokken auf. Sie kommen zur gezielten und ungezielten Therapie lebensbedrohlicher Infektionen in Kombination mit einem Aminoglykosid oder Acylaminopenicillin zum Einsatz. Ceftriaxon kommt in der kalkulierten Therapie der Meningitis und bei Neuroborreliose zum Einsatz, da es relativ gut liquorgängig ist. Ähnlich wie die Cefuroxim Gruppe ist die Cefotaxim Gruppe durch eine **Wirkungslücke bei Pseudomonaden, Listerien, Enterokokken und Anaerobiern** charakterisiert.

LERNTIPP

Zur Abdeckung der „Listerienlücke“ von Ceftriaxon wird bei der kalkulierten Therapie der bakteriellen Meningitis zusätzlich Ampicillin gegeben.

Gruppe 3b: Ceftazidim und Cefepim werden auch als **Pseudomonadencephalosporine** bezeichnet. Ihr antibakterielles Wirkungsspektrum ähnelt dem der Gruppe 3a bei **zusätzlicher Wirksamkeit gegen Pseudomonaden**. Indiziert ist die Ceftazidim Gruppe bei schweren bis lebensgefährlichen Infektionen einschließlich Meningitis und Neutropenie Patienten v. a. bei Pseudomonaden Infektionen. Sinnvoll ist auch eine Kombination mit Aminoglykosiden. Die **Kombination von Ceftazidim und Ciprofloxacin** ist aufgrund der Wirksamkeit u. a. gegen *Pseudomonas aeruginosa* eine sinnvolle Option bei beatmungsassoziierten Pneumonien.

LERNTIPP

Ceftazidim ist gegen *Pseudomonas aeruginosa* wirksam.

Oral applizierbare Cephalosporine (mit Handelsnamen): Die Gruppeneinteilung entspricht der der parenteral anwendbaren Cephalosporine, wobei die Gruppe 3 nicht weiter unterteilt wird:

- **Gruppe 1:** Cefaclor (Panoral), Cefadroxil (Grüncef), Cefalexin (Cephalexin)
- **Gruppe 2:** Cefuroximaxetil (Zinnat), Loracarbef (Carbacephem)
- **Gruppe 3:** Cefixim (Cephoral), Cefpodoximproxetil (Orelox), Cefibuten (Keimax).

Gruppe 1: Cefaclor, Cefalexin und Cefadroxil haben im Vergleich zu den parenteralen Cephalosporinen der Gruppe 1 eine schwächere Wirkung und bieten eine Alternative zu penicillinasefesten Penicillinen. Sie sind indiziert bei leichten Harnwegs-, Atemwegs- und Weichteilinfektionen.

Gruppe 2: Das Wirkspektrum von Cefuroximaxetil und Loracarbef umfasst v. a. Staphylo- und Streptokokken sowie gramnegative Stäbchen (*Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *E. coli*, Klebsiellen). Loracarbef ist durch eine gute Wirksamkeit gegen *Haemophilus influenzae* (auch bei Ampicillinresistenz) und *Moraxella* charakterisiert. Gruppe 2 Oralcephalosporine sind zur Therapie von Harnwegs-, Atemwegs-, HNO- und Weichteilinfektionen indiziert und zur Umstellung einer parenteral begonnenen Cephalosporintherapie geeignet.

Gruppe 3: Cefixim, Cefpodoximproxetil und Cefibuten erreichen aufgrund einer relativ schlechten oralen Resorption nur geringe Wirkspiegel. Indikationen sind HNO-Infektionen, Harnwegsinfekte, Infektionen des Respirationstraktes, Haut- und Weichteilinfektionen.

Tab. 22.3 Wirkungsspektrum und Indikationen der Cephalosporine

	Anwendung	Wirkstoffe	Wirksspektrum	Indikationen
Gruppe 1 (Basiscephalosporine)	parenteral	Cefazolin	<ul style="list-style-type: none"> grampositive Bakterien (Staphylokokken, Pneumokokken) gramnegative Bakterien (Enterobakterien) keine Pseudomonadenwirkung 	Staphylokokkeninfektionen, Penicillinallergie (Ersatz für Penicillin G), perioperative Prophylaxe, ambulant erworbene Infektionen (Wundinfektionen, Pneumonien)
	oral	Cefaclor, Cefadroxil, Cefalexin	<ul style="list-style-type: none"> wie parenterale Gruppe 1 Cephalosporine, aber schwächere Wirksamkeit 	leichtere Infektionen im ambulanten Bereich: Harnwegs-, Atemwegs- und Weichteilinfektionen (z. B. Mastitis puerperalis)
Gruppe 2 (Intermediär cephalosporine)	parenteral	Cefotiam, Cefuroxim	<ul style="list-style-type: none"> Enterobakterien (E. coli, Klebsiellen, Proteus, Salmonellen, Shigellen, Haemophilus influenzae) Staphylokokken, Streptokokken A + B Gonokokken, Meningokokken keine Pseudomonadenwirkung 	kalkulierte Chemotherapie bei nosokomialer Pneumonie, Harnwegsinfektionen, perioperative Prophylaxe, Haemophilusinfektionen (auch bei Ampicillinresistenz), schwere Weichteilinfektionen
	oral	Cefuroximaxetil, Loracarbef	<ul style="list-style-type: none"> keine Pseudomonadenwirkung 	orale Therapie bei mäßigen bis schweren Infektionen in der Praxis (Harnwege, Atemwege inkl. HNO, Weichteile), Umstellung auf orale Therapie nach begonnener i. v. Therapie
Gruppe 3a (Breitspektrumcephalosporine)	parenteral	Cefotaxim, Ceftriaxon	<ul style="list-style-type: none"> A Streptokokken, Pneumokokken verminderte Staphylokokkenwirksamkeit >Borrelien, Gonokokken, Meningokokken Enterobakterien (E. coli, Salmonellen, Klebsiellen, Proteus), Haemophilus influenzae keine Pseudomonadenwirkung 	lebensbedrohliche Infektionen (Pneumonie, Sepsis, Meningitis, Wund- und Gewebeanfektionen), schwerste Haemophilusinfektionen (bei Ampicillinresistenz), Borreliose, Einmalbehandlung der Gonorrhö, spontan bakterielle Peritonitis
	oral	Cefixim, Cefpodoxim proxetil, Ceftibuten	<ul style="list-style-type: none"> keine Pseudomonadenwirkung 	schwere Infektionen (HNO-Bereich, oberer und unterer Respirationstrakt, Haut und Weichteile, Harnwegsinfekte)
Gruppe 3b (Pseudomonadencephalosporine)	parenteral	Cefepim, Ceftazidim	<ul style="list-style-type: none"> ähnlich Gruppe 3a zusätzliche Wirksamkeit gegen Pseudomonaden 	schwere bis lebensgefährliche Infektionen einschließlich Meningitis und Neutropeniepatienten v. a. bei Pseudomonas-Infektionen

LERNTIPP

Es macht die Sache einfacher, wenn man zunächst das Wirkungsspektrum der Gruppe lernt und dann die einzelnen Wirkstoffe zur jeweiligen Gruppe.

LERNTIPP

Antibiotikaprophylaxe auf der Intensivstation. Es bieten sich folgende Kombinationen an:
Piperacillin/Tazobactam und Metronidazol
Cefazolin und Metronidazol

Pharmakokinetik: Cephalosporine weisen sich durch eine gute Gewebeverteilung und eine schlechte Liquorgängigkeit (Ausnahme Ceftriaxon) aus. Bei kurzer Halbwertszeit (Ausnahme Ceftriaxon 7–8 h) werden die meisten Cephalosporine kaum in der Leber metabolisiert und renal eliminiert. Ausnahmen sind Cefotaxim (hauptsächlich biliäre Elimination) und Ceftriaxon (nach hepatischer Metabolisierung renale Elimination). Ceftriaxon kann aufgrund seiner langen Plasmahalbwertszeit einmal täglich gegeben werden.

Kontraindikationen: Cephalosporine sind bei Cephalosporinallergie kontraindiziert. Auf **Kreuzallergien** zwischen Penicillinen und Cephalosporinen ist zu achten. Die Indikation in Schwangerschaft und Stillzeit ist streng zu stellen. Bei ikterischen Neu- und Frühgeborenen sowie bei Patienten mit akuter Hepatitis sollte auf ein anderes Präparat gewechselt werden. Die nephrotoxischen Effekte bei gleichzeitiger Gabe von Cephalosporinen und Aminoglykosiden oder Schleifendiuretika sind zu beachten.

PRÜFUNGSHIGHLIGHTS**Cephalosporine**

!! **Cefuroxim** wirkt besonders gut gegen gramnegative Stäbchen (z. B. Klebsiella pneumoniae), inkl. Haemophilus influenzae, aber auch gegen grampositive Keime wie Streptokokken.

!! **Cefazolin** hat ein schmales Spektrum, aber ist gut wirksam gegen bestimmte grampositive (Staphylo-, Pneumokokken) und gramnegative (Enterobakterien) Erreger.

! **Ceftriaxon** hat eine lange Plasmahalbwertszeit (Gabe einmal täglich).

! **Wirksspektrum Ceftriaxon:** gramnegative Keime: Enterobacteriaceae (E. coli, Salmonellen, Klebsiellen oder Proteus), Haemophilus influenzae, Borrelien (→ ! Ceftriaxon i. v. wird zur Behandlung der Neuroborreliose eingesetzt), Gonokokken, Meningokokken; grampositive Keime: A Streptokokken und Pneumokokken

! Cephalosporine (z. B. Cefazolin) bieten sich als **Alternative** zu einer Kombination aus Acylaminopenicillin/Betalaktamasehemmer (**Piperacillin/Tazobactam**) aufgrund des ähnlichen Wirkungsspektrums an.

! Die Kombination von Ceftazidim und Ciprofloxacin ist aufgrund der Wirksamkeit u. a. gegen **Pseudomonas aeruginosa** eine sinnvolle Option bei beatmungsassoziierten Pneumonien.

22.2.4 Monobactame

Monobactame sind **Reservepräparate** und werden bei resistenten Erregern in einer Kombinationstherapie angewandt. Einziger Vertreter ist **Aztreonam** (Azactam). Es wirkt **bakterizid** ausschließlich auf **gramnegative aerobe Stäbchen** und ist dabei laktamasefest. Selten wird eine Kreuzallergie mit anderen β Laktam Antibiotika beobachtet. Die Applikation kann ausschließlich **parenteral** erfolgen. Aztreonam ist schlecht liquorgängig.

Einsatzgebiet sind u.a. komplizierte Harnwegsinfekte, in traabdominelle Infektionen (Kombination mit Metronidazol) und gynäkologische Infektionen (Kombination mit Clindamycin). Unerwünschte Wirkungen beinhalten Hautreaktionen, gastrointestinale Störungen sowie einen vorübergehenden Anstieg der Prothrombinzeit und der partiellen Thromboplastinzeit. Monobactame sind kontraindiziert in Schwangerschaft und Stillzeit.

22.2.5 Carbapeneme

Wirkstoffe und Handelsnamen: Zu den Carbapenemen werden Imipenem/Cilastatin (Zienam), Meropenem (Meronem) und Ertapenem (Invanz) gezählt. Sie gehören wie die Monobactame zu den **Reserveantibiotika**, da sie u. a. eine deutliche Potenz zur Induktion von Resistenzmechanismen besitzen.

Wirkungen: Carbapeneme wirken **bakterizid**. Das Wirkungsspektrum ist sehr breit und umfasst **grampositive** und **gramnegative Erreger** (u. a. *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella*, ESBL produzierende *E. coli*), auch viele **Anaerobier**. Carbapeneme sind weitgehend unempfindlich gegen β Laktamasen. Carbapeneme weisen eine Wirklücke bei methicillinresistenten Staphylokokken, *Clostridium difficile* und intrazellulären Erregern auf.

Imipenem: Im Vergleich zu Meropenem ist Imipenem stärker gegen grampositive Kokken (*Staph. aureus*), aber schwächer gegen Enterobacteriaceae wirksam. Besonderheit von Imipenem ist seine **obligate Kombination** mit dem Dihydropeptidase Inhibitor **Cilastatin**, um seine Metabolisierung in der Niere zu verzögern. Gleichzeitig mindert Cilastatin die Nephrotoxizität von Imipenem.

Meropenem: Wirkt stärker gegen gramnegative Bakterien (*Pseudomonas*), aber in geringerem Maße gegen grampositive Bakterien (*Staphylokokken*).

Ertapenem: Ist verstärkt gegen Anaerobier wirksam, weist aber Wirklücken bei Enterobacteriaceae und Pseudomonaden auf.

Indikationen: Indiziert sind Carbapeneme bei Mischinfektionen und schweren lebensbedrohlichen Infektionen. Bei schweren Pseudomonasinfektionen ist eine Kombination mit einem Aminoglykosid ratsam. Ertapenem wird hauptsächlich eingesetzt bei ambulant erworbenen Mischinfektionen, Imipenem und Meropenem als Reserveantibiotika bei schwersten Infektionen (Sepsis, Immunsuppression) und zur Initialtherapie lebensbedrohlicher Infektionen.

Pharmakokinetik: Carbapeneme werden ausschließlich **parenteral** appliziert und weisen eine gute Gewebeverteilung bei mittlerer bis schlechter Liquorgängigkeit auf.

Unerwünschte Wirkungen: allergische Reaktionen (auch Kreuzallergie zu Penicillin möglich), ZNS Störungen, Störungen der Nierenfunktion, erhöhte Gefahr von Sekundärinfektionen (Schädigung der physiologischen Rachen- und Darmflora).

Kontraindikationen: Ertapenem ist bei Niereninsuffizienz kontraindiziert, Imipenem während Schwangerschaft und Stillzeit. Für Meropenem muss die Indikation sehr streng gestellt werden.

PRÜFUNGSHIGHLIGHTS



!!! **Imipenem** und **Meropenem** sind die klassischen **Reserveantibiotika** zur Behandlung von ESBL bildenden Keimen.



22.3 Aminoglykosid-Antibiotika

Wirkstoffe und Handelsnamen: Aminoglykoside wirken konzentrationsabhängig **bakterizid** auf ruhende und proliferierende Keime. Sie zählen zu den **Breitspektrum-Antibiotika** und zeichnen sich durch eine starke Wirksamkeit insbesondere gegen **gramnegative** Bakterien aus.

Aminoglykoside werden intravenös oder lokal angewendet (Tab. 22.4):

- **systemische Applikation:** Amikacin (Biklin), Gentamicin (Refobacin; auch lokal), Tobramycin (Gernebcin)
- **lokale Applikation:** Kanamycin (Kanamycin POS), Neomycin (Neomycin), Paromomycin (Humatin; auch oral).

Die intravenös applizierbaren Aminoglykoside werden meist mit β Laktam Antibiotika (v.a. Aminopenicilline und Cephalosporine) kombiniert. Der älteste Wirkstoff **Streptomycin** wird heute aufgrund vieler Resistenzen nur noch in der Tuberkulosetherapie eingesetzt. Näheres hierzu siehe Kap. Antituberkulotika (S. 124).

LERNTIPP

Apropos, mycin oder micin? Aminoglykoside, die sich von *Streptomyces* ableiten, enden auf mycin, solche, die von der Gattung *Micromonospora* abstammen, auf micin.

Wirkungen: Aminoglykoside wirken über die **Hemmung der bakteriellen Proteinsynthese** und führen damit zu Bildung feh-

lerhafter Proteine. Dies führt zu einer Schädigung der Zytoplasmamembran (synergistischer Effekt mit β Laktam Antibiotika). Aminoglykoside zeigen einen ausgeprägten postantibiotischen Effekt.

Zum Wirkspektrum zählen v.a. gramnegative Stäbchen wie Enterobakterien (*E. coli*, Klebsiellen, *Proteus vulgaris*) und *Pseudomonas aeruginosa*. Auch grampositive Bakterien wie Staphylokokken können empfindlich sein. Aminoglykoside sind nur schwach bzw. nicht wirksam bei Streptokokken, Mykoplasmen, *Haemophilus* und Anaerobiern (*Bacteroides*, Clostridien).

Indikationen: Indiziert sind parenteral applizierbare Aminoglykoside als Kombinationstherapie bei der gezielten und ungezielten Therapie schwerster Infektionen wie Pneumonie, Harnwegsinfektionen, Endokarditis, Sepsis (Tab. 22.4).

Pharmakokinetik: Aminoglykoside werden bei oraler Gabe kaum resorbiert und deswegen **parenteral** (Kurzinfusion) oder lokal appliziert (Ausnahme Paromomycin). Sie sind durch eine gute Verteilung im Extrazellulärraum, Plazentagängigkeit und geringe Knochengängigkeit gekennzeichnet. Eine ausreichende Liquorgängigkeit ist nur bei entzündeten Meningen zu beobachten. Zu dem werden sie unverändert renal eliminiert (HWZ 2 h) mit hoher antibakterieller Konzentration im Urin. Durch eine Anreicherung in den tiefen Kompartimenten und langsamer Freisetzung über Wochen besteht die Gefahr der Progredienz der unerwünschten Wirkungen auch nach Absetzen des Aminoglykosids.

Tab. 22.4 Eigenschaften und Indikationen der Aminoglykosid Antibiotika

Wirkstoff	Eigenschaften	Indikationen
Gentamicin	Standard Aminoglykosid, relativ starke Wirkung gegen gramnegative Problemkeime	systemisch bei schweren Infektionen (Peritonitis, Endokarditis, Osteomyelitis, Sepsis) Harnwegsinfektionen, Wundbehandlung; lokal bei Augen- und Hautinfektionen; Einsatz auch in der Knochenchirurgie (Knochenzement)
Amikacin	Reserve Aminoglykosid, geringere Empfindlichkeit gegen Aminoglykosid inaktivierende Enzyme (z. T. auch bei Gentamicin Resistenz wirksam); Wirkstärke geringer als bei Gentamicin	schwere Infektionen mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Proteus</i> sp. und Versagen anderer Aminoglykoside
Tobramycin	Gentamicin ähnlich mit verbesserter; Wirksamkeit gegen Pseudomonaden	Pseudomonadeninfektionen
Kanamycin	geringe therapeutische Breite; stark ototoxisch	Infektionen des Auges
Neomycin	stark oto- und nephrotoxisch	Infektionen von Auge, Haut, Schleimhaut und Harnwegen
Paromomycin	keine Resorption nach oraler Gabe	Amöbenruhr; präoperative Reduktion der Darmflora

Unerwünschte Wirkungen: Aminoglykoside zeigen eine ausgeprägte **Nephro- und Ototoxizität** durch Anreicherung in den Tubuluszellen in der Nierenrinde (reversibel) bzw. der Endo- und Perilymphe des Innenohrs (irreversibel). Dies erklärt die geringe therapeutische Breite im Vergleich zu Penicillinen und Cephalosporinen. Des Weiteren sind neurotoxische Wirkungen mit neuromuskulärer Blockade (Antidot Kalziumchlorid) und Atemlähmung in Kombination mit Anästhetika und Muskelrelaxanzien und Myasthenia gravis zu beobachten.

PRAXIS Aminoglykoside dürfen nicht in Kombination mit anderen nephrotoxischen Medikamenten wie Furosemid, Amphotericin B oder Vancomycin gegeben werden!

Wechselwirkungen: Gleichzeitige Gabe von Cephalosporinen verstärkt die Nephrotoxizität. Simultane Verabreichung anderer oto- und nephrotoxischer Substanzen (Amphotericin B, Colistin, Cyclosporin A, Cisplatin, Vancomycin, Schleifendiuretika) verstärkt die Oto- und Nephrotoxizität der Aminoglykoside. Halothan und nicht depolarisierende Muskelrelaxanzien verstärken die neuromuskuläre Blockade.

Kontraindikationen: schwere Niereninsuffizienz, Innenohrschäden, Schwangerschaft, Myasthenia gravis, Morbus Parkinson.

PRÜFUNGSHIGHLIGHTS



! Aminoglykoside wirken nicht gut gegen Mykoplasmen.

22.4 Tetracycline und Glyzylyzykline

Wirkstoffe und Handelsnamen: Tetracycline und die von ihnen abgeleiteten Glyzylyzykline wirken **bakteriostatisch**. Sie gehören zu den **Breitspektrum-Antibiotika** und sind gegen Spirochäten, grampositive, gramnegative und **intrazelluläre** Keime wirksam (Tab. 22.5). Aufgrund der sehr hohen Resistenzrate nimmt ihre Bedeutung allerdings ab. Verwendung finden Tetracyclin (Achromycin), Doxycyclin (Vibramycin), Minocyclin (Klinomycin) und das Glyzylyzyklin Tigecyclin (Tygacil).

Wirkungen: Tetracycline blockieren die Anlagerung der tRNAs an die ribosomale 30S Untereinheit und **hemmen** so die **Proteinsynthese**.

Die Resistenzlage kann regional schwanken. Als empfindlich gegen Tetracycline gelten:

- gramnegative Bakterien: Meningokokken, Gonokokken (regional), E. coli, Yersinien, Salmonellen (regional), Brucellen, Shigellen (regional), Choleravibrien
- grampositive Bakterien: Streptococcus pyogenes, Pneumokokken, Listerien, Actinomyceten, Propionibakterien
- Spirochäten: Borrelien, Leptospiren
- intrazelluläre Organismen: Rickettsien, Coxiella burnetii, Chlamydien, Mykoplasmen.

Tigecyclin ist außerdem wirksam gegen Strepto-, Staphylo-, Pneumo- und Enterokokken und Bacteroides, sein Wirkungsspektrum umfasst auch multiresistente Keime wie MRSA, VISA oder GREF (glykopeptidresistenter E. faecium).

LERNTIPP

Doxycyclin ist gegen Borrelien wirksam.

Pharmakokinetik: Die orale Bioverfügbarkeit von Tetracyclin ist mittelmäßig, diejenige von Doxycyclin und Minocyclin ist gut. Tigecyclin wird kaum resorbiert. Tetracycline zeichnen sich durch eine gute Gewebe- und Plazentagängigkeit, aber schlechte ZNS-Gängigkeit (Ausnahme Minocyclin) aus. Nach Aufnahme reichern sie sich Milz, Leber, Knochenmark und Knochen an. Sie werden nur gering hepatisch metabolisiert und über Galle, Darm und Nieren eliminiert (Tetracyclin nur renal).

Unerwünschte Wirkungen: Tetracycline sind generell gut verträglich. Zu den unerwünschten Wirkungen zählen:

- gastrointestinale Beschwerden (selten pseudomembranöse Enterokolitis)
- Candida-Infektionen der Schleimhäute
- allergische Reaktionen
- Photosensibilisierung (Vermeidung von Sonnenbädern)
- bei Kindern **Braunfärbung der Zähne** mit Schmelzdefekten
- **Störung des Knochenwachstums**
- intrakranielle Drucksteigerung
- bei Tigecyclin zusätzlich Leberschäden (reversibel) und Gerinnungsstörungen

Wechselwirkungen:

- Wirkungsverstärkung von Antikoagulanzen, oralen Antidiabetika und Digoxin
- Toxizitätssteigerung von Cyclosporin A

Tab. 22.5 Eigenschaften und Indikationen der Tetracycline

Wirkstoff	Applikation	Indikationen
Tetracyclin	lokal	▪ Infektionen von Haut und Auge
Doxycyclin	p. o., i. v.	▪ Mittel der Wahl im Frühstadium der Borreliose, bei Rickettsien, Chlamydien (z. B. Lymphogranuloma inguinale) und Mykoplasmeninfektionen, ▪ Infektionen des Urogenitaltrakts (nicht gonorrhöische Urethritis) ▪ leichtere Mischinfekte von Mund, Rachen, Intestinum ▪ pulmonale Infektionen ▪ Haut- und Weichteilinfektionen, Acne vulgaris ▪ Cholera ▪ Malariaprophylaxe (in Deutschland hierfür nicht zugelassen), in Kombination mit Chinin-Malariatherapie
Minocyclin	p. o.	▪ Infektionen durch Mykobakterien ▪ Akne
Tigecyclin	i. v.	▪ komplizierte Haut- und Weichteilinfektionen mit multiresistenten grampositiven Kokken ▪ komplizierte intraabdominale Infektionen

- verminderte Resorption durch mineralische Antazida, Eisen, Magnesium, Kalzium (Milch!), Sucralfat, Colestyramin
- verminderte renale Elimination von Methotrexat und Lithium.

Kontraindikationen: Schwangerschaft, Stillzeit, Säuglinge, Kinder unter 8 Jahren, Lebererkrankungen.

PRÜFUNGSHIGHLIGHTS



Tetrazykline

- ! Tetrazykline wirken bakteriostatisch.
- !! Doxycyclin wirkt gegen Chlamydien.
- !! Doxycyclin wird auch zur Behandlung der Borreliose (Erythema migrans) eingesetzt.

22.5 Makrolid-Antibiotika

Wirkstoffe und Handelsnamen: Makrolide sind **bakteriostatisch** wirkende, **oral** anwendbare **Schmalspektrum-Antibiotika**. Sie werden häufig bei Atemwegsinfektionen eingesetzt, ihr Wirkungsschwerpunkt liegt auf aeroben **grampositiven** Bakterien (z. B. Streptokokken), außerdem werden **intrazelluläre** und **zellwandlose** Keime und einige gramnegative Bakterien (z. B. Legionellen) erfasst.

Zu den Makrolid Antibiotika gehören Erythromycin (Erythrocin, Paediatrocin), Clarithromycin (Klacid), Roxithromycin (Rulid), Azithromycin (Zithromax), Telithromycin (Ketek) und Spiramycin (Rovamycine) (Tab. 22.6).

Wirkungen: Makrolide binden an die ribosomale 50S Untereinheit und verhindern so die Translokation der tRNA. Damit wird die bakterielle Proteinsynthese gehemmt.

Das Wirkspektrum ist ähnlich dem des Penicillin G (Ersatzmittel bei Penicillinallergie) mit zusätzlicher Wirkung gegen Haemophilus influenzae, Chlamydien, Mykoplasmen und Legionellen:

- grampositive Bakterien: Streptococcus pyogenes, pneumoniae und faecalis, Listerien, Actinomyceten, Clostridien, Mykoplasmen, Chlamydien, Ureaplasma

- gramnegative Bakterien: Neisserien, Bordetella pertussis, Legionellen, Haemophilus influenzae, Brucellen und anaerobe Keime
- Spirochäten: Treponemen, Borrelien, Campylobacter
- intrazelluläre Organismen: Chlamydien, Rickettsien, Mykoplasmen
- Toxoplasmen.

LERNTIPP

Zur Eradikation von H. pylori werden Protonenpumpenhemmer in der doppelten Standarddosis in Kombination mit Clarithromycin sowie Amoxicillin oder Metronidazol gegeben.

PRAXIS Makrolide wie Clarithromycin oder Roxithromycin sind die Alternative zu Penicillinen bei Angina tonsillaritis.

Pharmakokinetik: Die orale Verfügbarkeit bei Makroliden ist z. T. abhängig von der Nahrungsaufnahme, woraus eine unvollständige orale Resorption resultiert (v. a. Erythromycin). Die Gewebepenetration ist gut, sie werden v. a. in Phagozyten angereichert. Makrolide sind schlecht liquor, aber gut plazentagängig. Alle Wirkstoffe werden hepatisch metabolisiert, die Elimination erfolgt vorwiegend über die Galle oder die Fäzes. Die Halbwertszeit liegt bei 5 h bzw. 12 h (Roxithromycin, Azithromycin). Clarithromycin, Roxithromycin und Azithromycin sind wegen der besseren Resorption und antibakteriellen Wirksamkeit Erythromycin vorzuziehen.

Unerwünschte Wirkungen: Makrolid Antibiotika sind im Allgemeinen gut verträglich. Auftreten können:

- häufig gastrointestinale Störungen aufgrund der unvollständigen Resorption
- reversible Hörstörungen
- Sehstörungen (Telithromycin)
- reversibler Anstieg der Leberenzyme
- ventrikuläre Arrhythmien und Tachykardien

Tab. 22.6 Eigenschaften und Indikationen der Makrolid Antibiotika

Wirkstoff	Applikation	Eigenschaften	Indikationen (Auswahl)
Erythromycin	p. o., i. v., lokal	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Standard Makrolid ▪ säurelabil ▪ relativ schwache Wirkung gegen H. influenzae 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Legionellose ▪ 2. Wahl bei Atemwegsinfektionen durch intrazelluläre Erreger
Clarithromycin	i. v., p. o.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ säurefest ▪ in hoher Dosierung bakterizid ▪ relativ schwache Wirkung gegen H. influenzae 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Atemwegsinfektionen durch intrazelluläre Keime ▪ Streptokokkeninfektionen bei Penicillinallergie ▪ Eradikationstherapie von H. pylori (immer Kombinationstherapie) ▪ Infektion mit atypischen Mykobakterien
Roxithromycin	p. o.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ säurefest ▪ in hoher Dosierung bakterizid ▪ relativ schwache Wirkung gegen H. influenzae 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ wie Clarithromycin
Azithromycin	i. v., p. o.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ säurefest ▪ in hoher Dosierung bakterizid ▪ relativ schwache Wirkung gegen Pneumokokken 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Atemwegsinfektionen durch intrazelluläre Erreger und Haemophilus ▪ Streptokokkeninfektionen bei Penicillinallergie ▪ Hautinfektionen, Trachom ▪ Infektion mit atypischen Mykobakterien ▪ Malariaphylaxe (Plasmodium falciparum)
Telithromycin	p. o.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ in hoher Dosierung bakterizid 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Atemwegsinfektionen
Spiramycin	p. o.		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Toxoplasmose während der Schwangerschaft

- ZNS Störungen (Halluzinationen)
- Überempfindlichkeitsreaktionen
- Photosensibilisierung
- intrahepatische Cholestase nach 2 bis 3 wöchiger Therapie.

Wechselwirkungen: Makrolide **hemmen** das CYP 450 System (v. a. CYP 3A4) mit konsekutiver verzögerter Elimination verschiedener Substanzen.

Kontraindikationen:

- Leberfunktionsstörungen, gleichzeitige Einnahme von Antiarrhythmika
- Schwangerschaft und Stillzeit bei Telithromycin.

PRÜFUNGSHIGHLIGHTS



!! Zur **Eradikationstherapie** von **Helicobacter pylori** wird die Antibiotikakombination Clarithromycin und Amoxicillin oder Clarithromycin und Metronidazol eingesetzt.

22.6 Fluorchinolone (Gyrasehemmer)

Wirkstoffe und Handelsnamen: Fluorchinolone wirken konzentrationsabhängig **bakterizid**. Sie werden in 4 Gruppen unterteilt (Tab. 22.7):

Gruppe I: Norfloxacin (Bactracid) als einziger Wirkstoff dieser Gruppe wirkt vorwiegend auf gramnegative Erreger (Enterobakterien), seine Anwendung ist auf **Harnwegsinfektionen** beschränkt.

Gruppe II: Die Standardchinolone Ciprofloxacin (Ciprobay), Ofloxacin (Tarivid) und Enoxacin (Enoxor) sind stärker wirksam als Gruppe I. Ihr Wirkspektrum im gramnegativen Bereich ist größer, Ciprofloxacin ist auch gegen Pseudomonaden wirksam. Außerdem sind einige grampositive Keime empfindlich.

Gruppe III: Einziger Wirkstoff ist Levofloxacin (Tavanic), es ist gegen gramnegative, grampositive und intrazelluläre Erreger wirksam. Insbesondere die Wirkstärke gegen grampositive Keime übertrifft die der Gruppe II.

Gruppe IV: Moxifloxacin (Avalox) ist noch stärker wirksam gegen grampositive und intrazelluläre Erreger als Gruppe III, auch **Anaerobier** werden mit erfasst.

Wirkungen: Fluorchinolone inhibieren die bakterielle **Topoisomerase II** (DNA Gyrase), wodurch die Spiralisierung der DNA verhindert wird. Darüber hinaus haben sie einen postantibiotischen Effekt.

Indikationen: Siehe Tab. 22.7.

Pharmakokinetik: Alle Fluorchinolone bis auf Norfloxacin verfliegen über eine gute orale Bioverfügbarkeit. Eine intravenöse Applikation ist bis auf Norfloxacin und Enoxacin möglich. Fluorchinolone zeichnen sich durch ein hohes Verteilungsvolumen, eine gute Gewebegängigkeit (Lunge, Knochen, Knorpel) und eine intrazelluläre Anreicherung aus. Im Liquor werden maximal 20% der Serumkonzentration erreicht (gute Liquorgängigkeit bis auf Norfloxacin). Norfloxacin und Moxifloxacin werden teilweise in der Leber metabolisiert, alle Substanzen werden über Niere und Darm ausgeschieden (Levofloxacin nur renal).

Unerwünschte Wirkungen: Die Verträglichkeit von Fluorchinolonen ist gut. Beobachtet werden gastrointestinale Störungen, außerdem besteht ein **chondrotoxisches Potenzial** (Muskel- und Gelenksbeschwerden, Tendopathien). **Selten kommt es zu ZNS Symptomen wie Schwindel, Kopfschmerzen, Müdigkeit, akuten Psychosen (Halluzinationen), Schlafstörungen, Erregung bis hin zum Krampfanfall** und beeinträchtigtem Reaktionsvermögen. Weiterhin können auftreten eine Verlängerung der QT Zeit mit Auftreten kardialer Arrhythmien und Überempfindlichkeitsreaktionen.

Kontraindikationen: Die Anwendung in Schwangerschaft und Stillzeit sowie bei Kindern und Jugendlichen ist kontraindiziert. Einzige Ausnahme ist der Einsatz von Ciprofloxacin in der Therapie der Mukoviszidose. Weitere Kontraindikationen sind zerebrale Anfallsleiden bzw. erniedrigte Krampfschwelle, schwere Niereninsuffizienz, Bradykardie, Herzrhythmusstörungen, Herzinsuffizienz und QT Verlängerung.

Tab. 22.7 Wirkspektrum und Indikationen der Chinolone

Gruppe	Wirkstoffe	Wirkspektrum	Indikationen
I	Norfloxacin	gramnegative Stäbchen	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Harnwegsinfektionen
II	Ciprofloxacin, Ofloxacin, Enoxacin	gute Wirkung gegen Enterobakterien, Haemophilus influenzae schwächere Wirkung gegen Staphylokokken, Pneumokokken und Enterokokken, Chlamydien, Legionellen, Mykoplasmen Ciprofloxacin: Pseudomonas	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Harn- und Atemwegsinfektionen ▪ Haut-, Weichteil-, Knochen- und Gelenkinfektionen ▪ gastrointestinale Infektionen (Salmonellen, Shigellen) ▪ Pseudomonas Infektionen ▪ systemische Infektionen bis hin zur Sepsis ▪ Mittel der Wahl bei Typhus abdominalis
III	Levofloxacin	verbesserte Aktivität gegen grampositive Erreger (Staphylokokken, Pneumokokken, Enterokokken), Chlamydien, Legionellen, Mykoplasmen	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hauptindikation Atemwegsinfektionen, u. a. Legionellen Pneumonie ▪ komplizierte Harnwegs-, Haut- und Weichteilinfektionen, z. B. Endoprotheseninfektionen
IV	Moxifloxacin	wie III (u. a. Chlamydien), zusätzlich gegen Anaerobier	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hauptindikation Atemwegsinfektionen (ambulante erworbene Pneumonie, exazerbierte COPD, akute Sinusitis) ▪ Haut- und Gallenwegsinfektionen ▪ Tuberkulose (2. Wahl)

PRÜFUNGSHIGHLIGHTS



Fluorchinolone

- ! Fluorchinolone sind Mittel der Wahl gegen **Legionellen**.
- ! Fluorchinolone können selten zu **Erregungszuständen** mit Schlaflosigkeit und akuten **Psychosen** führen.

Moxifloxacin

- ! ist gegen Chlamydien gut wirksam.
- ! kann als Zweitlinien Antituberkulotikum auch zur Behandlung der Tuberkulose eingesetzt werden.
- ! wirkt im Vergleich zu Levofloxacin besser gegen grampositive Kokken (z. B. Staphylo, Strepto, Pneumokokken) und Anaerobier.
- ! **Levofloxacin** wird zur antibiotischen Behandlung eines Endoprotheseninfekts eingesetzt (breites Wirkspektrum, u. a. gegen Staphylo und Streptokokken).
- ! **Ciprofloxacin** ist das Antibiotikum der Wahl zur Therapie des Typhus abdominalis.

22.7 Nitroimidazole

Wirkstoffe und Handelsnamen: Wichtigste Substanz ist **Metronidazol** (Clont, Flagyl). Neuere Derivate sind Tinidazol (Simplotan) und Nimorazol (Esclama), die bei Protozoeninfektionen eingesetzt werden.

Wirkungen: Nitroimidazole wirken **bakterizid**, ihr Wirkspektrum umfasst obligat anaerobe und mikroaerophile Bakterien und einige Protozoen:

- sporenbildende (Clostridien) und sporenlose Anaerobier (Bacteroides fragilis, bis auf Aktinomyzeten und Propionibakterien)
- Protozoen (Entamoeba histolytica, Trichomonas vaginalis, Giardia lamblia)
- gramnegative Stäbchen (Helicobacter pylori, einige Campylobacter Arten).

Bei der Verstoffwechslung von Metronidazol entstehen bei der Reduktion der Nitrogruppe reaktive Zwischenprodukte, die durch Adduktbildung zu Strangbrüchen in der DNA führen.

LERNTIPP

Metronidazol ist nicht wirksam gegen E. coli. Es ist das Mittel der Wahl bei Amöbenruhr.

Indikationen:

- Anaerobierinfektionen: intraabdominelle (z. B. Divertikulitis) und gynäkologische Infektionen, Aspirationspneumonien, Abszesse
- Amöbenruhr, Lambliasis

- Trichomonaden und Aminkolpitis (Gardnerella vaginalis)
- Eradikationstherapie von Helicobacter pylori
- Infektionsprophylaxe bei Kolonoperationen und gynäkologischen Eingriffen
- pseudomembranöse Kolitis
- konservative Therapie von Fisteln bei Morbus Crohn.

Pharmakokinetik: Nitroimidazole zeichnen sich durch eine gute orale Bioverfügbarkeit und das Erreichen hoher Gewebespiegel aus. Alternativ ist eine intravenöse, rektale oder vaginale Applikation möglich.

Unerwünschte Wirkungen: Kopfschmerz, Schwindel, Krämpfe, Ataxie, Parästhesien, allergische Reaktionen, metallische Geschmacksempfindung.

Kontraindikationen: Erkrankungen des ZNS, Störungen der Blutbildung, schwere Leberschäden, Frühschwangerschaft, Stillzeit.

PRÜFUNGSHIGHLIGHTS



Metronidazol

- ! ist bakterizid gegen Anaerobier wie Bacteroides fragilis.
- ! ist nicht wirksam gegen E. coli.
- ! wirkt aber gegen Amöben.

22.8 Sulfonamide und Diaminopyrimidine

Sowohl Sulfonamide als auch Diaminopyrimidine wirken **bakteriostatisch**. Das zum Zeitpunkt der Substanzeinführung große Wirkspektrum der **Sulfonamide** ist inzwischen aufgrund **zahlreicher Resistenzen** stark eingeschränkt. Sinnvoll ist daher die **Kombination mit Diaminopyrimidinen**.

Als Wirkstoffe sind auf dem deutschen Markt (Tab. 22.8):

- **Sulfonamide:** Sulfadiazin, Sulfamethoxazol (nur in Kombination)
- **Diaminopyrimidine:** Trimethoprim, Pyrimethamin (nur in Kombination).

Bei dem Wirkstoff **Sulfasalazin** handelt es sich um einen Sonderfall: Chemisch gesehen ist es zwar ebenfalls ein Sulfonamid, allerdings ist die Sulfonamidgruppe nicht für die Wirkung verantwortlich. Es wird zur Monotherapie bei Colitis ulcerosa und rheumatoider Arthritis eingesetzt. Näheres zu Sulfasalazin siehe Kapitel Immunsuppressiva (S. 151).

Wirkungen: Sulfadiazin und Trimethoprim greifen in die **bakterielle Folsäuresynthese** ein und hemmen damit die Synthese der Nukleinsäuren. Sulfonamide inhibieren dabei die Dihydropterinsäuresynthese, Diaminopyrimidine die Dihydrofolsäureduktase. Es werden also 2 aufeinanderfolgende Schritte gehemmt, weshalb sich bei gleichzeitiger Anwendung synergistische Effekte ergeben.

Tab. 22.8 Indikationen und Kombinationen von Sulfonamiden und Diaminopyrimidinen (mit Handelsnamen)

	Wirkstoff	Indikationen
Monotherapie	Sulfadiazin (Sulfadiazin)	Trachom (lokal), Toxoplasmose
	Trimethoprim (InfectoTrimet)	unkomplizierte Harnwegsinfektionen
Kombinationspräparate	Sulfamethoxazol + Trimethoprim = Cotrimoxazol (Kepinol, Eusaprim, Cotrim)	Atem- und Harnwegsinfektionen, Prostatitis, Genitalinfektionen, Nokardiose, Mittel der Wahl zur Prophylaxe und Therapie von Pneumocystis jiroveci Infektionen; Mittel 2. Wahl bei Typhus, Paratyphus und Salmonellosen Initialstadium des Morbus Wegener
	Sulfonamid + Pyrimethamin (Daraprim)	Toxoplasmose, Malaria

Sulfonamide wirken gegen Streptokokken, Aktinomyzeten, Nocardien, Yersinien und Chlamydien. In der Praxis kommt es allerdings sehr schnell zur Entwicklung sekundärer Resistenzen, sodass die Anwendung als Monopräparat stark eingeschränkt ist (Tab. 22.8).

Trimethoprim wirkt gegen viele aerobe Bakterien wie Staphylokokken, Pneumokokken, Haemophilus, Yersinia, E. coli, Salmonellen. Aufgrund seiner geringen Wirkstärke findet es in der Monotherapie nur noch selten Anwendung.

Pyrimethamin wird nur gegen **Protozoen** (Toxoplasma gondii, Plasmodium falciparum) und nur in Kombination mit einem Sulfonamid eingesetzt.

Indikationen: Siehe Tab. 22.8.

LERNTIPP

Im Initialstadium des Morbus Wegener lässt sich mithilfe von Cotrimoxazol in $\frac{2}{3}$ der Fälle eine Remission erzielen.

Pharmakokinetik: Die Gewebegängigkeit ist bis auf Knochen, Nebenniere und Darm gut. Die Ausscheidung erfolgt überwiegend renal. Sulfadiazin zeichnet sich durch eine gute Liquorgängigkeit aus. Trimethoprim wird oral gut resorbiert und erreicht besonders hohe Konzentrationen im Harn.

Cotrimoxazol wird in einem Trimethoprim Sulfonamid Verhältnis von 1:20 angeboten, da in diesem Verhältnis der maximale synergistische Effekt erreicht wird.

Unerwünschte Wirkungen: Bei den Sulfonamiden können auftreten:

- gastrointestinale Störungen
- allergische Reaktionen (Exantheme, Photosensibilisierung, Fieber, selten Steven Johnson Syndrom oder Lyell Syndrom)
- Nierenschäden durch Auskristallisieren
- Blutbildstörungen (Leuko- und Thrombozytopenie)
- Überempfindlichkeitsreaktionen der Haut
- Kernikterus bei Früh-/Neugeborenen.

Zu den unerwünschten Wirkungen der Diaminopyrimidine zählt eine reversible Knochenmarkdepression bei Langzeiteinnahme.

Kontraindikationen: Sulfonamide sind kontraindiziert bei Nierenschädigung, Sulfonamidallergie, Leberschäden, Blutbildungsstörungen, Schwangerschaft und Stillzeit sowie Glukose 6 Phosphat Dehydrogenase Mangel.

Zu den Kontraindikationen der Diaminopyrimidine zählen Störungen der Blutbildung und der Leberfunktion.

PRÜFUNGSHIGHLIGHTS

!!! Wirksam gegen **Pseudomonas aeruginosa** sind: Ceftazidim, Ciprofloxacin, Piperacillin + Tazobactam, Carbapeneme.

22.9 Weitere antibakteriell wirkende Substanzen

22.9.1 Oxazolidinone

Wirkstoff und Handelsname: Bei Oxazolidinonen handelt es um eine noch relativ neue Wirkstoffklasse, der bisher einzige zugelassene Wirkstoff ist **Linezolid** (Zyvoxid).

Wirkungen: Linezolid blockiert die Bildung des Initiationskomplexes und damit die Proteinbiosynthese. Es wirkt **bakterizid** ge-

gen Streptokokken und **bakteriostatisch** gegen Staphylokokken und Enterokokken. Sein Wirkspektrum umfasst grampositive Kokken inklusive MRSA, VISA (Vancomycin intermediate staphylococcus aureus) und GREF (glykopeptidresistenter E. faecium). Die Resistenzlage ist noch gut.

Indikationen: Linezolid ist ein **Reserveantibiotikum** und indiziert bei Pneumonien (ambulant und nosokomial) und komplizierten Haut und Weichteilinfektionen mit **hochresistenten grampositiven Erregern** wie MRSA.

Pharmakokinetik: Oxazolidinone sind gut gewebeängig, insbesondere in der Lunge werden hohe Konzentrationen erreicht.

Unerwünschte Wirkungen: selten Knochenmarkdepression → regelmäßige Blutbildkontrollen.

Wechselwirkungen: Linezolid hemmt irreversibel und nicht selektiv die Monoaminoxidase und sollte daher nicht mit selektiven Serotonin Reuptake Hemmern, trizyklischen Antidepressiva, 5HT₁ Agonisten oder direkten/indirekten Sympathomimetika kombiniert werden.

Kontraindikationen: Schwangerschaft und Stillzeit.

22.9.2 Lipopeptid-Antibiotika

Wirkstoff und Handelsname: Bisher einziger Wirkstoff der neuen Antibiotikaklasse der Lipopeptide ist **Daptomycin** (Cubicin).

Wirkungen: Es bindet an die Zytoplasmamembran und bildet dort Poren (Kaliumkanäle). Der nachfolgende Ionenausstrom führt zu einer Depolarisation der Zellmembran. Daptomycin wirkt damit **bakterizid** ausschließlich gegen **grampositive** Bakterien (auch MRSA, VISA, VRSA, GREF), Pneumokokken werden nicht ausreichend erfasst. Die Applikation erfolgt intravenös, die Elimination renal.

Indikationen: komplizierte Haut und Weichteilinfektionen durch grampositive Erreger, insbesondere Staphylokokken sowie die Staphylococcus aureus induzierte Endokarditis.

Unerwünschte Wirkungen: Myopathien, vereinzelt Rhabdomyolysen.

Bei Schwangerschaft und in der Stillzeit darf es nicht angewendet werden.

22.9.3 Lincosamide

Wirkstoff und Handelsname: Einziger Vertreter ist Clindamycin (Clindamycin hameln, Sobelin), das gut gewebe- und knochenängig ist und als **Reserveantibiotikum** v. a. bei Infektionen mit therapieresistenten Staphylokokken und Anaerobiern eingesetzt wird.

Wirkungen: Lincosamide wirken **bakteriostatisch** mit einem Schwerpunkt auf **grampositiven Kokken** (Staphylo, Strepto, Pneumokokken) und **Anaerobiern**. Sie **hemmen** die Interaktion zwischen tRNA und Peptidyltransferase und dadurch die **bakterielle Proteinsynthese**. Da die Bindungsstellen von Lincosamiden und Makroliden eng beieinanderliegen, mindert die eine Wirkstoffgruppe den Effekt der anderen. **Es können sich außerdem partielle Kreuzresistenzen bilden.**

Indikationen:

- **Anaerobierinfektionen** (schwere intraabdominelle oder gynäkologische Infektionen und Abszesse)

- therapieresistente **Staphylokokkeninfektionen** (Osteomyelitis, Abszesse)
- Aktinomykose
- ZNS Toxoplasmose bei HIV Patienten
- Lokaltherapie der Acne vulgaris.

Pharmakokinetik: Sie sind gut gewebe- und knochengängig, penetrieren aber schlecht ins ZNS. Sie weisen eine Plazenta- und Muttermilchgängigkeit auf. Lincosamide reichern sich in Makrophagen und Granulozyten an und zeigen damit eine gute Abszesswirkung.

Unerwünschte Wirkungen: Gastrointestinale Beschwerden bis hin zur pseudomembranösen Enterokolitis, selten allergische Reaktionen, Hepatotoxizität, Möglichkeit der neuromuskulären Blockade.

Wechselwirkungen: Bei simultaner Gabe von Muskelrelaxanzien und Narkosegasen mit Lincosamiden kann es zu einer verstärkten neuromuskulären Blockade kommen. Des Weiteren kann die Wirkung oraler Kontrazeptiva abgeschwächt werden.

Kontraindikationen: schwere Leberinsuffizienz, Säuglinge und Neugeborene, chronisch entzündliche Darmerkrankungen, Schwangerschaft.

PRÜFUNGSHIGHLIGHTS



! **Linezolid** ist ein Reserveantibiotikum bei Infektionen mit hochresistenten grampositiven Erregern wie MRSA.

Clindamycin

!! ist gut gewebe- und knochengängig und ein Reserveantibiotikum bei Infektionen mit therapieresistenten Staphylokokken und Anaerobiern.

! zeigt eine partielle Kreuzresistenz mit Makroliden.

22.9.4 Glykopeptid-Antibiotika

Wirkstoffe und Handelsnamen: Zu den Glykopeptid Antibiotika gehören **Vancomycin** (Vancomycin HCl) und **Teicoplanin** (Targocid).

Wirkungen: Glykopeptid Antibiotika wirken **bakterizid** auf proliferierende Erreger, indem sie die Quervernetzung der Acetyl muraminsäure hemmen.

Sie sind ausschließlich wirksam gegen **aerobe** und anaerobe **grampositive Erreger** und gelten als **Reserveantibiotikum**. Gramnegative Erreger und einige Enterokokken und Viridans Streptokokken Stämme sind primär resistent. Bei Staphylococcus aureus werden inzwischen ebenfalls Resistenzen beobachtet.

Pseudomonas aeruginosa ist immer resistent gegen Vancomycin.

Indikationen: schwere Staphylokokkeninfektionen, Pneumokokkenmeningitis, therapieresistente Staphylokokken- und Enterokokkenendokarditis.

Pharmakokinetik: Beide Wirkstoffe werden nach oraler Applikation schlecht resorbiert, sodass sie nur i.v. verwendet werden. Einzige Ausnahme ist die orale Gabe von Vancomycin bei **pseudomembranöser Enterokolitis**. Beide Glykopeptide zeichnen sich durch eine gute Gewebegängigkeit, aber eine schlechte Liquorpernetration aus.

Unerwünschte Wirkungen:

- **allergische Reaktionen** → red neck syndrome (Rötung von Gesicht, Hals und Oberkörper, vermutlich histaminbedingt; Auftreten v. a. bei zu schneller i. v. Gabe von Vancomycin)
- **Kumulation** bei Niereninsuffizienz → Nephrotoxizität
- Ototoxizität.

Kontraindikationen: Schwangerschaft und Stillzeit, akutes Nierenversagen und bestehende Schwerhörigkeit.

PRÜFUNGSHIGHLIGHTS



Vancomycin

! gehört zu derselben Antibiotikagruppe wie Teicoplanin.

! Bei zu schneller i. v. Gabe kann es zum red neck syndrome kommen.

! ist nephrotoxisch.

22.9.5 Chloramphenicol

Wirkstoff, Wirkungen und Handelsname: Chloramphenicol (Paraxin) ist ein überwiegend **bakteriostatisch** wirkendes **Breitspektrumantibiotikum**, dessen Wirkspektrum grampositive, gramnegative und zellwandlose/intrazelluläre Erreger umfasst. Der Wirkmechanismus entspricht weitestgehend dem der Tetracykline (S. 116).

Indikationen: Aufgrund der Gefahr schwerwiegender Nebenwirkungen und **hoher Resistenzraten** wird es nur noch als **Mittel der 2. Wahl** bei folgenden Indikationen eingesetzt:

- schwere Salmonelleninfektionen (Typhus, Paratyphus, Sepsis, Meningitis)
- bakterielle Meningitiden (Haemophilus influenzae, Neisseria meningitidis, B Streptokokken)
- Rickettsien Infektionen
- schwere Augeninfektionen (lokale Anwendung).

Bei Resistenzen handelt es sich um Mehrfachresistenzen, von denen auch Tetracykline, Aminoglykoside und Ampicillin betroffen sind.

Pharmakokinetik: Chloramphenicol ist gut gewebe- und liquorgängig. Es kann oral, parenteral oder lokal appliziert werden.

Unerwünschte Wirkungen: Nebenwirkungen von Chloramphenicol sind zwar selten, können dafür aber umso gravierender sein:

- **Knochenmarkschädigung:** entweder dosisabhängige, reversible Knochenmarkdepression oder dosisunabhängige, irreversible Knochenmarkaplasie mit Panzytopenie (letal).
- **Grey-Syndrom:** Gefahr insbesondere bei Neugeborenen aufgrund der noch ungenügenden Glukuronidierungsleistung der Leber und der resultierenden Kumulation; Symptome: Erbrechen, Meteorismus, Zyanose mit gräulicher Verfärbung der Haut, Atemdepression und Kreislaufkollaps mit teils letalem Ausgang.
- **neurotoxische** Effekte (Neuritis nervi optici, Gedächtnisstörungen) und **allergische Reaktionen**.

Wechselwirkungen: Orale Antikoagulanzen, Sulfonylharnstoffe und Methotrexat erfahren eine Wirkungsverstärkung bei gleichzeitiger Gabe von Chloramphenicol. Barbiturate und Phenytoin führen über eine Enzyminduktion zu einer verminderten Chloramphenicolwirkung. Des Weiteren kann die Wirkung oraler Kontrazeptiva abgeschwächt werden.

Kontraindikationen: schwere Leberinsuffizienz, akute Porphyrie, Erkrankungen des hämatopoetischen Systems, Schwangerschaft und Stillzeit.

22.9.6 Fosfomycin

Wirkstoff und Handelsname: Fosfomycin (Infectofos, Monuril) ist ebenfalls ein **Reserveantibiotikum** und zeichnet sich durch ein breites Erregerspektrum aus.

Wirkungen: Es hemmt den ersten Schritt der Peptidoglykansynthese und erzeugt dadurch einen **bakteriziden** Effekt auf gram positive (Staphylo, Streptokokken) und einige gramnegative (Neisserien, Enterobakterien, Haemophilus) Bakterien sowie Anaerobier. Es besteht eine gewisse Unsicherheit hinsichtlich der Wirksamkeit, da Fosfomycin auf ein Glucose 6 phosphat haltiges Milieu angewiesen ist, das in vivo nicht immer gleichermaßen gegeben ist.

Indikationen: Es wird als Einmalgabe bei unkomplizierten Harnwegsinfektionen eingesetzt oder als **Kombinationstherapie** (häufig mit β Laktam Antibiotika) bei schweren Infektionen (Sepsis, Meningitis, Osteomyelitis, Abszesse). Die Gefahr der sekundären Resistenzentwicklung ist sehr hoch.

Pharmakokinetik: Fosfomycin wird i. v. oder p. o. appliziert, die Gewebe- und Liquorpenetration sind gut. Die Elimination erfolgt unverändert renal.

Nebenwirkungen: Zu den Nebenwirkungen zählen allergische Reaktionen, Kopfschmerzen und eine vorübergehende Erhöhung der Leberenzyme.

22.9.7 Fusidinsäure

Fusidinsäure (Fucicort, Fucidine) wirkt **bakteriostatisch** insbesondere auf **Staphylokokken**, indem sie die Ablösung der tRNA und damit die Proteinsynthese hemmt. Sie gehört ebenfalls zu den **Reserveantibiotika**, die Anwendung erfolgt lokal. Indikationen sind Haut- und Augeninfektionen.

22.9.8 Bacitracin

Bacitracin ist als **Kombinationspräparat** mit Neomycin (Nebacetin) erhältlich. Es inhibiert den Transport der Zellwandbausteine durch die Membran und wirkt **bakterizid** auf **grampositive Bakterien**, Neisserien und Haemophilus influenzae. Aufgrund seiner Nephrotoxizität wird Bacitracin **ausschließlich lokal** bei Infektionen von Haut und Schleimhäuten als Salbe, Puder, Lösung oder Wundgaze angewendet. Es besteht Sensibilisierungsgefahr.

22.9.9 Polymyxine

Zu den Polymyxinen werden **Colistin** (Colistin CF) und **Polymyxin B** gerechnet. Sie wirken als Detergenzien der membran stabilisierenden Kationen Ca^{2+} und Mg^{2+} gegen viele **gramnegative Bakterien** **bakterizid**. Grampositive Bakterien und Neisserien sind resistent. Die Anwendung erfolgt hauptsächlich **lokal**, da Polymyxine nach oraler Gabe nur schlecht resorbiert werden und stark nephro- und neurotoxisch sind.

Einzigste Indikation für eine orale Gabe ist die Darmdekontamination. Weitere Indikationen gehören in den Bereich Dermatologie, HNO- und Augenheilkunde. Bei offenen Wunden ist die lokale Applikation kontraindiziert.

Tab. 22.9 Übungsantibiogramm.

Antibiotikum	(A)	(B)	(C)	(D)	(E)
Penicillin G					
Ampicillin		(+)			+
Piperacillin		(+)	(+)		+
Piperacillin/Tazobactam	+	+	+		+
Cefazolin	+				
Cefuroxim	+	+			
Cefotaxim	+	+			
Ceftazidim	(+)	+	+	(+)	
Vancomycin	+				+
Imipenem	+	+	+		+
Co trimoxazol	+	+		+	+

Antwort: Staphylococcus aureus (A), Pseudomonas aeruginosa (C).

22.9.10 Streptogramine

Zu den Streptograminen werden Quinupristin und Dalfopristin gezählt. Beide befinden sich in Deutschland nicht mehr im Handel.

PRÜFUNGSHIGHLIGHTS



! Fosfomycin wird zur Einmaltherapie bei akutem unkompliziertem Harnwegsinfekt oral verabreicht.

BEISPIEL

Bevor Sie das Kapitel der Antibiotika verlassen, nehmen Sie sich noch kurz Zeit und interpretieren Sie die Antibiotigramme in Tab. 22.9: Welches Antibiotigramm passt zu Staphylococcus aureus? Welches zu Pseudomonas aeruginosa?

22.10 Antituberkulotika

22.10.1 Antituberkulotika der 1. Wahl

Zu den Antituberkulotika der 1. Wahl gehören **Isoniazid (INH)**, **Rifampicin (RMP)**, **Ethambutol (EMB)**, **Pyrazinamid (PZA)** und **Streptomycin (SM)** (Abb. 22.3). Sie müssen sich durch eine gute Gewebegängigkeit auszeichnen, da Mycobacterium tuberculosis sowohl intrazellulär als auch extrazellulär und in Entzündungsherden vorliegt.

Die **Standardtherapie** der unkomplizierten Tuberkulose sind INH+RMP+PZA über 3 Monate, gefolgt von INH+RMP für weitere 3 Monate. In der Therapie der Tuberkulose muss immer eine **Kombinationstherapie** durchgeführt werden, um einer sekundären Resistenzentwicklung vorzubeugen. Außerdem ist eine ausreichend lange Therapiedauer wegen der langsamen Teilungsgeschwindigkeit der Erreger zwingend erforderlich.

Isoniazid (INH)

Handelsname: Isozid, tebesium.

Wirkungen: Das lagerungslabile Isoniazid wird zunächst von bakterieneigenen Enzymen aktiviert. Es schädigt die Zellwand, indem es die **Synthese der Mykolsäure inhibiert**, eines Zellwandbestandteils der Mykobakterien. Aufgrund der hohen Wirkstärke

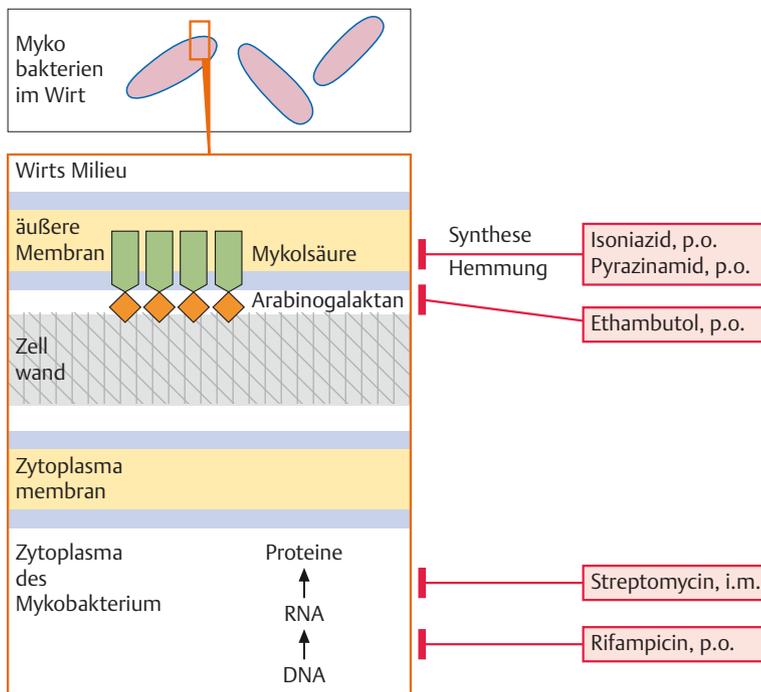


Abb. 22.3 Angriffspunkte der Antituberkulotika 1.

Wahl. In die Außenseite der mykobakteriellen Zellwand ist das Polysaccharid Arabinogalaktan eingelagert. Es dient als Anker für die Mykolsäure, die in die äußere Bakterienmembran reicht und die typische Umhüllung der Mykobakterien bildet. [aus: Lüllmann, Mohr, Hein, Pharmakologie und Toxikologie, Thieme, 2010]

von Isoniazid werden noch weitere Wirkmechanismen vermutet. Auf intra und extrazellulär vorliegende proliferierende Keime wirkt Isoniazid **bakterizid**. Sein Wirkspektrum umfasst *M. tuberculosis* und *M. bovis*, nicht jedoch atypische Mykobakterien.

Pharmakokinetik: Die Applikation erfolgt in der Regel oral, seltener i.v. Die Resorption ist gut, ebenso die Gewebeverteilung (auch im Liquor) und Zellpenetration. Die Halbwertszeit hängt von der enzymatischen Ausstattung des jeweiligen Patienten ab und reicht von 1 h bei Schnellacetylierern bis zu 3 h bei Langsamacetylierern. Isoniazid wird hepatisch metabolisiert, wobei ein **hepatotoxischer Metabolit** entstehen kann. Es wird renal eliminiert.

Unerwünschte Wirkungen: Hierzu gehören ZNS Störungen (**periphere Neuritiden**, Schwindel, Kopfschmerzen, Unruhe, psychische Störungen, Krämpfe), gastrointestinale Beschwerden, **Leberfunktionsstörungen** (Transaminasekontrollen!), allergische Reaktionen und Blutbildungsstörungen. Zudem besteht eine Alkoholintoleranz. Prophylaktisch kann wegen der erhöhten Polyneuropathiegefahr eine **Vitamin-B₆-Gabe** erfolgen.

LERNTIPP

Isoniazid wirkt schädigend auf Nervenzellen.

Wechselwirkungen: Eine Wirkungsverstärkung von Phenytoin, Barbituraten, Carbamazepin, Disulfiram und eine Unverträglichkeit mit SSRI sind möglich.

Kontraindikationen: Lebererkrankungen, Psychosen, Epilepsien, periphere Neuropathien, Niereninsuffizienz und Blutbildungsstörungen; strenge Indikationsstellung während Schwangerschaft und Stillzeit.

Pyrazinamid (PZA)

Handelsname: Pyrafat.

Wirkungen: Sein Wirkmechanismus ähnelt dem von Isoniazid. Pyrazinamid wirkt **bakterizid** auf phagozytierte *M. tuberculosis* im Proliferationsstadium. Es ist gut gewebe- und liquorgängig. Seine Wirkung ist pH abhängig, weswegen es eine starke Aktivität in verkäsenden Nekrosen aufweist und so der Entstehung von Persistenz vorbeugt.

Pharmakokinetik: Die Plasmahalbwertszeit liegt bei 9–10 h. Pyrazinamid wird glomerulär filtriert und tubulär rückresorbiert; rasche Resistenzentwicklung.

Unerwünschte Wirkungen: Pyrazinamid ist hepatotoxisch, weshalb die Leberwerte unter Therapie regelmäßig kontrolliert werden sollten. Das Auftreten von **Hyperurikämie** durch Steigerung der tubulären Rückresorption, eine **Myopathie**, **Arthralgien** und eine Photosensibilisierung der Haut sind möglich.

Wechselwirkungen: Es führt in Kombination mit Antidiabetika zu einer verstärkten Blutzuckersenkung und zu einer verminderten Harnsäureausscheidung.

Kontraindikationen: schwere Lebererkrankungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Gicht und Nierenfunktionsstörungen.

Ethambutol (EBM)

Handelsname: Myambutol.

Wirkungen: Ethambutol wirkt **bakteriostatisch** auf intra und extrazelluläre proliferierende Erreger, indem es über die Hemmung der Arabinogalaktansynthese den Zellwandaufbau stört.

Pharmakokinetik: Ethambutol kann oral, i.v. oder i.m. appliziert werden. Es zeichnet sich durch eine gute Gewebeverteilung (inkl. Liquor, Plazenta und Muttermilch) und Zellpenetration aus.

Unerwünschte Wirkungen: Schwerwiegendste unerwünschte Wirkung von Ethambutol ist eine **retrobulbäre Optikus-Neuritis**, die sich zu Beginn mit reversiblen Farbsehstörungen und Ge-

sichtsfeldausfällen zeigt und bis zur Optikusatrophie reichen kann. Regelmäßige ophthalmologische Kontrollen sind während der Therapie angezeigt. Des Weiteren kann es zu peripheren Polyneuropathien, Hyperurikämie, Nierenschäden und allergischen Reaktionen kommen.

Während Schwangerschaft und Stillzeit sollte bei Ethambutol eine strenge Indikationsstellung erfolgen, ebenso bei Kindern unter 6 Jahren (keine Visuskontrollen möglich). Bei Vorschädigung des N. opticus ist Ethambutol kontraindiziert.

Rifampicin (RMP)

Handelsname: Eremfat.

Wirkungen: Rifampicin gehört zu den Ansamycinen. Es **inhibiert die DNA abhängige RNA-Polymerase** und damit die Transkription. Es wirkt so **bakterizid** sowohl auf proliferierende als auch auf ruhende, intra- oder extrazellulär gelegene Mykobakterien (inklusive M. leprae und vieler atypischer Mykobakterien). Eine primäre Resistenz der Tuberkelbakterien ist selten. Weitere Indikationen sind die Prophylaxe der Meningokokken Meningitis bei Kontaktpersonen, die Therapie von Endoprotheseninfektionen (immer als Kombinationstherapie), da Rifampicin auch einige grampositive und gramnegative Erreger erfasst.

LERNTIPP

Endoprotheseninfektionen sind u. a. problematisch, wenn sie durch Keime verursacht werden, die auf der Prothese Biofilme ausbilden. Gegen solche Keime sind viele Antibiotika nicht wirksam. Wirksam ist z. B. Rifampicin. Achtung: Rifampicin wegen der Resistenzentwicklung aber nie alleine geben!

Pharmakokinetik: Der Wirkstoff wird nach oraler Gabe gut resorbiert und erreicht hohe Wirkspiegel sowohl im Gewebe als auch im Liquor und in der Muttermilch. Aufgrund der hohen Lipophilie werden auch Körperzellen gut penetriert.

Unerwünschte Wirkungen: allergische und neurotoxische Reaktionen, Hämatoepoesestörungen, orange Verfärbung der Körpersekrete, selten Leberfunktionsstörungen mit Transaminasen und Bilirubinanstieg.

Wechselwirkungen: Rifampicin ist ein **starker Induktor** des CYP 450 Systems, was einen beschleunigten Abbau vieler Substanzen (verminderte Wirkung von Antikoagulanzen, oralen Kontrazeptiva, oralen Antidiabetika, Glukokortikoiden u. a.) bedingt.

Kontraindikationen: Leberinsuffizienz, Schwangerschaft und Stillzeit.

22.10.2 Antituberkulotika der 2. Wahl

Wegen der schlechten Resistenzlage oder vorliegender Kontraindikationen ist in manchen Fällen die Gabe der Antituberkulotika 1. Wahl nicht möglich. Hier werden Antituberkulotika 2. Wahl eingesetzt, die auch bei Infektionen mit atypischen Mykobakterien oder Lepraerkrankungen indiziert sein können.

Antibiotika Eingesetzt werden die Fluorchinolone (S.118) **Moxifloxacin** und Levofloxacin sowie die Aminoglykoside (S.115) **Amikacin** und **Streptomycin** (SM).

Die WHO zählt Streptomycin (Strepto Fatol) mittlerweile zu den Antituberkulotika 2. Wahl. Aminoglykoside sind **bakterizid** auf extrazelluläre Tuberkelbakterien (Bronchialsekret, Sekret of

fener Kavernen). Aufgrund schlechter Resorption erfolgt die Applikation parenteral. Die Gewebegängigkeit ist schlecht. Alle Aminoglykoside sind ototoxisch, daher sollten während der Therapie regelmäßige HNO ärztliche Untersuchungen erfolgen.

Protionamid: Handelsname: Peteha; chemisch mit Isoniazid verwandt; wirkt bakteriostatisch auf M. tuberculosis, M. bovis, M. leprae und einige atypische Mykobakterien, außerdem gute Gewebe- und Liquorgängigkeit; Nachteil: schnelle Resistenzentwicklung; unerwünschte Wirkungen: Leberfunktionsstörungen, psychische und neurotoxische Störungen (Vitamin B Substitution sinnvoll).

Paraaminosalicylsäure (PAS) = 4-Aminosalicylsäure: Handelsname: PAS Fatol N; Wirkung vergleichbar den Sulfonamiden → Hemmung der Folsäure; ist bakteriostatisch (nur gegen M. tuberculosis).

Terizidon (Cycloserin): Terizidon ist Prodrug von Cycloserin. Es hemmt die Synthese von Bausteinen der Zellwand von Tuberkelbakterien und einigen atypischen Mykobakterien. Nachteil: zentralnervöse Nebenwirkungen daher nur in Ausnahmefällen eingesetzt.

Dapson (Diaphenylsulfon): Handelsname: Dapson Fatol; wirkt durch Störung der Folsäuresynthese; wird außerdem eingesetzt bei

- bullösen Dermatosen
- Lepra in Kombination mit Rifampicin
- Pneumocystis jiroveci Infektionen in Kombination mit Trimethoprim

Nebenwirkungen: hämolytische Anämie, Methämoglobinbildung, Juckreiz, Exanthem, Dapson Syndrom (Sulfon Syndrom: Fieber, Lymphadenopathie, Methämoglobinbildung).

Rifabutin: Handelsname: Mycobutin; verwandt mit Rifampicin, hat eine höhere Aktivität als Rifampicin v.a. gegen M. avium, aber auch gegen M. tuberculosis, eine schlechtere Resorption als Rifampicin; HWZ 36 h; kein Einsatz bei Rifampicin Resistenz.

PRÜFUNGSHIGHLIGHTS



Antituberkulotika

!! Durch die **Mehrfachkombination** von Antituberkulotika wird der Entwicklung von Resistenzen entgegengewirkt

!! **Antituberkulotika der 1. Wahl** für die Initialtherapie einer Tuberkulose: Isoniazid Pyrazinamid Rifampicin Ethambutol

! Eine Zweifachkombination in der **Stabilisierungsphase** einer Tuberkulose wird mit Isoniazid und Rifampicin durchgeführt.

Nebenwirkungen

!! **Ethambutol** weist neurotoxische Nebenwirkungen auf und kann daher zu Sehstörungen führen (regelmäßiges augenärztliches Konsil unter der Therapie).

!! Auch **Isoniazid** hat Nebenwirkungen am Nervensystem, außerdem: Hepatotoxizität (regelmäßige Transaminase Kontrollen unter der Therapie)

! **Rifampicin** führt zu einer Abschwächung der Wirkung von oralen Kontrazeptiva

! Rifampicin wirkt bakterizid durch Hemmung der bakteriellen RNS Polymerase

!! Nebenwirkungen von **Pyrazinamid:** Hyperurikämie, Arthralgien und Myopathien

! Nebenwirkungen von **Streptomycin:** Innenohrschaden (regelmäßiges HNO ärztliches Konsil unter der Therapie)

! Behandlung eines **Endoprotheseninfekts:** Levofloxacin und Rifampicin.

23 Antimykotika

23.1 Azole

Wirkstoffe und Handelsnamen: Azole sind die am häufigsten eingesetzten lokalen Antimykotika. Es handelt sich um meist **fungistatisch** wirkende **Breitspektrum-Antimykotika**, von denen einige auch systemisch eingesetzt werden können:

- **Triazole (systemisch und lokal):**
 - Itraconazol (Sempera)
 - Fluconazol (Diflucan)
 - Posaconazol (Noxafil)
 - Voriconazol (Vfend)
- **Imidazole (ausschließlich lokal):**
 - Ketoconazol (Nizoral)
 - Clotrimazol (Canesten)
 - Bifonazol (Mycospor)

Miconazol (Daktar)
Isoconazol (Travocort)
Fenticonazol (Fenizolan).

Wirkungen: Azole wirken, indem sie über die Hemmung der Lanosterin Demethylase die Umsetzung von Lanosterin und damit die Ergosterolsynthese blockieren (Abb. 23.1). Als Folge werden falsche Sterole in die Membran eingelagert. In höheren, allerdings nur selten erreichten Wirkspiegeln haben einige Azole (z. B. Clotrimazol) auch fungizide Effekte, da aufgrund der gestörten Membranintegrität Zellbestandteile austreten.

Indikationen:

- **lokale Azole:** Pilzinfektionen der Genitalorgane, der Haut und der Hautfalten, der Mundschleimhaut, seborrhoische Dermatitis und Interdigitalmykosen (Tab. 23.1).

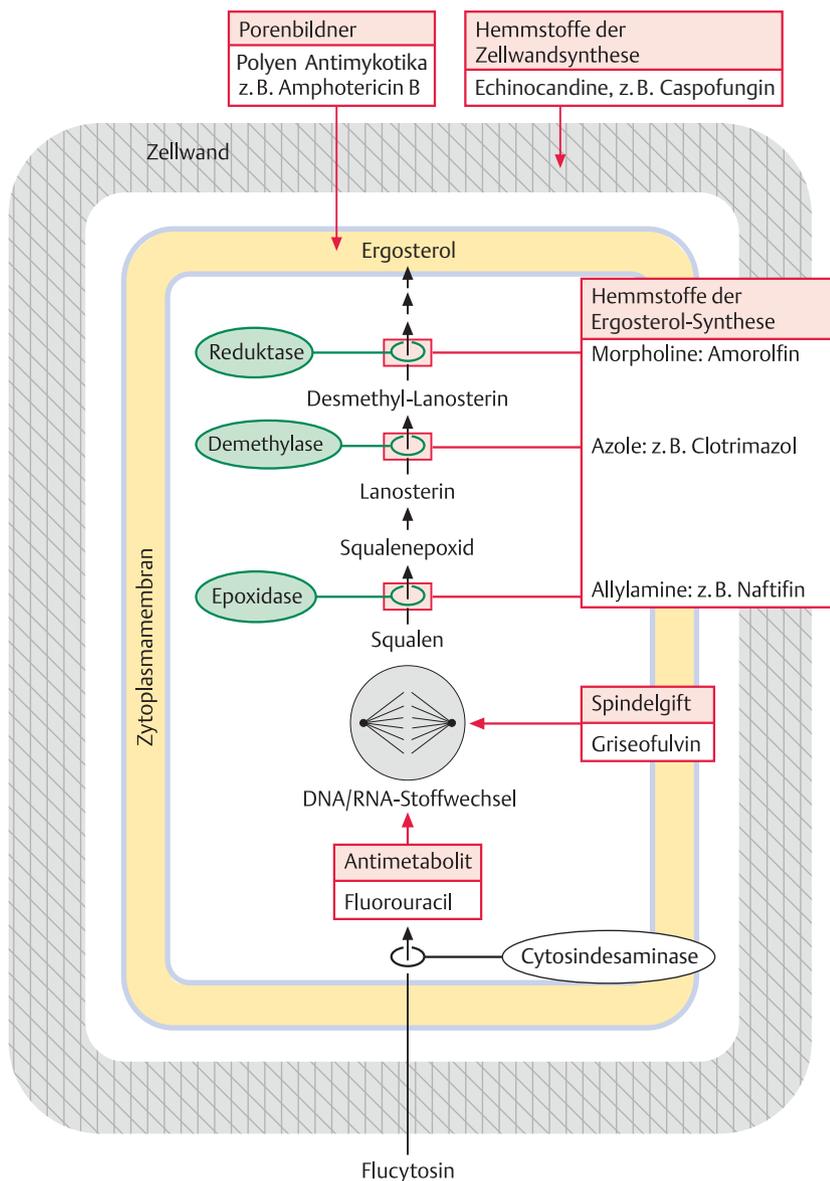


Abb. 23.1 Biosynthese von Ergosterol und Angriffspunkte der wichtigsten Antimykotika. [aus: Lüllmann, Mohr, Hein, Pharmakologie und Toxikologie, Thieme, 2010]

Tab. 23.1 Eigenschaften und Indikationen der Azole

Wirkstoff	Eigenschaften	Indikationen
Triazole (systemische Applikation)		
Itraconazol	<ul style="list-style-type: none"> hepatische Metabolisation, biliäre Elimination 	<ul style="list-style-type: none"> Pityriasis versicolor Dermatomykosen: Trichophytum und Epidermophyten systemische Hefepilzinfektionen: Candida, Cryptococcus Schimmelpilzinfektionen: Aspergillus schwere Onychomykosen (Nagelmykosen) seltene Mykosen, z. B. Blastomykose, Histoplasmose
Fluconazol	<ul style="list-style-type: none"> auch gegen Itraconazol resistente Erreger wirksam renale Elimination schlechteste Resistenzlage der Azole 	<ul style="list-style-type: none"> Hefepilzinfektionen: Candida, Cryptococcus (Kryptokokken meningitis) Dermatophytosen: Trichophytum Pityriasis versicolor
Posaconazol	<ul style="list-style-type: none"> hepatische Metabolisation, biliäre Elimination 	<ul style="list-style-type: none"> systemische Hefepilzinfektionen: Candida, Cryptococcus, Trichosporon invasive Schimmelpilzinfektionen: Aspergillus, Fusarium
Voriconazol	<ul style="list-style-type: none"> hepatische Metabolisation, renale Elimination auch bei Fluconazolresistenz rascher Wirkungseintritt 	<ul style="list-style-type: none"> Mittel der Wahl bei potenziell lebensbedrohlichen Mykosen: invasive Schimmelpilzinfektionen: Aspergillus, Fusarium Dermatomykosen: Trichophytum und Epidermophyten Hefepilzinfektionen: Candida (Candidämie), Cryptococcus, Trichosporon
Imidazole (nur lokale Applikation)		
Ketoconazol, Clotrimazol, Bifonazol, Miconazol, Isoconazol, Oxiconazol, Fenticonazol	Miconazol ist auch gegen grampositive Erreger wirksam	<ul style="list-style-type: none"> Pilzinfektionen der Genitalorgane und der Mundschleimhaut (meist Candida albicans) Pilzinfektionen der Haut (meist Dermatophyten), seborrhoische Dermatitis Pityriasis versicolor Interdigitalmykosen

- **systemische Azole:** Haut, Schleimhaut und Systemmykosen wie Candida Infektionen (z. B. Ösophagus Soor, mykotische Spondylodiszitis), Pityriasis versicolor (Malassezia furfur) und Aspergillus Infektionen (Tab. 23.1).

LERNTIPP

Fluconazol systemisch ist eine sinnvolle Therapie eines Ösophagus Soors bei HIV positiven Patienten.

Pharmakokinetik: Die Wirkung tritt eher langsam ein. Die systemische Applikation erfolgt meist oral, die Resorptionsrate liegt je nach Wirkstoff bei 50% (Itraconazol) und > 90% (Fluconazol und Voriconazol). Die Bioverfügbarkeit von Posaconazol steigt, wenn es zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen wird. Fluconazol zeigt eine gute Liquorgängigkeit. Bis auf Fluconazol werden die Stoffe hepatisch metabolisiert. Die Ausscheidung erfolgt biliär oder renal (Tab. 23.1). Die Resorption der topisch angewendeten Substanzen ist minimal.

Unerwünschte Wirkungen:

- topische Azole: lokale Reizerscheinungen
- systemische Azole: Übelkeit, Bauchschmerzen, ZNS Symptomatik (Kopfschmerzen, Schwindel), Hauterscheinungen (Urtikaria, Hautausschläge), selten Leberfunktionsstörungen (Anstieg der Transaminasen, Hepatitis), reversible Sehstörungen bei Voriconazol.

Wechselwirkungen: Für Azole sind zahlreiche Arzneimittelinteraktionen nachgewiesen, da sie Substrate bzw. Inhibitoren des **Cytochrom-P450-Systems** sind. Zum einen werden verschie-

dene Substanzen wie z. B. Statine oder Ciclosporin A langsamer abgebaut, zum anderen bewirken Enzyminduktoren wie Rifampicin, Phenytoin, Carbamazepin und Phenobarbital einen beschleunigten Azolabbau. Antazida und H₂ Blocker können über eine Veränderung des pH Wertes die Resorption verringern. Über eine Verlängerung der QT Zeit kann es zu gefährlichen Arrhythmien kommen, falls die Einnahme von Itraconazol und Voriconazol gleichzeitig mit Terfenadin erfolgt.

Kontraindikationen: Die systemische Anwendung der Azole ist kontraindiziert bei Kindern, Leberfunktionsstörungen und in der Schwangerschaft und Stillzeit. Die Indikation für die topische Anwendung ist während der Schwangerschaft und Stillzeit streng zu stellen. Die lokale Gabe von Clotrimazol ist bei Pilzinfektionen wie einer Candida Kolpitis auch in der Schwangerschaft die Therapie der Wahl.

23.2 Allylamine und Morpholine

23.2.1 Allylamine

Wirkstoffe und Handelsnamen:

- **systemisch und lokal:** Terbinafin (Lamisil)
- **ausschließlich lokal:** Naftifin (Exoderil).

Wirkungen: Allylamine inhibieren die **Squalenepoxidase** und blockieren damit die Umwandlung von Squalen in Lanosterin (Abb. 23.1), setzen also einen Schritt vor den Azolen an. Sie wirken auf **Dermatophyten** wegen der Akkumulation von Squalen fungizid.

Tab. 23.2 Eigenschaften und Indikationen der Polyene

Wirkstoff	Eigenschaften	Indikationen
Amphotericin B	fungizid, rascher Wirkungseintritt	<ul style="list-style-type: none"> ▪ tiefe Organmykosen durch: ▪ Hefepilze: Candida, Cryptococcus ▪ Schimmelpilze: Aspergillus, Mucoraceae ▪ Coccidioidomykose, Blastomykose, Histoplasmose, Sporotrichose ▪ lokale Anwendung bei Candida Infektionen
Nystatin	fungizid	oberflächliche Candida Infektionen von Haut und Schleimhaut, Darmdekontamination
Natamycin	fungistatisch	Candida Infektionen von Auge, Mund und Rachenraum

Indikationen: Allylamine sind indiziert bei Dermatomykosen der Haut und Schleimhaut. Terbinafin wird systemisch eingesetzt, wenn eine topische Behandlung nicht möglich oder ziel führend ist. Auch schwere Onychomykosen gelten als Indikation für Terbinafin.

LERNTIPP

Candida Spezies sind gegen Allylamine resistent.

Pharmakokinetik: Beide Wirkstoffe werden hepatisch metabolisiert, Naftifin allerdings in so hohem Maße inaktiviert, dass eine systemische Anwendung nicht möglich ist. Terbinafin zeichnet sich durch eine hohe orale Bioverfügbarkeit aus und reichert sich in Haut, Nägeln und Fettgewebe an.

Unerwünschte Wirkungen: Bei systemischer Gabe u.U. milde gastrointestinale Störungen, Hautreaktionen und Geschmacksstörungen, Gefahr der Provokation einer latenten bzw. der Verschlechterung einer manifesten Psoriasis vulgaris

Wechselwirkungen: Allylamine hemmen das Cytochrom P450 System (CYP 2D6). Rifampicin beschleunigt den Abbau von Terbinafin.

Kontraindikationen: Psoriasis vulgaris, Leberfunktionsstörungen, Schwangerschaft und Stillzeit.

23.2.2 Morpholine

Das einzige zurzeit verwendete Morpholin ist **Amorolfin** (Amofin, Loceryl). Es inhibiert die Ergosterolentstehung, der Angriffspunkt ist dem der Azole nachgeordnet (Abb. 23.1). Amorolfin wirkt **fungizid**, indem es falsche Sterole in die Membran einlagert.

Morpholine zeichnen sich durch ein weites Wirkungsspektrum aus mit bevorzugter Wirkung gegen Dermatophyten und Candida Arten. Bei Infektionen der Haut und der Nägel wird Amorolfin lokal appliziert.

23.3 Polyene

Wirkstoffe und Handelsnamen: Die Wirkstoffe der Polyene Antimykotika lassen sich nach ihrer Applikationsform unterscheiden:

- **parenteral und lokal:** Amphotericin B (Ampho Moronal)
- **ausschließlich lokal:** Nystatin (Moronal), Natamycin (Infectomyk).

Wirkungen: Polyene bilden Komplexe mit den Sterolen der Plasmamembran (v.a. Ergosterol) und stören damit die Integrität der Pilzzellmembranen (Abb. 23.1). Es resultiert ein Ausstrom von Kationen, was in einer fungiziden (Amphotericin B, Nystatin) bzw. fungistatischen (Natamycin) Wirkung mündet.

Indikationen: Polyene sind essenzielle Wirkstoffe in der Therapie von invasiven sowie lokalen Pilzinfektionen (Tab. 23.2). Amphotericin B ist die wirksamste Substanz bei generalisierten Mykosen (i.v. Applikation) und auch zur Notfalltherapie lebensbedrohlicher invasiver Pilzinfektionen geeignet. Es wirkt nicht gegen Dermatophyten, aber gegen einige Protozoenarten. Näheres hierzu siehe Kap. Wirkstoffe gegen Leishmanien (S. 129).

LERNTIPP

Amphotericin B kann lokal als Lutschtabletten zur Prophylaxe von Pilzinfektionen im Mund Rachen Raum während einer Polychemotherapie angewendet werden.

Pharmakokinetik: Amphotericin B und Nystatin werden bei oraler Gabe praktisch nicht resorbiert. Amphotericin B kann aber mittels Infusion systemisch angewendet werden. Bei geringer Gewebepenetration wird Amphotericin B langsam renal eliminiert.

Unerwünschte Wirkungen: Da Amphotericin B nicht nur Affinität zu den Sterolen der Pilzzellmembran, sondern auch zum Cholesterin der humanen Zellmembran zeigt, besitzt es beträchtliche Nebenwirkungen. So wirkt es u.a. **stark nephrotoxisch**. Dieser Effekt kann durch die Gabe liposomaler Varianten, von Lipidformulierungen oder einer Infusion mit physiologischer NaCl Lösung abgeschwächt werden. Weitere Nebenwirkungen: Thrombophlebitiden an der Infusionsstelle, grippeähnliche Symptome, gastrointestinale Störungen, Thrombozytopenien.

PRAXIS Die Behandlung mit Amphotericin B macht eine Kontrolle der Leber- und Nierenfunktion, der Serumelektrolyte (Magnesium und Kalium) und des Blutbildes in regelmäßigen Abständen erforderlich.

Wechselwirkungen: Wirkungsverstärkung bei gleichzeitiger Gabe von Herzglykosiden, Muskelrelaxanzien, Antiarrhythmika; Potenzierung der Nephrotoxizität bei gleichzeitiger Gabe anderer nephrotoxischer Substanzen.

Kontraindikationen: Niereninsuffizienz, Leberfunktionsstörungen.

PRÜFUNGSHIGHLIGHTS

- ! Amphotericin B ist stark nephrotoxisch.
- ! Fluconazol ist unwirksam gegen Infektionen mit Aspergillus fumigatus.

23.4 Echinocandine und Ciclopirox

23.4.1 Echinocandine

Wirkstoffe und Handelsnamen: Wirkstoffe der neuen Antimykotikaklasse der Echinocandine (Lipopeptide) sind Caspofungin (Caspofungin MSD), Anidulafungin (Ecalta) und Micafungin (Mycamine).

Wirkungen: Echinocandine hemmen die **Glukansynthese**. Damit wird die Bildung der Glykanfibrillen gehemmt und die Stabilität und Form der Zellwand beeinträchtigt (Abb. 23.1). Das Wirkungsspektrum umfasst nur **Candida** (fungizid) und bei Caspofungin auch **Aspergillus** (fungistatisch).

Indikationen: Alle Echinocandine sind indiziert bei **invasiven Candida-Infektionen**, insbesondere bei Patienten, die auf Amphotericin B oder Itraconazol nicht ansprechen. Für **Caspofungin** stellt außerdem die **invasive Aspergillose** eine Indikation dar, Anidulafungin wird insbesondere bei Candidämie eingesetzt. Der Einsatz von Micafungin erfolgt neben der ösophagealen Kandidose auch zur Prophylaxe einer Candida Infektion bei Patienten nach Stammzelltransplantation.

Bei Micafungin besteht evtl. das Risiko einer Lebertumorbildung, endgültige Daten liegen noch nicht vor. Daher darf dieser Wirkstoff nur angewendet werden, wenn kein anderer Wirkstoff wirksam ist bzw. zur Verfügung steht.

Pharmakokinetik: Echinocandine kommen **systemisch** zum Einsatz. Nach langsamer hepatischer Metabolisierung werden sie renal und über die Fäzes ausgeschieden.

Unerwünschte Wirkungen: Kopfschmerzen, Übelkeit, Fieber, reversible Transaminasenerhöhung, Tachykardie, Dyspnoe, Schwitzen, Exantheme, Phlebitis; bei Caspofungin und Micafungin zusätzlich Blutbildveränderungen.

Wechselwirkungen: Ciclosporin verstärkt die Wirkung von Caspofungin, Rifampicin vermindert sie. Enzyminduktoren wie Efavirenz, Nelfinavir und Dexamethason schwächen die Wirkung ab. Caspofungin senkt die Plasmaspiegel von Tacrolimus, Micafungin erhöhte diejenigen von Itraconazol und Sirolimus.

Itraconazol erhöht die Wirkspiegel von Ciclosporin.

Kontraindikationen: Die Anwendung während Schwangerschaft und Stillzeit sollte nur dann erfolgen, wenn keinerlei Alternativen zur Verfügung stehen. Micafungin ist bei schweren Leberfunktionsstörungen kontraindiziert.

23.4.2 Ciclopirox

Bei dem Pyridonderivat Ciclopirox (Ciclopoli, Ciclocutan) handelt es sich um ein Breitspektrum Antimykotikum zur lokalen Anwendung. Durch Bildung reaktiver Sauerstoffspezies wirkt es fungizid. Es zeigt eine gute Penetration in Nägel und tiefe Hornhautschichten, Indikation ist in erster Linie die Onychomykose.

23.5 Antimykotika von geringerer Bedeutung

23.5.1 Flucytosin

Handelsname: Ancotil.

Wirkung: Schmalspektrumantimykotikum → nur bei Pilzen wirksam, die über das Enzym Cytosindesaminase verfügen (v. a. Hefepilze). Diese wandelt Flucytosin in Fluorouracil um, das als falscher Baustein bei der Ribonukleinsäuresynthese eingebaut wird (Abb. 23.1). Damit wird die DNA- und RNA-Synthese gestört und es kommt zu einem fungistatischen Effekt.

Indikationen: wird selten eingesetzt; indiziert bei Infektionen mit *Candida* sp., *Cryptococcus neoformans* und ggf. *Aspergillus* (Resistenztest) sowie bei Chromomykose, wenn eine topische Therapie unwirksam oder nicht möglich ist.

Zu beachten:

- Sensibilitätsprüfung vor Therapiebeginn
- Gabe **in Kombination mit Amphotericin B** aufgrund der raschen Resistenzbildung.

Pharmakokinetik: Flucytosin steht in Deutschland nur als Zubereitung zur i. v. Verabreichung zur Verfügung. Es ist durch eine gute Gewebepenetration und Liquörgängigkeit charakterisiert.

Unerwünschte Wirkungen: Generell gute Verträglichkeit, u. U. gastrointestinale Störungen, reversible Blutbildungsstörungen, vorübergehender Anstieg der Transaminasen.

Wechselwirkungen: Die gleichzeitige Gabe von Flucytosin und Zytostatika kann zu einer Potenzierung einer Blutbildungsstörung führen. Dahingegen wird durch Cytosin Arabinosid die Wirkung von Flucytosin aufgehoben.

Kontraindikationen: Niereninsuffizienz, Knochenmarkdepression (Zytostatika und Radiotherapie!), Blutbildungs- und Leberfunktionsstörungen, Schwangerschaft und Stillzeit.

23.5.2 Griseofulvin

Handelsname: Fulcin.

Wirkungen: Schmalspurantimykotikum → wirkt nur gegen Dermatophyten; erhöht die Synthese wie auch die Funktion der Mikrotubuli; lagert sich in das neu gebildete Keratin ein, wo die Dermatophyten den Wirkstoff aufnehmen (Abb. 23.1). Griseofulvin wirkt fungistatisch.

Indikationen: Griseofulvin ist indiziert bei Dermatomykosen (Trichophyten, Mikrosporon und Epidermophyten), wenn eine Lokaltherapie nicht ausreichend ist.

Pharmakokinetik: Die Resorption schwankt bei oraler Gabe und kann durch fetthaltige Mahlzeiten positiv beeinflusst werden.

Unerwünschte Wirkungen: Hautveränderungen, ZNS Störungen, Alkoholintoleranz, selten Neutropenie.

Wechselwirkungen: Reduzierte Wirkung von Antikoagulanzen und Kontrazeptiva.

Kontraindikationen: Schwangerschaft, aktueller Kinderwunsch, Lebererkrankungen, Porphyrie, Kollagenosen.

24 Antiprotozoika

24.1 Wirkstoffe gegen Flagellaten und Amöben

LERNTIPP

Bei nicht vitaler Indikation sind alle Antiprotozoika während Schwangerschaft und Stillzeit kontraindiziert.

24.1.1 Wirkstoffe gegen Trypanosomen

Die durch Trypanosomen hervorgerufenen Erkrankungen (Schlafkrankheit, Chagas Krankheit) kommen vorwiegend im außer europäischen Raum vor. Für einen Großteil der Wirkstoffe fehlt daher eine deutsche Zulassung, sie spielen aber in der Therapie eine wichtige Rolle:

- in Deutschland zugelassen: Pentamidin (Pentacarinat)
- in Deutschland nicht zugelassen: Suramin, Eflornithin, Melarsoprol, Nifurtimox, Benznidazol.

Pentamidin und Suramin

Wirkungen: Pentamidin interferiert vermutlich mit negativ geladenen Molekülen von RNA, DNA oder Proteinen, woraus die Abtötung der Trypanosomen resultiert. Vermutet wird auch eine Hemmung der Topoisomerase II.

Bei **Suramin** handelt es sich um ein Analogon des Azofarbstoffs Trypanblau, der bereits seit den 20er Jahren Verwendung findet. Der genaue Wirkmechanismus von Suramin konnte bis her nicht identifiziert werden. Auch hier wird u.a. eine Hemmung der Topoisomerase II vermutet. Suramin wirkt darüber hinaus antiproliferativ und antiviral.

Indikationen: Beide Wirkstoffe werden in der **1. Infektionsphase der Schlafkrankheit** eingesetzt. Während Suramin bei beiden Formen Anwendung findet, wird Pentamidin nur bei der west afrikanischen Form (*Trypanosoma brucei gambiense*) eingesetzt, da es nicht ZNS gängig ist und der Erreger der ostafrikanischen Form (*Trypanosoma brucei rhodiense*) frühzeitig das ZNS erreicht. **Pentamidin** ist außerdem zugelassen für die Prophylaxe von *Pneumocystis jiroveci* Infektionen im Rahmen einer HIV/AIDS Erkrankung bei Cotrimoxazol Unverträglichkeit und für die Leishmaniose Behandlung im Fall von Resistenzen. **Suramin** hat als weitere Indikation die Onchozerkose.

Pharmakokinetik: Pentamidin kann i.m., i.v. oder per Inhalation appliziert werden. Es wird nur langsam eliminiert und reichert sich in Leber, Niere und Milz an. Die Gabe von **Suramin** erfolgt i.v.

Unerwünschte Wirkungen:

- **Pentamidin:** reversible Nierenfunktionsstörungen, plötzlicher Blutdruckabfall bei Injektion oder Infusion, Bildung steriler Abszesse an der Injektionsstelle, Herzrhythmusstörungen, Blutbildveränderungen, starke Blutzuckerschwankungen bis hin zum Diabetes mellitus
- **Suramin:** Schwindel, Kopfschmerzen, Kreislaufschwäche post in jectionem und Hautreaktionen (Parästhesien, Pruritus, Rötung).

Melarsoprol und Eflornithin

Sowohl Melarsoprol als auch Eflornithin sind ZNS gängig und daher als Wirkstoffe für die **2. Infektionsphase der Schlafkrankheit** geeignet. **Melarsoprol** wird i.v. verabreicht und ist extrem toxisch (reaktive Enzephalopathie); problematisch ist auch die Resistenzsituation

Eflornithin wird zuerst i.v., später oral verabreicht; Kombination mit Nifurtimox (s.u.) möglich; unerwünschte Wirkungen: Diarrhö und Blutbildveränderungen. Zur lokalen Anwendung als Creme (Vaniqa) ist es in Deutschland zur Behandlung von Gesichtshirsutismus bei Frauen zugelassen.

Nifurtimox und Benznidazol

Nifurtimox und Benznidazol werden in der **akuten Phase der Chagas-Krankheit** (*Trypanosoma cruzi*) eingesetzt, wobei Nifurtimox Mittel der Wahl ist. In der chronischen Phase ist keine ursächliche Therapie mehr möglich.

Das Nitrofuran Derivat **Nifurtimox** wird nach oraler Applikation gut resorbiert; die Elimination erfolgt renal und biliär. Unerwünschte Wirkungen: allergische Reaktionen, Schwindel, Polyneuritis, psychotische Störungen und Krampfanfälle. Relative Kontraindikationen: Schwangerschaft, Krampfeigung und psychische Erkrankungen.

Benznidazol wird auch peroral verabreicht, die Gewebegängigkeit liegt bei etwa 80%. Der Wirkstoff wird größtenteils metabolisiert und renal ausgeschieden. Unerwünschte Wirkungen sind häufig, reversibel und umfassen Kopfschmerzen, Schwindel, Schwäche, Hautreaktionen, Blutbildveränderungen und periphere Polyneuropathien.

PRÜFUNGSHIGHLIGHTS

! Die Inhalation von Pentamidin ist geeignet zur Prophylaxe der *Pneumocystis jiroveci* Pneumonie bei HIV positiven Patienten.

24.1.2 Weitere Wirkstoffe gegen Flagellaten und Amöben

Wirkstoffe gegen Leishmanien Als Mittel der Wahl wird bei viszeraler und mukokutaner Leishmaniose **Amphotericin B** (S.127) eingesetzt. Alternativ können angewendet werden:

- **Miltefosin** (Impavido): stört Zellmembran der Leishmanien; peroral applizierbar; langsame Elimination (6-8 Tage); häufige Nebenwirkungen: milde gastrointestinale Störungen, Erhöhung der Leberenzyme (reversibel).
- **Antimonpräparate** (Natrium Stibogluconat und Megluminantimonat → nicht in Deutschland zugelassen): Gabe bevorzugt i.v.; oft starke Nebenwirkungen → Therapieunterbrechung nötig.

Wirkstoffe gegen Toxoplasmen Zur Behandlung der durch das Sporozoon *Toxoplasma gondii* hervorgerufenen Toxoplasmose wird vorrangig die Kombination aus dem Diaminopyrimidin Pyrimethamin und einem Sulfonamid (S.119) verwendet.

Wirkstoffe gegen Trichomonaden, Giardien und Amöben Die Nitroimidazole (S. 119) **Metronidazol**, **Tinidazol** (Simplotan) und Nimorazol (Esclama) wirken gegen eine Vielzahl von Protozoen. Dazu gehören Trichomonaden, Amöben und Giardia lamblia.

Paromomycin gehört zu den Aminoglykosid Antibiotika (S. 115) und wird zur Nachbehandlung der Amöbiasis (Beseitigung der Zysten) eingesetzt. Lokal findet es auch Anwendung bei kutaner Leishmaniose und in Kombination mit Antimonverbindungen bei therapieresistenten Fällen viszeraler Leishmaniose.

PRÜFUNGSHIGHLIGHTS



! Paromomycin wird eingesetzt zur Entfernung von Amöbenzysten im Darm.

24.2 Wirkstoffe gegen Plasmodien (Antimalariamittel)

Die verschiedenen für die Malariatherapie zur Verfügung stehen den Substanzen greifen an unterschiedlichen Stellen an (Tab. 24.1). Problematisch bei der Therapie der akuten Malaria ist, dass nur schwierig zwischen unerwünschten Wirkungen und der Grunderkrankung unterschieden werden kann.

24.2.1 Chinolin-Antimalariamittel

Zu den Chinolin Antimalariamitteln zählen Chloroquin, Mefloquin und Chinin. Es handelt sich um Hämpolymerase Inhibitoren, die **blutschizontozid** wirken, also die intraerythrozytäre Erregervermehrung hemmen. Dieser Wirkmechanismus ist daher nur bei **intraerythrozytären Plasmodien** (Schizonten) wirksam.

Sie können sowohl zur Therapie als auch zur Prophylaxe der Malaria eingesetzt werden. Wahrscheinlich wirkt auch Lumefantrin (S. 131) über eine Hemmung der Hämpolymerase.

Chloroquin

Indikationen: Mittel der Wahl bei akuter **Malaria tertiana** (Plasmodium vivax, Plasmodium ovale) und **quartana** (Plasmodium malariae) und zur Prophylaxe und Therapie der **Malaria tropica** (Plasmodium falciparum), sofern keine Erregerresistenz vorliegt.

Tab. 24.1 Übersicht über die Antimalariamittel (mit Handelsnamen)

Wirkstoff (Handelsname)	Wirkprinzip
Chloroquin (Resochin)	Hemmung der Hämpolymerase
Mefloquin (Lariam)	Hemmung der Hämpolymerase
Chinin (Chininum dihydrochloricum)	Hemmung der Hämpolymerase
Proguanil (Paludrine)	Hemmung des Folsäuremetabolismus
Atovaquon (Wellvone)	Störung des mitochondrialen Membranpotenzials
Artemether (Riamet)	Störung des Hämabbaus (genauer Mechanismus noch ungeklärt)
Lumefantrin (Riamet)	Störung des Hämabbaus (genauer Mechanismus noch ungeklärt)
Doxycyclin (Vibramycin)	Hemmung der Proteinsynthese

Kombinationspräparat aus Proguanil und Atovaquon erhältlich als Malarone.

Zur Anwendung bei rheumatoider Arthritis und Lupus erythematoses siehe Kap. Weitere Immunsuppressiva (S. 151).

Pharmakokinetik: Es wird sowohl i. v. als auch oral verabreicht und ist schnell und fast vollständig bioverfügbar. Mit der Zeit reichert es sich v. a. in Leber, Auge, Niere, Lunge, Erythrozyten und Milz an. Charakteristisch ist die lange Halbwertszeit von 20–60 Tagen.

Unerwünschte Wirkungen: ZNS Störungen (Kopfschmerzen, Schwindel, Parästhesien), Herz-Kreislauf-Reaktionen, **Augenschäden** (irreversible Hornhauttrübung und Retinopathie), Hautreaktionen (Exanthem, Juckreiz, Photosensibilisierung), Thrombopenie, Leukopenie; intravasale Hämolyse bei Patienten mit Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel.

LERNTIPP



Wichtig bei einer länger dauernden Therapie sind regelmäßige ophthalmologische Kontrollen.

Wechselwirkungen:

- Resorptionsverminderung bei gleichzeitiger Einnahme von Antazida
- Erhöhung der Serumkonzentration von Digoxin, Digitoxin und Ciclosporin
- Wirkverstärkung von Methotrexat
- Verstärkung der Hepatotoxizität mit anderen hepatotoxisch wirkenden Substanzen
- Resorptionsverminderung von Ampicillin, erhöhte Plasmakonzentration von Ciclosporin.

Kontraindikationen: Bei bestehender Retinopathie bzw. Gesichtsfeldausfällen, Erkrankungen des blutbildenden Systems, Myasthenia gravis, Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel sowie in der Stillzeit ist Chloroquin kontraindiziert. Zur Malaria prophylaxe während der Schwangerschaft ist es zugelassen, bei therapeutischer Anwendung während der Schwangerschaft muss der Nutzen gegen das Risiko abgewogen werden.

Mefloquin

Indikationen: Obwohl gegen alle Plasmodium-Arten wirksam, wird Mefloquin insbesondere zur Behandlung der **Malaria tropica** bei chloroquin-resistenten Plasmodium falciparum-Stämmen eingesetzt. In Gebieten, in denen es multiresistente Stämme von Plasmodium falciparum gibt, sollte es bevorzugt zur Prophylaxe verwendet werden. Es gilt wegen seiner geringen Resistenzen als Reservepräparat.

Pharmakokinetik: Bei fast vollständiger oraler Bioverfügbarkeit zeichnet sich der Wirkstoff durch eine gute Gewebeverteilung aus und akkumuliert v. a. in Erythrozyten. Mefloquin wird hepatisch metabolisiert. Die Halbwertszeit liegt bei 21 Tagen.

Unerwünschte Wirkungen: Häufig sind gastrointestinale Störungen, ZNS-Störungen (Kopfschmerzen, Schwindel, Schlafstörungen, Depressionen, Halluzinationen, Neuropathien, selten Krampfanfälle oder Psychosen) und Erregungsleitungsstörungen am Herzen.

Wechselwirkungen: Mefloquin interferiert mit allen Antikonvulsiva (Verminderung der Plasmaspiegel) und mit Substanzen, die Einfluss auf die Erregungsleitung am Herzen (v. a. QT-Verlängerung) nehmen.

Kontraindikationen: Schwangerschaft, schwere Leber- und Nierenfunktionsstörungen, psychotische Störungen, Epilepsie und Erregungsleitungsstörungen. Eine gleichzeitige Gabe von Chinin muss vermieden werden.

Chinin

Indikationen: Trotz seiner schlechten Verträglichkeit ist Chinin ggf. in Kombination mit Doxycyclin (S.116) weiterhin Mittel der Wahl bei **komplizierter Malaria tropica**, Prophylaxever sagen oder chloroquinresistenten Stämmen. Zusätzlich ist Chinin (als Sulfat) zur Prophylaxe und Therapie nächtlicher Wadenkrämpfe zugelassen.

Pharmakokinetik: Die Halbwertszeit beträgt etwa 11 h.

Unerwünschte Wirkungen: gastrointestinale Störungen, neurotoxische Effekte (Hör- und Sehstörungen, Erregungs- und Verwirrheitszustände), Exantheme, Asthma, intravasale Hämolyse, Thrombopenie, Agranulozytose, Hypoglykämien, Nierenschäden und Leberfunktionsstörungen.

Wechselwirkungen: Die Chininresorption wird durch aluminiumhaltige Antazida verringert. Bei simultaner Gabe führt Chinin zu einer Erhöhung der Serumkonzentration von Digoxin und Digoxin sowie zur ZNS-Wirksamkeit von Loperamid, einer Wirkverstärkung von Antikoagulanzen und zu ventrikulären Arrhythmien mit Antiarrhythmika.

Eine gleichzeitige Gabe von Mefloquin ist wegen der Potenzierung der Nebenwirkungen kontraindiziert.

24.2.2 Lumefantrin und Artemether

Lumefantrin und das Artemisinin-Derivat Artemether sind in Deutschland nur als **Kombinationspräparat** (Riamet) erhältlich. Das ebenfalls mit Artemisinin verwandte **Artesunat** ist in Deutschland nicht im Handel. Prinzipiell gilt für diesen Wirkstoff das zu Artemether Gesagte.

Wirkungen: Lumefantrin wirkt blutschizontozid auch gegen chloroquinresistente Plasmodium falciparum Stämme, Artemether hauptsächlich blutschizontozid, aber auch gametozid auf Plasmodium falciparum und Plasmodium vivax.

Indikationen: Das Kombinationspräparat ist indiziert zur Therapie der **unkomplizierten Malaria tropica**, insbesondere bei multiresistenten Plasmodium Stämmen. Die Anwendung sollte möglichst nur in Gebieten mit bekannt schlechter Resistenzlage erfolgen. Die Wirkstoffe sind **nicht** zur Malariaphylaxe geeignet.

Pharmakokinetik: Die orale Bioverfügbarkeit beider Wirkstoffe wird durch die gleichzeitige Einnahme einer fettreichen Mahlzeit verbessert. Halbwertszeit: Artemether 2 h, Lumefantrin 3–6 Tage.

Unerwünschte Wirkungen: gastrointestinale Störungen, Kopfschmerzen, Schwindel, Palpitationen, Hautreaktionen, Husten, Arthralgien und Myalgien. Lumefantrin verlängert die QT-Zeit.

Kontraindikationen: Für beide Wirkstoffe gilt die gleichzeitige Anwendung von CYP 3A4-Inhibitoren und Wirkstoffen, die durch CYP 2D6 abgebaut werden, als kontraindiziert. Lumefantrin darf nicht eingesetzt werden bei Verlängerung des QT-Intervalls, Herzrhythmusstörungen und gleichzeitiger Einnahme von Medikamenten, die eine verlängerte QT-Zeit hervorrufen können. Artemether sollte nicht im 1. Trimenon eingenommen werden.

24.2.3 Proguanil

Wirkungen: Proguanil besitzt **blut-** und **gewebsschizontozide** Wirkung. Es wird als Prodrug zu Cycloguanil metabolisiert, das die für die Folsäuresynthese der Plasmodien essenzielle **Dihydrofolatreduktase hemmt**.

Indikationen: Proguanil sollte nur in **Kombination** verwendet werden, und zwar mit:

- **Chloroquin** (S.130) zur Prophylaxe der Malaria tertiana und tropica (auch während der Schwangerschaft)
- **Atovaquon** (s. u.) zur Prophylaxe und Therapie der unkomplizierten Malaria tropica.

Pharmakokinetik: Proguanil besitzt bei peroraler Applikation eine hohe Bioverfügbarkeit, insbesondere bei gleichzeitiger Einnahme einer fettreichen Mahlzeit.

Unerwünschte Wirkungen: Proguanil ist insgesamt gut verträglich. Nur in Ausnahmefällen werden hämatologische Störungen beobachtet. Bei der Kombinationstherapie von Proguanil mit Chloroquin können Mundulzera und Nausea auftreten.

Wechselwirkungen: Proguanil verstärkt die Wirkung von Cu-marin-Antikoagulanzen.

24.2.4 Atovaquon

Wirkungen: Atovaquon wirkt in erster Linie **blutschizontozid**. Die Resorption nach peroraler Aufnahme ist langsam und inkomplett.

Indikationen: Atovaquon ist zusammen mit **Proguanil** indiziert zur Prophylaxe und Therapie der **unkomplizierten Malaria tropica**. Weitere Indikation ist die Therapie der Pneumocystis jirovecii-Infektion, sofern weder Cotrimoxazol noch Pentamidin eingesetzt werden können.

Wechselwirkungen: Die Plasmaspiegel von Atovaquon werden von Metoclopramid, Tetrazyklinen, Rifampicin und Rifabutin gesenkt, Atovaquon seinerseits senkt den Plasmaspiegel von Indinavir.

Unerwünschte Wirkungen: Bei der Einnahme zur Malaria-Prophylaxe treten nur selten unerwünschte Wirkungen auf. Bei therapeutischem Einsatz kann es zu gastrointestinalen Störungen, Kopfschmerz, Hautsymptomen und allergischen Reaktionen kommen. Die Einnahme während der Schwangerschaft ist kontraindiziert.

24.2.5 Primaquin

Primaquin wirkt über einen unbekannt Mechanismus **gewebsschizontozid** auf Plasmodium vivax und Plasmodium ovale und **gametozid** auf Plasmodium falciparum. Da es auf die intraerythrozytären Schizonten nur geringen Einfluss hat, ist es im akuten Stadium nicht wirksam. Primaquin wird daher zur **Rezidivprophylaxe bei Malaria tertiana** verwendet, ist aber in Deutschland nicht zugelassen. Eine Anwendung bei **G6PD-Mangel (Gefahr von hämolytischen Krisen!)** und während der Schwangerschaft und Stillzeit ist kontraindiziert.

LERNTIPP

Primaquin wirkt auch auf die intrahepatischen Formen von Plasmodium vivax. Chloroquin, das Standardtherapeutikum, hat diese Wirkung nicht. Daher wird Primaquin bei Malaria tertiana im Anschluss an die Chloroquin-Behandlung gegeben, damit es nicht zu Rezidiven kommt.

PRÜFUNGS-HIGHLIGHTS



- !! Unter **Chloroquin-Behandlung** sollte mindestens einmal jährlich eine **augenärztliche Untersuchung** erfolgen.
- ! **Primaquin**: wird bei **Malaria tertiana** eingesetzt, um die extraerythrozytäre Leberform zu eliminieren.
- ! Wird **Primaquin** bei Patienten mit **G6PD-Mangel** kann es zu **hämolytischen Krisen** kommen.

25 Anthelminthika

25.1 Mittel gegen Nematoden und Trematoden

25.1.1 Praziquantel

Handelsnamen: Cesol, Cysticide, Biltricide.

Wirkung: vermizid.

Indikationen: Mittel der Wahl bei **Neurozystizerkose**. Wegen seines breiten Wirkspektrums ist es weiterhin wirksam bei:

- **Trematoden-Infektionen:** Schistosomiasis (Bilharziose), Infektionen mit Lungen- und Leberegel (Ausnahme: Fasciola hepatica)
- **Zestoden-Infektionen:** Taeniasis, Diphyllbothrium- und Hymenolepis-Infektion.

Unerwünschte Wirkungen: Bei allgemein guter Verträglichkeit werden bei Praziquantel lediglich unerwünschte Wirkungen wie Kopf- und Abdominalschmerzen, Schwindel, Müdigkeit, Schwäche, Benommenheit und Juckreiz beobachtet.

Wechselwirkungen: Bei gleichzeitiger Rifampicingabe werden keine effektiven Wirkspiegel erreicht. Dexamethason und Chloroquin mindern die Praziquantel-Plasmaspiegel.

Kontraindikationen: Bei intraokulärer Zystizerkose darf Praziquantel nicht angewendet werden. Für das 1. Trimenon besteht eine strenge Indikationsstellung, nach der Einnahme sollte 24 h auf das Stillen verzichtet werden.

25.1.2 Albendazol und Mebendazol

Handelsnamen:

- Albendazol (Eskazole)
- Mebendazol (Surfont, Vermox).

Wirkungen: vermizid auf adulte Würmer, Larvenstadien, Eier und Finnen, parasitostatisch auf Larven.

Indikationen: Beide Wirkstoffe sind Mittel der Wahl bei **zystischer** (Echinococcus granulosus, Hundebandwurm) und **alveolarer** (Echinococcus multilocularis, Fuchsbandwurm) **Echinokokkose**.

Weitere Indikationen für **Albendazol** sind die Trichinose und die Strongyloidiasis. **Mebendazol** kommt neben den Echinokokkosen vorrangig bei **Taeniasis** zum Einsatz. Weitere Indikationen sind Infektionen mit den Nematoden Enterobius ssp., Trichuris ssp., Ascaris ssp., Ancylostoma duodenale und Trichinella.

Pharmakokinetik: Die orale Bioverfügbarkeit steigt bei gleichzeitiger Einnahme einer fettreichen Mahlzeit. Albendazol wird zu dem wirksamen Metabolit Sulfoxid metabolisiert.

Unerwünschte Wirkungen: Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen, Schwindel, allergische Hautreaktionen und in hohen Dosen auch Granulozytopenie, Anämie und Leberfunktionsstörungen. Bei hoher Dosierung sollten deshalb regelmäßige Laborkontrollen durchgeführt werden.

Kontraindikationen: schwere Leberfunktionsstörungen, Kinder, Stillzeit, Schwangerschaft im 1. Trimenon.

25.1.3 Niclosamid

Handelsname: Yomesan.

Wirkung: vermizid. Nach oraler Aufnahme wird Niclosamid nur zu einem geringen Anteil resorbiert, es wirkt daher nahezu ausschließlich im Darm.

Indikationen: Das Wirkspektrum von Niclosamid beschränkt sich auf **intestinale Bandwurminfektionen**. Bei Taenia solium Infektionen (Schweinebandwurm) ist es nur Mittel 2. Wahl, da es bei Absterben des Wurms zu einer Freisetzung der Eier kommt und die Gefahr einer Zystizerkose besteht.

Unerwünschte Wirkungen: gastrointestinale Störungen, Überempfindlichkeitsreaktionen.

Kontraindikationen: Die Einnahme ist im 1. Trimenon und in der Stillzeit kontraindiziert.

25.2 Wirkstoffe gegen Nematoden

Außer Pyrantelmonat und Pyriviniummonat sind auch Albendazol und Mebendazol (s. o.) gegen Nematoden wirksam.

25.2.1 Pyrivinium

Pyrivinium (Molevac, Pyrcon) wirkt vermizid und ist indiziert bei Infektionen mit **Enterobius vermicularis**. Keine enterale Resorption; unerwünschte Wirkungen: Hauterscheinungen, Lichtempfindlichkeit und Überempfindlichkeitsreaktionen. Kontraindikationen: Leberfunktionsstörungen, Niereninsuffizienz, entzündliche Darmerkrankungen sowie Kinder unter 3 Jahren.

25.2.2 Pyrantel

Pyrantel (Helmex) ist ein nikotinischer Acetylcholinrezeptor Agonist und induziert eine spastische Lähmung der Nematoden muskulatur. Die Würmer werden lebend ausgeschieden. Pyrantel ist Mittel 2. Wahl gegen *Enterobius vermicularis*, *Ascaris lumbricoides*, *Ancylostoma duodenale* und *Necator americanus*. Gegen

Trichuris ssp. ist Pyrantel unwirksam. Nach oraler Aufnahme wird es nur zu geringen Anteilen resorbiert. Zu den seltenen Nebenwirkungen gehören Müdigkeit, Schwindel, Kopfschmerzen, Hauterscheinungen und ein vorübergehender Transaminasenanstieg.

26 Virostatika

26.1 Grundlagen

Alle gegen virale Erreger eingesetzten Substanzen wirken virostatisch, virenabtötende Wirkstoffe konnten bisher nicht entwickelt werden. Voraussetzungen für die Wirksamkeit der Virostatika sind eine Virusreplikation und ein funktionierendes Immunsystem des Patienten.

Jedes Virostatikum greift an einer spezifischen Stelle in die Virusreplikation ein, weshalb sein Wirkungsspektrum meist auf eine oder wenige Virusfamilien beschränkt ist.

26.2 Wirkstoffe gegen Herpes-simplex- und Varicellaviren

26.2.1 Aciclovir, Valaciclovir, Penciclovir und Famciclovir

Wirkstoffe und Handelsnamen:

- Aciclovir (Zovirax, Aciclobeta, Acic Ophthal)
- Valaciclovir (Valtrex)
- Penciclovir (Pencivir, Vectavir)
- Famciclovir (Famvir).

Wirkungen: Aciclovir und Penciclovir werden zunächst durch die virale Thymidinkinase zu der sie eine weit größere Affinität besitzen als zu der humanen und wirtszelleigene Enzyme zu ihren aktiven Triphosphaten phosphoryliert. Diese werden anstelle von Guanosin in das Virusgenom eingebaut, es folgen ein Kettenabbruch bei der Synthese der Virus DNA und eine kompetitive **Hemmung der viralen DNA-Polymerase**. Valaciclovir und Famciclovir sind Prodrugs von Aciclovir bzw. Penciclovir und werden nach oraler Aufnahme rasch in diese umgewandelt.

Indikationen:

- **Aciclovir:** Infektionen mit **Herpes simplex Typ I und II** und **Varizella zoster** (oral oder parenteral), Infektionsprophylaxe unter immunsuppressiver Therapie; topische Anwendung bei Herpes simplex Keratitis, Zoster der Hornhaut bzw. bei Herpes labialis.
- **Valaciclovir:** akuter Herpes zoster, rezidivierender und primärer Herpes genitalis.
- **Penciclovir:** als Creme bei rezidivierendem Herpes labialis.
- **Famciclovir:** primärer oder rezidivierender Herpes genitalis und akuter Herpes zoster.

LERNTIPP

Bereits bei Verdacht auf Herpes genitalis oder Herpesenzephalitis sollte Aciclovir gegeben werden.

Pharmakokinetik: Valaciclovir wird nach oraler Aufnahme in Aciclovir umgesetzt, die Bioverfügbarkeit von Aciclovir erhöht sich dadurch im Vergleich bei direkter Aciclovir Einnahme.

Penciclovir wird nur topisch angewendet. Famciclovir dagegen wird gut resorbiert und ermöglicht als Prodrug indirekt die systemische Penciclovir Anwendung.

Unerwünschte Wirkungen: Aciclovir wirkt nephrotoxisch durch eine Auskristallisierung in den Nierentubuli. Bei allen Wirkstoffen können Kopfschmerzen, Schwindel und gastrointestinale Beschwerden auftreten.

LERNTIPP

Während einer parenteralen Therapie mit Aciclovir ist auf eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr zu achten, um die nephrotoxischen Wirkungen zu reduzieren, und die Nierenfunktion zu überwachen.

Kontraindikationen: Aciclovir und Famciclovir sind kontraindiziert während Schwangerschaft und Stillzeit. Die Hautcreme sollte nicht ins Auge, oral oder vaginal appliziert werden.

26.2.2 Brivudin

Handelsname: Zostex.

Wirkungen: Wirkmechanismus ähnlich Aciclovir; gute Wirksamkeit durch lange intrazelluläre Verweildauer (10 h).

Indikationen: Sein Wirkungsspektrum beschränkt sich auf HSV 1 und VZV, es findet v.a. bei **Herpes-zoster-Infektionen** Anwendung. Es ist Mittel der Wahl gegen Herpes simplex und Varizella Zoster Virus Infektionen bei Patienten über 50 Jahren.

Unerwünschte Wirkungen: gastrointestinale und ZNS Störungen.

Kontraindikationen: gleichzeitige Gabe von Flucytosin bzw. 5-Fluorouracil.

26.2.3 Trifluridin

Bei Trifluridin handelt es sich um eine mit einem Trifluormethylrest substituierte Pyrimidinbase, die sowohl die viralen als auch

die humanen Polymerasen hemmt. Wegen seiner dadurch bedingten Toxizität wird Trifluridin nur **topisch** angewendet, und zwar als Augentropfen bei **Herpes-simplex-Keratitis**.

26.3 Wirkstoffe gegen Zytomegalieviren

26.3.1 Ganciclovir und Valganciclovir

Handelsnamen:

- Ganciclovir (Cymeven)
- Valganciclovir (Valcyte).

Wirkungen: Der Wirkungsmechanismus von **Ganciclovir** ist ähnlich dem von Aciclovir (S.133), allerdings wird Ganciclovir auch in nicht infizierten Zellen aktiviert. Darüber hinaus hemmt Ganciclovir nicht nur die Replikation der Virus DNA, sondern auch die körpereigener Zellen – wenn auch in geringerem Ausmaß. Diese beiden Umstände bedingen eine im Vergleich zu Aciclovir höhere Toxizität bei oraler Gabe.

Bei **Valganciclovir** handelt es sich um ein Prodrug von Ganciclovir, es wird im Vergleich zu Ganciclovir nach oraler Gabe besser resorbiert.

Indikationen: Wegen der Gefahr schwerwiegender Nebenwirkungen sind Ganciclovir bzw. Valganciclovir systemisch nur zur Behandlung **schwerer CMV-Infektionen** bei HIV Infizierten oder immunsupprimierten Patienten indiziert. Zur lokalen Anwendung hat Ganciclovir als Augengel die Indikation Herpes simplex Keratitis.

Pharmakokinetik: Ganciclovir wird nach oraler Gabe nur sehr schlecht resorbiert und daher entweder als Infusion oder topisch angewendet. Valganciclovir besitzt eine wesentlich bessere orale Bioverfügbarkeit.

Unerwünschte Wirkungen: Aufgrund der geringen Selektivität von Ganciclovir und Valganciclovir kann es zu einer Knochenmarksuppression mit Leukopenie, einer seltenen Thrombozytopenie, Anämie oder Panzytopenie kommen. Weitere Nebenwirkungen sind Übelkeit, Erbrechen und hepatotoxische Effekte.

Kontraindikationen: Knochenmarksuppression, Schwangerschaft und Stillzeit.

26.3.2 Foscarnet

Handelsnamen: Foscavir, Triapten.

Wirkung: Foscarnet muss nicht erst enzymatisch aktiviert werden. Es **hemmt** nicht kompetitiv die **DNA-Polymerase** von Herpesviren und die **Reverse Transkriptase** von HI Viren, indem es deren Bindungsstelle für Pyrophosphat blockiert. Die viralen Polymerasen zeigen eine höhere Empfindlichkeit für den Wirkstoff als die körpereigenen.

Indikationen: Foscarnet wird als Infusion eingesetzt bei **schweren CMV-Infektionen** und Infektionen mit **Aciclovir-resistenten Herpesviren**. Wegen der geringeren Myelotoxizität ist eine Kombination mit Zidovudin (S.136) möglich. Als Creme ist es zur Anwendung bei Herpes labialis zugelassen.

Unerwünschte Wirkungen: Unter Therapie mit Foscarnet kann es zu Nierenfunktionsstörungen bis hin zum Nierenversagen kommen, außerdem zu Knochenmarkschädigung und neurotoxischen Effekten.

Kontraindikationen: Niereninsuffizienz, die Kombination mit anderen nephrotoxischen Substanzen, Schwangerschaft und Stillzeit.

26.3.3 Cidofovir

Handelsname: Vistide.

Wirkung und Indikation: wird durch zelluläre Kinasen aktiviert und **hemmt** ebenfalls die virale **DNA-Polymerase**. Es hat ein relativ breites Wirkspektrum (Herpes, Papilloma, Adenoviren), wird aber nur als **Reservevirostatikum** in der Indikation **CMV-Retinitis bei AIDS-Patienten** eingesetzt. Die Applikation erfolgt als Infusion.

Unerwünschte Wirkungen: Nephrotoxizität → Dosislimitierung und Überwachung der Nierenfunktion.

Kontraindikationen: Niereninsuffizienz, Schwangerschaft, Stillzeit, gleichzeitige Gabe anderer nephrotoxischer Medikamente.

PRÜFUNGSHIGHLIGHTS



! **Aciclovir** kann zu einer möglichen Verschlechterung der Nierenfunktion führen → daher angepasste Dosierung und ausreichende Flüssigkeitszufuhr!

!! **Ganciclovir** systemisch wird zur Behandlung **schwerer CMV-Infektionen** bei immunsupprimierten Patienten eingesetzt.

26.4 Wirkstoffe gegen Influenzaviren

26.4.1 Neuraminidasehemmer

Wirkstoffe und Handelsnamen:

- Oseltamivir (Tamiflu)
- Zanamivir (Relenza).

Wirkungen: Das von Influenzaviren (Abb. 26.1) exprimierte Enzym Neuraminidase ist an der Freisetzung der neu gebildeten Influenzaviren aus der Wirtszelle beteiligt. Eine **selektive Hemmung der Neuraminidase** bewirkt, dass die Viren an der infizierten Zelle haften und nicht freigesetzt werden können. Dadurch wird die Virusreplikation gehemmt. Neuraminidasehemmer verkürzen die Krankheitsdauer, mindern die Symptomatik und reduzieren die Häufigkeit von Komplikationen. Allerdings müssen sie **innerhalb der ersten 1–2 Tage** nach Symptombeginn appliziert werden.

Indikationen: Neuraminidasehemmer sind bei Infektionen durch **Influenzaviren A und B** bei typischen Influenzasymptomen indiziert. Grundsätzlich können sie auch zur Prophylaxe (z. B. Postexpositionsprophylaxe bei Influenzaausbrüchen in Krankenhäusern) eingesetzt werden, sind aber nicht in der Lage, eine Impfung zu ersetzen.

Pharmakokinetik: Zanamivir wird inhalativ verabreicht, da es bei oraler Gabe nicht ausreichend resorbiert wird. Oseltamivir ist ein Prodrug mit guter Bioverfügbarkeit. Es wird zur aktiven Carbonsäure metabolisiert, die gut gewebe- und v. a. lungengängig ist.

Unerwünschte Wirkungen: Oseltamivir führt in seltenen Fällen zu Übelkeit und Erbrechen. Zanamivir kann bei Asthmatikern Bronchospasmen auslösen.

Kontraindikationen: Zanamivir ist in der Stillzeit kontraindiziert.

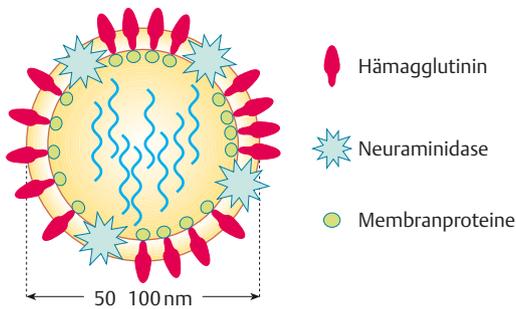


Abb. 26.1 Influenzavirus. Die beiden wichtigsten Proteine des Virus sind Hämagglutinin und Neuraminidase, die in der Lipiddoppelschicht verankert sind. Hämagglutinin sorgt dafür, dass das Virus seine Zielzellen (Respirationsepithel) erkennt, die Neuraminidase dafür, dass die Viren aus den infizierten Zellen freigesetzt werden. [aus: Herdegen, Kurzlehrbuch Pharmakologie und Toxikologie, Thieme, 2013]

PRÜFUNGSHIGHLIGHTS

Neuraminidasehemmer

- ! sind bei Infektionen durch Influenzaviren A und B bei typischen Influenzasymptomen indiziert (Applikation innerhalb der ersten 48 h nach Symptombeginn).
- ! In der Frühphase der **Influenzabehandlung** kommen Zanamivir oder Oseltamivir in Betracht.
- ! Durch Neuraminidasehemmer bleibt das neugebildete Influenza-Virus an der infizierten Zelle haften und wird nicht freigesetzt.

26.4.2 Amantadin

Handelsnamen: Adekin, InfectoFlu Sirup.

Wirkungen: Amantadin verhindert das **Uncoating** (Nukleinsäurefreisetzung) der Viren, indem es über die **Hemmung von Protonenkanälen** eine Ansäuerung der Viruspartikel verhindert, die für die Freisetzung der viralen RNA essenziell ist. Die Applikation erfolgt peroral, die Bioverfügbarkeit ist gut.

Indikationen: Amantadin wird zur Therapie und Prophylaxe der **Influenza A** eingesetzt. Wegen Resistenzentwicklung und Nebenwirkungen ist es nur **2. Wahl** nach den Neuraminidase-Inhibitoren und kommt heute eher in der Parkinsontherapie zum Einsatz → siehe Kap. NMDA Rezeptor Antagonist (S.84).

Unerwünschte Wirkungen: Neurotoxizität (Reizbarkeit, Halluzinationen, Erregung bis hin zu Krampfanfällen) und Verstärkung anticholinergischer Pharmaka (Akkommodationsstörungen, Mundtrockenheit, Tachykardie).

Kontraindikationen: Verwirrheitszustände, Anfallsleiden, Schwangerschaft und Stillzeit, höhergradige Nieren- und Herzinsuffizienz, Engwinkelglaukom.

26.5 Wirkstoffe gegen Hepatitis-Viren

In der Therapie der Hepatitis werden eingesetzt:

- **Immunmodulatoren:** Interferon α (S.151)
- **Reverse-Transkriptase-Hemmer:** Lamivudin (S.136), Tenofovir (S.137)
- **Nukleosidanaloga:** Ribavirin, Adefovir, Entecavir, Telbivudin
- Hemmstoffe der HCV NS3/4A Serinprotease: **Boceprevir, Telaprevir, Simeprevir** und **Paritaprevir**
- Hemmstoffe des HCV NS5A Proteins: **Ledipasvir, Daclatasvir** und **Ombitasvir**

- Hemmstoffe der RNA-abhängigen HCV RNA Polymerase (NS5B Protein): **Sofosbuvir** und **Dasabuvir**
- **NS5A-Inhibitoren:** Daclatasvir (Daklinza) → ist neu zur Behandlung der chronischen Hepatitis C des Erwachsenen zugelassen und wird als Reservemittel bei Patienten mit Genotyp 1 eingesetzt.

26.5.1 Ribavirin

Handelsnamen: Copegus, Rebetol.

Wirkungen: Ribavirin wirkt sowohl gegen **RNA-** als auch gegen **DNA-Viren** (HBV, Arena Viren, RSV). Der Wirkmechanismus ist noch nicht zur Gänze geklärt. Es kommt u. a. zur **Hemmung der Guanosin-Monophosphat-Synthese** und als Folge zum Stopp der Virusreplikation. Ribavirin Triphosphat wird in die virale RNA eingebaut und führt zum **Kettenabbruch**.

Indikationen: Hauptindikation von Ribavirin in **Kombination mit Peginterferon- α** ist die **chronische Hepatitis C**. Weitere Indikationen sind Infektionen durch das Respiratory Syncytial Virus (RSV) bei Kindern und Lassa Fieber.

Unerwünschte Wirkungen: dosisabhängige hämolytische Anämie, Kopfschmerzen, myelotoxische Effekte, gastrointestinale Störungen.

Kontraindikationen: schwere Herz-, Nieren- oder Lebererkrankungen, Hämoglobinopathien, Schwangerschaft und Stillzeit.

26.5.2 Adefovir

Handelsname: Hepsera.

Wirkungen: Das Nukleosidphosphonat Adefovir wird zur besseren oralen Verfügbarkeit in Form eines Prodrugs (**Adefovirdipivoxil**) eingesetzt. Adefovir wird in der infizierten Zelle in sein aktives Diphosphat umgesetzt, das kompetitiv die viralen **Polymerasen hemmt** und einen **Kettenabbruch** bewirkt. Außerdem hemmt es die virale **reverse Transkriptase**. Adefovir ist gut bioverfügbar und wird renal eliminiert.

Indikationen: **chronische Hepatitis B**, ist auch gegen lamivudinresistente Hepadnaviren wirksam.

Unerwünschte Wirkungen: Nephrotoxizität, gastrointestinale Störungen, Kopfschmerzen.

26.5.3 Entecavir und Telbivudin

Handelsnamen:

- Entecavir (Baraclude)
- Telbivudin (Sebivo).

Wirkungen: Sowohl das Guanosin-Nukleosidanaloga Entecavir als auch das unphysiologische Thymidin-Enantiomer Telbivudin werden durch zelluläre Kinasen in ihre Triphosphate umgewandelt. Diese **hemmen die HBV-Polymerase** mit relativ hoher Selektivität, rufen einen **Kettenabbruch** hervor und beeinträchtigen im Fall von Entecavir auch die Funktion der viralen reversen Transkriptase. Entecavir ist oral gut bioverfügbar und wird überwiegend unverändert renal eliminiert.

Indikationen: Beide Wirkstoffe sind besser wirksam als Lamivudin und zur Therapie der **chronischen Hepatitis B** zugelassen. Entecavir kann auch bei Lamivudin- und Adefovirresistenz eingesetzt werden. Bei Telbivudin entstehen häufiger Resistenzen.

Unerwünschte Wirkungen: Unerwünschte Wirkungen von **Entecavir** sind Übelkeit, Kopfschmerz, Schwindel und Erschöpfung. Bei **Telbivudin** können Myopathien, gastrointestinale und neurologische Störungen auftreten. Letztere sind insbesondere bei Kombination mit Peginterferon α in Form von peripheren Neuropathien zu beobachten. Telbivudin ist kontraindiziert in der Stillzeit und bei Leberzirrhose.

26.5.4 Hemmstoffe der HCV-NS 3/4A-Serinprotease

Hierzu zählen Boceprevir, Telaprevir, Simeprevir und Paritaprevir. Sie hemmen die HCV Serinprotease (NS 3/4A Protein) reversibel. Erstere zwei Wirkstoffe wirken nur gegen HCV Genotyp 1, die letzteren beiden auch gegen andere Genotypen. Die Wirkstoffe werden nur in Kombination eingesetzt, da es bei Monotherapie resistente Virusmutanten entwickeln können. Mögliche Kombinationen sind:

- Boceprevir oder Telaprevir mit PegINF α und Ribavirin
- Simeprevir mit Sofosbuvir
- Paritaprevir in fixer Kombination mit Ritonavir und Ombitasvir.

Wechselwirkungen mit anderen Wirkstoffen sind häufig (Elimination über CYP3A4, Medikamente, die auch über CYP3A4 verstoffwechselt werden, sind daher kontraindiziert, z. B. Midazolam oder Amiodaron). **Unerwünschte Wirkungen** sind u. a. Anämie, Pruritus, Hautveränderungen, Übelkeit und Schlafstörungen.

26.5.5 Hemmstoffe des HCV-NS 5A-Proteins

Die Vertreter aus dieser Gruppe sind Ledipasvir, Daclatasvir und Ombitasvir. Sie greifen in die Replikation von HCV ein, indem sie das NS 5A Protein hemmen. Ledipasvir ist wirksam gegen die HCV Genotypen 1, 3, 4 und 6, die anderen beiden Wirkstoffe gegen Genotyp 1 und 4. Auch diese Wirkstoffe werden überwiegend in Kombination eingesetzt:

- Ledipasvir mit Sofosbuvir in fixer Kombination (Handelsname: Harvoni)
- Daclatasvir mit Sofosbuvir oder Simeprevir
- Ombitasvir mit Paritaprevir plus Ritonavir (fixe Kombination) Nebenwirkungen sind Übelkeit, Kopfschmerzen und Pruritus.

26.5.6 Hemmstoffe der RNA-abhängigen HCV-RNA-Polymerase (NS 5B-Protein)

Vertreter dieser Gruppe sind **Sofosbuvir** und **Dasabuvir**. Sofosbuvir wird in die HCV RNA eingebaut und führt so zum Abbruch der RNA Kette. Dasabuvir ist ein nicht nukleosidischer Inhibitor der HCV RNA Polymerase. Sofosbuvir wirkt gegen alle HCV Genotypen, Dasabuvir v. a. gegen Genotyp 1. Sofosbuvir wird zusammen mit Ledipasvir fix kombiniert (freie Kombination mit anderen Virostatika ist aber auch möglich). Dasabuvir wird mit Ombitasvir plus Paritaprevir plus Ritonavir kombiniert. **Nebenwirkungen:** generell gute Verträglichkeit; typische NW sind Kopfschmerzen, Müdigkeit und Pruritus. **Kontraindikationen:** gleichzeitige Gabe von Sofosbuvir und Rosuvastatin oder Johanniskraut, Einnahme von ethinylestradiolhaltigen Kontrazeptiva, Cytochrominduktoren oder Gemfibrozil (Dasabuvir).

PRÜFUNGSHIGHLIGHTS



- ! Die Kombination Peginterferon α plus Ribavirin wird zur Behandlung der chronischen Hepatitis C eingesetzt.
- ! Entecavir kann zur Behandlung der chronischen Hepatitis B angewendet werden.

26.6 Wirkstoffe gegen HIV

Allgemeines zur antiretroviralen Therapie: Um Resistenzenwicklungen zu vermeiden und die Prognose zu verbessern, sollte eine hochaktive antiretrovirale Therapie (HAART) bei HIV positiven Patienten frühzeitig eingeleitet werden. Nach den aktuellen Leitlinien sollte bei symptomatischen Patienten sowie bei asymptomatischen Patienten mit $CD4^+$ T Zell Anzahl $< 200/\mu\text{l}$ auf jeden Fall unabhängig von der Viruslast eine HAART begonnen werden. Auch für den $CD4^+$ T Zell Anzahl Bereich von 200 $350/\mu\text{l}$ herrscht ein breiter Konsens über die Einleitung einer HAART. Für den Bereich 350 $500/\mu\text{l}$ sollte zusätzlich die HIV RNA bestimmt werden: Bei $> 50\,000$ HIV RNA Kopien/ml ist eine HAART auf jeden Fall indiziert.

LERNTIPP



Die Anzahl der HIV RNA Kopien/ml spielt bei der Entscheidung, eine HIV Therapie zu beginnen, eine wichtige Rolle.

Die **Retroviren**, zu denen auch das Human Immunodeficiency Virus (HIV) gehört, besitzen als Besonderheit eine **Reverse Transkriptase** (RT), die die virale RNA in DNA umschreibt. Dieser Vorgang ist für die Replikation der Viren essenziell. Weitere für die Virusreplikation wichtige Enzyme sind die **Integrase** und die **Protease** (Abb. 26.2).

Wirkstoffe und Handelsnamen: Zur Therapie von HIV Infektionen stehen 6 Wirkstoffklassen zur Verfügung:

- **NRTI** (nukleosidische Reverse Transkriptase Inhibitoren)
- **NtRTI** (nukleotidische Reverse Transkriptase Inhibitoren)
- **NNRTI** (nicht nukleosidische Reverse Transkriptase Inhibitoren)
- **PI** (Protease Inhibitoren)
- **Integrase-Inhibitoren**
- **Entry-Inhibitoren.**

26.6.1 Nukleosidanaloga (Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren, NRTI)

Wirkstoffe und Handelsnamen: NRTI sind modifizierte Desoxynukleoside:

- Desoxyadenosin Analoga: Abacavir (Ziagen)
- Desoxycytidinanaloga: Emtricitabin (Emtriva), Lamivudin (Epivir)
- Desoxyinosinanaloga: Didanosin (Videx)
- Thymidin Analoga: Zidovudin (Retrovir), Stavudin (Zerit)

Wirkungen: Nach ihrer Aufnahme in die $CD4$ positiven Zellen werden die NRTI durch zelleigene Kinasen in ihre aktiven Triphosphate umgewandelt. Die entstandenen Triphosphatderivate inhibieren kompetitiv die **Reverse Transkriptase** (Abb. 26.2) und werden als **falscher Baustein** in die virale DNA eingebaut, was zu einem Kettenabbruch führt. Damit werden die Bildung der doppelsträngigen Virus DNA und deren Einbau in das Zellgenom verhindert. Die zelleigene DNA Polymerase bleibt weitestgehend

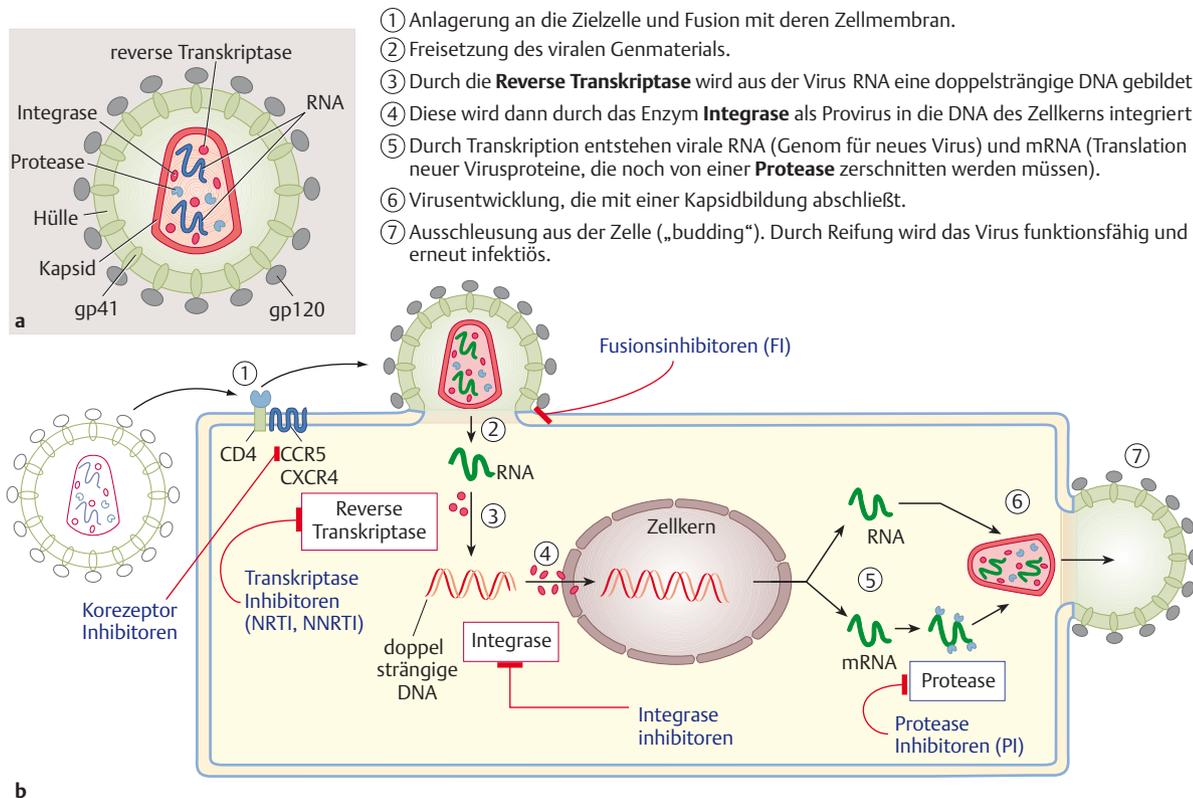


Abb. 26.2 HIV und Angriffspunkte antiretroviraler Wirkstoffe. **a** Struktur des HIV: Die Virushülle enthält die für die Infektion der Wirtszelle wichtigen Glykoproteine gp41 und gp120. **b** Replikation und Angriffspunkte der wichtigsten antiretroviralen Wirkstoffe: gp120 bindet an den CD4 Rezeptor und an einen der beiden Korezeptoren (CCR5 bzw. CXCR4). Dadurch wird gp41 aktiviert, was zur Fusion der Virushülle mit der Zellmembran CD4 positiver Zellen führt. [aus: Baenkler et al., Duale Reihe Innere Medizin, Thieme, 2013]

unbeeinflusst, einige Substanzen inhibieren aber die DNA Polymerase der Mitochondrien.

Indikationen: Alle Wirkstoffe sind als Teil der Kombinationstherapie bei HIV Infektionen zugelassen. Lamivudin ist in Kombination mit Peginterferon α auch bei Hepatitis B Infektionen indiziert.

Pharmakokinetik: NRTI werden oral appliziert und renal eliminiert. Die Bioverfügbarkeit ist gut, nur bei Didanosin ist sie Schwankungen unterworfen. Alle NRTI sind liquorgängig. Die Halbwertszeit der Triphosphatmetaboliten ist wesentlich länger als die der Ausgangssubstanzen. Resistenzentwicklungen sind häufig.

Unerwünschte Wirkungen: NRTI werden in der Regel gut vertragen. Bis auf gastrointestinale Störungen sind die unerwünschten Wirkungen substanzabhängig:

- Abacavir: immunallergische Reaktionen
- Emtricitabin: Hyperpigmentation der Haut
- Didanosin und Stavudin: periphere Neuropathie, Laktatazidose, Pankreatitis, Lipodystrophie
- Zidovudin: Kopfschmerzen, Knochenmarkdepression (Anämie, Leukopenie)
- Lamivudin: Kopfschmerzen, periphere Neuropathie.

Kontraindikationen: Die Einnahme von NRTI ist während des 1. Trimenons kontraindiziert, weiterhin wirkstoffabhängig bei Pancreaserkrankungen, Neuropathien und Alkoholmissbrauch. Während der Einnahme von NRTI sollte mit Ausnahme von Zidovudin nicht gestillt werden. Zidovudin ist aufgrund seiner Knochenmarktoxizität bei Patienten mit Leukopenien und Anämien kontraindiziert.

26.6.2 Nukleotidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NtRTI)

Der einzige NtRTI, der gegen Retroviren eingesetzt wird, ist **Tenofovir** (Viread). Er wird in Form seiner Vorstufe **Tenofovidisoproxil** oral eingenommen, da diese besser resorbierbar ist. Der Wirkmechanismus entspricht dem von Adefovir (S.135). Das Wirkspektrum von Tenofovir umfasst HBV und HIV, zugelassen ist der Wirkstoff in Deutschland derzeit zur Kombinationstherapie von HIV Infektionen.

Die Verträglichkeit von Tenofovir ist gut, als unerwünschte Wirkungen können gastrointestinale oder zentralnervöse Störungen auftreten. Tenofovir ist in der Stillzeit kontraindiziert, eine Kombination mit Didanosin ist zu vermeiden.

26.6.3 Nicht nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI)

Wirkstoffe und Handelsnamen:

- Nevirapin (Viramune)
- Efavirenz (Sustiva)
- Etravirin (Intelence).

Wirkungen: NNRTI sind **direkt aktiv**, d. h., sie müssen im Gegensatz zu NRTI nicht phosphoryliert werden. Sie hemmen **nicht kompetitiv** die Reverse Transkriptase, indem sie mit hoher Affinität in der Nähe des aktiven Zentrums binden (Abb. 26.2). Dies führt über eine Konformationsänderung des Enzyms zu dessen Aktivitätsminderung. NNRTI senken auf der einen Seite die Viruslast effektiver als NRTI, auf der anderen Seite kommt es

schneller zur Resistenzentwicklung. NNRTI wirken nur gegen HIV 1. Bei gleichzeitiger Anwendung von NRTI kommt es zu einer synergistischen Wirkung.

Indikationen: Kombinationstherapie bei HIV Infektionen.

Pharmakokinetik: Die gute Bioverfügbarkeit bei oraler Gabe wird außer bei Neviparin auch durch die gleichzeitige Einnahme einer Mahlzeit nicht beeinträchtigt. An der Metabolisierung ist u. a. CYP 3A4 beteiligt.

Unerwünschte Wirkungen: Bei allen Wirkstoffen können Leberwerterhöhung und Exantheme auftreten, bei Efavirenz und Neviparin auch das Stevens Johnson Syndrom. Bei Efavirenz und Neviparin kann es außerdem zu zentralnervösen Störungen, bei Efavirenz auch zu gastrointestinalen Störungen kommen.

Kontraindikationen: Alle NNRTI sind in der Stillzeit kontraindiziert, Efavirenz und Neviparin außerdem bei Leberfunktionsstörungen und Schwangerschaft. Efavirenz sollte nicht bei Kindern unter 3 Jahren verwendet werden.

26.6.4 Protease-Inhibitoren (PI)

Wirkstoffe und Handelsnamen: Ritonavir (Norvir), Indinavir (Crixivan), Saquinavir (Invirase), Nelfinavir (Viracept), Darunavir (Prezista), Lopinavir (Kaletra), Fosamprenavir (Telzir), Tipranavir (Aptivus) und Atazanavir (Reyataz).

Wirkungen: PI hemmen die HIV Proteasen. Dabei binden sie kompetitiv an das aktive Zentrum der Protease, werden dabei selbst allerdings nicht gespalten. Das Enzym ist damit blockiert, die neu entstandenen Virusproteine können nicht zerschnitten werden (Abb. 26.2). Die **Viruspartikelreifung** wird unterbunden. Das Wirkspektrum der PI umfasst HIV 1 und HIV 2.

PI senken sehr effizient die Viruslast. Bei Monotherapie treten frühzeitig Resistenzen auf, diese Entwicklung wird durch den Einsatz in der Kombinationstherapie verzögert.

Indikationen: PI werden zusammen mit jeweils 2 NRTI in der Kombinationstherapie von HIV Infektionen eingesetzt.

Pharmakokinetik: Bei den meisten Substanzen (nicht Indinavir) verbessert die gleichzeitige Einnahme einer Mahlzeit die Bioverfügbarkeit. Die ZNS Gängigkeit ist schlecht. PI werden über das CYP 450 System metabolisiert (CYP 3A4) und beeinflussen damit z. T. ihren eigenen Metabolismus.

Unerwünschte Wirkungen: v. a. gastrointestinale Störungen, Kopfschmerzen, Hautausschläge, Erschöpfung. Je nach Wirkstoff können weiterhin Hyperbilirubinämien, gesteigerte Transaminasewerte oder Nephrolithiasis auftreten. Insbesondere bei Langzeittherapie können wegen der Auswirkungen auf den Fettstoffwechsel Lipodystrophie, metabolisches Syndrom, Hypertriglycerid und Hypercholesterinämien, gestörte Glukosetoleranz und Hyperlaktatämie beobachtet werden.

Wechselwirkungen: Ritonavir erhöht den Plasmaspiegel anderer PI, indem es deren Metabolisierung verzögert. Dies ist Grundlage der sog. **Boosterung**: Viele der PI werden in Kombination mit niedrigdosiertem Ritonavir eingesetzt und ihre Wirkung damit verbessert.

Dadurch, dass die PI die CYP Enzyme in ihrer Aktivität beeinflussen können, kommt es zu einer Vielzahl von Arzneimittelinteraktionen.

Kontraindikationen: Leberfunktionsstörungen gelten als relative Kontraindikation. Darunavir und Nelfinavir dürfen in der Stillzeit nicht eingesetzt werden.

26.6.5 Integrase-Inhibitoren

Wirkstoff und Handelsname: Integrase Inhibitoren dienen als **Reservemittel**, einziger bisher zugelassener Wirkstoff ist Raltegravir (Isentress).

Wirkungen: Die virale HIV Integrase katalysiert die Einschlebung des viralen DNA Doppelstrangs in das Zellgenom (Abb. 26.2). Dieser Prozess wird von Raltegravir inhibiert, die Virusreplikation wird damit verhindert.

Indikationen: Kombinationstherapie bei HIV Infektionen.

Unerwünschte Wirkungen: Raltegravir gilt bisher als gut verträglich.

Wechselwirkungen und Kontraindikationen: Kombinationen mit Rifampicin müssen vermieden werden, da Letzteres die Plasmaspiegel von Raltegravir senkt. Keine Anwendung während Schwangerschaft und Stillzeit sowie bei schweren Leberfunktionsstörungen.

26.6.6 Entry-Inhibitoren

Wirkstoffe und Handelsnamen:

- Korezeptor Inhibitoren: Maraviroc (Celsentri)
- Fusionsinhibitoren: Enfuvirtid (Fuzeon).

Wirkungen: Entry Inhibitoren verhindern den Eintritt des Virus in die Wirtszelle (Abb. 26.2).

Maraviroc ist ein nicht kompetitiver **CCR5-Rezeptor-Antagonist**. CCR5 dient als Korezeptor für die Fusion von Virushülle und Zellmembran. Anstatt des CCR5 nutzen manche HI Viren auch CXCR4 als Korezeptor, bei diesen Viren ist Maraviroc nicht wirksam. Die Bindung von Maraviroc an den CCR5 Korezeptor inhibiert den Eintritt des HI Virus in die CD4 Zellen.

Enfuvirtid bindet an ein Hüllprotein des Virus (gp41) und blockiert die Verschmelzung der Virushülle mit der Zellmembran. Das Virusgenom kann so nicht in die Zielzelle entlassen werden.

Indikationen: **Maraviroc** kommt nur bei solchen Patienten zum Einsatz, bei denen **R5-tropes HIV-1** nachgewiesen werden kann. Es wird stets mit anderen retroviralen Wirkstoffen kombiniert. Resistenzen sind häufig.

Enfuvirtid darf nur in **Kombination** mit anderen antiretroviralen Substanzen verabreicht werden und ist nur gegen HIV 1 wirksam.

PRAXIS Entry Inhibitoren gelten als **Reservemittel** für Patienten, die auf die konventionelle Kombinationstherapien nicht mehr ansprechen bzw. diese nicht vertragen.

Pharmakokinetik: **Maraviroc** wird **peroral** appliziert, die Bioverfügbarkeit ist mäßig. **Enfuvirtid** muss als Peptid **subkutan** appliziert werden.

Unerwünschte Wirkungen: **Maraviroc** ist prinzipiell gut verträglich. Es kann lebertoxische Wirkungen zeigen, weswegen erhöhte Vorsicht bei Patienten mit Lebererkrankungen wie z. B. Hepatitis B oder C geboten ist.

Enfuvirtid ruft häufig lokale Reaktionen am Injektionsort, Kopfschmerzen und zentralnervöse Störungen hervor. Seltener sind grippeähnliche Symptome, Neuropathien und Infektanfälligkeit (Pneumonien).

Kontraindikationen: Maraviroc darf Kindern und Personen mit einer Soja- oder Erdnussüberempfindlichkeit nicht verabreicht werden.

PRÜFUNGSHIGHLIGHTS



Wirkstoffe gegen HIV

!! Indikationen zur HAART: symptomatische Patienten, asymptomatische Patienten mit CD4⁺ T Zell Anzahl < 200/μl, > 50 000 HIV RNA Kopien/ml

! Nukleosidanaloga inhibieren die reverse Transkription der viralen RNA in DANN.

27 Beeinflussung des Tumorwachstums

27.1 Grundlagen

Konventionelle Zytostatika wirken **unselektiv** auf proliferierende Zellen, weshalb sie auch Nicht-Tumorzellen mit hoher Teilungsrate beeinflussen. Entgegen ihrem Namen haben viele Zytostatika nicht nur zytostatische Effekte, sondern wirken über Apoptoseinduktion auch zytotoxisch. **Zielgerichtete Tumortherapeutika** greifen dagegen an Strukturen an, die vorwiegend für Tumorzellen typisch sind.

Konventionelle Zytostatika: Folgende Wirkstoffgruppen mit unterschiedlichen Wirkprinzipien (Tab. 27.1 und Abb. 27.1) werden in der klassischen Tumorthherapie eingesetzt:

- Antimetaboliten
- Alkylanzien
- Topoisomerase Hemmer
- Mitosehemmer
- zytostatisch wirkende Antibiotika
- Asparaginase
- Hydroxyharnstoff.

Die geringe Selektivität der Zytostatika für Tumorgewebe bedingt ihre allgemeinen **unerwünschten Wirkungen**. Sie leiten sich v. a. aus der Schädigung von hochproliferativen Geweben ab:

- **Knochenmark:** gestörte Hämatopoese (Granulozytopenie, Agranulozytose, Lymphopenie, Thrombopenie, Anämie)
- **Schleimhaut des Verdauungstraktes:** Mukositis mit Stomatitis, Ösophagitis, Enteritis mit Diarrhö
- **Haarwurzeln:** Haarausfall
- **Keimdrüsen:** Azoospermie, fehlende Ovulation.

Darüber hinaus wirken Zytostatika potenziell mutagen, **karcinogen** und teratogen. Weitere, unspezifische unerwünschte Wirkungen sind Übelkeit, Erbrechen, Schwitzen, Müdigkeit und Abgeschlagenheit. Die spezifischen Nebenwirkungen sind bei den einzelnen Wirkstoffgruppen angegeben.

Zielgerichtete Tumortheraeutika: Zu den neueren antineoplastisch wirkenden Substanzen zählen:

- monoklonale Antikörper
- Tyrosinkinase Hemmer
- Thalidomid und Lenalidomid
- Hormone und Hormon Antagonisten.

Diese Substanzen wirken zyklusunabhängig. Sie greifen an Besonderheiten der neoplastischen Zellen an wie z. B. an überexprimierten Rezeptoren, Enzymen mit abnormer Aktivität oder neoplastischen Proteinen.

Tab. 27.1 Übersicht über die Zytostatika

Gruppe		Wirkprinzip
Antimetaboliten	Folsäureanaloga	Hemmung der Nukleotidsynthese (Dihydrofolatreduktase Inhibierung)
	Pyrimidinanaloga	Kettenabbruch durch falsche DNA Bausteine und Hemmung der Nukleotidsynthese
	Purinanaloga	ähnlich Pyrimidinanaloga, zudem Inhibierung der Synthese von Purinbasen
Alkylanzien	verschiedene Gruppen	Alkylierung von DNA und RNA mit Vernetzung der DNA bzw. RNA Strängen (Cross linking)
Antibiotika	Anthrazykline, Mitoxantron	Einlagerung in die DNA, dadurch Behinderung der Replikation und Transkription
	Bleomycin	Bildung von Hydroxyl Radikalen
	Mitomycin	Alkylierung der DNA
Topoisomerase Inhibitoren	Topotecan, Etoposid	Inhibierung des Verschlusses enzyminduzierter Strangbrüche
Mitosehemmstoffe	Vinca Alkaloide	Hemmung der Mikrotubuli Synthese
	Taxane	Hemmung des Ab- und Umbaus der Mikrotubuli
Asparaginase		Hydrolysierung von Asparagin, dadurch Hemmung der Proteinsynthese
Hydroxyharnstoff		Hemmung der Ribonukleotidreduktase

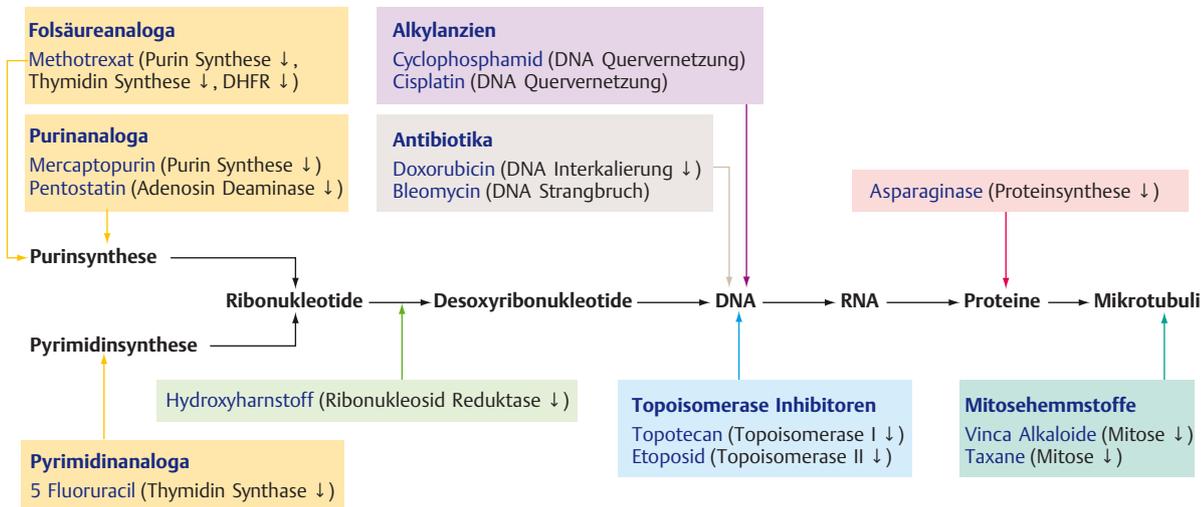


Abb. 27.1 Angriffspunkte der konventionellen Zytostatika. Die Nennung der Wirkstoffe ist beispielhaft. ↓: Hemmung. DHFR: Dihydrofolatreduktase. [aus: Graefe, Lutz, Bönisch, Duale Reihe Pharmakologie und Toxikologie, Thieme, 2011]

LERNTIPP

Bestimmte Zytostatika werden auch zur immunsuppressiven Therapie eingesetzt, dasselbe gilt für monoklonale Antikörper. Näheres hierzu lesen Sie im Kap. Beeinflussung des Immunsystems (S. 147).

27.2 Konventionelle Zytostatika

27.2.1 Alkylanzien

Wirkstoffe und Handelsnamen:

- **Stickstoff-Lost-Verbindungen:** Cyclophosphamid, Ifosfamid, Trofosfamid, Chorambucil, Melphalan
- **Alkylsulfonate und Ethylenimine:** Busulfan, Thiotepa, Treosulfan
- **Nitrosoharnstoffe:** Carmustin, Lomustin
- **Platinverbindungen:** Cisplatin, Carboplatin, Oxaliplatin
- **Hydrazinderivate:** Procarbazin, Dacarbazin, Temozolomid.

Wirkungen: Alkylanzien binden an DNA, RNA und Proteine und übertragen dabei eine Alkylgruppe. Die Folgen sind eine Vernetzung zwischen den oder innerhalb der DNA und RNA Stränge (n) (cross linking), die Bildung abnormer Basenpaarungen und Strangbrüche, wodurch DNA Replikation und Zellteilung verhindert werden. Es werden auch immunsuppressive Effekte beobachtet.

Stickstoff Lost Verbindungen enthalten eine Chlorethylgruppe. Sie werden am Wirkort zunächst durch Abgabe des Cl^- in ihren zytotoxisch wirksamen **aktiven Metaboliten** (Carbonium oder Aziridinium Ion) umgewandelt.

Beispiel: **Temozolomid** wirkt nach Umwandlung in seinen aktiven Metaboliten Monomethyltriazenylimidazolcarboxamid zytotoxisch, indem es Alkylierungen von Guanin in der DNA bewirkt. Dadurch entstehen DNA Einzelstrangbrüche und in Folge wird die Synthese von DNA, RNA und Proteinen beeinträchtigt.

Indikationen: Alkylanzien sind indiziert bei soliden Tumoren verschiedener Organe und lymphatischen Erkrankungen (Tab. 27.2).

Unerwünschte Wirkungen: Neben den allgemeinen Nebenwirkungen (S. 139) bestehen wirkstoffspezifische Effekte (Tab. 27.2). Die Myelosuppression ist für alle Alkylanzien dosislimitierend.

PRÜFUNGSHIGHLIGHTS

Alkylanzien

Nebenwirkung von **Cyclophosphamid:**

- !! hämorrhagische Zystitis
- ! Myelosuppression

Cisplatin

- ! ist ein DNA vernetzendes (Alkylanzien analoges) Zytostatikum.
- ! ist nephrotoxisch und damit bei eingeschränkter Nierenfunktion kontraindiziert.

! **Melphalan** (Alkeran) ist ein alkylierendes Chemotherapeutikum (Stickstoff Lost Derivat).

Temozolomid

- ! wird üblicherweise in Tablettenform oral eingenommen.
- ! führt zu Alkylierungen von Guanin in der DNA und ist damit zytotoxisch.

27.2.2 Antimetaboliten

Wirkstoffe und Handelsnamen: Die Antimetaboliten (Abb. 27.2) lassen sich unterteilen in:

- **Folsäure-Analoga:** Methotrexat, Pemetrexed
- **Pyrimidin-Analoga:** Cytarabin, 5 Fluorouracil, Gemcitabin, Tegafur, Capecitabin
- **Purin-Analoga:** 6 Mercaptopurin, Tioguanin, Pentostatin, Fludarabin, Cladribin.

Wirkungen: Antimetaboliten sind phasenspezifische Zytostatika und wirken bevorzugt in der S Phase. Sie interferieren mit der Nucleinsäuresynthese, indem sie die Nucleotidbildung inhibieren oder als falsche Nucleotid Bausteine die DNA Replikation hemmen.

Folsäure-Analoga (Folsäureantagonisten): Sie hemmen die **Dihydrofolat-Reduktase**, zu der sie eine höhere Affinität besitzen als deren natürlicher Ligand Dihydrofolsäure. Die Bildung von Tetrahydrofolsäure wird dadurch inhibiert und auf diesem Weg die Nucleotidsynthese gehemmt. **Methotrexat** (MTX) bindet außerdem im Zytosol mehrere Glutamatmoleküle und das entstandene **Methotrexatpolyglutamat** kann die Zelle nicht mehr verlassen. Es akkumuliert und erzeugt so einen weiteren zytotoxischen Effekt. **Pemetrexed** inhibiert zusätzlich zur Dihydrofolat

Tab. 27.2 Indikationen, unerwünschte Wirkungen und Charakteristika der Alkylanzien

Wirkstoff (Handelsname)	Applikation/Eigenschaften	Indikationen	UAW
Stickstoff-Lost-Verbindungen			
Cyclophosphamid (Endoxan)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ p. o., i. v. ▪ Aktivierung in der Leber ▪ hepatische Metabolisierung unter Bildung toxischer Abbauprodukte ▪ renale Elimination ▪ Einsatz als Immunsuppressivum (S. 147) 	Leukämien, maligne Lymphome, Mamma , Ovarial , Hoden , Bronchial Ca, Neuroblastom	hämorrhagische Zystitis durch das Abbauprodukt Acrolein (Prophylaxe mit Mesna), in hohen Dosen kardiotoxisch
Trofosfamid (Ixoten)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ p. o. ▪ Cyclophosphamid Analogon 	Non Hodgkin Lymphome	siehe Cyclophosphamid
Ifosphamid (Mitoxana)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ p. o., i. v. ▪ Aktivierung in der Leber ▪ Cyclophosphamid Analogon 	Hodentumoren, Weichteilsarkome, Bronchial , Zervix und Ovarial Ca	siehe Cyclophosphamid, reversible Enzephalopathie
Chlorambucil (Leukeran)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ p. o. 	CLL, Non Hodgkin Lymphome, Makroglobulinämie	reversible Lungenfibrose
Melphalan (Alkeran)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ p. o. 	Plasmozytom	siehe Chlorambucil
Alkylsulfonate			
Busulfan (Busilvex)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ p. o., i. v. ▪ bei Kindern in hoher Dosierung bis zu 4 mal schneller metabolisiert 	CML (palliativ), Konditionierung vor Stammzelltransplantation	starke Knochenmarksuppression mit lang anhaltender Neutropenie, Hyperpigmentierung, Lungenfibrose, in hoher Dosierung neuro und hepatotoxisch
Treosulfan (Ovastat)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ p. o., i. v. 	Ovarialkarzinom (palliativ)	Knochenmarksuppression, Übelkeit
Ethylenimine			
Thiotepa (Tepadina)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ i. v., topisch 	systemisch: karzinomatöse Pleuraergüsse; lokal: Harnblasenkarzinom	neurotoxisch, Mukositis
Nitrosoharnstoffe (Harnstoff-Lost-Verbindungen)			
Carmustin (Gliadel)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Implantat ▪ stark lipophil ▪ 	Gliome, Glioblastom	interstitielle Pneumonitis
Lomustin (Cecenu)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ p. o. ▪ stark lipophil 	primäre Hirntumoren, Hirnmetastasen, Hodgkin Lymphom, kleinzelliges Bronchial Ca	hepato und nephrotoxisch
Platinverbindungen			
Cisplatin (Cisplatin)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ i. v. 	Bronchial , Hoden , Ovarial , Blasen , Ösophagus , Hypopharynx Ca, Osteosarkom	stark emetogen, oto und nephrotoxisch, periphere Neuropathien
Carboplatin (Carboplatin)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ i. v. 	kleinzelliges Bronchial , Ovarial , Zervix Ca (palliativ)	stark emetogen, neuro und nephrotoxisch
Oxaliplatin (Oxaliplatin)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ i. v. 	kolorektales Ca	Mukositis, sensorische Neuropathien
Hydrazinderivate			
Procarbazin (Natulan)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ p. o. ▪ bei tyraminhaltiger Nahrung Gefahr der Hypertonie 	Hodgkin Lymphom	Alkoholunverträglichkeit, Depression, Azoospermie, Genotoxizität
Dacarbazin (Detimedac)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ i. v. ▪ Aktivierung in der Leber 	malignes Melanom, Hodgkin Lymphom, Weichteilsarkome	stark emetogen, Exantheme
Temozolomid (Temodal)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ i. d. R. p. o. (auch i. v. möglich) 	Glioblastom, anaplastisches Astrozytom	siehe Dacarbazin, Fotosensitivität

Folsäure Analoga			Purin Analoga			Pyrimidin Analoga					
Reste	R ₁	R ₂	Reste	R ₁	R ₂	Reste	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
Folsäure	OH	H	Adenin	NH ₂	H	Cytosin	H	OH	NH ₂	H	H
Methotrexat	NH ₂	CH ₃	Guanin	OH	NH ₂	Thymin	H	OH	OH	CH ₃	H
			6 Mercaptopurin	SH	H	Uracil	H	OH	OH	H	H
			6 Thioguanin	SH	NH ₂	Cytarabin	Arabinose	OH	NH ₂	H	H
						5 Fluorouracil	H	OH	OH	F	H

Abb. 27.2 Struktur der Antimetaboliten. [aus: Graefe, Lutz, Bönisch, Duale Reihe Pharmakologie und Toxikologie, Thieme, 2011]

Reduktase die **Thymidilat-Synthase** und die Glycin Ribonukleotid Formyltransferase, sodass die Thymidin- und Purinnukleotidsynthese gehemmt werden.

Pyrimidin-Analoga: Hierbei handelt es sich um modifizierte Nucleoside. Sie werden zunächst zu ihrem jeweiligen Nucleotid phosphoryliert. Die **Cytarabin-** und **Gemcitabin-Triphosphate** werden direkt in die DNA eingebaut, was zum Kettenabbruch führt. **Fluoruridin-Monophosphat** hemmt die **Thymidilat-Synthetase** und damit die Thymidinnucleotidsynthese. **Fluoruridin-Triphosphat** wird ebenfalls als falscher Baustein in die Nucleinsäuren eingebaut. Die Gabe von Folsäure erhöht die zytotoxische Wirkung von 5-Fluorouracil. **Tegafur** und **Capecitabin** sind Prodrug von Fluorouracil.

Purin-Analoga: Auch **Mercaptopurin** und **Thioguanin** müssen zunächst in ihre Nucleotide (Monophosphate) umgewandelt werden. Ihr Wirkmechanismus ähnelt dem der Pyrimidin Analoga. Zusätzlich hemmen sie die Reaktion von Inosinmonophosphat zu AMP und GMP. **Pentostatin** hemmt über die Inhibierung der Adenosin Deaminase die Ribonucleotid Reduktase und damit die DNA Synthese. **Cladribin** und **Fludarabin** hemmen nach Phosphorylierung direkt die Ribonucleotid Reduktase, Fludarabin auch die DNA Polymerase.

Indikationen: Siehe Tab. 27.3.

Unerwünschte Wirkungen: Bei den allgemeinen Nebenwirkungen (S. 139) stehen **Übelkeit** und **Knochenmarksuppression** im Vordergrund. Darüber hinaus gibt es wirkstoffspezifische Effekte (Tab. 27.3).

PRÜFUNGSHIGHLIGHTS

Antimetaboliten

- ! **Methotrexat** ist ein Folsäure Analogon.
- ! **Capecitabin** wird oral verabreicht.
- !! **Nebenwirkungen** von **Methotrexat:** Hepatopathie (AST ↑), Nephropathie (Kreatinin ↑, Knöchelödeme), Knochenmarksuppression (Leukopenie, Thrombopenie, Anämie), Infektion (Fieber, CRP ↑), Mukositis, Haarausfall.
- !!! Eine zeitversetzte Gabe von **Folsäure (Leucovorin)** senkt die **Toxizität** der Methotrexattherapie.

27.2.3 Mitosehemmstoffe

Wirkstoffe und Handelsnamen: Mitosehemmstoffe lassen sich in 2 Gruppen einteilen:

- **Vinca-Alkaloide:** Vincristin, Vinblastin, Vindesin, Vinorelbin
- **Taxane:** Paclitaxel, Docetaxel.

LERNTIPP

Paclitaxel und Vincristin zählen zu den Mitosehemmstoffen.

Wirkungen: Sie wirken **phasenspezifisch**, und zwar durch Blockierung des Zellzyklus vorwiegend in der **G₂**- (nur Taxane) bzw. **M-Phase**. Der Angriffspunkt beider Wirkstoffgruppen ist die β Tubulin Untereinheit.

Vinca-Alkaloide: Sie inhibieren die **Polymerisation** von β Tubulin und α Tubulin zu den **Mikrotubuli**. Es werden keine Mitosespindeln ausgebildet, wodurch die Zellteilung gehemmt wird. Da Mikrotubuli auch beim axonalen Transport eine Rolle spielen, wirken viele Vinca Alkaloide neurotoxisch.

Taxane: Sie stabilisieren die Mikrotubuli, **verhindern** damit aber auch deren **Um- und Abbau**. Die in der G₂ Phase entstandenen Spindeln bleiben bestehen, weshalb keine Mitosespindeln polymerisiert werden können. Die Zellen sterben ab.

Indikationen: siehe Tab. 27.4.

Unerwünschte Wirkungen: Als allgemeine Nebenwirkung ist die Knochenmarksuppression am stärksten ausgeprägt. Eine Ausnahme bildet Vincristin, bei dem die Neurotoxizität (periphere Neuropathie) im Vordergrund steht. Zu weiteren wirkstoffspezifischen Effekten siehe Tab. 27.4.

PRAXIS Eine paravenöse Applikation führt bei allen Mitosehemmern zu schweren Nekrosen.

27.2.4 Topoisomerase-Inhibitoren

Wirkstoffe und Handelsnamen: Die Einteilung der Topoisomerase Inhibitoren erfolgt nach der gehemmten Enzymform:

- **Topoisomerase I:** Topotecan, Irinotecan
- **Topoisomerase II:** Etoposid.

Tab. 27.3 Indikationen, unerwünschte Wirkungen und Charakteristika der Antimetaboliten

Wirkstoff (Handelsname)	Applikation/Eigenschaften	Indikationen	UAW
Folsäure-Analoga			
Methotrexat (MTX)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ i. v. (p. o. nur in niedriger Dosis) ▪ renale Elimination ▪ akkumuliert in Ergüssen ▪ zytotoxische Effekte durch Folsäure (Leucovorin) antagonisierbar (Rescue Therapie) ▪ Einsatz als Immunsuppressivum (S. 147) 	Osteosarkom, Leukämien, Lymphome, Chorion, Mamma Ca; Autoimmunkrankheiten (rheumatoide Arthritis, juvenile idiopathische Arthritis, Morbus Crohn, Psoriasis, Dermatomyositis)	interstitielle Pneumonitis, Mukositis, nephro- und hepatotoxisch, Haarausfall
Pemetrexed (Alimta)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ i. v. ▪ renale Elimination ▪ Folsäure und Vit. B₁₂ Gabe zur Nebenwirkungsprophylaxe 	fortgeschrittenes nichtkleinzelliges Bronchial Ca, Pleuramesothelium (Kombination mit Cisplatin)	siehe Methotrexat; sensorische Neuropathie
Pyrimidin-Analoga			
5 Fluorouracil (5 FU) (Efudix, Onkofluor, Neofluor)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ i. v. ▪ gute Liquorgängigkeit ▪ vor Therapiebeginn Test auf genetischen DPD Mangel empfohlen 	kolorektales, Mamma, Pankreas, Magen Ca; lokal: aktinische Keratose, Basaliom	Hand Fuß Syndrom, Hepatotoxizität, Stomatitis, Hyperurikämie, Bronchospasmen
Tegafur (Teysono)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ p. o. ▪ gleichzeitige Gabe von Uracil notwendig ▪ Prodrug von Fluorouracil 	kolorektales Ca	siehe Fluorouracil, insgesamt aber seltener
Capecitabin (Capecitabin medac, Capecitabin Teva)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ p. o. ▪ Prodrug von Fluorouracil 	kolorektales Karzinom, Magen, Mamma Ca	siehe Fluorouracil
Cytarabin (DepoCyte)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ i. v. 	AML, CML, Non Hodgkin Lymphome	Mukositis, Zerebellitis, Hepato- und Pulmotoxizität
Gemcitabin (Gemcitabin Haemato)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ i. v. 	Pankreas, nichtkleinzelliges Bronchial, Ovarial, Harnblasen Ca	febrile Neutropenie, Exanthem
Purin-Analoga			
6 Mercaptopurin (Purinethol, Xaluprine)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ p. o. ▪ Metabolisierung durch Xanthin oxidase → Dosis ↓ bei gleichzeitiger Allopurinolgabe (Xanthin oxidase Hemmer) ▪ Wirkverstärkung bei genetischem TPMT* Mangel ▪ Einsatz als Immunsuppressivum (S. 147) 	ALL, AML	Cholestase, Hepatotoxizität, Stomatitis, Hyperurikämie
Tioguanin (Thioguanin Aspen)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ p. o. ▪ Wirkverstärkung bei genetischem TPMT Mangel 	AML, ALL	Leber- und Nierenfunktionsstörungen
Pentostatin (Nipent)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ i. v. ▪ Kreatinin Clearance beachten (> 60 ml/min) 	Haarzell Leukämie	Herpes zoster, Exanthem, nephrotoxisch
Fludarabin (Fludara)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ i. v. ▪ nicht mit Pentostatin kombinieren 	CLL	Exanthem, Neuropathien
Cladribin (Leustatin, Litak)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ i. v. 	Haarzelleukämie (Mittel der Wahl)	Neutropenien, Infektionen, Exanthem

* Thiopurinmethyltransferase

Tab. 27.4 Indikationen, unerwünschte Wirkungen und Charakteristika der Mitosehemmstoffe

Wirkstoff (Handelsname)	Applikation	Indikationen	UAW
Vinca-Alkaloide			
Vinblastin (Vinblastinsulfat TEVA)	i. v.	Lymphome, Hoden , Mamma Ca	stark myelotoxisch, Polyneuropathie mit Parästhesien und Reflexverlust
Vincristin (Vincristinsulfat TEVA)	i. v.	ALL, Lymphome, Sarkome, Mamma , kleinzelliges Bronchial Ca, Neuroblastom	stark neurotoxisch (Parästhesien, Sensibilitätsstörungen , Reflexverlust), Obstipation, Abdominalkrämpfe, Blasenatonie
Vindesin (Eldisine)	i. v.	ALL, CML, Lymphome, nichtkleinzelliges Bronchial Ca	Stomatitis, Obstipation, periphere Neuropathien
Vinorelbin (Vinorelbin Actavis, Vinorelbin Haemato)	i. v., p. o.	nichtkleinzelliges Bronchial , Mamma Ca	siehe Vincristin
Taxane			
Paclitaxel (Paclitaxel Stragen, Paclitaxel Haemato)	i. v.	Ovarial , Mamma , nichtkleinzelliges Bronchial Ca, Kaposi Sarkom	Neuropathien
Docetaxel (Docetaxel beta, Docetaxel ratiopharm)	i. v.	Mamma , Prostata , nichtkleinzelliges Bronchial , Magen Ca	erhöhte Infektanfälligkeit, Überempfindlichkeitsreaktionen mit Hypotonie und Bronchospasmen

Wirkungen: vermindern die Aktivität der Topoisomerasen und stabilisieren gleichzeitig deren Bindung an der DNA. Als Folge können die Enzyme die von ihnen initiierten Einzel bzw. Doppelstrangbrüche nicht mehr schließen.

Indikationen und unerwünschte Wirkungen: Siehe Tab. 27.5

27.2.5 Zytostatisch wirkende Antibiotika

Wirkstoffe und Wirkmechanismus: Die zytostatisch wirkenden Antibiotika werden wegen ihrer ausgeprägten Toxizität nicht zur Behandlung bakterieller Infektionen eingesetzt. Die Wirkmechanismen der einzelnen Substanzen sind unterschiedlich (Tab. 27.6):

Mitoxantron und Anthrazykline: Zu den Anthrazyklinen zählen: Doxorubicin, Daunorubicin (Daunorubicin), Idarubicin, Epirubicin (Epirubicin Activis).

Sie gehören zusammen mit Mitoxantron zu den **interkalierenden Antibiotika**, d. h., sie lagern sich begünstigt durch ihr planares Ringsystem zwischen den Basenpaaren in die DNA Stränge ein und behindern die Replikation und Transkription. Als weitere zytotoxische Effekte hemmen sie die **Topoisomerase II** und bilden zellschädigende **Radikale**. Ihre Wirkung ist insgesamt zellzyklusunabhängig.

Bleomycin: Hauptsächlicher Wirkmechanismus von Bleomycin ist die Bildung von **Hydroxyl-Radikalen**. Außerdem kommt es zu einer Komplexbildung mit Fe^{2+} . Dieser Komplex **interkaliert** mit der DNA. Die Folge beider Mechanismen sind Fragmentierungen der DNA und eine Replikationshemmung.

Mitomycin: Dieser Wirkstoff alkyliert die DNA. Es kommt zur Bildung von DNA Quervernetzungen und einer Hemmung der DNA und RNA Synthese.

Indikationen: Siehe Tab. 27.6.

Unerwünschte Wirkungen: Die Knochenmarksuppression ist meist die dosislimitierende Nebenwirkung. **Wichtig zu beachten** ist die ausgeprägte **Kardiotoxizität** der Anthrazykline (Tab. 27.6).

PRAXIS Die paravenöse Applikation von Anthrazyklinen führt zu schweren Nekrosen.

27.2.6 Sonstige Zytostatika

Wirkstoffe und Handelsnamen: Weitere als Zytostatika eingesetzte Substanzen sind Asparaginase (Asparaginase) und Hydroxycarbamid (Litalir, Siklos, Syrea).

Wirkungen: **Asparaginase** bzw. die pegylierte Form, **Pegaspargase**, mit längerer Halbwertszeit wirken vorwiegend auf Lymphoblasten, da diese auf eine exogene Zufuhr von Asparagin angewiesen sind (die meisten Zellen verfügen über eine Asparagin Synthetase). Die Asparaginase senkt die Konzentration von Asparagin in Plasma und Extrazellulärflüssigkeit, indem sie dieses hydrolysiert. Dies führt zu einer Hemmung der Proteinsynthese und damit des Wachstums der betroffenen Zellen.

Hydroxycarbamid (Hydroxycarbamid) ist ein Ribonukleosid diphosphat Reduktase Inhibitor. Da es nur in der G_1 und S Phase wirkt, kann es zur Synchronisation des Tumorzellwachstums bzw. zur **Zytoreduktion** (Verringerung der Anzahl der Tumorzellen) eingesetzt werden.

Indikationen: **Asparaginase** und Pegaspargase sind indiziert bei Leukämien und Lymphomen. Sie werden häufig bei Kindern eingesetzt. **Hydroxycarbamid** (Hydroxyurea) findet Verwendung bei Melanomen, chronischer myeloischer Leukämie und Polycythaemia vera.

Unerwünschte Wirkungen: **Asparaginase** wirkt hepatotoxisch und kann zu allergischen Reaktionen und hämorrhagischer Pancreatitis führen. Die Hauptnebenwirkung von **Hydroxycarbamid** ist die Myelosuppression. Zudem besteht eine hohe Gefahr der Entstehung von sekundären Leukämien und des Übergangs einer Polycythaemia vera in eine akute Leukämie.

Tab. 27.5 Indikationen, unerwünschte Wirkungen und Charakteristika der Topoisomerase Inhibitoren

	Wirkstoff (Handelsname)	Applikation	Elimination	Indikationen	UAW
Topoisomerase I Inhibitoren	Topotecan (Hycamtin)	i. v., p.o	renal	Ovarial , Zervix , kleinzelliges Bronchial Ca	febrile Neutropenie, schwere Diarrhö, Mukositis
	Irinotecan (Campto)	i. v. (Prodrug, Aktivierung in der Leber)	biliär	kolorektales Ca	schwere Diarrhö, cholinerges Syndrom
Topoisomerase II Inhibitoren	Etoposid (Etopmedac)	i. v., p. o.	renal	Bronchial , Chorion , Ovarial Ca, Lymphome, AML, Hoden tumoren	anaphylaktoide Reaktionen, Mixed Lineage Leucemia

Tab. 27.6 Indikationen, unerwünschte Wirkungen und Charakteristika der zytostatisch wirkenden Antibiotika

Wirkstoff (Handelsname)	Applikation	Eigenschaften	Indikationen	UAW
Doxorubicin (Adriblastin)	i. v.	Anreicherung im Gewebe, primär biliäre Elimination	Lymphome, kleinzelliges Bronchial , Mamma , Endometrium , Ovarial , Harnblasen , Schilddrüsen Ca, Weichteil , Osteo , Kaposi Sarkom	kardiotoxisch: EKG Veränderungen, Herzrhythmusstörungen, Kardiomyopathie (Spätfolge)
Daurorubicin (Daunoblastin)	i. v.	Anreicherung im Gewebe, primär biliäre Elimination	ALL, AML	siehe Doxorubicin, aber geringere Kardiotoxizität
Epirubicin (Epirubicin)	i. v., topisch	Anreicherung im Gewebe, primär biliäre Elimination	Mamma , Ovarial , kleinzelliges Bronchial , Magen Ca; lokal: Harnblasen Ca	siehe Doxorubicin, aber geringere Kardiotoxizität
Idarubicin (Zavedos)	i. v., p. o.	bessere Aufnahme in die Zelle → Zytotoxizität ↑	AML	siehe Epirubicin
Mitoxantron (Novantron, Onkotrone, Ralenova)	i. v.	Anreicherung im Gewebe; primär biliäre Elimination	ALL, AML, Non Hodgkin Lymphome, Mamma , Prostata Ca	Myelosuppression, Kardiotoxizität geringer als bei den Anthrazyklinen
Bleomycin (Bleomedac)	i. v.	relativ geringe Knochenmarksuppression	Hodentumoren, Lymphome, Plattenepithelkarzinome, maligne Ergüsse	allergische Reaktionen, pulmotoxisch (Lungenfibrose), dermatotoxisch
Mitomycin (Mitomycin)	i. v.	Prodrug, Kombination mit Bleomycin oder Vinca Alkaloiden → Lungentoxizität ↑	Ösophagus , Magen , Kolon , Pankreas , Leber , Bronchial , Harnblasen (intravesikale Instillation), Mamma , Zervix Ca, CML, Osteosarkom	Myelosuppression, interstitielle Pneumonitis

LERNTIPP

Aufgrund der Risiken einer Hydroxyharnstoff Therapie sollte sie nur bei älteren Patienten mit Thrombozytose > 600 000/μl, Thromboembolien oder symptomatischer Splenomegalie eingesetzt werden.

PRÜFUNGSHIGHLIGHTS

Wirkungen:

- ! Hydroxycarbamid führt zur Zytoreduktion.
- ! Paclitaxel gehört zu den Mitosehemmern.
- !! Vincristin gehört zu den Vincaalkaloiden und stört als sog. Spindelgift die Mitose. Es interagiert mit Tubulin während der Mitose.

Nebenwirkungen

- ! Vinblastin: Polyneuropathie
- !! Bleomycin: Lungenfibrose
- ! Adriamycin: Kardiomyopathie

27.3 Zielgerichtete Tumorthapeutika

Mit diesen Therapeutika wird versucht, zielgerichtet in die Signalkaskaden einzugreifen, die bei Tumorzellen zur Proliferation führen.

27.3.1 Tyrosinkinase-Inhibitoren

Tyrosinkinasen sind an vielen Wachstumsprozessen beteiligt, so z. B. an der Transkription, DNA Synthese und Proliferation. Ihre Aktivität ist in vielen Tumorzellen erhöht.

Wirkstoffe:

- Imatinib: Angriffsziel ist die Tyrosinkinase BcrAbl (Aktivität ist bei Leukämie Patienten mit Philadelphia Chromosom erhöht). Die Hemmung dieses Enzyms löst die Apoptose der Zellen aus.
- Dasatinib: Wirkung wie Imatinib
- Erlotinib: hemmt die Tyrosinkinase des EGFR (Epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor), der bei bestimmten Tumoren überexprimiert wird (Tab. 27.7).

Tab. 27.7 Indikationen, unerwünschte Wirkungen und Charakteristika der Tyrosinkinase Inhibitoren

Wirkstoff (Handelsname)	Applikation	Elimination	Indikationen	unerwünschte Wirkungen
Imatinib (Glivec)	p. o.	renal	CML, gastrointestinale Tumoren (GIST)	Flüssigkeitsretention, periorbitale Ödeme, Hautreaktionen
Dasatinib (Sprycel)	p. o.	hepatisch	CML	periphere Ödeme
Erlotinib (Tarceva)	p. o.	hepatisch	nichtkleinzelliges Bronchial, Pankreas Ca	akneartiger Hautausschlag
Sunitinib (Sutent)	p. o.	hepatisch	GIST, Nierenzell Ca	Erschöpfung, Mukositis
Sorafenib (Nexavar)	p. o.	renal und hepatisch	hepatozelluläres und Nierenzell Ca	Hautausschlag, Juckreiz, Depigmentierung, Hand Fuß Syndrom

- Sorafenib und Sunitinib: Es werden mehrere Serin Threonin Kinasen und Rezeptor Tyrosin Kinasen (PDGFR; VEGFR) gehemmt.

Indikationen: Siehe Tab. 27.7. Tyrosinkinase Inhibitoren gelten allerdings als Zusatztherapeutika, die die konventionellen Zytostatika nicht vollwertig ersetzen können, sondern meist mit ihnen kombiniert werden.

Unerwünschte Wirkungen: Neben der Knochenmarksdepression stehen Übelkeit, Erbrechen und Durchfall als Nebenwirkungen im Vordergrund. Zu weiteren unerwünschten Wirkungen siehe Tab. 27.7.

27.3.2 Thalidomid und Lenalidomid

Thalidomid (Thalidomide Celgene) und Lenalidomid (Revlimid) werden oft zu den Signaltransduktions Inhibitoren gezählt. Ihr Wirkmechanismus ist kompliziert. Sie werden in der Therapie des multiplen Myeloms in Kombination mit Prednisolon oder Melphalan (Thalidomid) oder mit Dexamethason (Lenalidomid) eingesetzt. Thalidomid ist teratogen und führt zu schweren fetalen Missbildungen.

PRÜFUNGSHIGHLIGHTS



- ! **Imatinib** hemmt die Tyrosinkinase.
- ! **Thalidomid** und Lenalidomid werden zur Behandlung des multiplen Myeloms eingesetzt.

27.3.3 Monoklonale Antikörper

Die Therapie mit monoklonalen Antikörpern wird auch als „biologische Therapie“ bezeichnet. Monoklonale Antikörper („**Biologics**“) können ausschließlich i. v. verabreicht werden.

Wirkungen: Die Antikörper sind gegen unterschiedliche Strukturen gerichtet (Tab. 27.7 und Abb. 27.3):

- HER1 (human epidermal growth factor receptor 1)
- HER2 (human epidermal growth factor receptor 2): u. a. auf ca. 25% der Mamma Ca Zellen überexprimiert
- VEGF (vascular endothelial growth factor)
- CD20: Zellmarker von B Zellen
- CD52: von B und T Zellen exprimiertes Glykoprotein.

Der genaue antineoplastische Wirkmechanismus ist bei den meisten monoklonalen Antikörpern noch ungeklärt. Diskutiert wird eine Beteiligung des Komplement Systems.

Mit **radioaktiv** markierten Antikörpern wie **Ibritumomab-Tiuxetan** ist die Möglichkeit einer zielgerichteten Radioimmuntherapie gegeben. Ibritumomab Tiuxetan ist gegen CD20 gerichtet.

Indikationen: Siehe Tab. 27.8. Zum Teil erfolgt eine Kombination mit Zytostatika. Zum Einsatz in der immunsuppressiven Therapie siehe Kap. Beeinflussung (S. 149) des Immunsystems.

Unerwünschte Wirkungen: Bei den meisten monoklonalen Antikörpern besteht insbesondere bei Erstanwendung die Gefahr einer anaphylaktischen Reaktion. Zu weiteren Nebenwirkungen siehe Tab. 27.8.

LERNTIPP



Aufgrund der kardiotoxischen Wirkung von Trastuzumab sind unter einer solchen Therapie regelmäßige Kontrollen der Herzfunktion erforderlich.

PRÜFUNGSHIGHLIGHTS



- ! **Trastuzumab** ist kardiotoxisch (Gefahr der Entwicklung einer Herzinsuffizienz).

27.3.4 Hormone und Hormonantagonisten

Insbesondere Mamma und Prostatakarzinome können durch Hormone bzw. Hormonantagonisten in ihrem Wachstum beeinflusst werden. Die bei dieser Therapieform eingesetzten Wirkstoffe wirken nicht direkt zytotoxisch oder zytostatisch, sondern hemmen die Hormonwirkungen auf die Tumoren. Dies kann über **antagonistische Effekte am Hormonrezeptor** erreicht werden oder über eine **Inhibierung der Hormonfreisetzung**. Als Folge kommt es zur Apoptose der Tumorzellen.

Anwendung in der antineoplastischen Therapie finden:

- Östrogenrezeptor Modulatoren (S. 105)
- Antiöstrogene (S. 105)
- Aromatase Hemmer (S. 106)
- Androgenrezeptor Antagonisten (S. 104)
- GnRH Rezeptor Agonisten (S. 103)
- GnRH Rezeptor Antagonisten (S. 104).

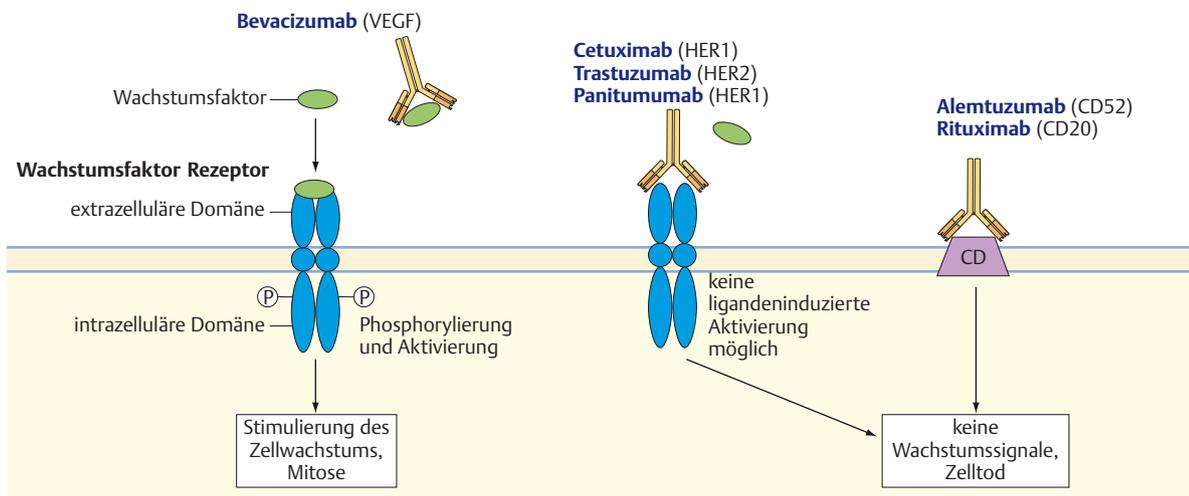


Abb. 27.3 Angriffspunkte der monoklonalen Antikörper. [aus: Graefe, Lutz, Bönisch, Duale Reihe Pharmakologie und Toxikologie, Thieme, 2011]

Tab. 27.8 Indikationen, unerwünschte Wirkungen und Charakteristika der monoklonalen Antikörper in der antineoplastischen Therapie

Wirkstoff (Handelsname)	Eigenschaften	Indikationen	unerwünschte Wirkungen
Rituximab (MabThera)	▪ gegen CD20	▪ chemotherapieresistente Lymphome	▪ Immunsuppression
Cetuximab (Erbix)	▪ gegen HER1	▪ kolorektales Ca ▪ Plattenepithelkarzinom (Kopf, Hals)	▪ akneartige Hautreaktionen
Trastuzumab (Herceptin)	▪ gegen HER2	▪ Mamma Ca ▪ Magen Ca	▪ Kardiotoxizität
Bevacizumab (Avastin)	▪ gegen VEGF (verhindert Rezeptorbindung)	▪ kolorektales Ca ▪ Mamma Ca ▪ nichtkleinzelliges Bronchial Ca ▪ Nierenzell Ca	▪ arterielle Hypertonie ▪ gastrointestinale Perforation ▪ Hämorrhagien ▪ arterielle Thrombembolien
Panitumumab (Vectibix)	▪ gegen HER1	▪ kolorektales Ca	▪ akneartige Hautreaktionen

28 Beeinflussung des Immunsystems

28.1 Immunsuppressiva

28.1.1 Zytostatika

Wirkstoffe und Handelsnamen: T und B Lymphozyten sind stark proliferierende Zellpopulationen und deswegen besonders auf die Neusynthese von Purin- und Pyrimidinbasen angewiesen. Zur Hemmung ihrer Proliferation werden daher eingesetzt:

- **Purinsynthese-Inhibitoren:** Methotrexat (S. 140), Azathioprin und Mycophenolatmofetil (Mycophenolat Mofetil Accord)
- **Pyrimidinsynthese-Inhibitoren:** Leflunomid (Leflunomid me dac).

Ein weiteres Zytostatikum, das zur Immunsuppression eingesetzt wird, ist **Cyclophosphamid** (Tab. 27.2). Genauso wie bei Methotrexat ist auch bei Cyclophosphamid die zur immunsuppressiven Therapie eingesetzte Dosierung geringer als die zur antineoplastischen Therapie benötigte.

Wirkungen: Azathioprin wird in der Leber zum aktiven Metaboliten **6-Mercaptopurin** aktiviert. Die **DNA-Synthese** wird inhibiert

und dadurch die antigeninduzierte Proliferation der T- und B-Lymphozyten gehemmt. Zum Wirkmechanismus s. auch Kap. An timetaboliten (S. 140).

Mycophenolatmofetil wird als Prodrug zunächst in das wirksame Mycophenolat umgewandelt. Dieses hemmt mit der **Inosinmonophosphat-Dehydrogenase** das Schlüsselenzym der **Guanin-Nukleotid-Synthese**. Dieses Enzym ist insbesondere in IL-2-aktivierten T- und proliferierenden B-Lymphozyten überexprimiert.

Leflunomid inhibiert über seinen Metaboliten Teriflunomid in den Mitochondrien das Schlüsselenzym für die **Pyrimidinsynthese**, die **Dehydroorotat-Dehydrogenase**. Betroffen sind v. a. T- und B-Lymphozyten.

Indikationen: Prinzipiell sind diese Wirkstoffe zur Immunsupprimierung nach Transplantation und bei Fehlreaktionen des Immunsystems bzw. Autoimmunerkrankheiten indiziert (Tab. 28.1).

Pharmakokinetik: Alle hier beschriebenen Wirkstoffe können oral appliziert werden. Zur immunsuppressiven Therapie wird

Tab. 28.1 Indikationen, unerwünschte Wirkungen und Kontraindikationen von immunsuppressiv eingesetzten Zytostatika

Wirkstoff	Indikationen	unerwünschte Wirkungen	Kontraindikationen
Cyclophosphamid (Endoxan)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ rheumatoide Arthritis ▪ Arthritis psoriatica ▪ autoimmunbedingte Vaskulitiden ▪ systemischer Lupus erythematodes ▪ Sklerodermie ▪ Dermatomyositis ▪ Konditionierung vor KM Transplantation 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ s. Tab. 28.2 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Funktionsstörung des Knochenmarks ▪ Infektionen ▪ Anwendung von Lebendvakzinen ▪ Schwangerschaft, Stillzeit ▪ Niereninsuffizienz ▪ hämorrhagische Zystitis, Harnabflussstörungen
Methotrexat (MTX, Lantarel)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ rheumatoide Arthritis ▪ Psoriasis vulgaris ▪ Arthritis psoriatica ▪ Sjörgen Syndrom ▪ multiple Sklerose 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ s. Tab. 28.2 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Kreatinin Clearance <60 ml/min ▪ Leberfunktionsstörungen ▪ Funktionsstörungen des Knochenmarks ▪ schwere Infektionen ▪ Immundefizite ▪ Magen Darm Ulzera ▪ Alkoholabusus ▪ Schwangerschaft
Azathioprin (Imurek)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ rheumatoide Arthritis ▪ Psoriasis ▪ Morbus Crohn (steroidrefraktärer Verlauf, Rezidivprophylaxe) ▪ Colitis ulcerosa ▪ Autoimmunhepatitis (Rezidivprophylaxe) ▪ Morbus Wegener ▪ Immunsuppression nach Organtransplantation ▪ Dermatomyositis ▪ idiopathische Lungenfibrose ▪ Sarkoidose (Ausweichpräparat) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ s. Tab. 28.2 bei 6 Mercaptopurin ▪ Pankreatitis ▪ Leberfunktionsstörungen 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ lebensbedrohliche Infektionen ▪ Leberfunktionsstörungen ▪ Pankreatitis ▪ Anwendung von Lebendvakzinen ▪ Schwangerschaft und Stillzeit
Mycophenolat Mofetil (CellCept)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Immunsuppression nach Organtransplantation 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Erbrechen ▪ Diarrhö ▪ zentralnervöse Störungen 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Überempfindlichkeit ▪ Stillzeit
Leflunomid (Arava)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ rheumatoide Arthritis ▪ Arthritis psoriatica 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Leberzellschädigung ▪ cholestatische Hepatitis ▪ Hautreaktionen ▪ Diarrhö ▪ Alopezie 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Störung der Knochenmarkfunktion ▪ Leber und Niereninsuffizienz ▪ Alkoholabusus ▪ Schwangerschaft und Stillzeit

Azathioprin der direkten Gabe von 6 Mercaptopurin (S. 140) vorgezogen, da der Wirkstoff aus dieser Formulierung besser bioverfügbar ist. **Leflunomid** birgt wegen seiner langen Halbwertszeit (enterohepatischer Kreislauf) das Risiko der Akkumulation. Sein therapeutischer Effekt setzt erst nach ca. 5 Wochen ein.

Unerwünschte Wirkungen: Durch die Immunsuppression sind die Patienten anfälliger für Infektionserkrankungen, das Risiko für Malignome steigt. Zu weiteren Nebenwirkungen siehe Tab. 28.1.

Unter einer Therapie mit Azathioprin sollte regelmäßig das Blutbild kontrolliert werden.

PRAXIS Unter Methotrexattherapie ist eine regelmäßige Folsäureprophylaxe erforderlich.

Kontraindikationen: Zu den Kontraindikationen siehe Tab. 28.1.

28.1.2 Immunophiline

Wirkstoffe und Handelsnamen: Zu den Immunophilinen gehören Ciclosporin (Ciclosporin Pro), Tacrolimus (Tacrolimus Accord), Sirolimus (Rapamycin, Rapamune) und Everolimus (Afinitor, Certican, Votubia).

Wirkungen. Immunophiline inhibieren die Proliferation und Aktivität von Immunzellen, indem sie eine **veränderte Proteinfaltung** induzieren. Es resultiert eine verminderte Expression zahlreicher proinflammatorischer Proteine, insbesondere von Interleukin 2.

Ciclosporin bindet im Zytosol der **T-Zellen** an ein spezifisches Protein (Cyclophilin) und hemmt dadurch indirekt die Interleukin 2 Synthese (**Calcineurin-Inhibitor**). Das Zytokin IL 2 ist ein wichtiger Faktor bei der T Zelle Proliferation, die damit gehemmt wird. Die unspezifische Immunabwehr bleibt davon unbeeinflusst.

Tacrolimus und dessen synthetisches Derivat **Everolimus** besitzen den gleichen Wirkmechanismus wie Ciclosporin, binden dazu aber an ein anderes Cyclophilin. **Sirolimus** bindet an dasselbe

Tab. 28.2 Indikationen und unerwünschte Wirkungen der Immunophiline

Wirkstoff	Eigenschaften	Indikationen	unerwünschte Wirkungen
Ciclosporin	<ul style="list-style-type: none"> p. o. oder i. v. vorwiegend hepatische Elimination nur geringe Myelotoxizität keine Kombination mit nephrotischen Substanzen Dosisreduktion bei gleichzeitiger Ketoconazolgabe 	<ul style="list-style-type: none"> Immunsuppression nach Transplantation (auch Knochenmark) therapieresistente Neurodermitis und Psoriasis vulgaris rheumatoide Arthritis steroidresistentes nephrotisches Syndrom glomerulärer Genese 	<ul style="list-style-type: none"> nephrotoxisch arterielle Hypertonie neurotoxisch reversible Leberfunktionsstörungen kardiotoxisch Hypertrichose Gingivahyperplasie Hyperlipoproteinämie Hyperurikämie lymphoproliferative Erkrankungen Hauttumoren
Tacrolimus	<ul style="list-style-type: none"> p. o., i. v. oder topisch keine Hautatrophie bei langfristiger topischer Anwendung 	<ul style="list-style-type: none"> Immunsuppression nach Transplantationen Neurodermitis (topisch) 	<ul style="list-style-type: none"> wie Ciclosporin, aber keine Hypertrichose und Gingivahyperplasie diabetogene Wirkung topisch: Brennen und Juckreiz (v. a. zu Therapiebeginn), erhöhtes Risiko für virale und bakterielle Hautinfektionen
Pimecrolimus	<ul style="list-style-type: none"> topisch 	<ul style="list-style-type: none"> atopische Dermatitis 	<ul style="list-style-type: none"> wie Tacrolimus topisch
Sirolimus Everolimus	<ul style="list-style-type: none"> p. o. Bioverfügbarkeit bei Everolimus besser 	<ul style="list-style-type: none"> Immunsuppression nach Transplantation Beschichtung von Stents (antiproliferative Wirkung) 	<ul style="list-style-type: none"> Ödeme, Lymphozelen Blutbildstörungen Hyperlipidämie gering nephro- und neurotoxisch

be Protein wie Tacrolimus, hemmt aber nicht die Synthese von IL 2, sondern dessen Signaltransduktionsweg (**mTOR-Inhibitor**). Die Proliferation der T- und die Funktion der B-Zellen werden dadurch inhibiert.

Alle Immunophiline reichern sich in den Erythrozyten an.

Indikationen: Immunophiline sind zur Immunsuppression nach Organtransplantation, bei Autoimmunerkrankungen, bei Neurodermitis und zur Beschichtung von Stents indiziert (Tab. 28.2).

Wechselwirkungen: Ciclosporin wird hepatisch über CYP 3A4 metabolisiert. Induktoren dieses Isoenzym (Erythromycin, Johanniskraut, Phenytoin, Rifampicin, Barbiturate u. a.) können zu **Transplantatabstoßungen** führen, indem sie den Ciclosporin Spiegel stark senken. Gleiches gilt für Tacrolimus und Sirolimus.

Unerwünschte Wirkungen: Siehe Tab. 28.2.

Kontraindikationen: Alle Wirkstoffe sind in der Stillzeit kontraindiziert.

PRÜFUNGSHIGHLIGHTS



- ! Unter einer Therapie mit **Azathioprin** sollte regelmäßig das **Blutbild kontrolliert** werden
- ! Bei vorbestehender Leberfunktionsstörung, Hyperurikämie und/oder Hyperlipidämie sollte **Ciclosporin A** eher nicht gegeben werden.
- ! **Nebenwirkungen** der Ciclosporintherapie: arterielle Hypertonie, Pneumonie, lymphoproliferative Erkrankung, Karzinom Erkrankung der Haut
- ! **Tacrolimus** bzw. Pimecrolimus führen bei topischer Anwendung **nicht** zur **Hautatrophie**.
- ! Tacrolimus hat eine hohe Effektivität hinsichtlich der **Vermeidung akuter Abstoßungen** im 1. Jahr nach einer Nierentransplantation bei zugleich erheblicher diabetogener Wirkung

28.1.3 TNF α -Antagonisten und weitere Biologicals

Wirkstoffe und Wirkmechanismus: Die in der immunsuppressiven Therapie verwendeten monoklonalen Antikörper bzw. löslichen Komponenten haben folgende Angriffspunkte (Abb. 28.1):

- **proinflammatorische Zytokine:** Sie sollen die Effekte der Zytokine neutralisieren. Eingesetzt werden Komponenten gegen:
 - Tumornekrosefaktor α (TNF α)
 - Interleukin 1 Rezeptor
 - Interleukin 2 Rezeptor
- **Lymphozyten-Antigene:** Die Antikörper binden an Oberflächenantigene der B- oder T-Lymphozyten, was zu einer Komplementaktivierung und Zellyse führt. Zielstrukturen sind u. a.:
 - CD3: Bestandteil des T-Zell-Rezeptors
 - CD20: Zellmarker von B-Zellen
 - CD80/86: Zellmarker von antigenpräsentierenden Zellen.

Indikationen: Siehe Tab. 28.3. Zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis erfolgt außer bei Adalimumab eine Kombination mit Methotrexat (S. 140). Der Einsatz von monoklonalen Antikörpern in der Tumorthherapie wird im Abschnitt Zielgerichtete Tumortheraeutika (S. 146) besprochen.

Monoklonale Antikörper können ausschließlich **i. v.** appliziert werden.

Unerwünschte Wirkungen:

- erhöhte Infektanfälligkeit
- erhöhtes Malignomrisiko
- Gefahr eines Zytokin-Freisetzungssyndroms (Fieber, Schüttelfrost, Bronchospasmus, Pruritus)
- Reaktivierung einer latenten Tuberkulose.

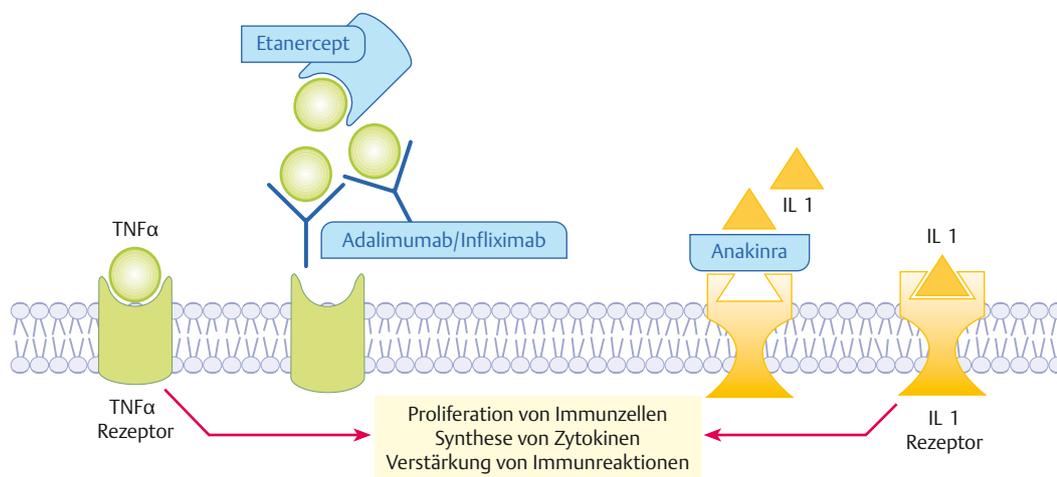


Abb. 28.1 Angriffspunkte von Biologicals (Beispiele). TNF α Antagonisten wie Antikörper (Adalimumab, Infliximab) oder lösliche Rezeptorfusionsproteine (Etanercept) fangen Zytokine wie TNF α ab, der IL 1 Rezeptor Antagonist Anakinra blockiert membranständige IL 1 Rezeptoren. [aus: Herdegen, Kurzlehrbuch Pharmakologie und Toxikologie, Thieme, 2013]

Tab. 28.3 Indikationen und unerwünschte Wirkungen der Biologicals in der immunsuppressiven Therapie

Wirkstoff (Handelsnamen)	Eigenschaften	Indikationen
Muromonab CD3 (Othoclone Okt3)	<ul style="list-style-type: none"> gegen T Zell Rezeptoren (CD3) Maus Antikörper 	<ul style="list-style-type: none"> Prophylaxe der Transplantatabstoßung (insbesondere Leber)
Infliximab (Remicade)	<ul style="list-style-type: none"> gegen TNFα chimärer Antikörper 	<ul style="list-style-type: none"> rheumatoide Arthritis Arthritis psoriatica schwere Psoriasis Morbus Crohn Colitis ulcerosa
Basiliximab (Simulect)	<ul style="list-style-type: none"> gegen IL 2 Rezeptor chimärer Antikörper 	<ul style="list-style-type: none"> Prophylaxe der Transplantatabstoßung
Rituximab (MabThera)	<ul style="list-style-type: none"> gegen CD20 chimärer Antikörper 	<ul style="list-style-type: none"> Lymphome chronische lymphatische Leukämie rheumatoide Arthritis (Reserve)
Adalimumab (Humira)	<ul style="list-style-type: none"> humaner Antikörper gegen TNFα 	<ul style="list-style-type: none"> rheumatoide Arthritis (auch als Monotherapeutikum) Arthritis psoriatica ankylosierende Spondylitis Morbus Crohn schwere Psoriasis vulgaris
Alemtuzumab (Lemtrada)	<ul style="list-style-type: none"> gegen CD52 humanisierter IgG1 Antikörper 	<ul style="list-style-type: none"> multiple Sklerose
Etanercept (Enbrel)	<ul style="list-style-type: none"> gegen TNFα dimerer löslicher Rezeptor, kein Antikörper 	<ul style="list-style-type: none"> rheumatoide Arthritis Arthritis psoriatica ankylosierende Spondylitis schwere Psoriasis juvenile idiopathische Arthritis
Abatacept (Orencia)	<ul style="list-style-type: none"> CD80/86 rekombinantes Fusionsprotein 	<ul style="list-style-type: none"> rheumatoide Arthritis juvenile idiopathische Arthritis
Anakinra (Kineret)	<ul style="list-style-type: none"> IL 1 Rezeptor Antagonist 	<ul style="list-style-type: none"> rheumatoide Arthritis

Kontraindikationen:

- akute oder latente **infektiöse Prozesse** wie Tuberkulose, Abszesse oder Sepsis
- Schwangerschaft und Stillzeit
- multiple Sklerose
- Herzinsuffizienz
- Hepatitiden (nur Etanercept)
- Anakinra bei **Niereninsuffizienz** (ab NYHA III).

PRÜFUNGSHIGHLIGHTS**TNF- α -Blocker**

!! Adalimumab und Etanercept wirken gegen **TNF- α** .

! **Kontraindikationen von TNF- α -Blockern:** chronisch aktive Tuberkulose, Abszess, Herzinsuffizienz (ab NYHA III), multiple Sklerose

! Insbesondere unter der Einnahme von TNF α Blockern wie Etanercept oder Adalimumab besteht das Risiko der **Reaktivierung** einer latenten Tuberkulose.

28.1.4 Glukokortikoide

Glukokortikoide blockieren die Freisetzung (Synthese) von Zytokinen. Dadurch wird sowohl die zelluläre als auch die humorale Immunantwort inhibiert.

Glukokortikoide sind indiziert bei akuten Abstoßungsreaktionen, nach Organtransplantationen sowie bei zahlreichen nicht infektiösen Entzündungen und Autoimmunerkrankungen. Näheres zu den Glukokortikoiden siehe Kap. Kortikosteroide (S. 96).

28.1.5 Sulfasalazin

Sulfasalazin wird im Darm in die schlecht resorbierbare 5 Aminosalicylsäure (Mesalazin) und **Sulfapyridin** gespalten. Letzteres ist wahrscheinlich für die immunsuppressive Wirkung verantwortlich, die vermutlich auf einem Abfangen von Radikalen und der Inhibierung der T Lymphozytenproliferation beruht. Indiziert Sulfasalazin bei der **rheumatoiden Arthritis** in Kombination mit Methotrexat und Steroiden. Einsatz findet es auch bei **chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen**, wobei hier **Mesalazin** als Wirkstoff im Vordergrund steht. Es reduziert die notwendige Kortikoiddosis und schwächt akute Schübe ab. Zu den unerwünschten Wirkungen zählen gastrointestinale Störungen, Kopfschmerzen und Blutbildveränderungen. Näheres zu Sulfasalazin siehe auch Kap. Sulfonamide und Diaminopyrimidine (S. 119).

28.1.6 Chloroquin und Hydroxychloroquin

Das basische Malariumittel Chloroquin reichert sich in den sauren Lysosomen an und inhibiert dort lokalisierte Enzyme. Die Prozessierung der Antigene wird dadurch gestört. Indikationen sind die **rheumatoide Arthritis** (Wirkungseintritt erst nach ca. 3 Monaten), **Lupus erythematoses** und die **Porphyria cutanea tarda** (niedrig dosiert). Zu den unerwünschten Wirkungen und Kontraindikationen siehe Kap. Chloroquin (S. 130).

LERNTIPP

Wichtig bei einer länger dauernden Therapie sind regelmäßige ophthalmologische Kontrollen.

28.1.7 Goldverbindungen

Auranofin und **Aurothioglucose** verhindern wahrscheinlich das Anheften der Leukozyten an die Gefäßwand. Hauptindikation ist die **rheumatoide Arthritis**. Zu den unerwünschten Wirkungen gehören Nierentoxizität, Dermatitis, Knochenmarkdepression, gastrointestinale Läsionen und Ablagerungen in der Kornea. Aufgrund der vielfältigen Nebenwirkungen spielen Goldverbindungen nur noch eine geringe Rolle.

28.1.8 d-Penicillamin

Das Mercaptan d Penicillamin wurde ursprünglich als Chelatbildner für Kupfer beim Morbus Wilson entwickelt. Es vermindert die Expression von Interleukin 1 und Kollagenfibrillen. Weiterhin reduziert es die Aktivität von Immunzellen und Fibroblasten. In der Therapie der rheumatoiden Arthritis fungiert es wegen schwerer unerwünschter Wirkungen nur als Reservemittel.

28.2 Immunmodulatoren**28.2.1 Interferone**

Interferone (IFN) sind Zytokine. Sie werden von Leukozyten und Makrophagen (α Interferon), Fibroblasten (β Interferon) und T Lymphozyten (γ Interferon) gebildet. Interferone binden an spezielle Interferonrezeptoren und lösen dadurch verschiedene komplexe Wirkungen aus. Sie hemmen die Virusreplikation und machen noch nicht befallene Zellen resistent gegen die Virusinfektion. Neben dieser antiviralen Wirkung sind sie auch anti proliferativ und steuern die Immunantwort.

Wirkstoffe und Handelsnamen:

- rekombinantes Interferon α 2a (Roferon)
- rekombinantes Interferon α 2b (Intron)
- pegyliertes Interferon α 2a (Pegasys)
- pegyliertes Interferon α 2b (PegIntron)
- rekombinantes Interferon β 1a (Avonex, Rebif)
- rekombinantes Interferon β 1b (Betaferon).

Indikationen: s. Tab. 28.4.

Tab. 28.4 Interferone und ihre Indikationen

Interferon	Indikationen (Auswahl)	Applikation
IFN α 2a	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Haarzell Leukämie ▪ chronisch myeloische Leukämie ▪ chronische Hepatitis B und C ▪ malignes Melanom ▪ metastasierendes Nierenzellkarzinom ▪ AIDS assoziiertes Kaposi Sarkom 	s. c.
IFN α 2b	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Haarzell Leukämie ▪ chronisch myeloische Leukämie ▪ multiples Myelom ▪ malignes Melanom 	s. c.
pegyliertes IFN α 2a	<ul style="list-style-type: none"> ▪ chronische Hepatitis B und C 	s. c.
pegyliertes IFN α 2b	<ul style="list-style-type: none"> ▪ chronische Hepatitis C (Kombination mit Ribavirin) 	s. c.
INF β 1a	<ul style="list-style-type: none"> ▪ multiple Sklerose (schubförmig) 	s. c./i. m.
INF β 1b	<ul style="list-style-type: none"> ▪ multiple Sklerose (schubförmig) 	s. c.

Pharmakokinetik: pegylierte Interferone (Peginterferone) haben eine längere Halbwertszeit und müssen daher nur 1×/Woche verabreicht werden (nicht pegylierte 3×/Woche); Interferone werden generell parenteral verabreicht und renal eliminiert.

Nebenwirkungen: Grippeartige Symptome mit Fieber, v. a. zu Beginn der Therapie, sind sehr häufig (ca. 50% der Fälle) und führen nicht selten zum Therapieabbruch; weitere: verschlechterter Allgemeinzustand, Depression, Angst, Konzentrationsstörungen, Leuko- und Thrombozytopenie, Hepatotoxizität.

Kontraindikationen:

- schwere Herz Kreislauf Erkrankungen
- Autoimmunerkrankungen
- Leberzirrhose in den Stadien Child B und C
- psychiatrische Störungen
- schwere Leuko oder Thrombopenie.

28.2.2 Glatirameracetat

- Handelsname: Copaxone
- Wirkstoff: synthetisches Peptidgemisch aus 4 Aminosäuren (Glutaminsäure, Lysin, Alanin, Tyrosin = „GLAT“), die in einem festen Verhältnis kombiniert werden; ähnelt dem basischen Myelinprotein, das der Hauptbestandteil der Myelinschicht ist und vermutlich eine Rolle in der Pathogenese der multiplen Sklerose (MS) spielt.
- Wirkmechanismus: unbekannt.
- Indikation: Intervalltherapie der schubförmig verlaufenden MS.

PRÜFUNGSHIGHLIGHTS



! Interferon β 1a und β 1b sind (neben Glatirameracetat) Mittel der Wahl bei der Intervalltherapie der **schubförmig** verlaufenden **multiplen Sklerose**.

! **Nebenwirkung** von Interferonen sind grippeartige Symptome mit Fieber.

! Interferon verschlechtert die Leberfunktion und ist daher bei **fortgeschrittener Leberzirrhose kontraindiziert**.

! **Glatirameracetat** ist ein synthetisches Peptidgemisch aus 4 Aminosäuren des basischen Myelinproteins.

29 Retinoide

29.1 Grundlagen

Vitamin A spielt eine wichtige Rolle sowohl bei der Sehfunktion als auch bei der Proliferation und Differenzierung von Epithelzellen. Bei Retinoiden handelt es sich um natürliche oder synthetische **Vitamin-A-Derivate**. Ihr Haupteinsatzgebiet sind **hyperproliferative Dermatosen**.

Wirkungen: Retinoide greifen über ihre Bindung an intrazelluläre Retinsäure Rezeptoren (RAR und RXR) in die Genexpression ein. Sie senken die Differenzierung und Proliferation der Epithelzellen und zeigen außerdem keratolytische Effekte. Die Teilungsrate wird vermindert, die Dicke der Epidermis nimmt ab. Systemisch angewendet, verzögern Retinoide die Sebozytenreifung, was zu einer Senkung der Talgproduktion führt.

29.2 Oral anwendbare Retinoide

Wirkstoffe und Handelsnamen:

- Isotretinoin (Aknefug, Isoderm, Aknenormin)
- Acitretin (Acicutan, Neotigason).

Indikationen: Aufgrund der Nebenwirkungen ist die Indikation immer streng zu stellen:

- **Isotretinoin:** schwere, therapieresistente Akne, Rosacea
- **Acitretin:** Psoriasis vulgaris, Hyperkeratosis, Pustulosis palmaris, Ichthyosis.

Unerwünschte Wirkungen: Häufig Cheilitiden, Pruritus, Exfoliationen an Handflächen und Fußsohlen, trockene Haut und Schleimhäute und Erytheme; seltener Arthralgien, Augentro-

ckenheit und Irritationen, Erhöhung der Transaminasen und Triglyzeride, Störungen des Blutbildes; schwere teratogene Effekte.

Kontraindikationen: Schwangerschaft: Bei Anwendung von Acitretin sollte in den 2 Jahren nach Therapieende eine Schwangerschaft vermieden werden.

LERNTIPP



Bei Anwendung von systemischen Retinoiden müssen regelmäßige Blutbildkontrollen durchgeführt werden sowie von Patientinnen eine sorgfältige Kontrazeption.

29.3 Topisch anwendbare Retinoide

Wirkstoffe und Handelsnamen:

- Tretinoin (Cordes, Airol, Vesanoid),
- Adapalen (Differin).

Indikationen: Milde bis ausgeprägte **Akne**; für Tretinoin zudem folliculäre Verhornungsstörungen, Ichthyosis und melaniebedingte Hyperpigmentierungen.

Unerwünschte Wirkungen: Hautreizungen, Hypopigmentierung, selten allergische Hautreaktionen.

PRÜFUNGSHIGHLIGHTS



! **Nebenwirkungen von Retinoiden:** Cheilitis, trockene Haut und Schleimhaut, Erhöhung der Transaminasen und Triglyzeride, Teratogenität

Sachverzeichnis

A

Abacavir 136
 Abatacept 150
 Abciximab 51
 Abführmittel 57
 – salinische 58
 Absorption 10
 ACE-Hemmer 28
 Acetazolamid 41
 Acetylcholin 21
 Acetylcholinrezeptoren 21
 Acetylsalicylsäure 50
 – NSAR 61
 Aciclovir 133
 Acitretin 152
 Acylaminopenicilline 110–111
 Adalimumab 150
 Adapalen 152
 Adefovir 135
 Adenosin 32
 ADP-Rezeptor-Antagonist 50
 Adrenalin 14
 Adrenalinumkehr 18
 Adrenozeptor, Antagonisten 17
 α_2 -Adrenozeptor-Agonisten, zentral wirksame 20
 α_1 -Adrenozeptor-Antagonisten 17
 β -Adrenozeptor-Antagonist 18
 Adrenozeptoren 13
 Affinität 8
 Agonist 8
 Agranulozytose
 – Metamizol 62
 – Neuroleptika 77
 – Thioamide 96
 Ajmalin 30
 Akathisie 75
 Aktivität, intrinsische 8
 Albendazol 132
 Aldosteronantagonist 40
 Aldosteronantagonisten 42
 Alendronat 107
 Alfentanil 66
 Alfuzosin 17
 Aliskiren 27
 Alkylanzien 140
 Alkylphosphate 21
 Alkylsulfonate 141
 Allantoin 92
 Allergie
 – H_1 -Histamin-Rezeptor-Antagonist 53
 – Lokalanästhetika 27
 Allopurinol 91
 Allylamine 126
 Almotriptan 53
 Alprazolam 71
 Alprostadil 51
 Alteplase 52
 Altinsulin 100
 Aluminiumhydroxid 56
 Amantadin 84, 135
 Ambrisentan 39
 Amikacin 115, 124
 Amilorid 42
 Aminoglykosid-Antibiotika 115
 Aminopenicilline 110
 Amiodaron 31

Amisulprid 77
 Amitriptylin 78
 Amitriptylinoxid 78
 Amlodipin 37
 Amöben 129–130
 Amorolfen 127
 Amoxicillin 110
 Amphetamin 90
 Amphotericin B 127
 Ampicillin 110
 Anakinra 150
 Analgetika 59
 – nicht steroidale 59
 Analgetika-Kopfschmerz 61
 Anästhesie 68
 – dissoziative 69
 Anästhetika 68
 Anastrozol 106
 Androgene 104
 Androgenrezeptor-Antagonist 104
 Angiotensin-Converting-Enzyme 27
 Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten 28
 Anidulafungin 128
 Anionenaustauscherharze 92–93
 Ansamycine 124
 Antagonist 8
 – Adrenozeptor 17
 Antazida 56
 Anthelminthika 132
 Anthrachinone 58
 Anthrazykline 144
 Anti-FXa-Aktivität 46
 Anti-Parkinson-Mittel 82
 Antiandrogen 104
 Antiarrhythmika 29
 Antibiotika 108
 – bakteriostatische 109
 – bakterizide 109
 – interkalierende 144
 – zytostatisch wirkende 139, 144
 Anticholinergika 23
 Antidepressiva 78
 – tetrazyklische 80
 – trizyklische 78
 Antidiabetika, orale 101
 Antidiuretika 43
 Antiemetika 57
 Antiepileptika 85
 – Phenobarbital 73
 Antigestagene 106
 Antihistaminika 53
 Antikoagulantien 45
 – neue orale 49
 Antikonvulsiva 85
 – Benzodiazepine 71
 Antikörper, monoklonale 146
 Antimalariamittel 130
 – Mefloquin 130
 Antimetaboliten 140
 Antimonpräparate 129
 Antimykotika 125
 Antiphlogistika 59, 61
 Antiprotozoika 129
 Antipsychotika 74
 Antisymphotonika 20
 Antithrombin III 45
 Antituberkulotika 122
 Antitussiva 67

Anxiolytika 71
 Apixaban 49
 Apomorphin 83
 Appetitzügler 90
 Aprotinin 52
 APSAC (Anistreplase) 52
 Argatroban 47, 50
 Aripiprazol 77
 Aromatasehemmer 106
 Artemether 131
 Artesunat 131
 Artocain 26
 Arzneimittel-Potenz 9
 Arzneimittel-Wirksamkeit 9
 Asparaginase 144
 AT₁-Antagonisten 28
 Ataraktika 71
 Atazanavir 138
 Atenolol 18
 Atovaquon 131
 Atovarstatin 92
 Atracurium 24
 Atropin 23
 Azathioprin 147
 Azelastin 53
 Azidocillin 110
 Azithromycin 117
 Azole 125
 Aztreonam 114

B

Bacitracin 122
 Barbiturate 69, 73
 Basiliximab 150
 Beclometason 96
 Benazepril 28
 Benperidol 75
 Benserazid 83
 Benzamid 75
 Benzbromaron 92
 Benznidazol 129
 Benzocain 26
 Benzodiazepine 71
 – Antiepileptika 89
 Benzothiazine 42
 Benzylpenicilline 110
 Betablocker 18
 Betamethason 96
 Betaxolol 18
 Bethanechol 22
 Bevacizumab 147
 Bezafibrat 94
 Bicalutamid 104
 Bifonazol 125
 Biguanide 102
 Biologicals 146, 149
 Biotransformation 11
 Bioverfügbarkeit 10
 Biperiden 23
 Bisacodyl 58
 Bisoprolol 18
 Bisphosphonate 107
 Bleomycin 144
 β -Blocker 18, 31
 Blutbildung 44
 Bosentan 39
 Breite, therapeutische 9
 Breitspektrumpenicilline 110

Brinzolamid 41
 Brivudin 133
 Bromazepam 71
 Bromocriptin 83
 Bronchodilatoren 35
 Brotizolam 71
 Budenosid 96
 Bumetanid 41
 Bupivacain 26
 Buprenorphin 64, 67
 Buserelin 103
 Buspiron 74
 Busulfan 141
 Butylscopolamin 23
 Butyrophenone 74

C

Cabergolin 83
 Calciferol 108
 Calcium-Sensitizer 35
 Candesartan 28
 Cannabis 90
 Capecitabin 142
 Captopril 28
 Carbachol 22
 Carbamazepin 86
 Carbapeneme 114
 Carbidopa 83
 Carbizol 96
 Carboanhydrasehemmer 41
 Carboplatin 141
 Carmustin 141
 Carteolol 18
 Carvedilol 18
 Clometason 128
 CCR5-Rezeptor-Antagonist 138
 Cefaclor 112
 Cefadroxil 112
 Cefalexin 112
 Cefazolin 112
 Cefepim 112
 Cefixim 112
 Cefotaxim 112
 Cefotiam 112
 Cefpodoximproxetil 112
 Ceftazidim 112
 Ceftributen 112
 Ceftriaxon 112
 Cefuroxim 112
 Cefuroximaxetil 112
 Ceiling-Effekt 9
 Celecoxib 63
 Celiprolol 18
 Cephalosporine 112
 Cetirizin 53
 Cetrorelix 104
 Cetuximab 147
 Chinidin 30
 Chinin 131
 Chinolin 130
 Chloralhydrat 73
 Chlorambucil 141
 Chloramphenicol 121
 Chlordiazepoxid 71
 Chloroquin 130
 – Immunsuppression 151
 Chlorprothixen 74
 Chlorthalidon 42

Cholecalciferol 108
 Cholesterinsenker 92
 Cholinergika 22
 Cholinesterasehemmer 21
 Cholinozeptoren 21
 Ciclopirox 128
 Ciclosporin 148
 Cidofovir 134
 Cilastatin 114
 Cilazapril 28
 Cimetidin 55
 Ciprofloxacin 118
 Cisatracurium 24
 Cisplatin 141
 Citalopram 80
 Cladribin 142
 Clarithromycin 117
 Clearance 12
 Clemastin 53
 Clindamycin 120
 Clobazam 71
 Clodronat 107
 Clofibrat 94
 Clomethiazol 73
 Clomifen 105
 Clomipramin 78
 Clonazepam 71
 Clonidin 20
 Clopidogrel 50
 Clotrimazol 125
 Clozapin 77
 Codein 67
 Colchicin 91
 Colesevalam 93
 Colestyramin 93
 Colistin 122
 COMT-Hemmer 84
 Cotrimoxazol 119
 COX-Hemmer 59
 COX-Hemmer, selektiver 63
 Coxibe 59, 63
 Cumarine 47
 Cushing-Schwelle 97
 Cushing-Syndrom 98
 Cyclooxygenase-Hemmstoffe 59
 Cyclophosphamid 141, 148
 Cycloserin 124
 Cyproteronacetat 104, 106
 Cytochrom P450 11

D

D-Hormon 108
 d-Penicillamin 151
 Dabigatran 49
 Dacarbazin 141
 Dalfofpristin 122
 Danaparoid 47
 Dantrolen 25
 Dapson 124
 Daptomycin 120
 Darbepoetin 44
 Darifenacin 23
 Darunavir 138
 Dasatinib 145
 Daunorubicin 144
 Decarboxylasehemmer 83
 Deflazacort 96
 Depotneuroleptika 78
 Depotpenicilline 110
 Desfluran 68
 Designerdroge 90
 Desipramin 78
 Desloratadin 53
 Desmopressin 43
 Desogestrel 106

Dexamethason 96
 Diacetylmorphin 66
 Diaminopyrimidine 119
 Diaphenylsulfon 124
 Diazepam 71
 Diazoxid 38
 Diclofenac 62
 Dicloxacillin 110
 Didanosin 136
 Dienogest 106
 Digitalisintoxikation 34
 Dihydralazin 37
 α -Dihydroergocriptin 83
 Dihydrofolatreduktase 131, 140
 Dihydropyridine 37
 Diltiazem 32, 38
 Dimenhydrinat 53
 Dimetinden 53
 Dinoprost 54
 Dipeptidyl-Peptidase-4 102
 Diphenhydramin 53
 Diphenylbutylpiperidine 75
 Diphenylmethanderivate 58
 Dipyridamol 51
 Disopyramid 30
 Distickstoffmonoxid 68
 Distigmin 21
 Diuretika 39
 – kaliumsparende 40, 42
 – osmotische 43
 Dobutamin 15
 Docetaxel 142
 Domperidon 57
 Donepezil 21
 Dopamin 15
 Dopaminrezeptoragonisten 83
 Dorzolamid 41
 Dosierungsintervall 12
 Dosis-Wirkungs-Kurve 8
 Doxazosin 17
 Doxepin 78
 Doxorubicin 144
 Doxycyclin 116
 Droperidol 75
 Duloxetine 80

E

Echinocandine 128
 Echinokokkose 132
 Ecstasy 90
 Efavirenz 137
 Effektivdosis 50 9
 Eflornithin 129
 Eicosanoide 54
 Eisen 44
 Elektrolytlösung 45
 Eletriptan 53
 Elimination 11–12
 Emtricitabin 136
 Enalapril 28
 Endothelinrezeptor-Antagonisten 39
 Enfuvirtid 138
 Enoxacin 118
 Enoximon 34
 Entacapon 84
 Entecavir 135
 Entry-Inhibitor 138
 Epilepsie 85
 Epinephrin 14
 Epirubicin 144
 Eplerenon 42
 Epoetin 44
 Eprosartan 28
 Eptifibatid 51
 Ergotamin 54

Ergotamin-Derivat, Dopamin-
 rezeptoragonist 83
 Erlotinib 145
 Ertapenem 114
 Erythromycin 117
 Erythropoetin 44
 Escitalopram 80
 Esmolol 18
 Esomeprazol 55
 Estradiol 105
 Estriol 105
 Estrogenvalerat 105
 Etanercept 150
 Ethambutol 122–123
 Ethinylestradiol 105
 Ethosuximid 88
 Ethylenimine 141
 Etilefrin 15
 Etomidat 69
 Etoposid 145
 Etoricoxib 63
 Etravirin 137
 Everolimus 148
 Exemestan 106
 Exenatid 102
 Ezetimib 92–93

F

Faktor-Xa-Hemmer 47, 49
 Famciclovir 133
 Famotidin 55
 Febuxostat 91
 Felbamat 88
 Felodipin 37
 Fenofibrat 94
 Fentanyl 66
 Fenticonazol 125
 Fexofenadin 53
 Fibrate 92, 94
 Fibrinolytika 52
 First-Pass-Effekt 10
 Flagellaten 129
 Flashbacks 91
 Flecainid 30
 Flohsamen 58
 Floppy-Infant-Syndrom 72
 Flucloracillin 110
 Fluconazol 125
 Flucytosin 128
 Fludarabin 142
 Hydrocortison 96
 Flumazenil 72
 Flunisolid 96
 Flunitrazepam 71
 Fluocortolon 96
 Fluorchinolone 118
 Fluorid 107
 Fluoruridin-Monophosphat 142
 Fluoxetin 80
 Flupentixol 75
 Flupentixoldecanoat 78
 Fluphenazin 75
 Fluphenazindecanoat 78
 Flurazepam 71
 Flurbiprofen 61
 Fluspirilen 75
 Flutamid 104
 Fluticason 96
 Fluvastatin 92
 Fluvoxamin 80
 Folsäure 44
 Folsäureantagonist 140
 Fondaparinux 47
 Formestan 106
 Fosamprenavir 138

Foscarnet 134
 Fosfomycin 122
 Fosinopril 28
 Freisetzung 10
 Frovatriptan 53
 Frühdiskinesie 75
 FSH (follikelstimulierendes Hormon)
 104
 Füllmittel 58
 Furosemid 41
 Fusidinsäure 122

G

Gabapentin 88
 Galantamin 21
 Gallopamil 32, 38
 Ganciclovir 134
 Ganirelix 104
 Gefäßmuskulatur, Relaxanzien 36
 Gelatine 45
 Gemprost 54
 Gemfibrozil 94
 Gentamicin 115
 Gerinnungssystem 45
 Gestagene 106
 Gestoden 106
 Gewebshormone 52
 Giardia lamblia 130
 Glatirameracetat 152
 Gleitmittel 58
 Glibenclamid 101
 Glimepirid 101
 Glinide 102
 Glipizid 101
 Gliptin 102
 Gliquidon 101
 Glitazone 103
 GLP-1-Analoga 102
 Glukansynthese 128
 Glukokortikoide 96
 – Immunsuppression 151
 Glukosidasehemmstoffe 103
 α -Glukosidase 103
 Glyceroltrinitrat 36
 Glykopeptid-Antibiotika 121
 Glykoprotein-IIb/IIIa-Antagonisten 51
 Glyzylykline 116
 GnRH-Rezeptor-Agonist 103
 GnRH-Rezeptor-Antagonist 104
 Gold 151
 Gonadoliberin 104
 Gonadorelin 103
 Gonadotropine 104
 Goserelin 103
 Granisetron 57
 Grey-Syndrom 121
 Griseofulvin 128
 Gyrasehemmer 118

H

H₁-Histamin-Rezeptor-Antagonist 53
 H₂-Histamin-Rezeptor-Antagonist 55
 Halluzinogen 90
 Haloperidol 75
 Haloperidoldecanoat 78
 Halothan 69
 Hämpolymerase-Inhibitor 130
 Hang-Over 72
 Harnsäurestoffwechsel 91
 Harnstoff-Lost-Verbindung 141
 HCG (humanes Choriogonadotropin)
 104
 Hemmung, allosterische 8
 Heparine 45

Heroin 66
 Herzglykoside 33
 HES (Hydroxyethylstärke) 45
 High-Ceiling-Diuretika 40
 High-Dose-Heparinisierung 45
 Histamin 52
 Histaminrezeptor 52
 HIT = heparininduzierte Thrombozytopenie 46
 HIV (humanes Immundefizienzvirus), Virostatika 136
 HIV-Infektion, Virostatika 136
 HMG (humanes Choriogonadotropin) 104
 Hormon, Tumorstadium 146
 5-HT₃-Rezeptor-Antagonist 57
 Hydrazinderivate 141
 Hydrochlorothiazid 42
 Hydroxycarbamid 144
 Hydroxyethylstärke 45
 Hydroxyharnstoff 144
 5-Hydroxytryptamin 53
 Hyperforin 81
 Hypnotika 71

I

Ibandronat 107
 Ibritumomab-Tiuxetan 146
 Ibuprofen 61
 Idarubicin 144
 Ifosfamid 141
 Imantinib 145
 Imidazole 125
 Imipenem 114
 Imipramin 78
 Immunophiline 148
 Immunsystem, Beeinflussung 147
 Index, therapeutischer 9
 Indinavir 138
 Indometacin 62
 Infliximab 150
 Inhalationsanästhetika 68
 Injektionsanästhetika 69
 Inkretin-Mimetika 102
 Insulin 99
 Insulinanaloga 100
 Insulinsensitizer 103
 Integrase-Inhibitor 138
 Intermediärsulin 99–100
 Ipratropiumbromid 23, 35
 Irbesartan 28
 Irinotecan 145
 Isoconazol 125
 Isofluran 68
 Isoniazid 122
 Isosorbid-5-mono-nitrat 36
 Isosorbiddinitrat 36
 Isotretinoin 152
 Isoxazolylpenicilline 110
 Isradapin 37
 Itraconazol 125

J

Jodid 95
 Johanniskraut 81

K

Kalium-Canrenoat 42
 Kaliumjodid 95
 Kaliumkanalblocker 31
 Kaliumkanalöffner 38
 Kalziferol 108
 Kalzitriol 108

Kalziumantagonisten 37
 Kalziumglukonat 107
 Kalziumkanalblocker 32, 37
 Kalziumkarbonat 56, 107
 Kalziumsubstitution 107
 Kalziumzitat 107
 Kanamycin 115
 Katecholamine 13
 Ketamin 69
 Ketoconazol 125
 Ketofen 53
 Kokain 90
 Kolloide 45
 Konzentration, mittlere alveoläre 68
 Konzentrations-Wirkungs-Kurve 8
 Kortikosteroid 96
 Kortisol 96
 Kortison 96
 Krise, akinetische 84
 Kristalloide 45
 Kumarine 47
 Kumulation 12

L

L-Dopa 82
 L-Thyroxin 95
 L-Trijodthyronin 95
 L-Tryptophan 74
 Lachgas 68
 Lacosamid 89
 β-Laktam-Antibiotika 108
 β-Laktamase-Inhibitor 111
 β-Laktamase 109
 Laktulose 58
 Lamivudin 136
 Lamotrigin 88
 Langzeitinsulin 99
 Lanosterol-Demethylase 125
 Lansoprazol 55
 Laxanzien 57
 Laxanzienabusus 57
 Leflunomid 147
 Leinsamen 58
 Leishmaniose 129
 Lercarnidipin 37
 Letaldosis 50 9
 Letrozol 106
 Leukotrien-Rezeptor-Antagonist 54
 Leuprorelin 103
 Levetiracetam 88
 Levocetirizin 53
 Levofloxacin 118
 Levomepromazin 74
 Levomethadon 66
 Levonorgestrel 106
 Levosimendan 35
 LH (luteinisierendes Hormon) 104
 Lidocain 26
 – Antiarrhythmika 30
 Ligand-Rezeptor-Komplex 7
 Lincosamide 120
 Linezolid 120
 Lipidsenker 92
 Lipopeptid-Antibiotika 120
 Liraglutid 102
 Lisinopril 28
 Lisurid 83
 Lithium 82
 – Intoxikation 82
 Lokalanästhetika 26
 Lomustin 141
 Loperamid 58
 Lopinavir 138
 Loracarbef 112

Loratadin 53
 Lorazepam 71
 Lormetazepam 71
 Losartan 28
 Löslichkeitskoeffizient 69
 Lovastatin 92
 Low-Ceiling-Diuretika 39
 Low-Dose-Heparinisierung 45
 Lumefantrin 131
 Lynestrenol 106
 Lysergsäurediethylamid 91

M

M-Cholinozeptor 21
 M-Cholinozeptor-Agonist 22
 M-Cholinozeptor-Antagonisten 23
 MAC (mittlere alveoläre Konzentration) 68
 Magensäuresekretionshemmung 55
 Magnesium 32
 Magnesiumsulfat 58
 Makrogol 58
 Makrolide 117
 Malaria 130
 Mannit 43
 MAO-B-Hemmer, selektive 84
 MAO-Hemmer 81
 Maprotilin 80
 Maraviroc 138
 MDMA 90
 Mebendazol 132
 Medroxyprogesteronacetat 106
 Mefloquin 130
 Mefrusid 42
 Megestrolacetat 106
 Melanosis coli 57
 Melarsoprol 129
 Meloxicam 62
 Melperon 74
 Melphalan 141
 Memantin 89
 Mepivacain 26
 6-Mercaptopurin 142
 Meropenem 114
 Meskalin 91
 Metamizol 62
 Metamphetamin 90
 Metformin 102
 Methohexital 69
 Methotrexat 140
 α-Methyl dopa 20
 Methylnaltrexon 67
 Methylphenidat 17
 6-Methylprednisolon 96
 Methylxanthine 35
 Metoclopramid 57
 Metoprolol 18
 Metronidazol 119
 Mevalonsäure 92
 Mezlocillin 111
 Mg²⁺-hydroxid 56
 Mg²⁺-trisilikat 56
 Mianserin 80
 Micafungin 128
 Miconazol 125
 Midazolam 71
 Mifepriston 106
 Miltefosin 129
 Minocyclin 116
 Minoxidil 38
 Mischinsulin 99
 Misoprostol 54
 Mitomycin 144
 Mitosehemmstoffe 142
 Mitoxantron 144

Mivacurium 24
 Moclobemid 81
 Modafinil 17
 Moexipril 28
 Molsidomin 36
 Monoamin-Wiederaufnahme-Hemmer
 – nicht selektive 78
 – selektiver 80
 Monobactame 114
 Montelukast 54
 Mood Stabilizer 82
 Morbus Parkinson 82
 Morphin 65
 Morpholine 127
 Motilitätshemmer 58
 Moxifloxacin 118
 Moxonidin 20
 mTOR-Inhibitor 149
 Muromonab-CD3 150
 Muskelrelaxanzien
 – depolarisierende 25
 – nicht depolarisierende 24
 – periphere 24
 Mycophenolatmofetil 147

N

N-Acetylcystein 62
 N-Cholinozeptor 21
 N-Cholinozeptor-Antagonisten 24
 NaCl-Lösung 45
 Naftidrofuryl 51
 Naftifin 126
 Nalbuphin 64, 67
 Naloxon 67
 Naltrexon 67
 Naphazolin 15
 Naproxen 62
 Naratriptan 53
 Natamycin 127
 Nateglid 102
 Natriumhydrogenkarbonat 58
 Natriumkanalblocker 30
 Natriumpicosulfat 58
 Natriumsulfat 58
 Natriuretikum 40
 Nebenwirkung
 – muskarinerge 22
 – nikotinerge 22
 – serotonerge 80
 Nebivolol 18
 Nelfinavir 138
 Neomycin 115
 Neostigmin 21, 24
 Neuraminidasehemmer 134
 Neuroleptika 74
 – atypische 76
 – konventionelle 74
 Neurozystizerkose 132
 Nevirapin 137
 Nicht-Opioid-Analgetika 59
 Niclosamid 132
 Nicotinsäure 92
 Nicotinsäurederivate 94
 Nifedipin 37
 Nifurtimox 129
 Nimodipin 37
 Nisoldipin 37
 Nitrate, organische 36
 Nitratoleranz 36
 Nitrazepam 71
 Nitrendipin 37
 Nitro-Verbindungen 36
 Nitroimidazole 119
 Nitroprussidnatrium 37
 Nitrososulfonamide 141

NMDA-Rezeptor-Antagonisten 84
 NNRTI (nicht nukleosidischer Reverse-
 Transkriptase-Inhibitor) 137
 NO-Donatoren 36
 Non-Ergotamin-Derivat 83
 Noradrenalin 14
 Norethisteron 106
 Norethisteron-Derivat 106
 Norfloxacin 118
 Norgestrel-Derivat 106
 Normalinsulin 99–100
 Nortilidin 67
 Nortriptylin 78
 NPH-Insulin 100
 NSAID (non steroidal antiinflammatory
 drug) 59
 NSMRI (nicht selektiver Monoamin-
 Reuptake-Inhibitor) 78
 NtRTI (nukleotidischer Reverse-
 Transkriptase-Inhibitor) 137
 Nystatin 127

O

Octreotid 106
 Ofloxacin 118
 Olanzapin 77
 Olmesartan 28
 Omeprazol 55
 Onchozerkose 129
 Ondansetron 57
 Opioide 63
 Opioidrezeptoragonisten 63
 – partielle 67
 Opioidrezeptorantagonisten 67
 Opipramol 78
 Orciprenalin 16
 Oseltamivir 134
 Östrogene 105
 Östrogenrezeptor-Modulatoren 105
 Oxacillin 110
 Oxaliplatin 141
 Oxazepam 71
 Oxazolindione 120
 Oxcarbazepin 87
 Oxipurinol 91
 Oxybutynin 23
 Oxymetazolin 15
 Oxytocin 106

P

Paclitaxel 142
 Pamidronat 107
 Pancuronium 24
 Panitumumab 147
 Pantoprazol 55
 Paraaminosalicylsäure 124
 Paracetamol 62
 Paraffin 58
 Paramethason 96
 Parasympathikus 21
 Parasympathomimetika 21
 Parecoxib 63
 Parkinson-Syndrom 82
 Parkinsonoid 75
 Paromomycin 115, 130
 Paroxetin 80
 Partialagonist 63
 Partydrogen 90
 Pegaspargase 144
 Penciclovir 133
 Penicillin 110
 Pentaerithrityltetranitrat 36
 Pentamidin 129
 Pentobarbital 70

Pentostatin 142
 Pentoxifyllin 51
 Perazin 74
 Perchlorat 96
 Pergolid 83
 Perindopril 28
 Permetrexed 140
 Perphenazin 75
 Perphenazinantat 78
 Pethidin 66
 Pharmakodynamik 7
 Pharmakogenetik 12
 Pharmakokinetik 10
 Phenobarbital, Antiepileptikum 89
 Phenothiazine 74
 Phenoxybenzamin 17
 Phenoxypenicilline 110
 Phenprocoumon 47
 Phenylalkylamine 38
 Phenylbutazon 62
 Phenylephrin 15
 Phenytoin 87
 Phosphodiesterase-3-Hemmer 34
 Phosphodiesterase-5-Hemmer 39
 Phosphodiesterase-Hemmer 51
 Physostigmin 21
 – Antidepressiva 79
 Pilocarpin 22
 Pimozid 75
 Pindolol 18
 Pioglitazon 103
 Pipamperon 74
 Piperacillin 111
 Pirenzepin 23
 Piretanid 41
 Piribedil 83
 Piritramid 66
 Piroxicam 62
 Plasmaexpander 45
 Plasmahalbwertszeit 11
 Plasmakonzentration 12
 Plasmodien 130
 Platinverbindung 141
 Plummerung 95
 Polyene 127
 Polyethylenglykol 58
 Polymyxin B 122
 Polymyxine 122
 Posaconazol 125
 Potenz 9
 Prajmalin 30
 Pramipexol 83
 Pravastatin 92
 Praziquantel 132
 Prazosin 17
 Prednisolon 96
 Prednison 96
 Pregabalin 89
 Prilocain 26
 Primaquin 131
 Primidon 89
 Probenecid 92
 Procain 26
 Procarbazin 141
 Prodrug 11
 Progesteron-Derivat 106
 Proguanil 131
 Promazin 74
 Promethazin 53, 74
 Propafenon 30
 Propicillin 110
 Propofol 69
 Propranolol 18
 Propylthiouracil 96
 Prostaglandin E₁ 51
 Prostaglandine 54

Protamin 46
 Protease-Inhibitor 138
 Protein C 47
 Protein S 47
 Protonamid 124
 Protonenpumpenhemmer 55
 Pseudomonadencephalosporin 112
 Psilocybin 91
 Purin-Analoga 142
 Pyrantel 133
 Pyrazinamid 122–123
 Pyridostigmin 21, 24
 Pyrimethamin 119
 Pyrimidin-Analoga 142
 Pyrivinium 132

Q

Quellmittel 58
 Quetiapin 77
 Quinapril 28
 Quinupristin 122
 Quotient, therapeutischer 9

R

Rabeprazol 55
 Raloxifen 105
 Raltegravir 138
 Ramipril 28
 Ranitidin 55
 Rasagilin 84
 Rasburicase 92
 Rebound-Insomnie 72
 Reboxetin 80
 Relaxanzien der Gefäßmuskulatur 36
 Remifentanyl 66
 Reninhemmer 27
 Repaglinid 102
 Reteplase 52
 Retinoide 152
 Reverse Transkriptase 136
 Reverse-Transkriptase-Inhibitor
 – Foscarnet 134
 – nicht nukleosidischer 137
 – nukleosidischer 136
 – nukleotidischer 137
 Rezeptoraktivität 7
 Rezeptordichte 7
 α-Rezeptor 13
 β-Rezeptor 13
 Rheologika 51
 Ribavirin 135
 Rifampicin 122, 124
 Ringer-Laktat-Lösung 45
 Ringer-Lösung 45
 Risedronat 107
 Risperidon 77
 Ritonavir 138
 Rituximab
 – Immunsuppression 150
 – Tumorthherapie 147
 Rivaroxaban 49
 Rivastigmin 21
 Rizatriptan 53
 Rocuronium 24
 Ropivacain 26
 Rosuvastatin 92
 Rotigotin 83
 Roxithromycin 117
 rt-PA 52
 RU-486 106

S

Salicylsäure 61
 Saluretikum 40
 Saquinavir 138
 Sartane 28
 Sättigungskinetik 11
 Schilddrüsenhormone 95
 Schlafmittel 71
 Schleifendiuretika 40–41
 Schmalspektrumpenicilline 110
 Scopolamin 23
 Sedativa 71
 Selegilin 84
 SERM (selective estrogen receptor
 modulators) 105
 Serotonin 53
 – L-Tryptophan 74
 Serotonin-Syndrom 80
 Sertralin 80
 Sevofluran 68
 Sexualhormone 103
 Sildenafil 39
 Simvastatin 92
 Sirolimus 148
 Sitagliptin 102
 SNRI (selektiver Noradrenalin-Wieder-
 aufnahme-Inhibitor) 80
 Sorafenib 146
 Sotalol 18, 31
 Spätdyskinesie 76
 Speed 90
 Spiramycin 117
 Spironolacton 42
 SSNRI (selektiver Serotonin- und
 Noradrenalin-Wiederaufnahme-
 Inhibitor) 80
 SSRI (selektiver Serotonin-Wiederauf-
 nahme-Inhibitor) 80
 Standardheparin 45
 Staphylokokken-Penicillin 110
 Statine 92
 Stavudin 136
 Steal-Effekt 51
 Stickstoff-Lost-Verbindung 141
 Stimmungsstabilisator 82
 Streptogramine 122
 Streptokinase 52
 Streptomycin 122, 124
 Strontiumranelat 107
 Sufentanil 66
 Sugammadex 24
 Sulfadiazin 119
 Sulfamethoxazol 119
 Sulfasalazin 119, 151
 Sulfonamide 119
 Sulfonylharnstoffe 101
 Sulpirid 75
 Sulproston 54
 Sumatriptan 53
 Sunitinib 146
 Suramin 129
 Suxamethonium 25
 Sympathikus 13
 Sympatholytika 17
 Sympathomimetika 13
 α-Sympathomimetika 15
 β₂-Sympathomimetika 16, 35
 Syndrom, malignes neuroleptisches 96

T

Tachyphylaxie 9
 Tacrolimus 148
 Tadalafil 39
 Tamoxifen 105

- Tamsulosin 17
 Taxane 142
 Tegafur 142
 Teicoplanin 121
 Telbivudin 135
 Telithromycin 117
 Telmisartan 28
 Temazepam 71
 Temozolomid 141
 Tenecteplase 52
 Tenofovir 137
 Terazosin 17
 Terbinafin 126
 Terfenadin 53
 Terizidon 124
 Terlinpressin 43
 Testosteron 104
 Tetracain 26
 Tetracyclin 116
 Tetrahydrocannabinol 90
 Tetrazykline 116
 Theophyllin 35
 Thiamazol 96
 Thiazididiuretika 42
 Thioamid 96
 Thiopental 69
 Thioridazin 74
 Thiotepa 141
 Thioxanthene 74
 Thrombozytenaggregationshemmer
 50
 Thrombozytopenie, heparinindu-
 zierte = HIT 46
 Thymoleptika 78
 Thyreoperoxidase 96
 Thyreostatika 96
 Tiagabin 88
 Tigecyclin 116
 Tilidin 67
 Timolol 18
 Tioguanin 142
 Tiotropiumbromid 23, 35
 Tipranavir 138
 Tirofiban 51
 TNF α -Antagonisten 149
 Tobramycin 115
 Tolbutamid 101
 Tolcapon 84
 Toleranz 9
 Topiramid 88
 Topoisomerase-Inhibitor 142
 Topotecan 145
 Torasemid 41
 Toremifen 105
 Tramadol 66
 Trandolapril 28
 Tranexamsäure 52
 Tranquilanzien 71
 Tranlycypromin 81
 Trastuzumab 147
 Treosulfan 141
 Tretinoin 152
 Triamcinolon 96
 Triamteren 42
 Triazolam 71
 Triazole 125
 Trichomonaden 130
 Trifluridin 133
 Triglyzeridsenker 94
 Trimethoprim 119
 Trimipramin 78
 Triptane 53
 Triptorelin 103
 Trofosfamid 141
 Tropicamid 23
 Tropisetron 57
 Trospiumchlorid 23
 Trypanosomen 129
 Tuberkulose 122
 Tyrosinkinaseinhibitor 145
- U**
- Urapidil 20
 Urikostatika 91
 Urikosurika 92
 Urokinase 52
- V**
- Valaciclovir 133
 Valganciclovir 134
 Valproinsäure 87
 Valsartan 28
 Vancomycin 121
 Vardenafil 39
 Vecuronium 24
 Venlafaxin 80
 Verapamil 38
 Verteilungskoeffizient 69
 Verteilungsvolumen 12
 Vigabatrin 88
 Vildagliptin 102
 Vinblastin 142
 Vinca-Alkaloide 142
 Vincristin 142
 Vindesin 142
 Vinorelbin 142
 Virostatika 133
 – Hepatitis 135
 – Herpes labialis 133
 – Herpes simplex 133
 – Herpes zoster 133
 – HIV-Infektion 136
- Influenzaviren 134
 – Varizellen 133
 – Zytomegalie 134
 Vitamin A 152
 Vitamin D 108
 Vollheparinisierung 45
 Volumenersatzmittel 45
 Voriconazol 125
- W**
- Warfarin 47
 white clot syndrome 46
 Wirksamkeit 9
- X**
- Xenon 68–69
 Xipamid 42
 Xylometazolin 15
- Z**
- Zaleplon 73
 Zanamivir 134
 Zidovudin 136
 Ziprasidon 77
 Zoledronat 107
 Zolmitriptan 53
 Zolpidem 73
 Zonisamid 88
 Zopiclon 73
 Zuclopenthixol 74
 Zuclopenthixoldecanoat 78
 Zytostatika 139
 – Immunsuppressiva 147
 – konventionelle 140