Skript zur VL – Pharmakologie Teil II – WS 2026/27

Prof. Martin Biel

RECHTLICHER HINWEIS:

Die Aufzeichnung und das Vervielfältigen einer Veranstaltung oder von Inhalten, z.B. von Folien oder Präsentationen, ist aus urheberrechtlichen und datenschutzrechtlichen Gründen untersagt. Veranstaltungen und Inhalte hieraus dürfen weder ganz noch in Teilen unbefugt verbreitet werden, insbesondere nicht im Internet oder in sozialen Netzwerken. Soweit personenbezogene Daten verarbeitet werden, sind die maßgeblichen datenschutzrechtlichen Regelungen zu beachten, insbesondere der Datenschutzgrundverordnung und des Bayerischen Datenschutzgesetzes. Die Veranstaltungen und Inhalte sind ausschließlich für hochschulrechtliche Zwecke und zur Erfüllung von Hochschulaufgaben bestimmt. Zuwiderhandlungen jeglicher Art, insbesondere eine unbefugte Aufzeichnung von Veranstaltungen oder Inhalten, eine unbefugte Nutzung oder Verbreitung von Veranstaltungen oder Inhalten, Verstöße gegen Persönlichkeitsrechte, rechts- und zweckwidrige Datenverarbeitungen, Manipulationen von Veranstaltungen oder von Inhalten oder eine Weitergabe von Benutzerkennungen bzw. Passwörtern, können hochschulrechtlich, zivilrechtlich und strafrechtlich verfolgt und geahndet werden.“







https://www.rheuma-online.de/krankheitsbilder/gicht/

Gicht

Ursache:

Mißverhältnis zwischen Harnsäurebildung und -ausscheidung

Blutharnsäurekonzentration (Normwert: 5,0-6,5 mg/dl) ist erhöht (Hyperurikämie).

Formen:

1. Primäre Gicht:

a) erhöhte Bildung von Harnsäure im intermediären Stoffwechsel
(z.B Herabsetzung der Resynthese von Purinnukleotiden aus abgebauten Purinen)
→ Hyperurikämie, da alle Purine zu Harnsäure umgesetzt werden.

b) Störung der renalen Harnsäureausscheidung (90-95%):
Filtration von Harnsäure im Glomerulus
(fast) quantitative Rückresorption im proximalen Tubulus
Sezernierung im Tubulus bei höheren Harnsäurespiegeln

bei Blutharnsäurekonzentrationen > 6.5 mg/dl **Uratkristallbildung**

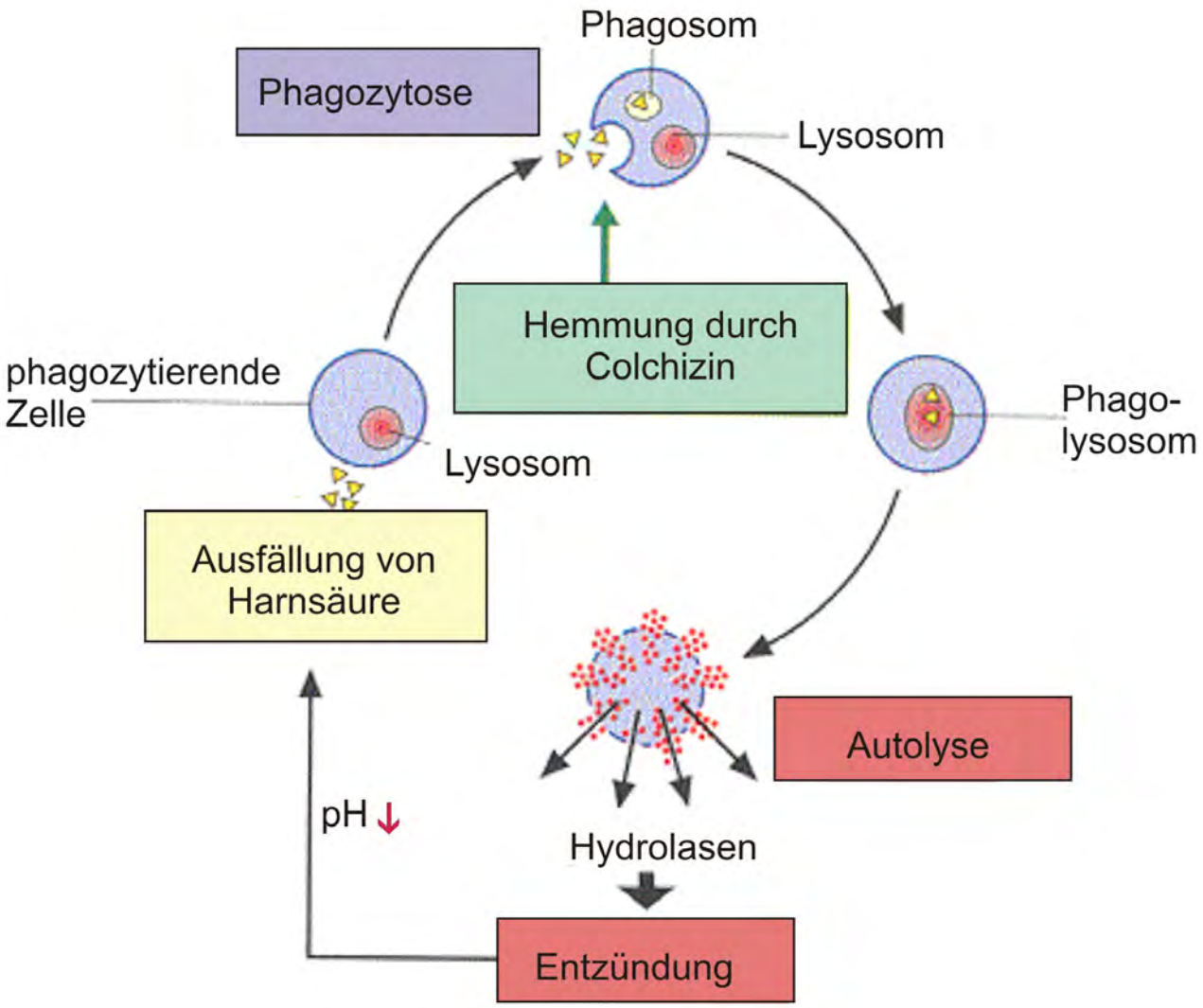
akute Arthritis
Tophi
Gichtniere

Ursachen: genetische Disposition, exogene Faktoren (Alkohol, Über-Fehlernährung)

2. Sekundäre Gicht

gesteigerter Nukleinsäurestoffwechsel bei pathologisch hohem Zelluntergang (Leukämie, Zytostatikatherapie), Arzneimittel mit hyperurikämischer Wirkung

Pathophysiologie des Gichtanfalls

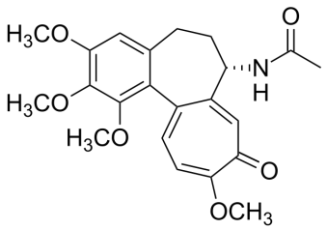


Therapie des akuten Gichtanfalls

Therapieziel: Unterbrechung des Circulus vitiosus des entzündlichen Prozesses

1. **Nichtsteroidiale Antirheumatika (NSAR)**
   - Hoch dosiert: Diclofenac, Ibuprofen, Indometacin, (Phenylbutazon): ggf. + PPI
   - Etoricoxib (COX-2 Hemmer), weniger GI Tox, max. 8 Tage (cave: erhöhtes Risiko kardiovaskulärer Thromben)

2. **Colchicin**





   - bindet an Tubulin, hemmt Polymerisation der Mikrotubuli
   - Störung der Spindelbildung bei Mitose
   - Störung des Zytoskeletts: Hemmung der Phagozytose + Hemmung der Migration von neutrophilen Granulozyten, und der Freisetzung von Chemokinen
   - Dosierung: 1.5 mg innerhalb der ersten 24 h. Sehr geringe therapeutische Breite: DL: 15 – 20 mg. Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen, Myelosuppression

3. **Glucocorticoide:** Prednisolon 40 mg p.o. initial, 20 mg für weiter 2 Tage

4. **Canakinumab:** Anti Il-1β Antikörper 1x s.c. NW: Schwere Infektion der Atemwege und anderer Organe

Intervalltherapie der Gicht

Ziel: Senkung der Harnsäurekonzentration (< 6,5 mg/dl); Abbau bestehender Harnsäuredepots erfolgt erst bei Werten < 5,5 mg/dl

1. Purinkörper-arme Diät

2. Urikostatika

- **Allopurinol** (aktiver Metabolit: Oxipurinol)
- Hemmung der Xanthinoxidase → Senkung der Harnsäurebildung
- Dosierung: 100-300 mg/d; kurzfristig bis 600-800 mg
- bei Niereninsuffizienz: Reduktion auf 100-200 mg

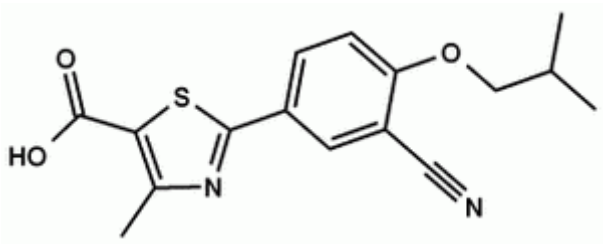
UW: selten

- allergische Reaktionen (Haut, generalisierte Vaskulitis)
- Induktion eines Gichtanfalls zu Therapiebeginn → event. Colchicin-Prophylaxe

Interaktionen

- Hemmung des oxidativen Abbaus anderer Pharmaka z.B Theophyllin, Cumarine, Sulfonylharnstoffe

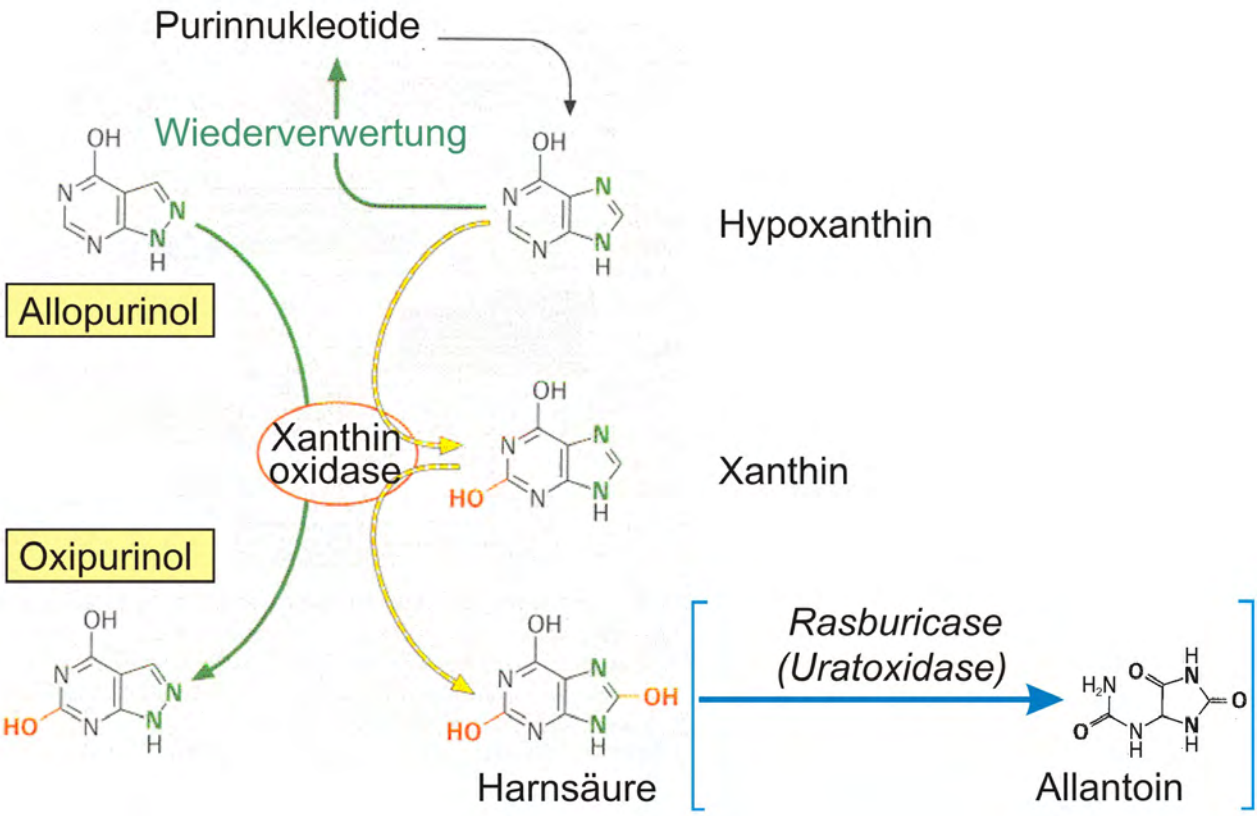
- **Febuxostat**

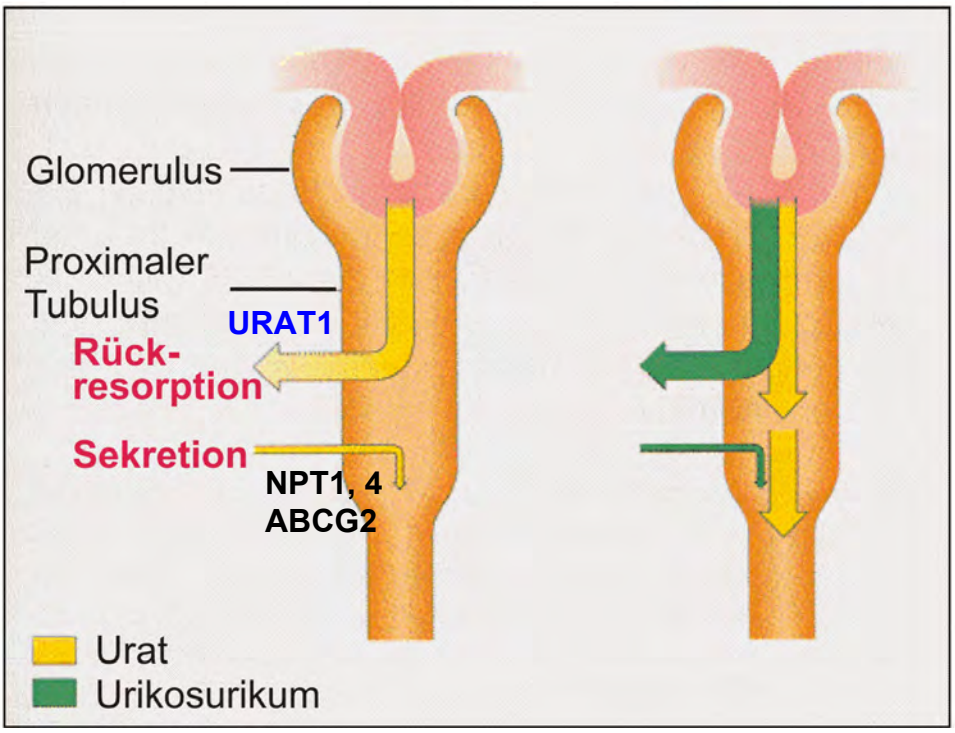


Selektiver Hemmer der **Xanthinoxidase** (spezifischer als Allopurinol)

Indikation: Chronische Hyperurikämie mit Uratablagerungen

Wirkmechanismus von Urikostatika und Urikosurika

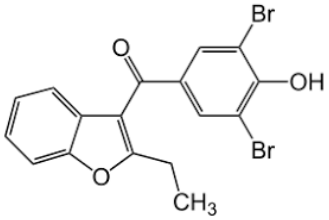




3. Urikosurika

- ♦ Hemmung des Harnsäurertransporter (URAT1) im proximalen Tubulus der Niere→ vermehrte Harnsäureausscheidung
- ♦ Verhinderung der Neubildung und u.U. Abbau bestehender Tophi
- ♦ Gabe nur bei intakter Nierenfunktion
- ♦ reichlich Flüssigkeitszufuhr (> 2l/d) zur Vermeidung einer tubulären Ausfällung von Uraten
- ♦ zusätzlich Neutralisierung des Harns durch Alkalizufuhr (pH 6.5-7.0: $NaHCO_3$, Ca-Citrat)
- ♦ Initial können akute Gichtanfälle ausgelöst werden

Benzbromaron: HWZ 12 –35 h (Bildung eines aktiven Metaboliten): einmalige Tagesgabe



Probenicid: HWZ: 4-6 h (2 x d). Hemmt URAT1 / OAT1 /OAT3. Reduziert Rückresorption von Harnsäure und Sekretion verschiedener saurer Wirkstoffe. (cave: "Maskierungsmittel" Sekretion glucuronidierter anaboler Steroide wird gehemmt. Dopingliste !)

Losartan: AT1-Antagonist, hemmt URAT1, urikosurische Wirkung

Rasburicase (rekombinante Uratoxidase)

♦ **Therapie und Prophylaxe der akuten Hyperurikämie**

Tumorlysesyndrom

Im Rahmen der Chemotherapie von (rapide proliferierenden) Malignomen. z.B. akute Leukämien, hochmaligen Lymphome

Kennzeichen

♦ Schwere Hyperurikämie

♦ Hyperkaliämie

♦ Hyperphosphatämie

♦ Hypokalzämie

Folge: Intrarenale Ausfällung von Harnsäurekristallen, Enzündungsreaktionen im Nierenparenchym → Gefahr des Nierenversagens

Therapie der Hyperurikämie

♦ Hydratation, Allopurinol + Alkalisierung

♦ **Rasburicase**

- In S. cerevisiae rekombinant hergestelltes Enzym aus Asperg. flavus
- Rasburicase (Uratoxidase) kommt in vielen Vertebraten mit Ausnahme von Primaten vor
- Oxidation von Harnsäure zu Allantoin (20 x besser wasserlöslich als Harnsäure)
- Gabe i.v.

Der Calciumstoffwechsel

täglicher Calciumbedarf ca. 1 g

- Resorption aus dem Darm
- Einbau und Abgabe aus dem Knochen: enthält 99 % des Körper-Ca (1kg) hpts. als Hydroxyapatit [$Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$]
- Ausscheidung durch Niere und Darm

Plasmakonz: 2.5 mM
Intrazelluläre Konz. von Ca^{2+}: 100 - 200 nM

Erhöhung von [Ca^{2+}] durch:

1. Parathormon (Parathyrin, PTH): Nebenschilddrüsen
Peptidhormon, 84 AS

- Stimulation der renalen Ca-Absorption
- Stimulation der osteoklastischen Knochenresorption
- Induktion der Bildung von Calcitriol in der Niere

2. Calcitriol: Bildung in Niere unter PTH Stimulation

- Stimulation der intestinalen Ca-Absorption
- Stimulation der renalen Ca-Absorption
- zs mit PTH Stimulation der osteoklastischen Knochenresorption

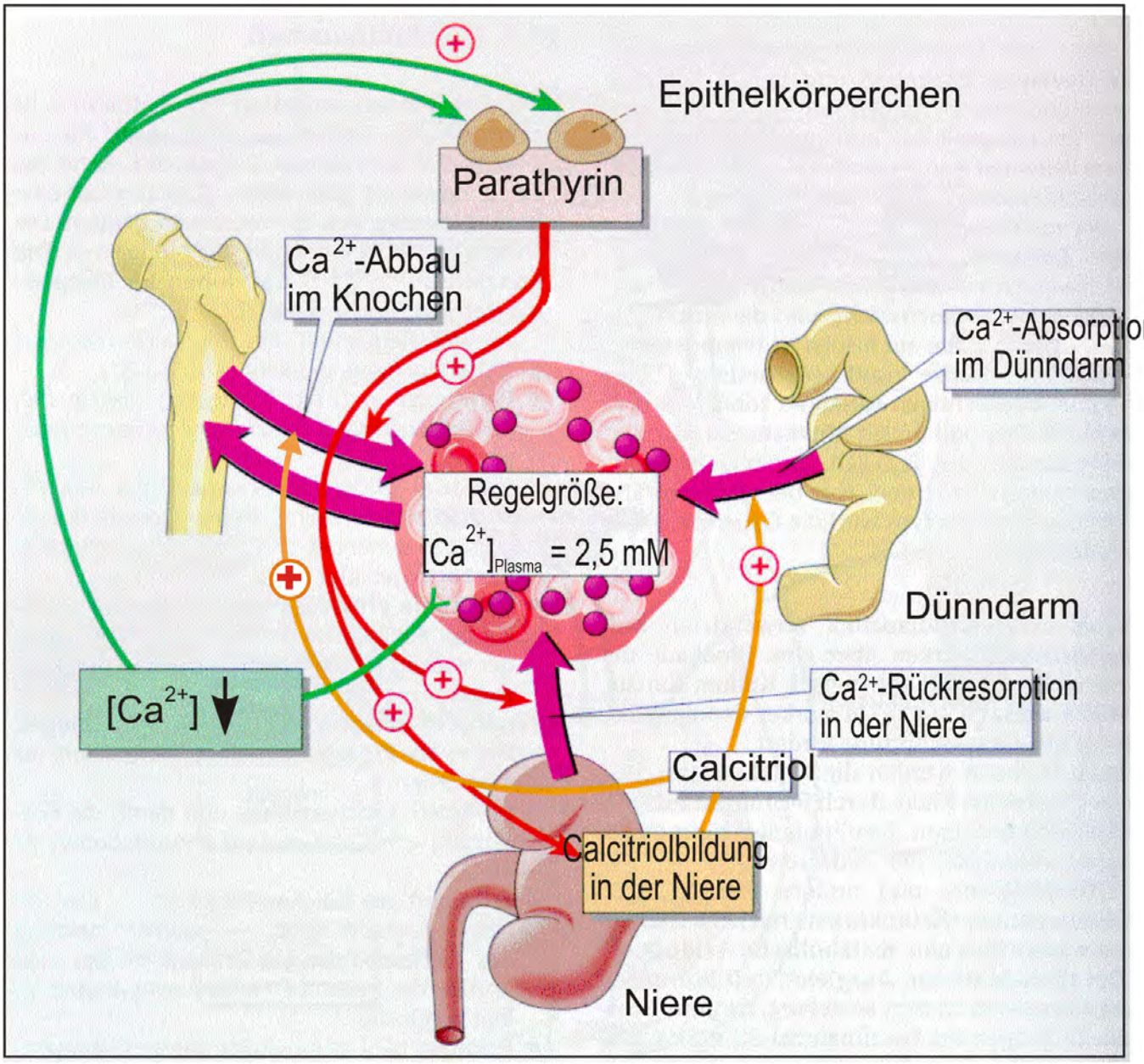
Mangelsyndrom: Rachitis/Osteomalazie
Überdosis: Knochentmineralisierung mit Hyperkalzämie
bei Kindern: Wachstumsstörungen

Senkung von [Ca^{2+}] durch:

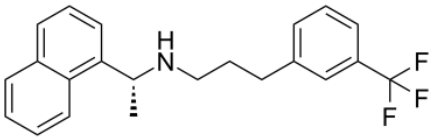
Calcitonin
Bildung in parafollikulären Zellen der Schilddrüse, des Thymus und der Nebenschilddrüsen. Peptidhormon 32 AS

-Hemmung der Ca-Mobilisierung aus Knochen (Hemmung der Osteoklasten)
-Erhöhung der renalen Ca^{2+} Ausscheidung

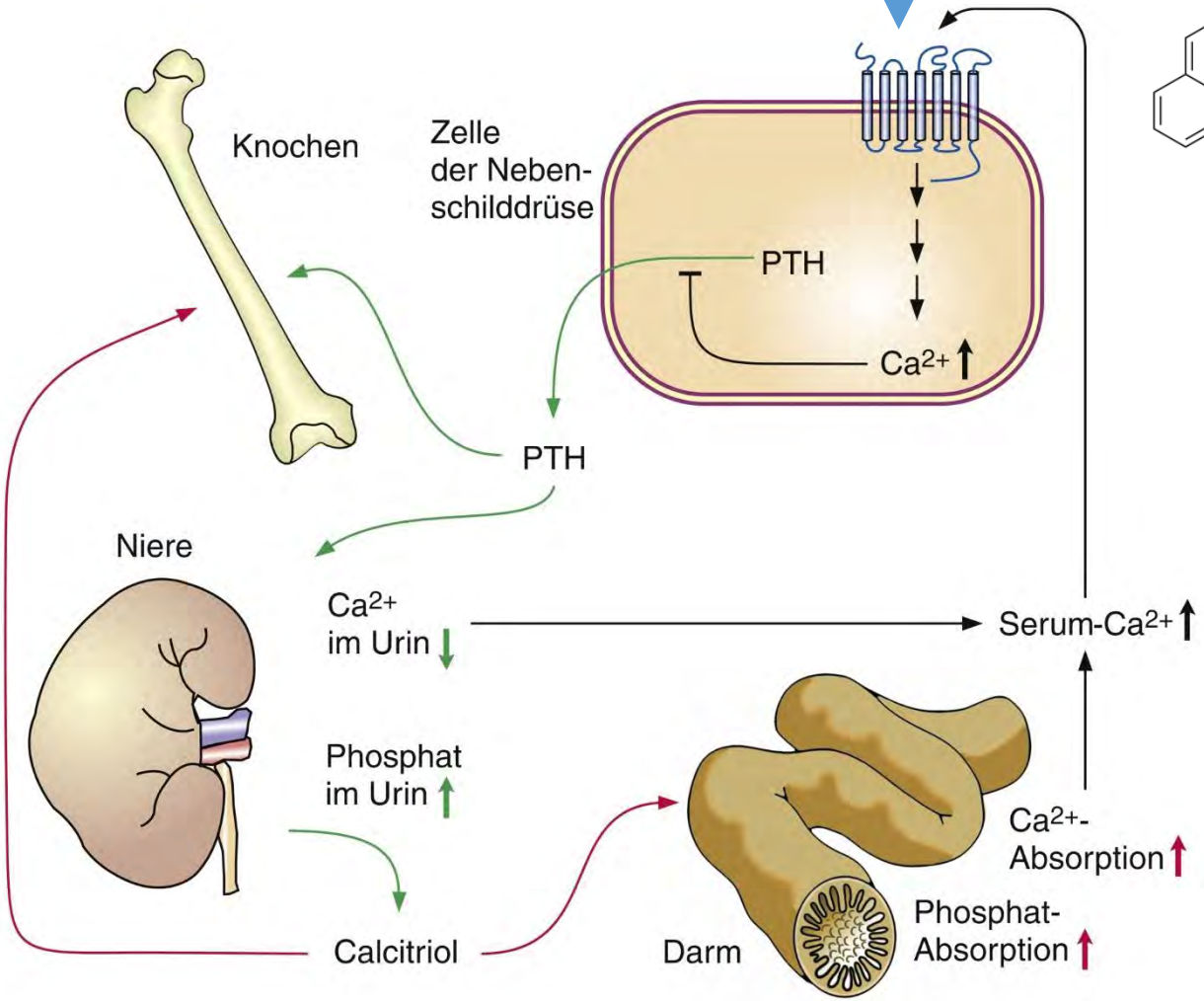
Regulation des Blutcalciumspiegels durch PTH und Calcitriol



Etelcalcetid, Cinacalcet
Indikation: sHPT

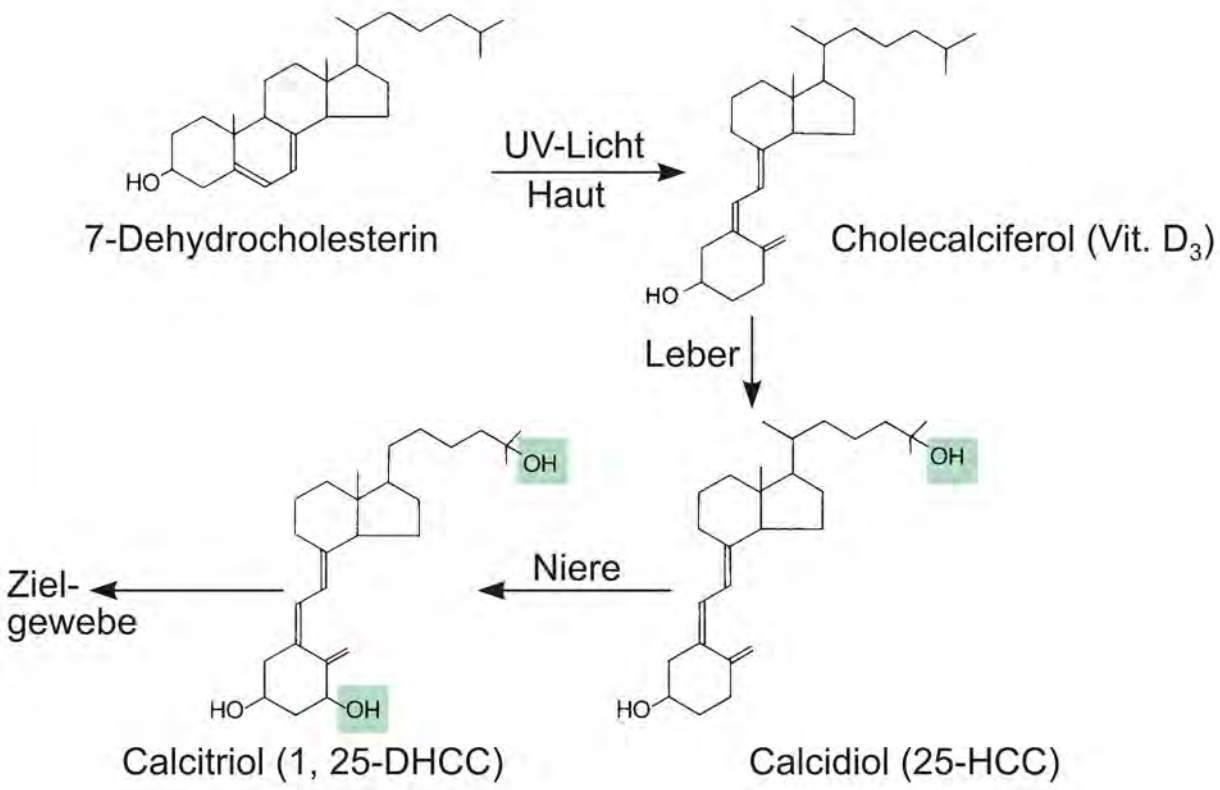


Cinacalcet



Aktories, Förstermann, Hofmann, Starke: Pharmakologie und Toxikologie

Biosynthese von 1, 25 DHCC



Störungen im Calciumhaushalt

Hypokalzämie
verursacht durch
1. Hypoparathyreoidismus (Herabgesetzte Sekretion von PTH)
2. Vit D_3 Mangel u.a.

Symptome
-gesteigerte Erregbarkeit von Muskeln und Nervensystem
$\rightarrow$ Muskelspasmen (Tetanie): "Pfötchenstellung" der Hand

Therapeutische Maßnahme
Gabe von Calciumgluconat (als Infusion oder oral)
Gabe von Calcitriol

Hyperkalzämie
verursacht durch
1. Hyperparathyreoidismus
2. Vit D_3 Überschuß
3. Tumoren mit Knochenmetastasen

Symptome
-Dehydratation, Erbrechen, Obstipation
-Herzrhythmusstörungen, Muskelschwäche
-Skelettläsionen
-Nierensteine

Therapeutische Maßnahme
akut
Infusion isotoner NaCl-Lösung
Gabe von Calcitonin, Prednisolon

chronisch
Therapie der Grunderkrankung, calciumarme Diät



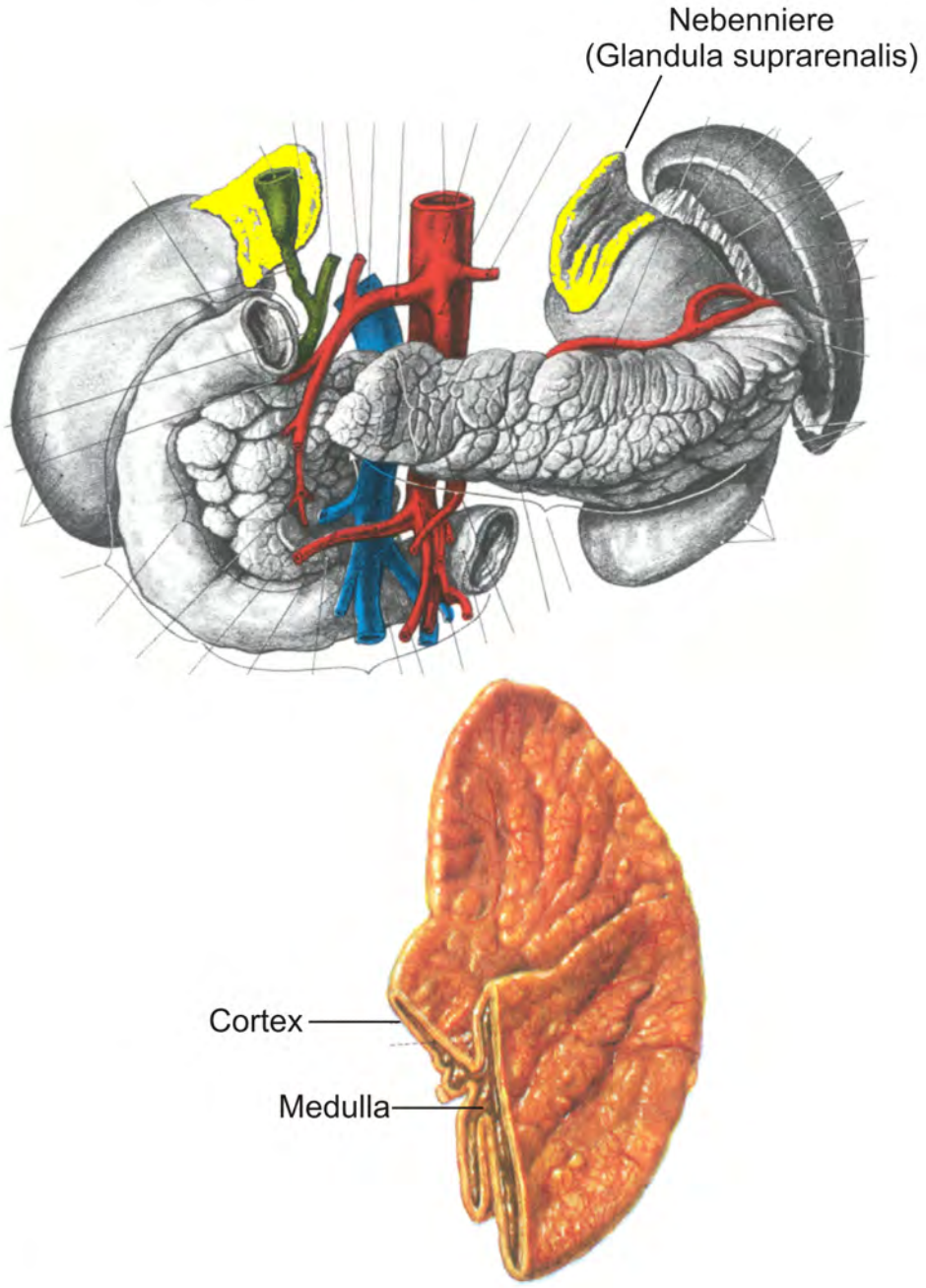
Rachitis-gefährdete Londoner Kinder (1938, mit ihren Müttern)
bei der vorsorglichen Bestrahlung mit Höhensonnen.



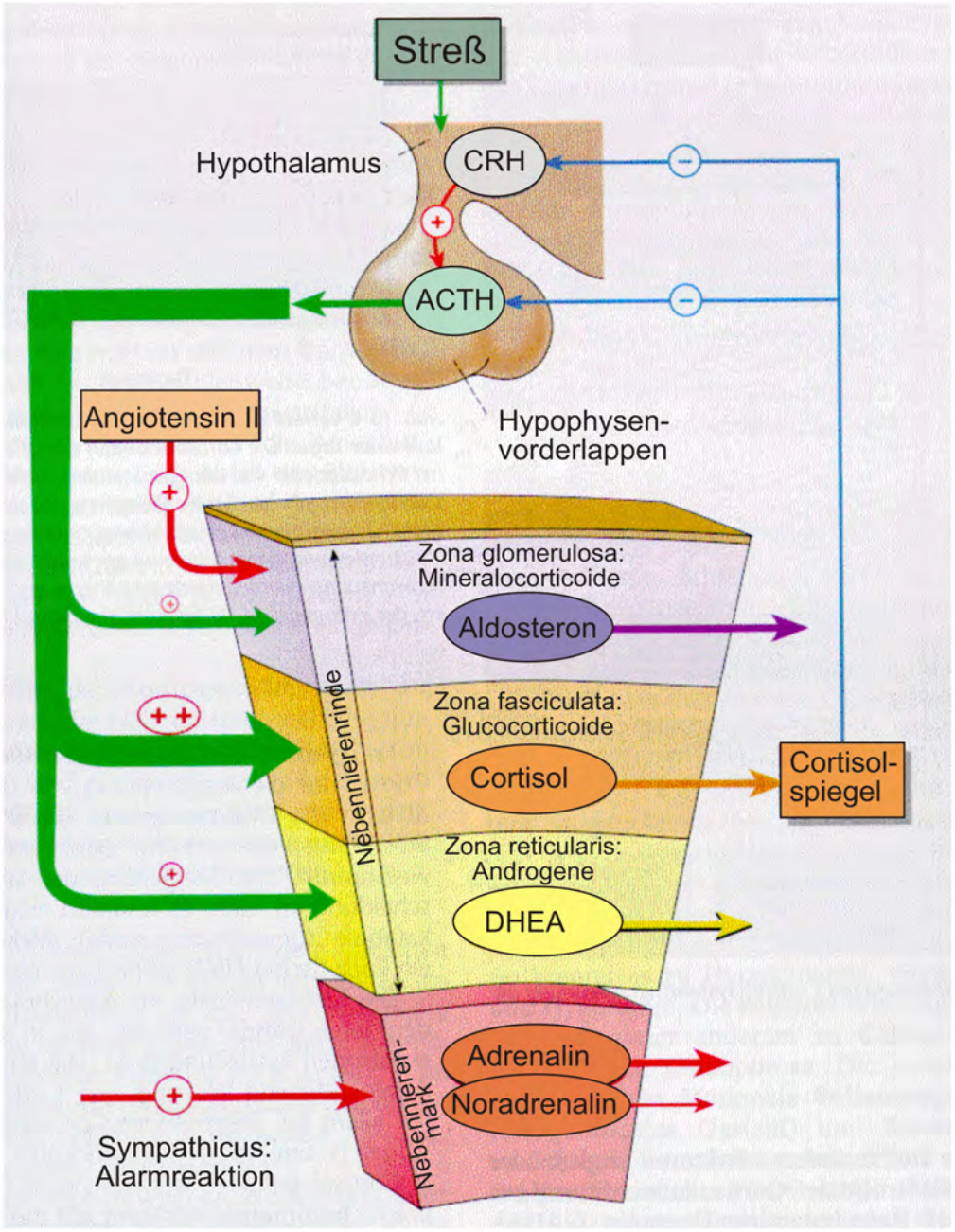

R
OP



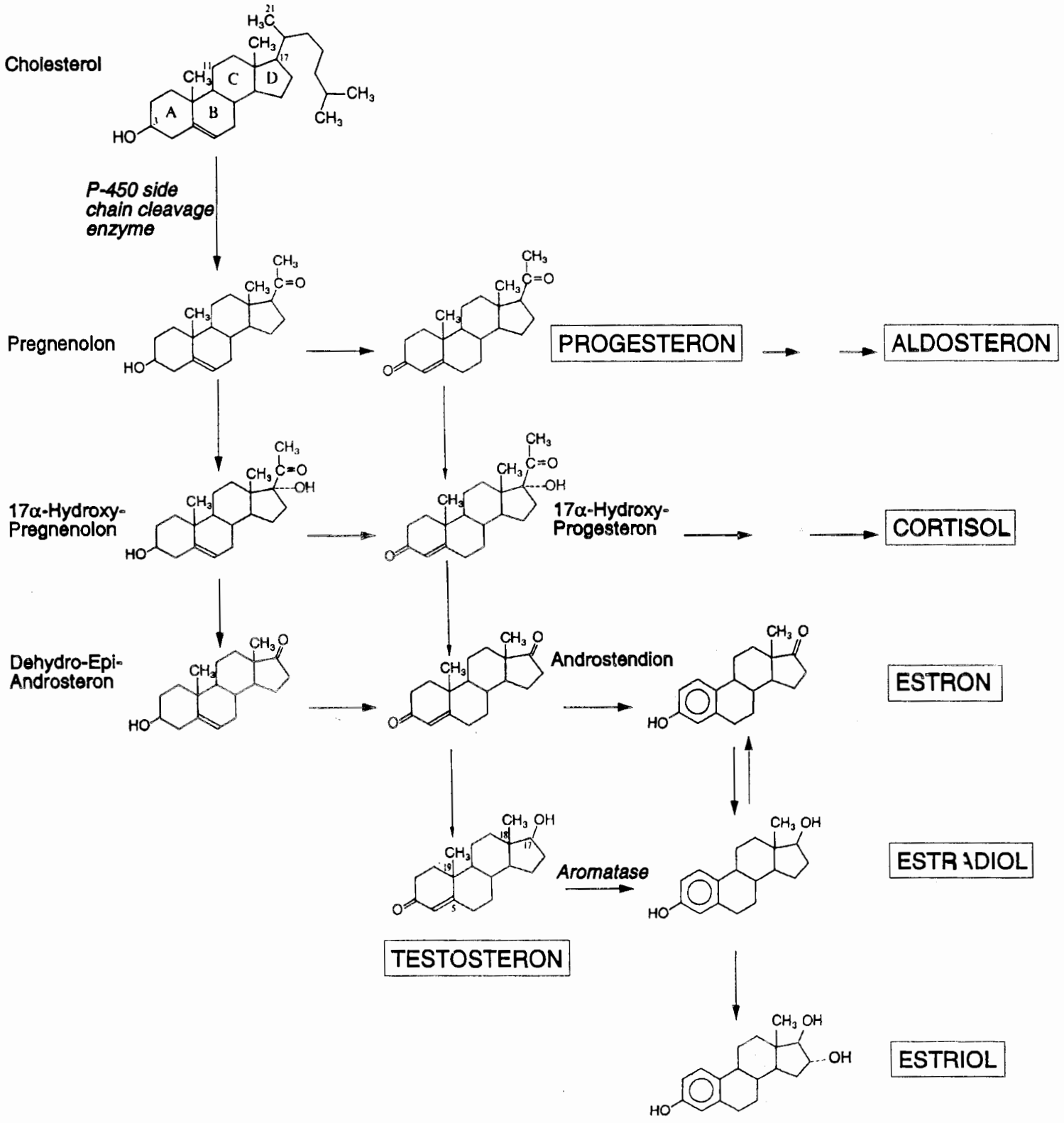
Lage und Aufbau der Nebennieren



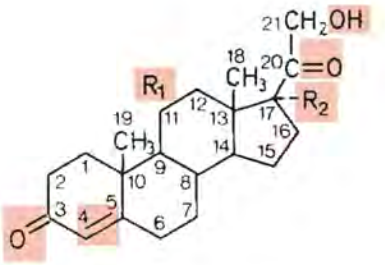
Die Hormone der Nebenniere



Die Biosynthese der Steroidhormone



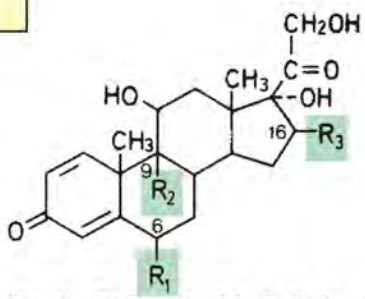
Glucocorticoide



	R_1	R_2
Hydrocortison (Cortisol)	– OH	– OH
Cortison	= O	– OH
Corticosteron	– OH	– H

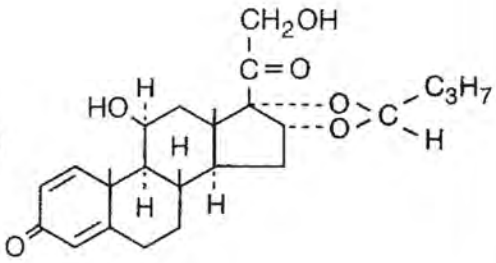
Agonisten

Prednisolon

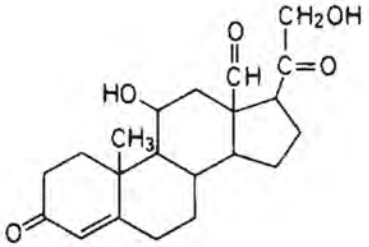


Dexamethason (R_2: 9a-F, R_3: 16a-Methyl) Prednisolon
Betamethason
Triamcinolon

Budesonid
(G. mit hohem first pass Effekt)

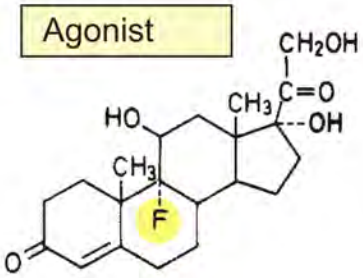


Mineralocorticoide



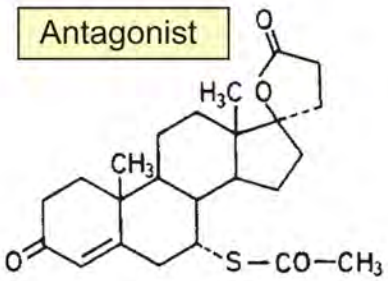
Aldosteron

Agonist

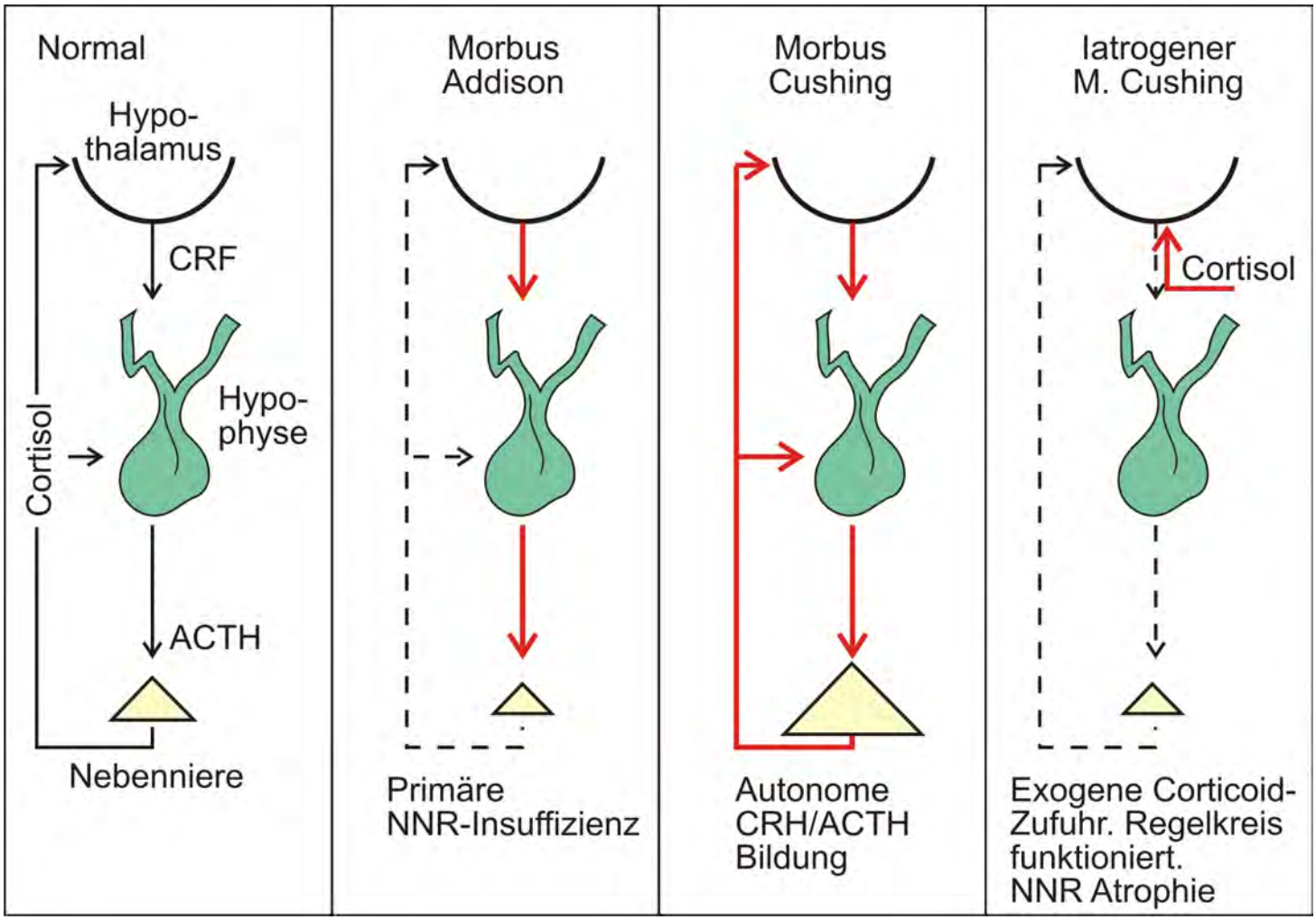


Fludrocortison
(9a-Fluorocortisol)

Antagonist



Spironolacton


Normal
Hypo-
thalamus
CRF
Hypo-
physe
Cortisol
ACTH
Nebenniere
Morbus
Addison
Primäre
NNR-Insuffizienz
Morbus
Cushing
Autonome
CRH/ACTH
Bildung
Iatrogener
M. Cushing
Cortisol
Exogene Corticoid-
Zufuhr. Regelkreis
funktioniert.
NNR Atrophie

Nebennierenrindenhormone

1. Glucocorticoide (Zona fasciculata)

Regulation des Kohlenhydrat-, Fett-, und Eiweißstoffwechsels

Zentrale Rolle bei Streß

Antiphlogistische und immunsuppressive Wirkung

Hydrocortison (Cortisol): 12- 30 mg/d: wichtigstes endogenes Glucocorticoid
Cortison
Corticosteron

zirkadiane Sekretion, Regulation durch CRF/ACTH

Bindung an CBG (Transcortin) und Albumin (bei Sättigung von CBG)

HWZ von Cortisol ca. 90 min

2. Mineralocorticoide (Zona glomerulosa)

Steigerung der Natriumrückresorption

Vermehrte Kaliumausscheidung

Aldosteron (50-150 µg/d)
11-Deoxycorticosteron

Regulation der Sekretion:

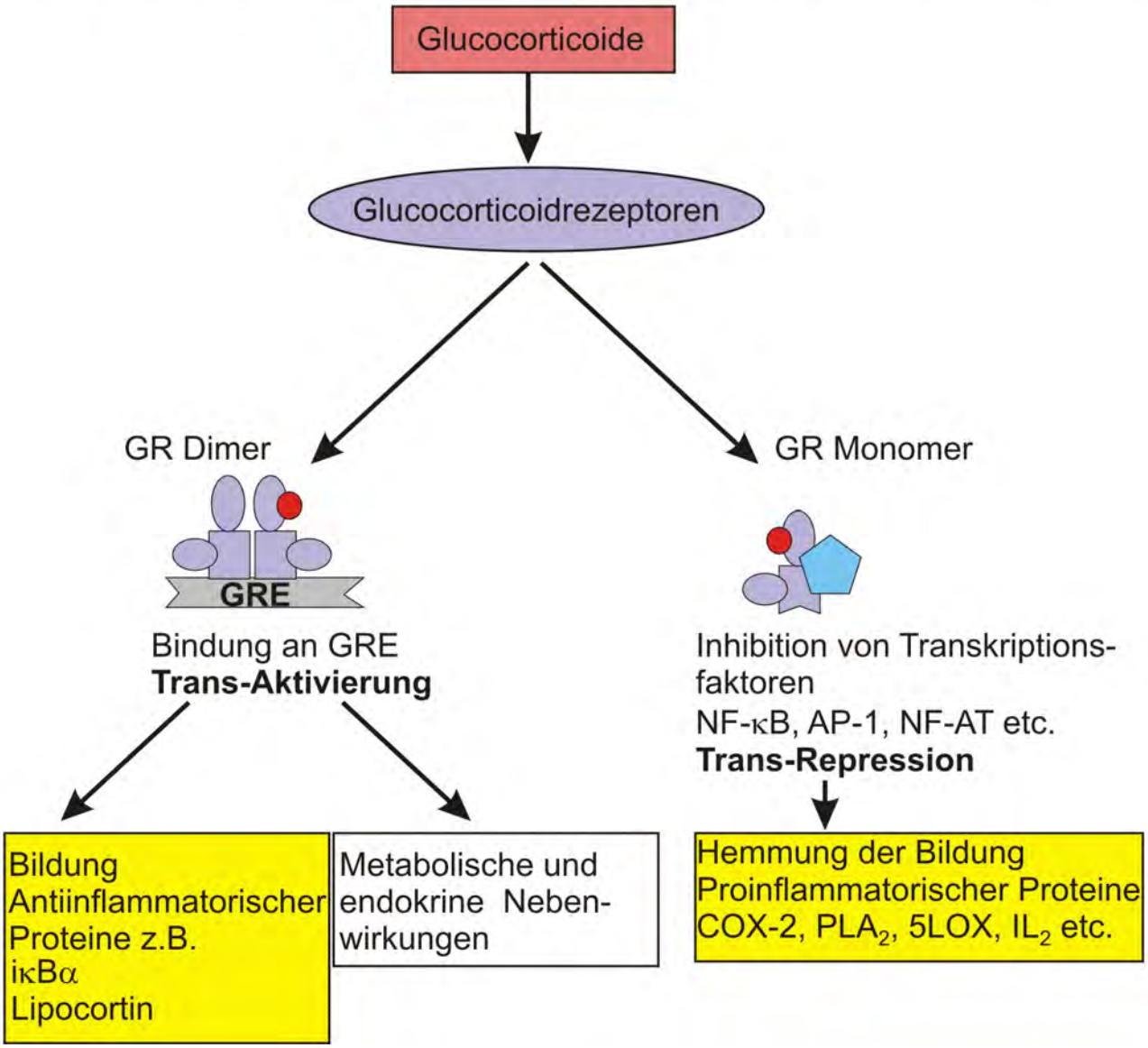
1. Renin-Angiotensin-System

2. ACTH

3. Androgene (Zona reticularis)

Testosteron

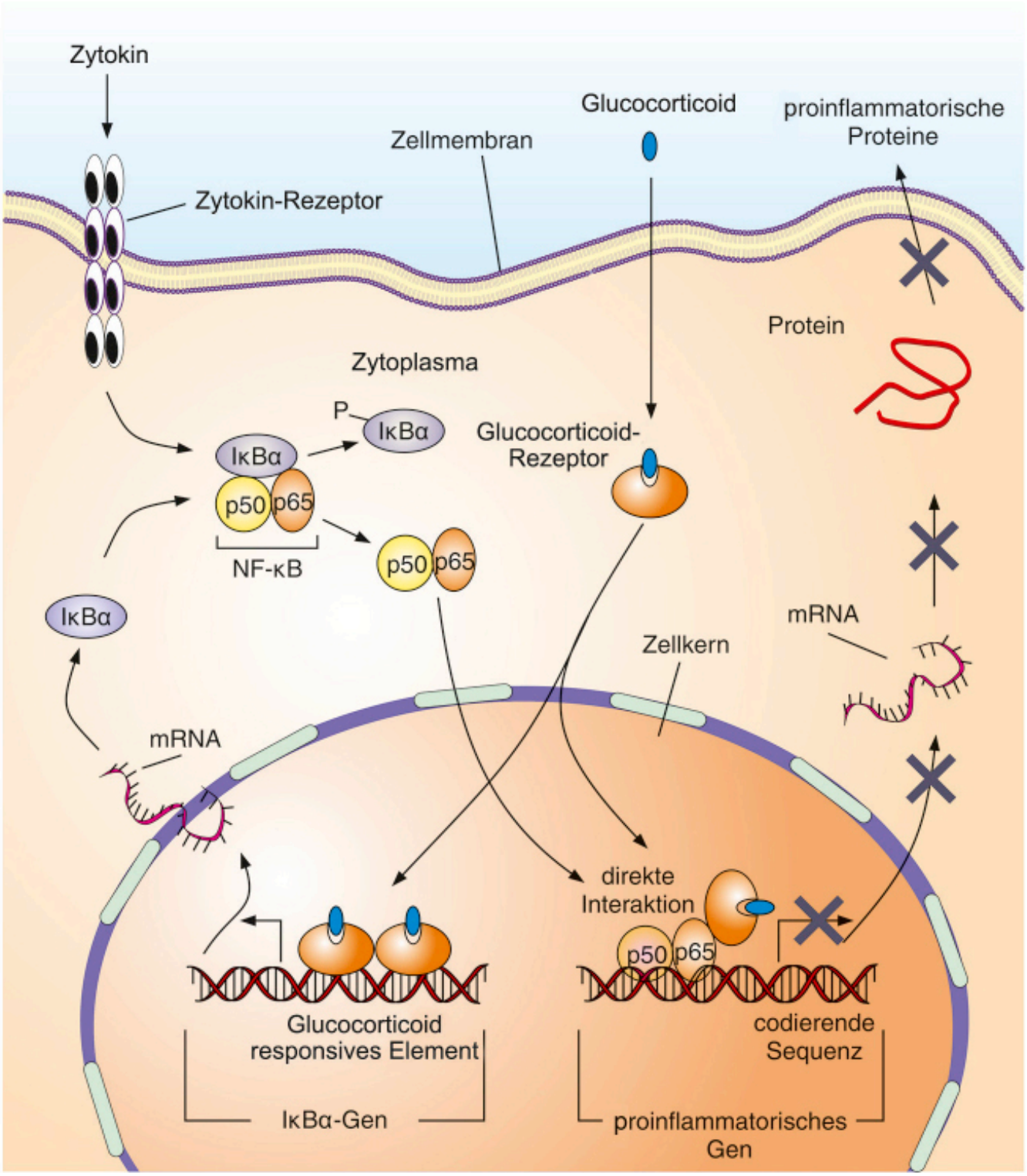
Molekulare Mechanismen der antiinflammtorischen Wirkung von Glucocorticoiden



Zusätzliche, nicht-genomische (nicht durch GR vermittelte) Effekte

- nicht hemmbar durch Inhibitoren der Transkription / Translation
- schnelle Kinetik (wenige min)
- verantwortliche Rezeptoren bisher hypothetisch: orphan GPCRs, TRP Kanäle,.... ?

Antiinflammatorische Wirkung von Glucocorticoiden durch Hemmung von NF-κB



aus: Aktories et al. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. Urban & Fischer 2022

Glucocorticoidwirkungen

1. STOFFWECHSEL

- Förderung der Gluconeogenese, Erhöhung der Blutglucosekonzentration
- Katabole Wirkung: Proteinabbau (vor allem Muskulatur, Haut, Skelett)
- Lipolyse und Umverteilung von Fettgewebe (Fettverlust an Extremitäten und Fettzunahme am Stamm, sowie im Nacken und Gesicht → Stammfettsucht)

2. SALZ-, WASSERHAUSHALT

- Mineralocorticoide Wirkung (Natriumretention, Kaliumverluste)
- Hemmung der Resorption von Calcium im Darm und Erhöhung der Ausscheidung von Calcium in Nieren

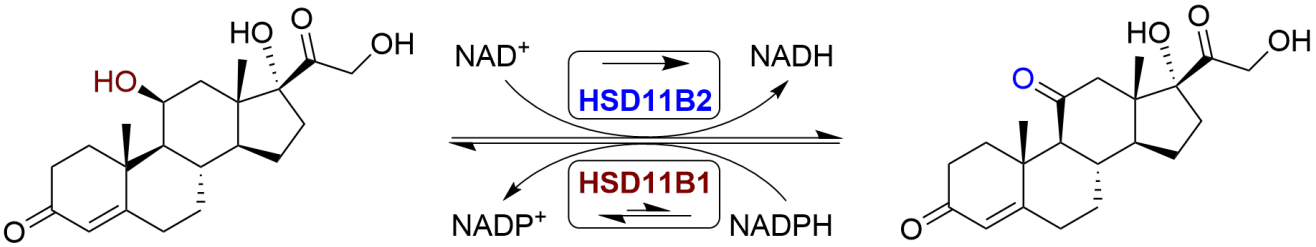
3. ANTIINFLAMMATORISCHE UND IMMUNSUPPRESSIVE WIRKUNG

4. HERZ-, KREISLAUFWIRKUNGEN

beruhen z.T. auf mineralocorticoiden Wirkung. Daneben direkte positiv inotrope Wirkung. Verbesserung der Ansprechbarkeit der kleinen Gefäße für Adrenalin und β_2-Agonisten → Verbesserung der Mikrozirkulation beim Schock

5. ZNS WIRKUNGEN

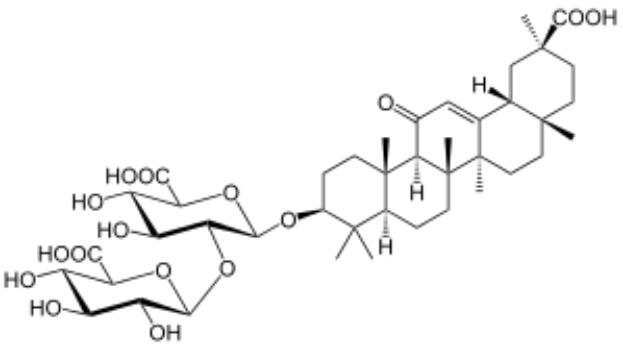
6. ANTIPROLIFERATIVE WIRKUNG



cortisol

cortisone

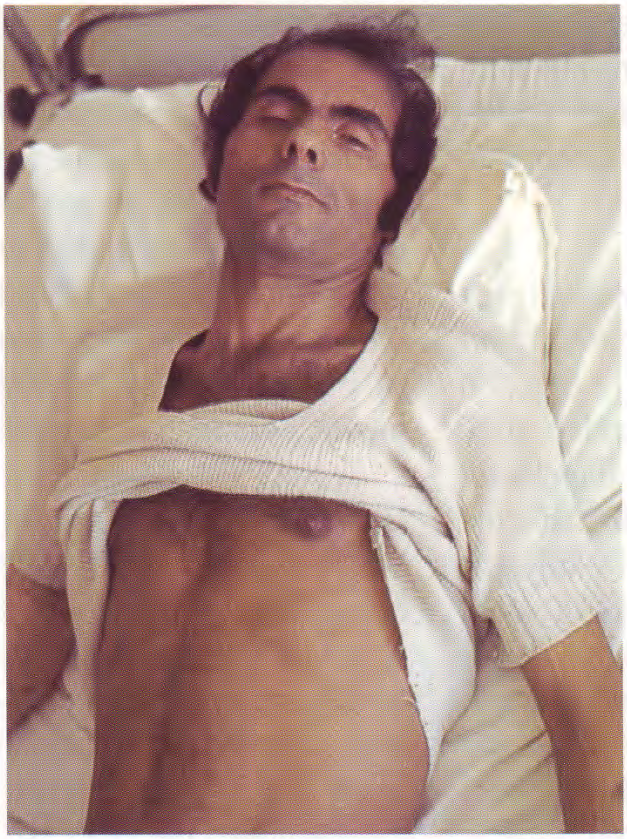




Glycyrrhizinsäure / Glycyrrhetinsäure

Glycyrrhiza glabra (Süßholzpflanze, u.a. Lakritze)

Morbus Addison



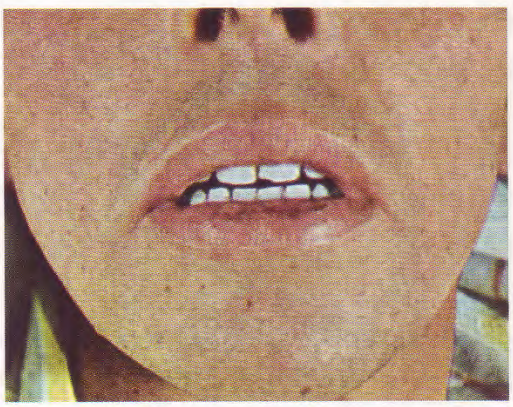
35



36



37





38

Quelle: Tischendorf, Der diagnostische Blick, Schattauer Verlag

Morbus Addison ("Bronzehautkankheit")

meist durch Autoimmunprozess bedingte Insuffizienz der NNR

-Ausfall der Cortisol und Aldosteronproduktion

-gesteigerte Produktion von ACTH und MSH (melanozytenstimulierendes Hormon): ACTH und MSH werden beide aus POMC synthetisiert !!

→ gesteigerte Melanin-Bildung.

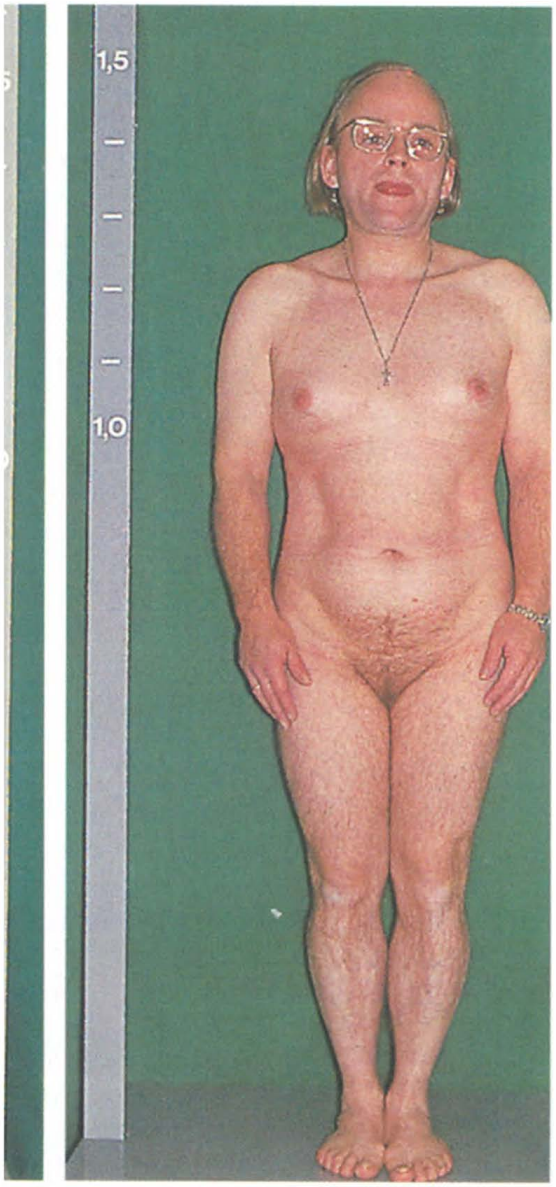
Symptome

- Vorzeitige Ermüdung
- Gewichtsabnahme
- Muskelschwäche
- Neigung zu Hyponatriämie, Hyperkaliämie, Hypoglykämie, Wasserverlust

Akute Addison-Krise induziert z.B. durch Infektion, Stress:

Fieber, Erbrechen, Diarrhö, Dehydratation, Hypotonie

Therapie: Gabe von Cortisol und Fludricortison



Adrenogenitales Syndrom
21-Hydroxylase Mangel

Fallbeispiel: 42 jährige Frau

- männlicher Habitus
- Zeichen der P.praecox mit 6 Jahren
- Wachstumsstillstand mit 8 Jahren

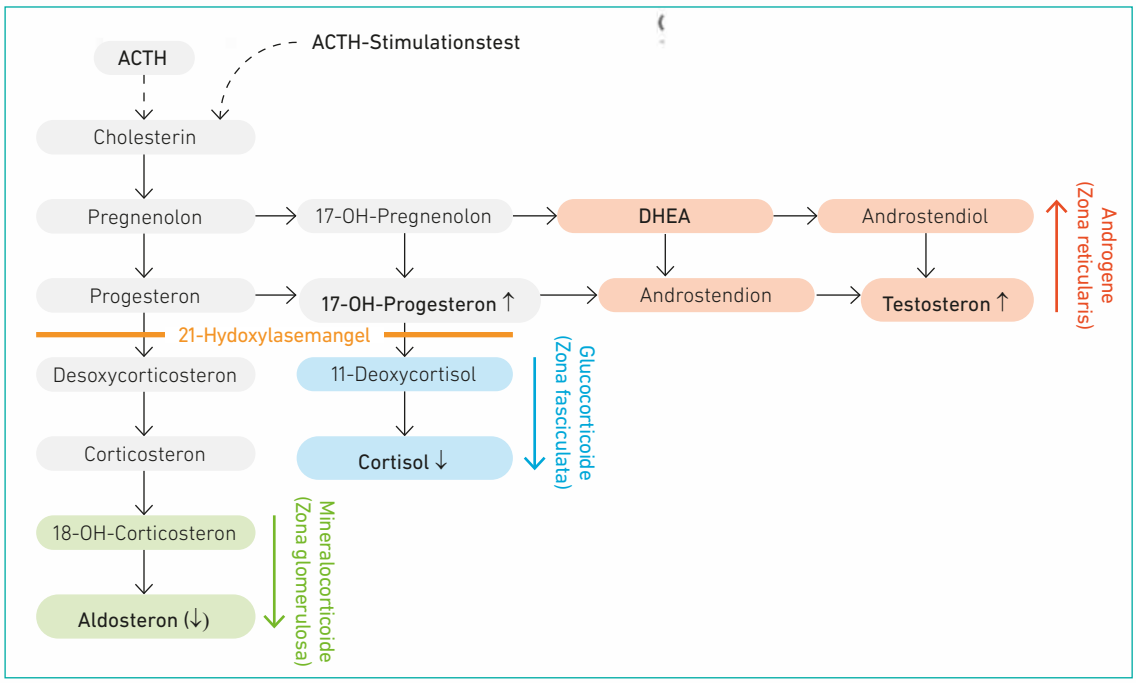


Abb. 1: Störung der Biosynthese von Hormonen beim AGS

Quelle: adaptiert aus www.endokrinologie.net

M. Cushing



Cushing-Syndrom (Hypercortisolismus)

Ursache: z.B. Hypophysenadenom (autonome ACTH-Produktion), NNR-Tumor (autonome Cortisolproduktion), Exogene Glucocorticoidzufuhr.

Symptome

- **Umverteilung von Fettgewebe:** Vollmondgesicht, Büffelnacken, Stammfettsucht
- **peripherer Proteinabbau:** Muskelschwund, Osteoporose (Kollagene), *Striae rubrae distensae* (Abbau von Unterhautbindegewebe und Brüchigkeit der Gefäße).
- weitere Symptome leiten sich aus Glucocorticoidwirkungen ab

Cushing-Schwellendosis: Glucocorticoiddosis, die bei längerfristiger Gabe Cushing-Syndrom induzieren kann.

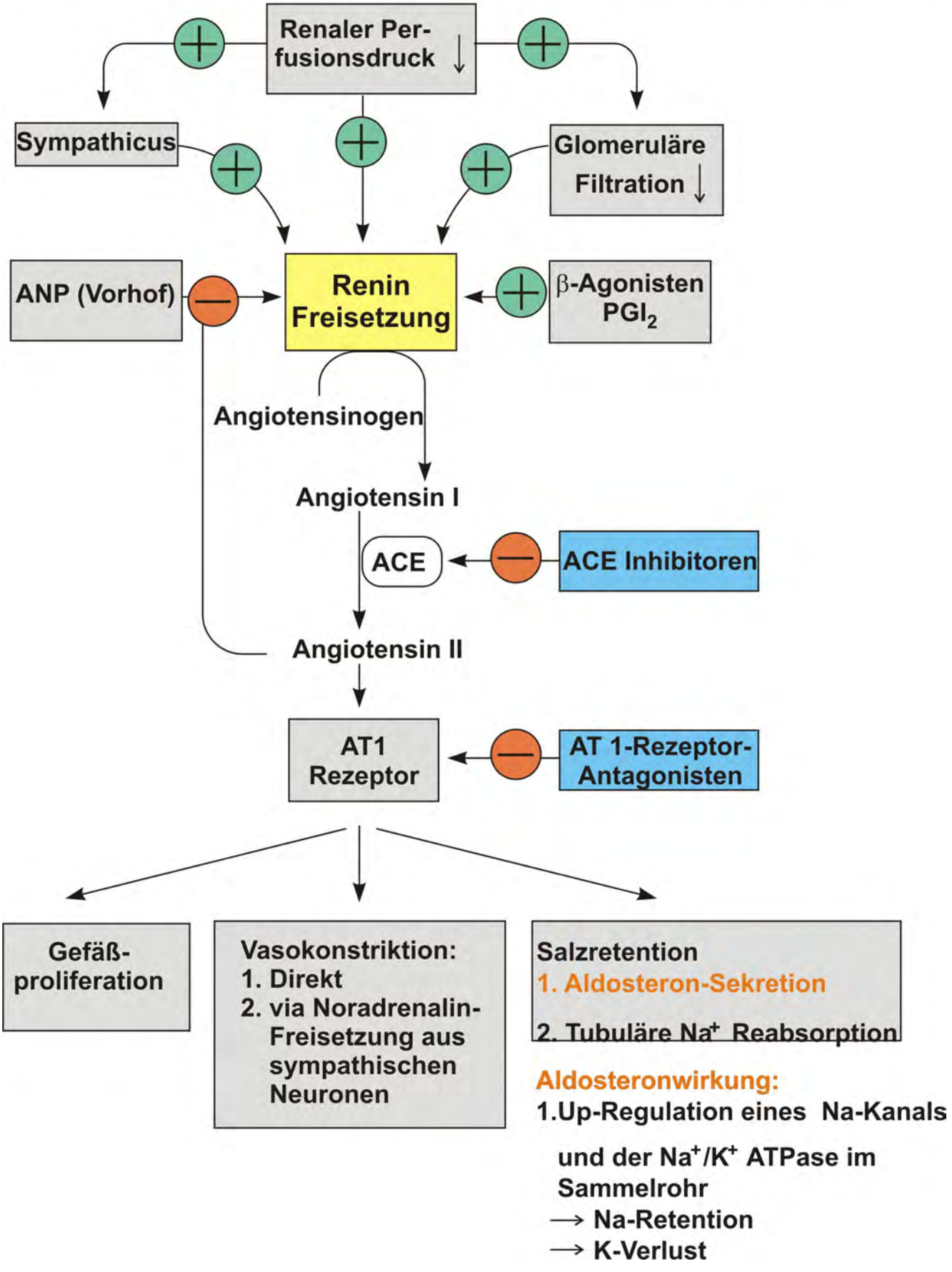
- Cortisol: 30 -40 mg/d
- Dexamethason: 1,5 -2 mg/d

UW bei langanhaltender Glucocorticoidgabe

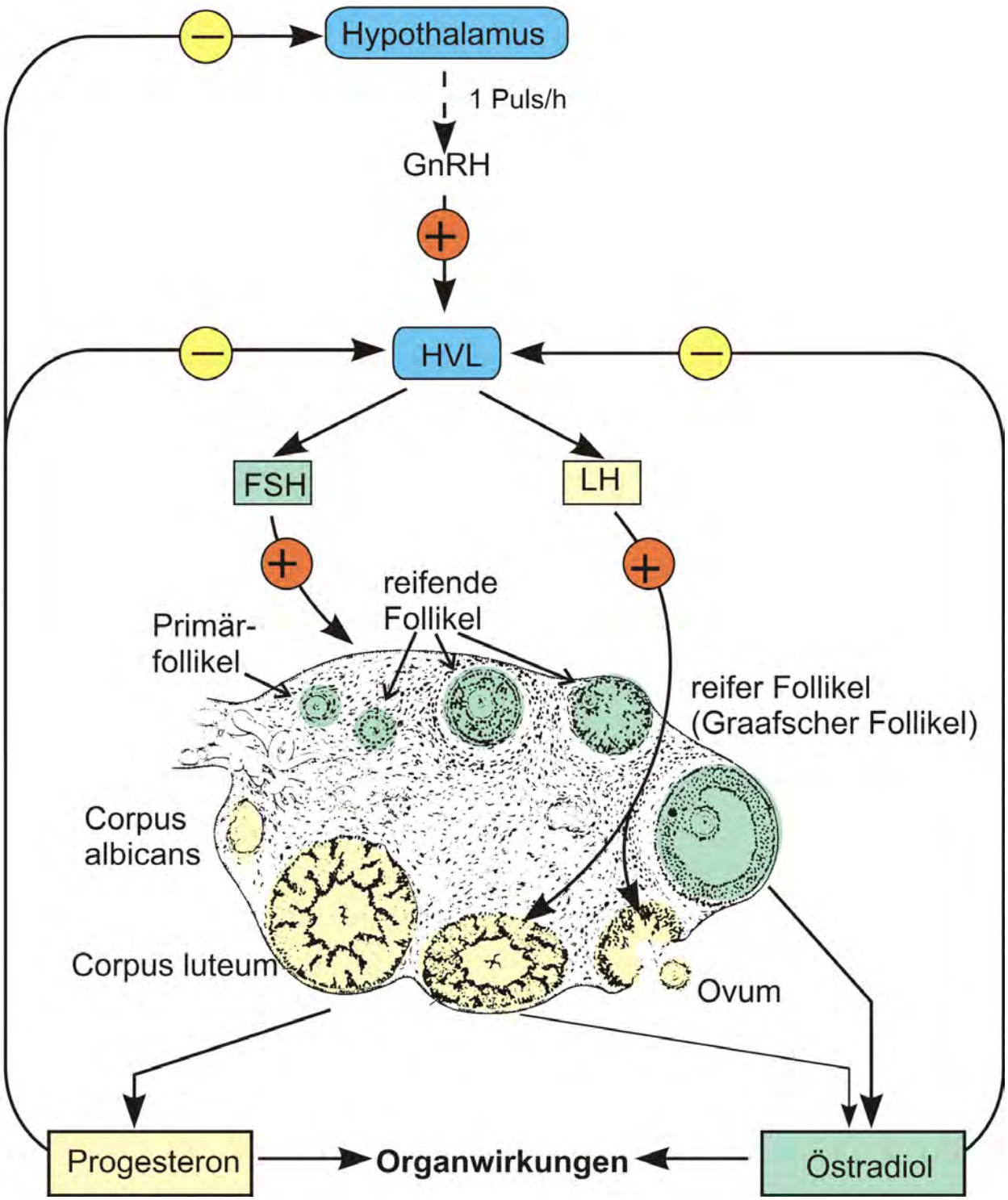
insb. bei systemischer Gabe

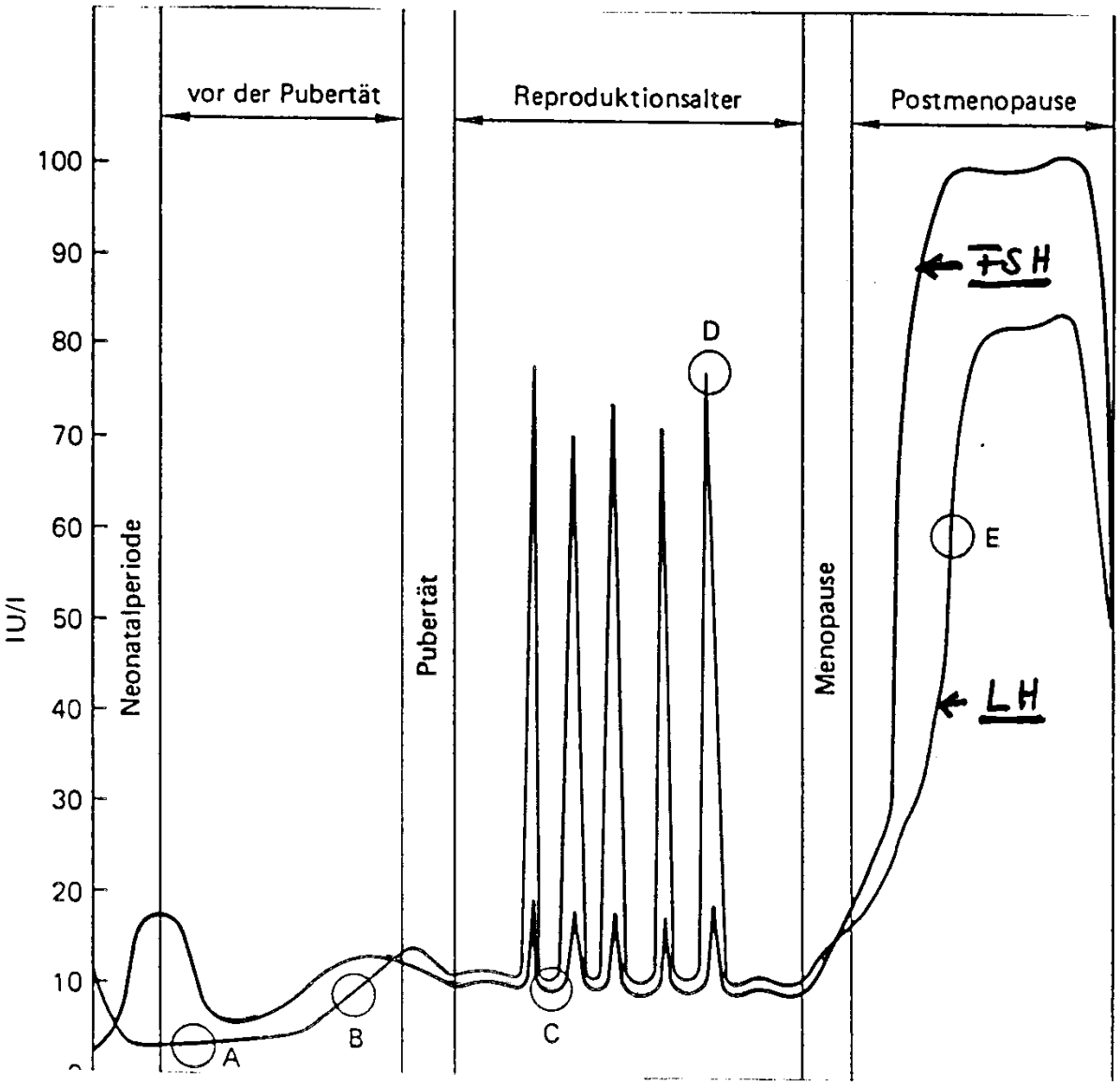
1. **Schwächung der Infektabwehr**
2. **Hemmung der endogenen Cortisolproduktion, Atrophie der NNR**: Wiederherstellung vollständig supprimierter NNR dauert mehrere Monate. Daher Glucocorticoide nach Dauertherapie nicht abrupt absetzen !!!
2. **Aktivierung von Magenulzera** (antiproliferative Wirkung, verminderter Schleimschutz)
3. **Osteoporose** (daher Kombination mit Calcitriol + Calcium sinnvoll)
4. **Na^+/Wasserretention** bei Dauertherapie mit Glucocorticoiden mit Mineralocorticoid-Wirkkomponente.
5. **ZNS Wirkungen**: gehobene Stimmung, Unruhe, selten Depression
6. **Steroiddiabetes:** Stimulation der Gluconeogenese, funktioneller Insulinantagonismus
7. **Wachstumseinschränkungen bei Kindern**
8. **Fetale Entwicklungstörungen**
9. **Verzögerung der Wundheilung**

Das Renin-Angiotensin-System der Niere



Hypothalamus-Hypophysen-Gonadenachse




vor der Pubertät
Reproduktionsalter
Postmenopause
IU/l
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
Neonatalperiode
Pubertät
Menopause
FSH
LH
A
B
C
D
E

Agonisten am GnRH-Rezeptor

1. GnRH

Therapeutische Verwendung

- hypothalamisch bedingter Hypogonadismus bei Mann und Frau

  →Pubertas tarda

  →Sterilität

pulsatile Gabe (mit Pumpe s.c.; alle 90 –120 min) →**Stimulation** der FSH-LH Sekretion

- Behandlung des Kryptorchismus (Hodenhochstand); 2xtgl. nasal über 4 W (LH bewirkt Descensus der Hoden).

2. GnRH-Analoga: Buserelin

- Hohe Affinität am GnRH-Rezeptor, lange HWZ

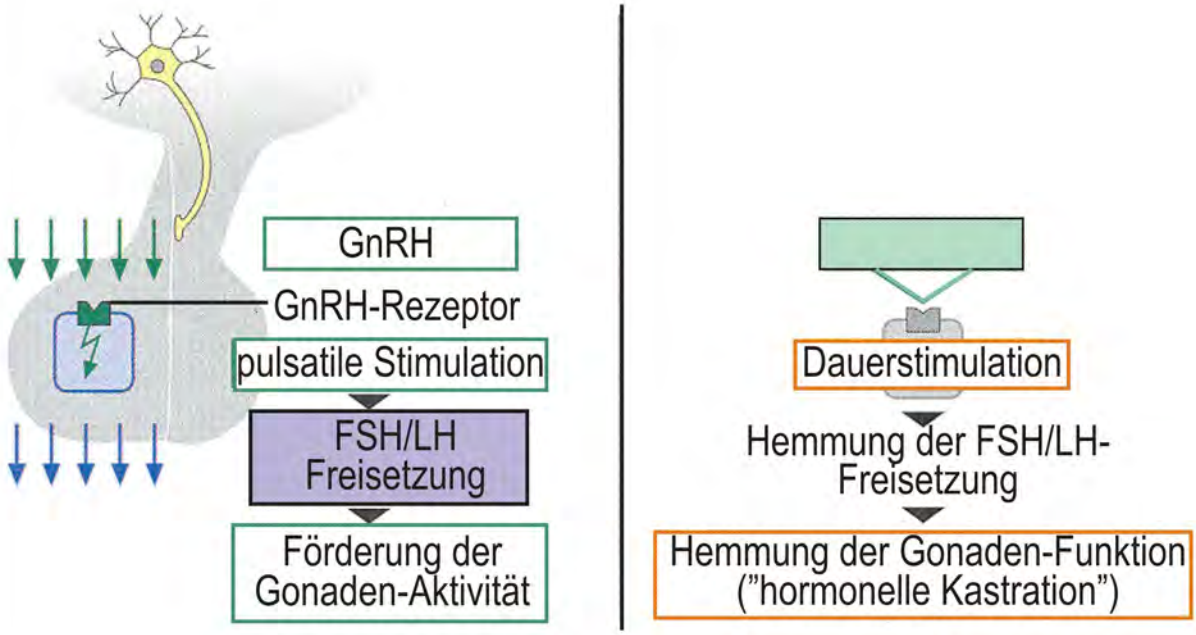
→ längerfristige Gabe bewirkt Desensitisierung der GnRH-Rezeptoren

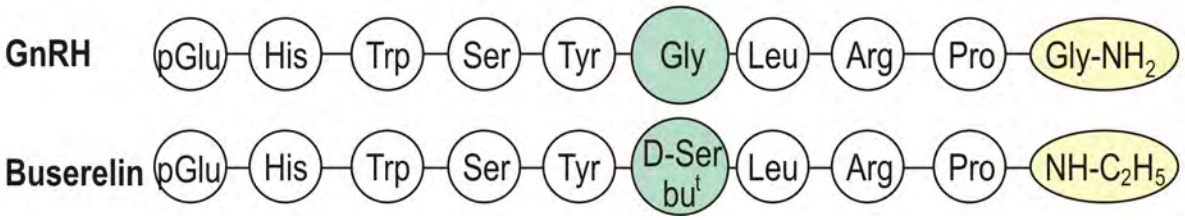
→ Hemmung der FSH-LH Sekretion (funktionelle Kastration)

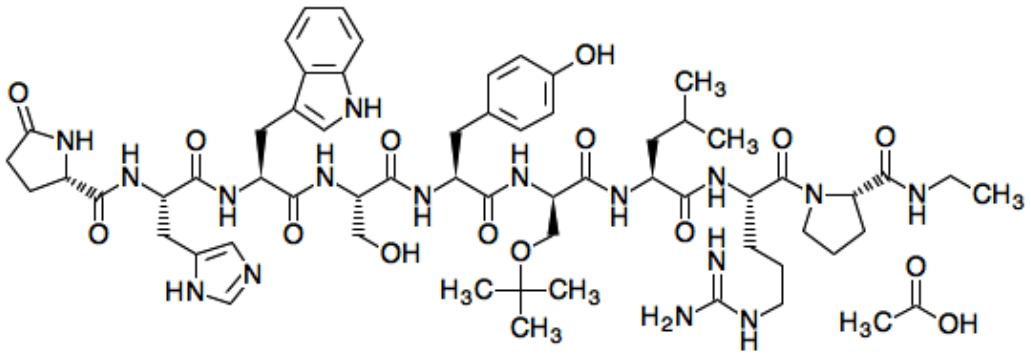
Therapeutische Verwendung: Anwendung als FSH-LH Blocker bei

- Prostatakarzinom (Senkung des Testosteron-Spiegels)
- Endometriose (endometriales Gewebe außerhalb des Uterus)
- Pubertas praecox
- Triebdämpfung beim Mann

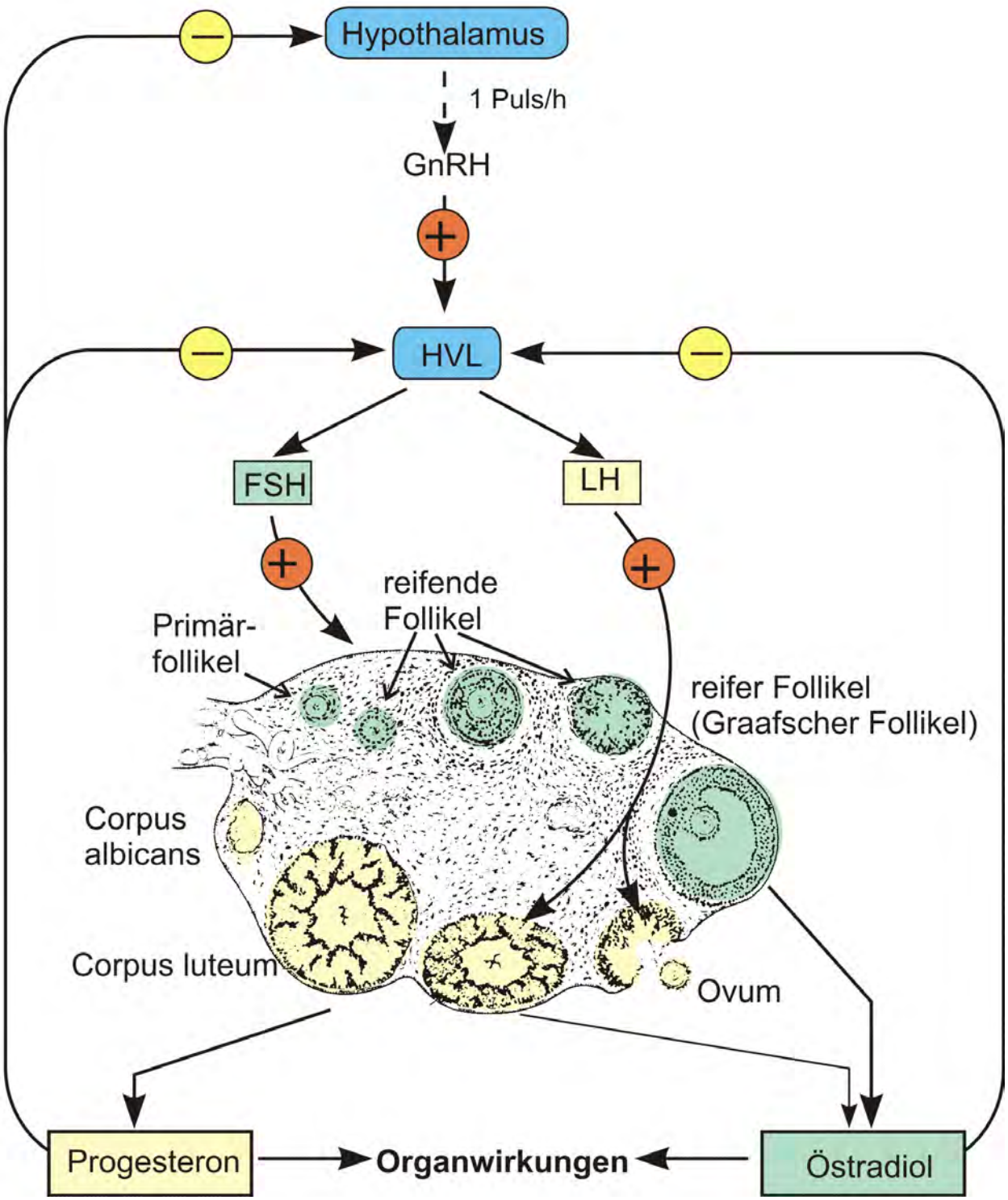
Regulation der Gonaden-Funktion durch GnRH

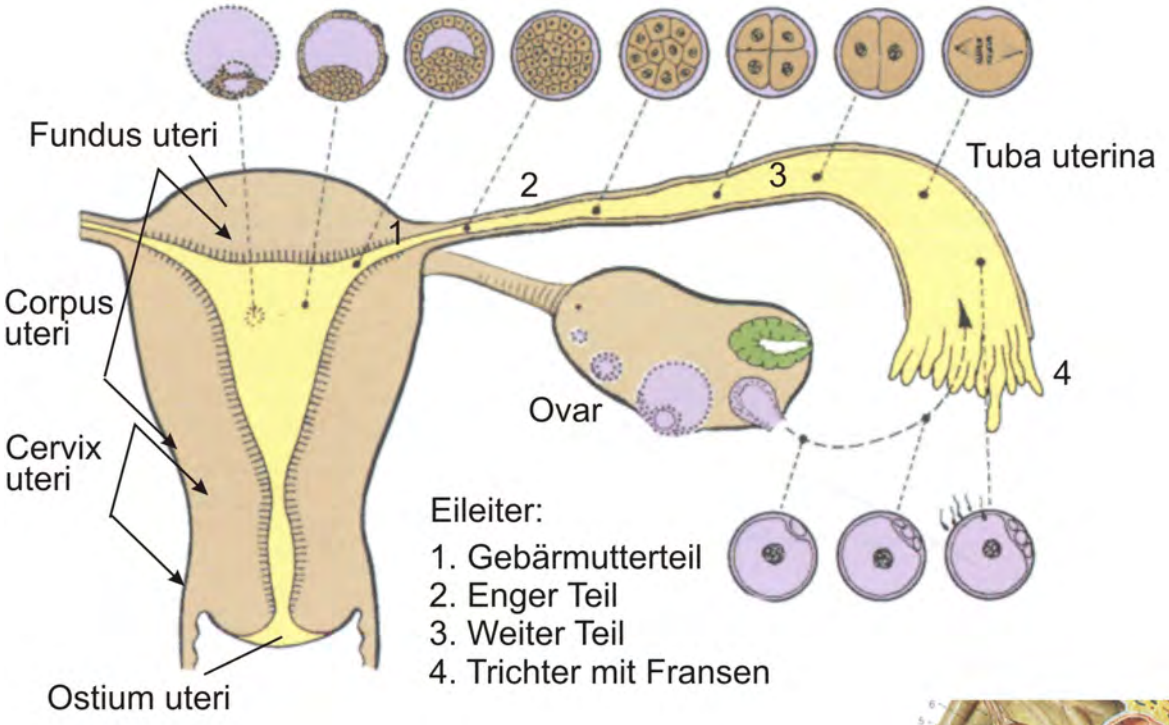


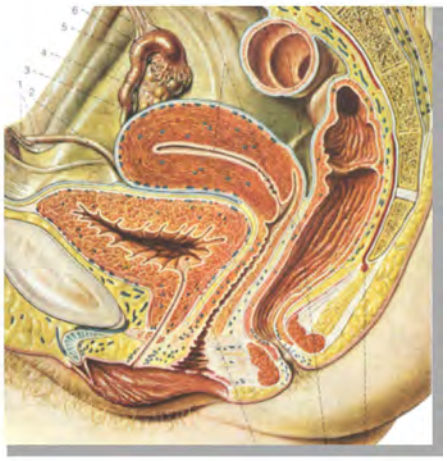


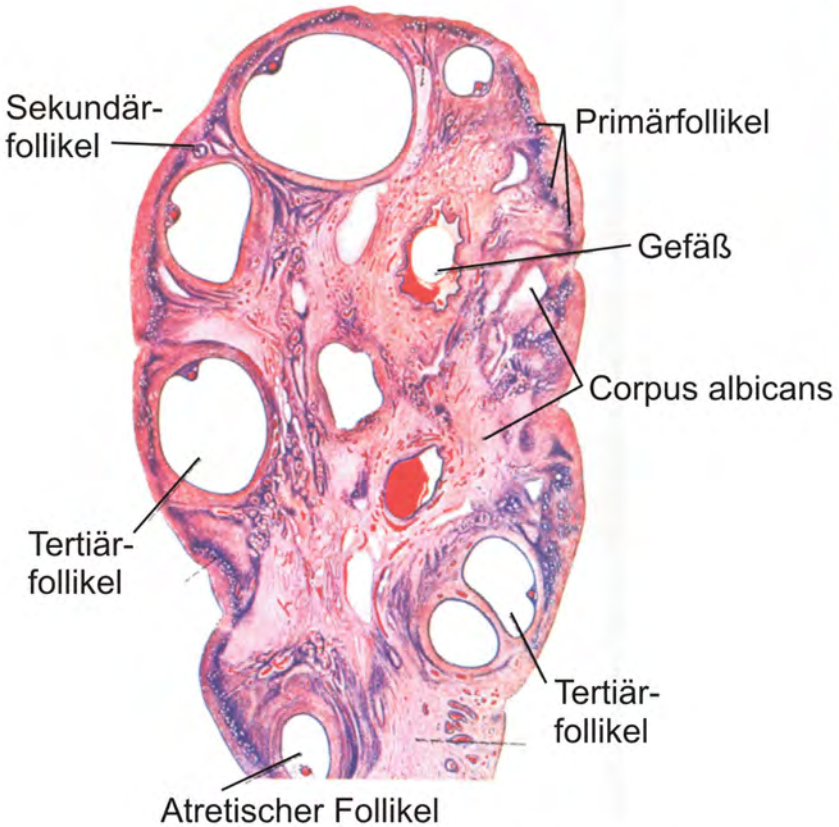


Hypothalamus-Hypophysen-Gonadenachse

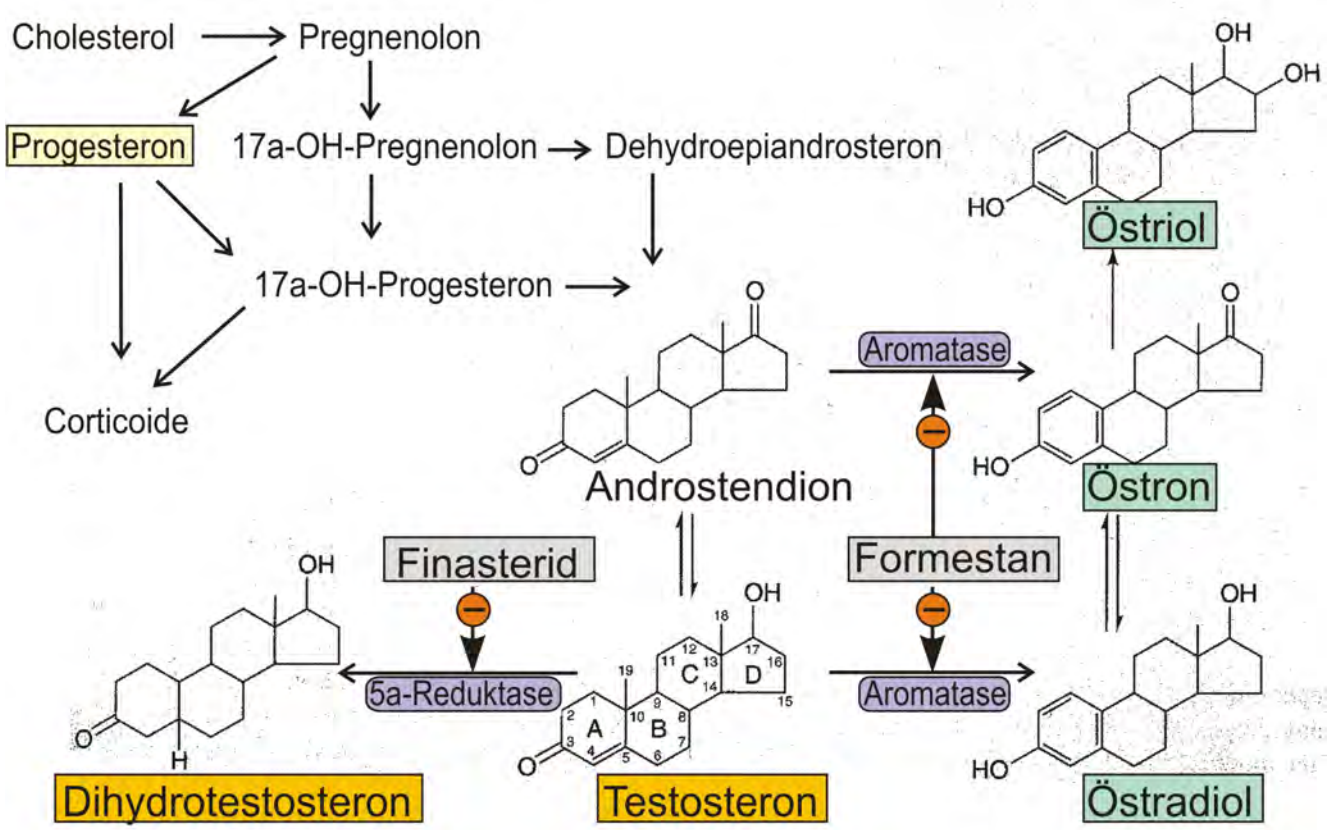


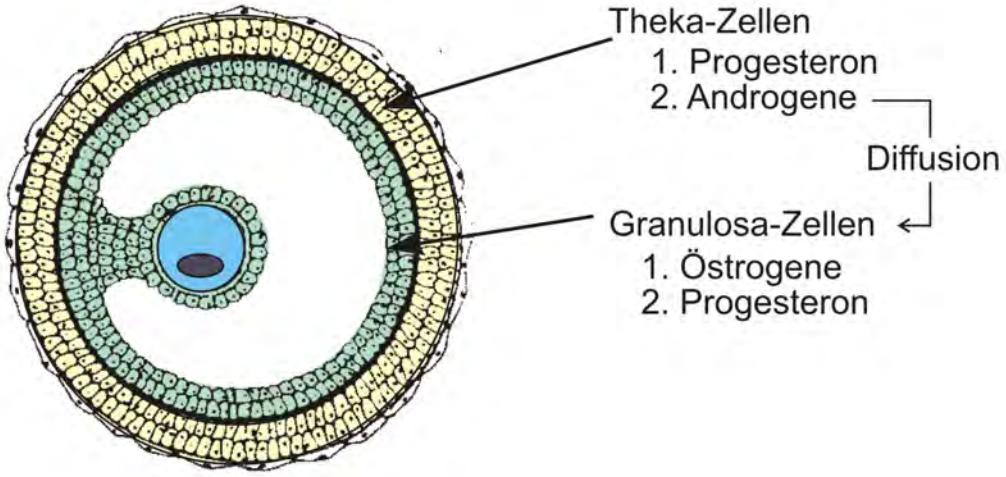

Fundus uteri
Tuba uterina
1
2
3
4
Corpus uteri
Ovar
Cervix uteri
Eileiter:
1. Gebärmutterteil
2. Enger Teil
3. Weiter Teil
4. Trichter mit Fransen
Ostium uteri

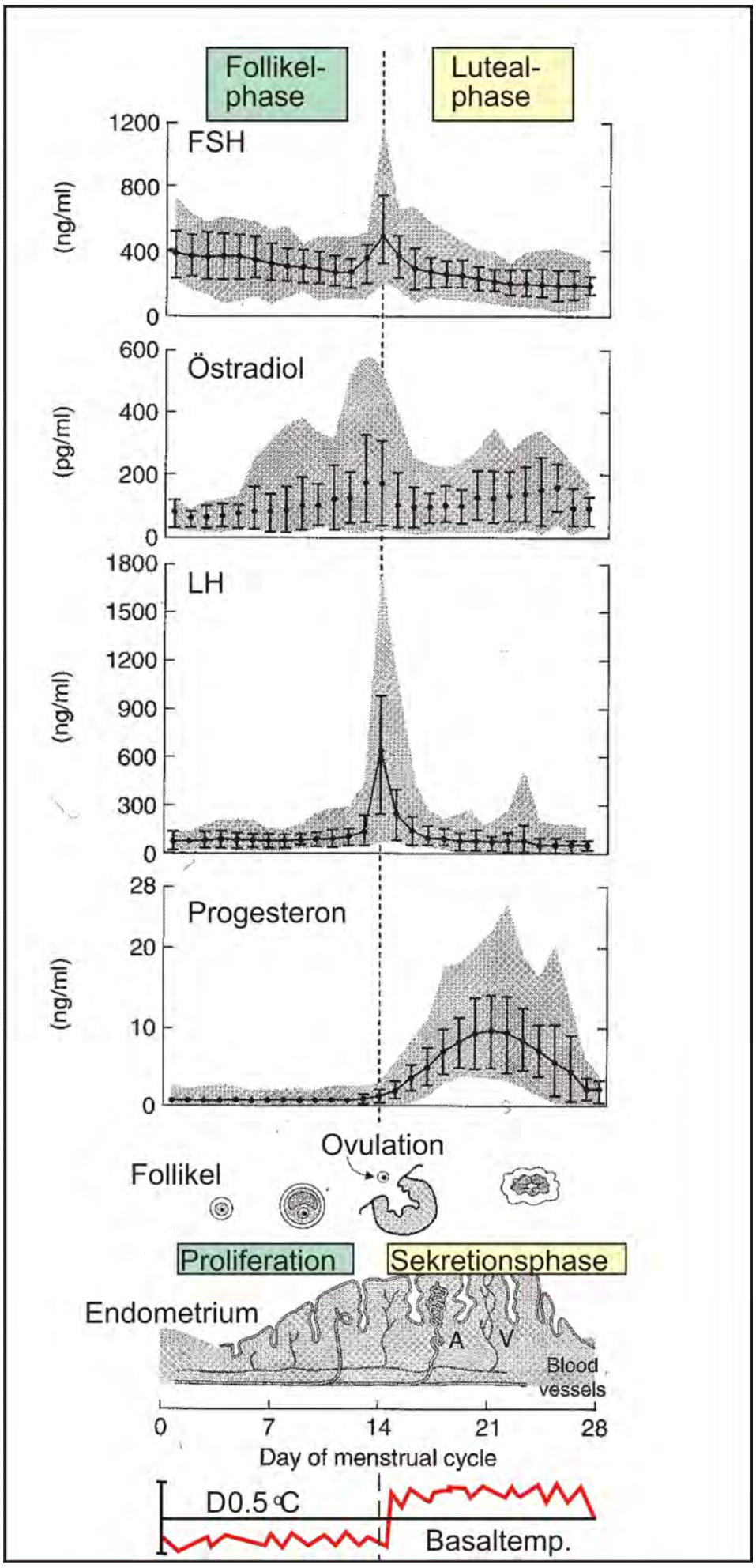



Sekundär-follikel
Primärfollikel
Gefäß
Corpus albicans
Tertiär-follikel
Tertiär-follikel
Atretischer Follikel

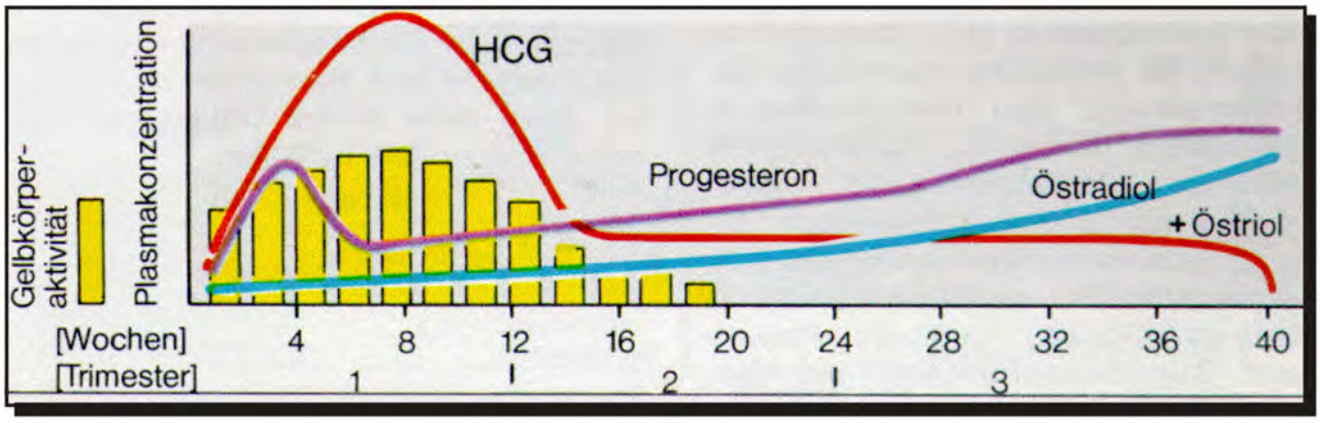
4 x 2 x 1 cm


Cholesterol
Pregnenolon
Progesteron
17a-OH-Pregnenolon
Dehydroepiandrosteron
17a-OH-Progesteron
Corticoide
Östriol
Aromatase
Androstendion
Östron
Finasterid
Formestan
5a-Reduktase
Aromatase
Dihydrotestosteron
Testosteron
Östradiol


Theka-Zellen
1. Progesteron
2. Androgene
Diffusion
Granulosa-Zellen
1. Östrogene
2. Progesteron


Follikel-
phase
Luteal-
phase
FSH
(ng/ml)
1200
800
400
0
Östradiol
(pg/ml)
600
400
200
0
LH
(ng/ml)
1800
1500
1200
900
600
300
0
Progesteron
(ng/ml)
28
20
10
0
Ovulation
Follikel
Proliferation
Sekretionsphase
Endometrium
A
V
Blood
vessels
0
7
14
21
28
Day of menstrual cycle
D0.5 °C
Basaltemp.

Hormonplasmakonzentrationen während der Schwangerschaft



HCG, human **c**horionic **g**onadotropin
stimuliert im Corpus luteum Progesteronsynthese
wird im Urin ausgeschieden, **Schwangerschaftstest**
HCS (**h**uman **c**horionic **s**omatotropin) = **HPL** (**h**uman **p**lacental **l**actogen)
wirkt wie Prolaktin u. Somatotropin)

Geburtseinleitung:

Wehenauslösende Hormone: Oxytocin, Prostaglandine
-Östrogene sensibilisieren Uterus für Wirkung von Oxytocin
-Progesteron antagonisiert Wirkung
-Progesteronspiegel fällt unmittelbar vor Geburt ab
-eventl. Freisetzung von Substanzen, die Progesteronwirkung inhibieren
-Gefahr des Schwangerschaftsabbruchs besteht bei Abfall von HCS, Progesteron oder Östradiol

Estrogene

natürliche: Estradiol, Estron, Estriol
Syntheseorte: Ovarien, Plazenta, (NNR), (Hoden)

biologisch aktivstes Estrogen: Estradiol

Wirkungen
- Entwicklung des weiblichen Körperbaus
- Ausbildung der weiblichen sekundären Geschlechtsmerkmale
- Rolle im uterinen Zyklus:
  - Proliferation der Uterusschleimhaut
  - Produktion eines dünnen alkalischen Zervixschleimes
  → Förderung des Überlebens und Transports von Spermien
- Förderung des Follikelwachstums im Ovar
- Erhaltung der Schwangerschaft (zs. mit Progesteron u.a.)
- schwach anabole Wirkung: Steigerung der Muskelmasse
- Erhöhung von Serumtriglyceriden und HDL, Senkung von LDL:

→ antiatherogene Wirkung
- Retention von NaCl und Wasser (Ödembildung)
- Förderung der Resorption von Calcium und Hemmung der Knochenresorption (Antagonisierung der PTH-Wirkung).
- Vermehrte Bildung von Gerinnungsfaktoren: erhöhtes Thromboserisiko
- Bei **Frau und Mann**: Schließen der Epiphysenfugen im Knochen in der Pubertät: Beendigung des Längenwachstums

Therapeutische Verwendung
- Kontrazeption
- Substitutionstherapie
  - Ovarialinsuffizienz
  - Therapie postmenopausaler Symptome: insb. Osteoporose-Prophylaxe
- Prostatakarzinom und Mammakarzinom: heute weitgehend obsolet

Pharmakokinetik
natürliche Estrogene haben hohen First-Pass Effekt, daher peroral kaum wirksam
→ synthetische Estrogene mit geringem First-Pass: z.B. Ethinylestradiol, Mestranol
→ Estradiol als Membranpflaster (Transdermales Sytem)

Selektive Estrogenrezeptor Modulatoren (SERMs)

Organspezifische Wirkung: Antagonistisch / Agonistisch

Tamoxifen, Toremifen

- Hemmen Estrogenwirkung im Brustgewebe
- Adjuvante Therapie des Mammakarzinoms
- Keine Osteoporose / KHK bei Langzeitgabe

Raloxifen

- Selektive Hemmung des Knochenabbaus
- Postmenopausale Osteoporoseprophylaxe

Antiestrogene

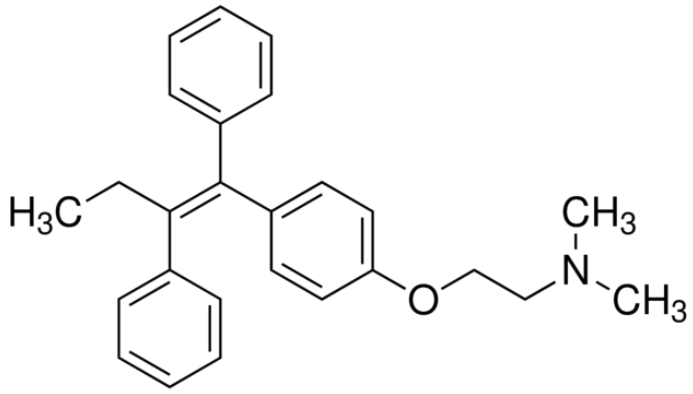
Clomifen

- partieller Estrogenrezeptoragonist.
- Hemmung der Estrogenbindung im HVL, daher gesteigerte GnRH Sekretion.
- Behandlung von Ovulationstörungen

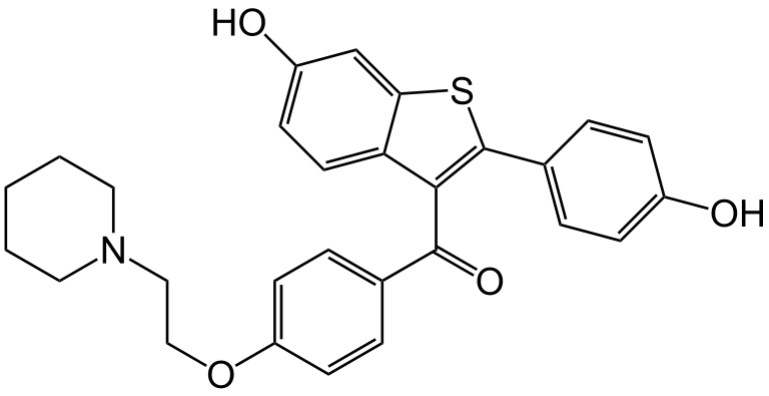
Fulvestrant

- voller Estrogenrezeptor Antagonist
- Behandlung von post-menopausalen Frauen mit Estrogenrezeptor-positivem, lokal fortgeschrittenem od. metastasiertem Mammakarzinom und bei Mammakarzinom-Rezidiven

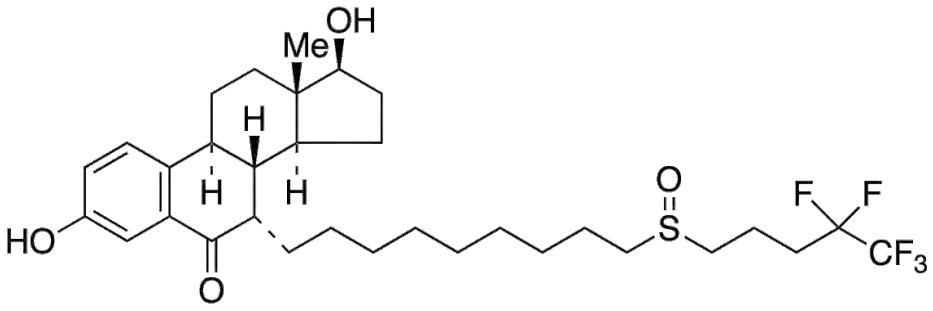
Tamoxifen

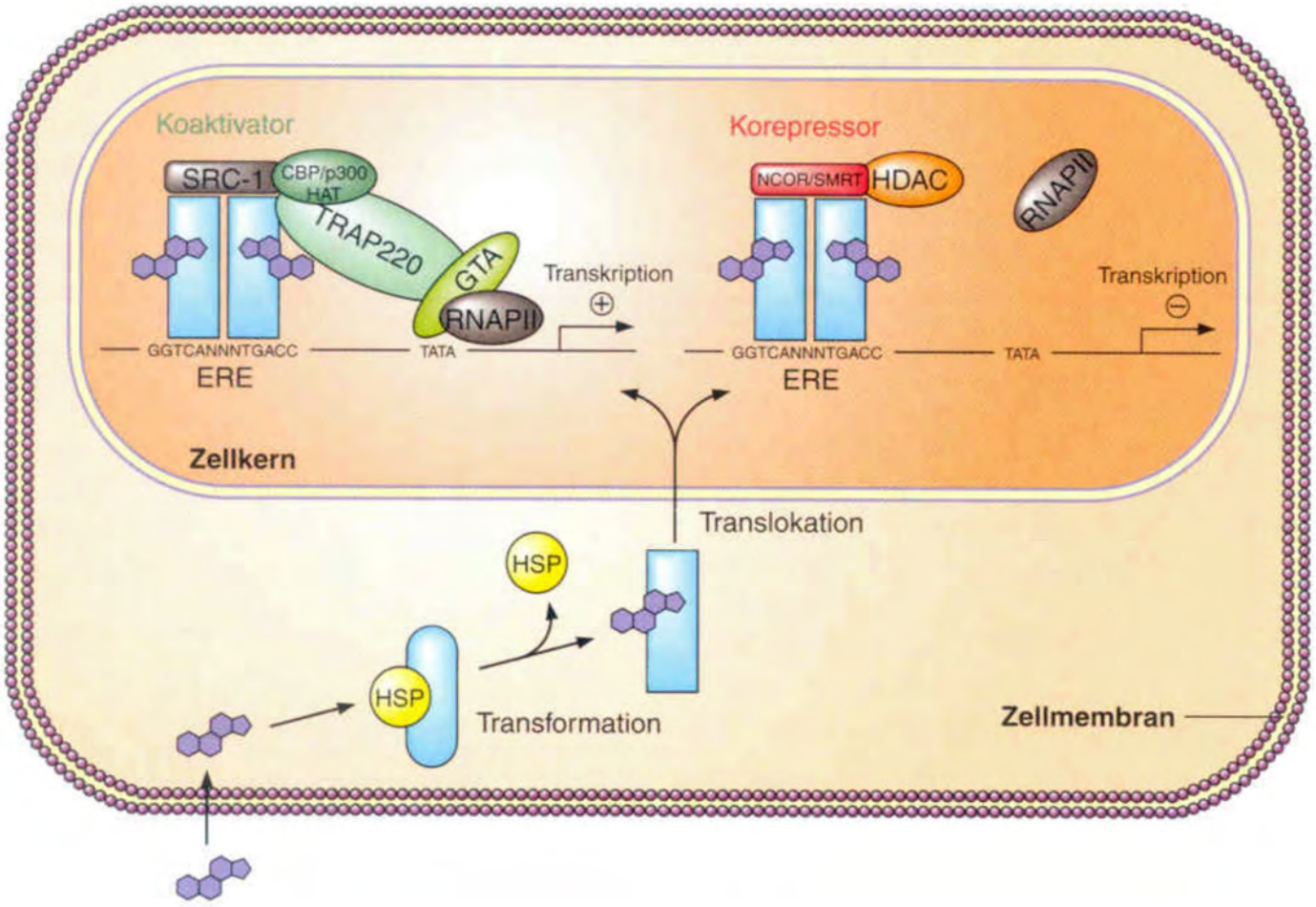


Raloxifen

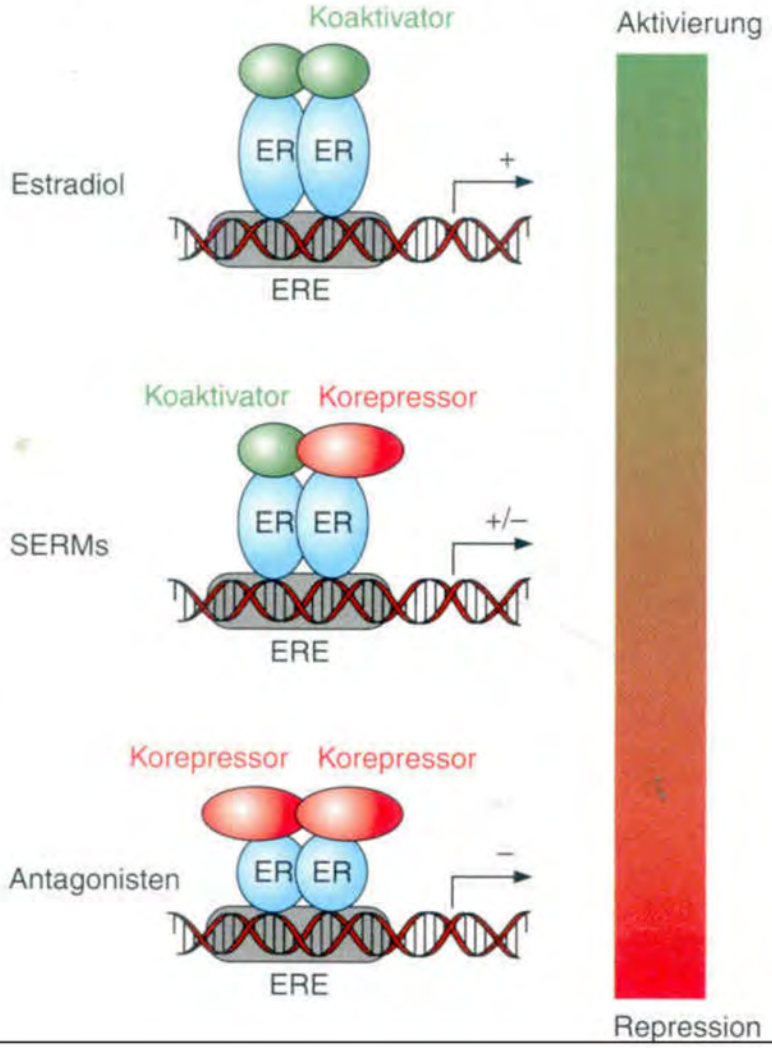


Fulvestrant

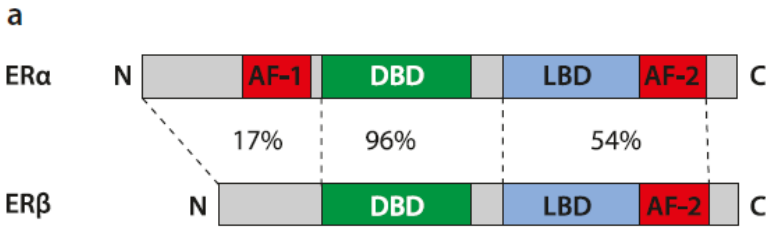


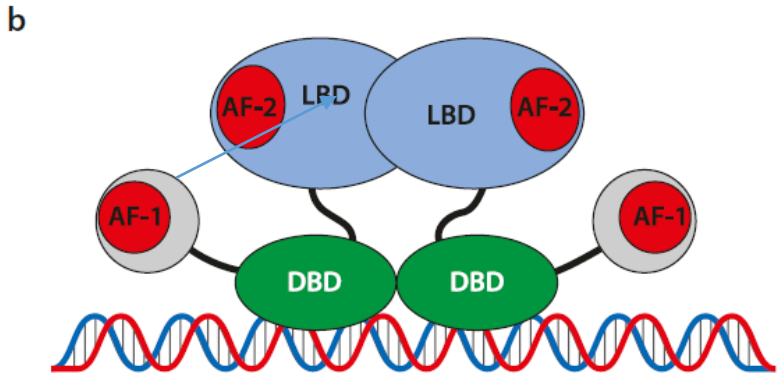

Koaktivator
SRC-1
CBP/p300
HAT
TRAP220
GTA
RNAPII
Transkription
⊕
GGTCANNNTGACC
TATA
ERE
Korepressor
NCOR/SMRT
HDAC
RNAPII
Transkription
⊖
GGTCANNNTGACC
TATA
ERE
Zellkern
Translokation
HSP
HSP
Transformation
Zellmembran

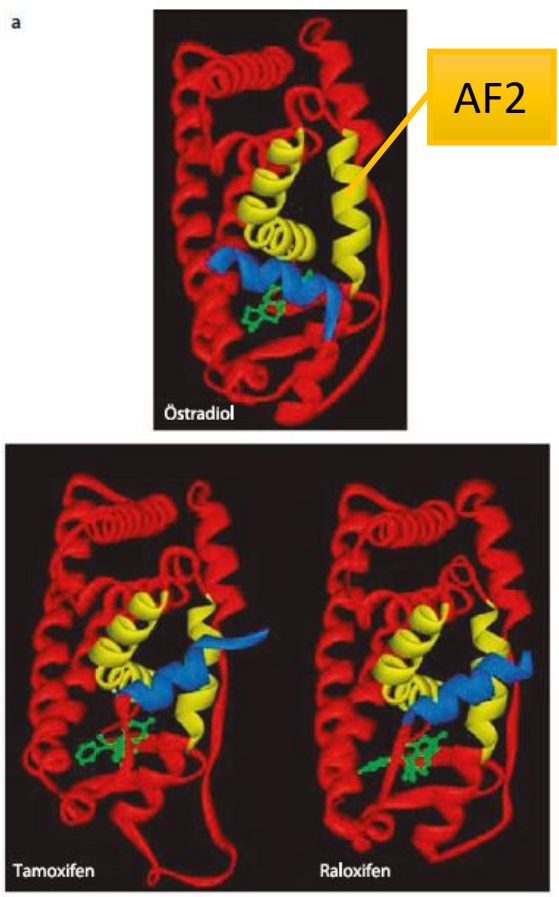
Organ/Zelltyp-Spezifische Wirkung von SERMs

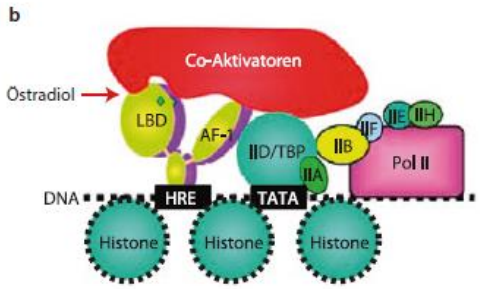


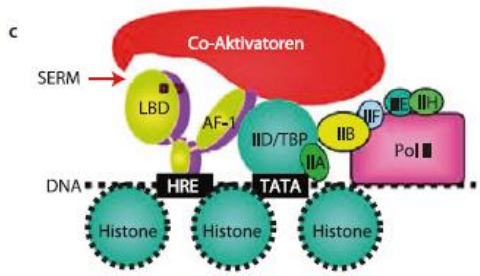
Effekt	Estradiol	Tamoxifen	Toremifen	Raloxifen
Vasomotorische Effekt	↑↑↑	↑(↑)	↑(↑)	↑(↑)
Endometriumkarzinomrisiko	↑↑	↑	?	↔
Antiresorptive Wirkung am Knochen	↑↑↑	↑	↔	↑↑
Brustkrebsrisiko	↑↑	↓↓	↓↓	↓↓
Günstiger Effekt auf Serumlipide	↑↑↑	↑	↑↑	↑

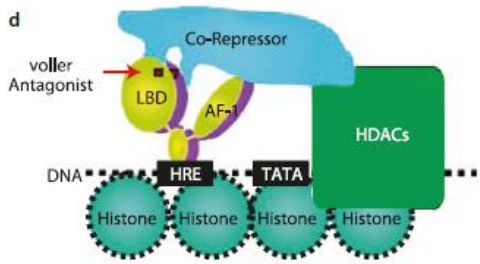








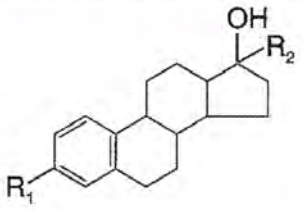




Aus: Freissmuth, Offermanns, Böhm. Pharmakologie und Toxikologie, Springer., 3.Aufl.2020

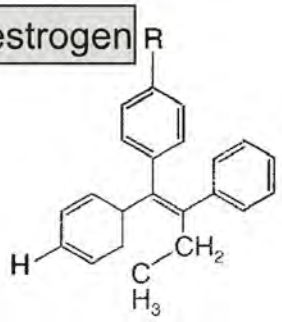
Synthetische Estrogene und Gestagene

Synthetische Estrogene



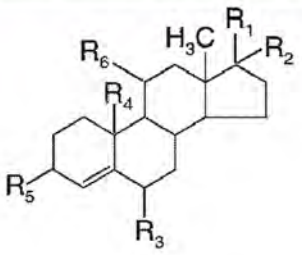
	R_1	R_2
Ethinylestradiol	OH	C≡CH
Mestranol	CH_3O	C≡CH

Antiestrogen

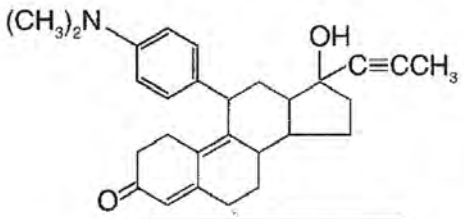


	R
Tamoxifen	$-O-CH_2CH_2N(C_2H_5)_2$

Synthetische Gestagene



	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	R_6
Norethisteron	OH	C≡CH	H_2	H	=O	H_2
Levonorgestrel	OH	C≡CH	H_2	H	=O	H_2
Desogestrel	OH	C≡CH	H_2	H	H_2	CH_2
Norgestimate	$OCOCH_3$	C≡CH	H_2	H	=NOH	H_2
Medroprogesteron	$COCH_3$	O•acetate	CH_3	CH_3	=O	H_2



Mifepriston (Antigestagen)

Gestagene

Natürliches Gestagen: Progesteron
Bildungsorte: Gelbkörper, Plazenta; (Hoden, NNR)

Wirkungen
- Synthese des Progesteronrezeptors wird durch Estrogene stimuliert
- Vorbereitung des Endometriums für die Nidation
- Verminderung der Erregbarkeit der Uterusmuskulatur auf Oxytocin
- Erhöhung der Viskosiät des Zervikalschleims
- Erhöhung der Körpertemp. in der zweiten Zyklushälfte
- Wasserretention

Pharmakokinetik
Progesteron ist peroral praktisch unwirksam
-synthetische Gestagene: *Progesteronderivate* (z.B. Medroxyprogesteron);
Testosteronderivate (z.B. Norethisteron)

Therapeutische Anwendung
- Kontrazeption
- vielfältige Anwendung in Gynäkologie

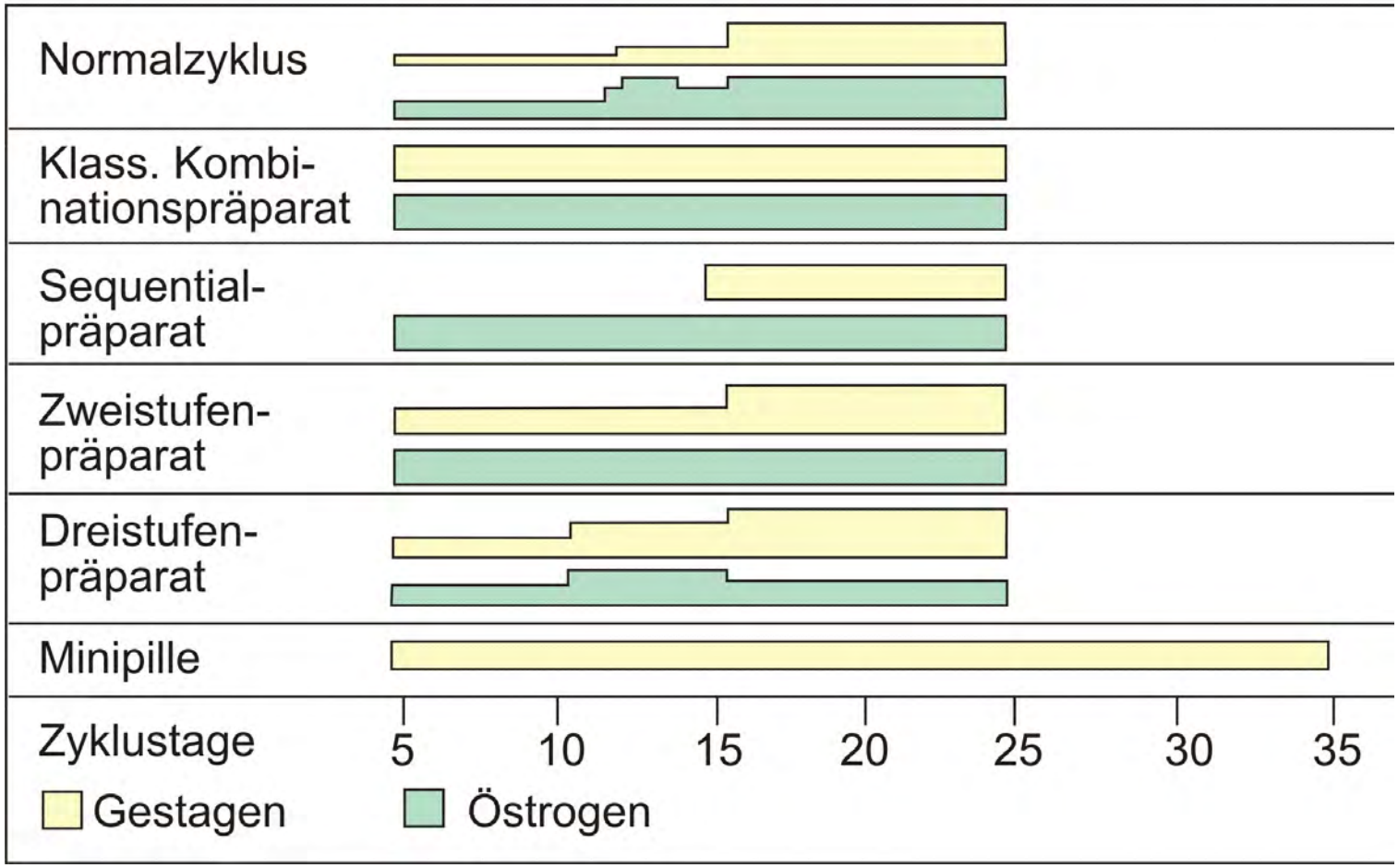
Unerwünschte Wirkungen
- bei einigen Testosteronabkömmlingen: schwach androgene Wirkungen

Antigestagene

Mifepriston (RU-486): partieller Progesteronrezeptor-Agonist
→ wirkt in Gegenwart von Progesteron als kompetitiverAntagonist, wirkt alleine als Agonist mit Efficacy < 1
- sensitiviert Uterus gegenüber der Wirkung von Prostaglandinen
- bei Einahme in Schwangerschaft: innerhalb weniger Stunden Degeneration der Uterusschleimhaut und Störung der Plazentafunktion
- HWZ: 21 h; einmalige Gabe von 600 mg führt zum Abort
- zur Sicherstellung der Wirkung (>95 % Erfolgsquote): Gabe eines Prostaglandin-Derivates (z.B. **Gemeprost** intravaginal oder **Misoprostol** p.o.) 48h nach Mifepristongabe

Mögliche NW von Mifepriston
- schwere Blutungen, starke Bauchschmerzen, Übelkeit u.a.

Präparatetypen bei oralen Kontrazeptiva



Orale Kontrazeptiva

Zwei Grundkonzepte
- Estrogen + Gestagen
- Gestagen alleine

1.) Kombinationspräparate

Estrogen: Ethinylestradiol, Mestranol
Gestagen: Norethisteron, Levonorgestrel
in sog. 3. Generation-Präparaten: Desogestrel, Gestoden: haben weniger androgene Wirkung.

Dosierungsobergrenze
50 µg Ethinylestradiol-Äquivalent (sonst deutlich erhöhtes Thromboembolie-, Schlaganfall, -Herzinfarktrisiko); möglichst wenig Gestagen.

Einnahmeregime
Einahme an 21 Tagen gefolgt von 7 Karenztagen (Abfall von Progesteron bewirkt Abbruchblutung).

Wirkmechanismus
-Estrogene: Hemmung von FSH Sekretion→ Hemmung der Follikelreifung (u. Ovulation)
-Gestagene: 1. Hemmung der LH Sekretion→Hemmung der Ovulation
2. Produktion eines zähen Zervikalschleimes
Σ= Unregelmäßiger Aufbau des Endometriums→Nidation wird verhindert

- *Sicherheitsbereich heutiger Präparate:* 36h
- *Versager:* durch unregelmäßige Einahme, Arzneimittelinteraktion (z.B. Enzyminduktoren), bei Resorptionsstörungen (z.B. Diarrhö, Erbrechen)

Ziel: größt mögliche Annäherung an physiologische Verhältnisse des menstruellen Zyklus

Sequentialpräparate sind innerhalb der Kombinationspäparate am unsichersten, da in ersten Hälfte des Zyklus nur Östrogene → keine optimale Unterdrückung der Ovulation, keine Erhöhung der Viskosität des Zervixschleimes.

2.) Reine Gestagenpräparate
kontinuierliche Gabe niedriger Gestagendosen (Minipille)
- Steigerung der Viskosität des Zervixschleimes, Hemmung der Nidation
- nur unvollständige Unterdrückung der Ovulation
- sinnvoll zur Kontrazeption während Stillperiode (Estrogene hemmen Milchproduktion)

3. Depotgestagene

3.1 Dreimonatsspritze

Gestagen (z.B. Medroxyprogesteronacetat 150 mg) vierteljährlich i.m.

-tägliche Freisetzung von etwa 1 mg

-häufig: Durchbruchblutungen, Amenorrhoe (Infertilität !) bis zu 6 Monaten nach Absetzen

Fazit: nur bei klarer Indikation (z.B. unzuverlässiger Einnahme oraler Kontrazeptiva).

3.2 Levonorgestrel als a) **subcutane Silikonplastikkapsel** (5 Jahre wirksam) oder **intrauterine Applikation** („Spirale“) 3-5- Jahre wirksam

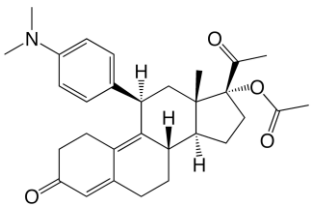
Postkoitale orale Kontrazeption („Notfallkontrazeption“)

1.) Levonorgestrel (Levogynon® 750 µg; Unofem® 1,5 mg)

1 Tbl. Innerhalb von 12 h nach GV (nicht später als 72h)

NW.: Übelkeit, Erbrechen ($\rightarrow$ prophylaktische Gabe von Antiemetika), Schmerzen im Unterbauch

2.) Ulipristalacetat (ellaOne® 30mg)



Selektiver Progesteron-Rezeptor-Modulator: Unterdrückung / Verzögerung der Ovulation + Hemmung der Nidation

p.o. Gabe innerhalb von 5 Tagen auch GV

NW: ähnlich wie bei Levonorgestrel

Steroidale Kontrazeptiva-Risikoabwägung

Unerwünschte Wirkungen

- Gewichtszunahme durch Wassereinlagerung und/oder anabole Effekte
- allg. Befindlichkeitsstörungen: Übelkeit, Hitzewallung, Depression, Reizbarkeit
- Hautveränderungen: Akne, verstärkte Pigmentierung
- Amenorrhö (reversible Infertilität)

Besteht erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen (venöse Thromboembolie, Myokardinfarkt, Schlaganfall) ?

- geringes Risiko wenn Östrogen < 50 µg/d
- Risikofaktoren: Rauchen, Hypertonie, Übergewicht

aber:

- Östrogene reduzieren Risiko von KHK durch antiatherogene Wirkung

Fazit: Im allgemeinen sehr kleines Risiko.
Hauptrisikofaktor ist das Rauchen.

Besteht ein erhöhtes Krebsrisiko?

- neue Studie mit 150.000 Frauen zeigt leicht erhöhtes Risiko für Mammakarzinom:
  0.5 zusätzliche Fälle/10.000 Frauen zw. 16-19 Jahren
  4.7 zusätzliche Fälle/10.000 Frauen zw. 25-29 Jahren

aber:

- leicht verringertes Risiko für Ovarien- und Endometriumkarzinom
- Korrelation zur Induktion von Leberkrebs ist nicht belegbar

Besteht erhöhtes Hypertonierisiko ?

- bei 4 -5 % der Frauen leichte (meist reversible) Blutdruckerhöhung, insbes. bei bereits bestehender Hypertonie.

Allgemeines Fazit

Bei Beachtung von Risikofaktoren (Rauchen, Übergewicht, Hypertonie) überwiegen Vorteile einer sicheren Kontrazeption gegenüber den möglichen gesundheitlichen Komplikationen.

Postmenopausale Hormonersatztherapie (hormone replacement therapy, HRT)

Menopause: Zeitraum der letzten Menstruation

Prämenopause: Zeitraum von 3 Jahren vor der Menopause

Postmenopause: Zeitraum von 7 Jahren nach der Menopause

Klimakterium (Wechseljahre): Übergang von voller Geschlechtsreife ins Sennium.

Klimakterische Ausfallerscheinungen bei etwa 2/3 der Frauen v.a. durch postmenopausalen Abfall der Estrogensekretion bedingt.

- Reversible vasomotorische Symptome (z.B. Hitzewallungen, Tachykardien)
- Vegetative Symptome (Schwindel, Schwitzen)
- Psychische Symptome (Angst, Depressive Verstimmung)
- Metabolische Dysfunktion (Osteoporose, Hyperlipoproteinämie, Haut- Schleimhautatrophie)

Estrogensubstitution verbessert Symptome

Kontrovers Diskussion ob HRT sinnvoll

Große Studien belegen Vorteile, aber auch Hinweise auf Risiken der HRT:

- Erhöhtes kardiovaskuläres Risiko (Schlaganfall, KHK, Lungenembolie)
- Erhöhtes Mammakarzinomrisiko

Empfehlung: HRT im Klimakterium nur bei deutlicher Symptomatik und unter sorgfältiger Nutzen/Risikoabwägung

- Kombination Estrogen / Gestagen bei Frauen mit noch vorhandenem Uterus (Gestagen zur Vermeidung eines erhöhten Risikos eines Endometriumkarzinoms)
- Bei Hysterektomierten Frauen auch alleinige Estrogensubstitution möglich

Osteoporose: Definition und Ursachen

Die Osteoporose kann definiert werden als generalisierte Erkrankung des Knochens mit

- **Abnahme der Knochenmasse,**
- **Verschlechterung der Mikroarchitektur des Knochens,**
- **erhöhtem Frakturrisiko.**

Es ist zu beachten, dass es sich – im Gegensatz zur Rachitis oder Osteomalazie – nicht um eine Mineralisationsstörung des Osteoids handelt.

Die Krankheitssymptome bei der Osteoporose kommen meistens durch schmerzhafte Wirbelkörpereinbrüche zustande. Außerdem besteht eine erhöhte Knochenbruchgefahr.

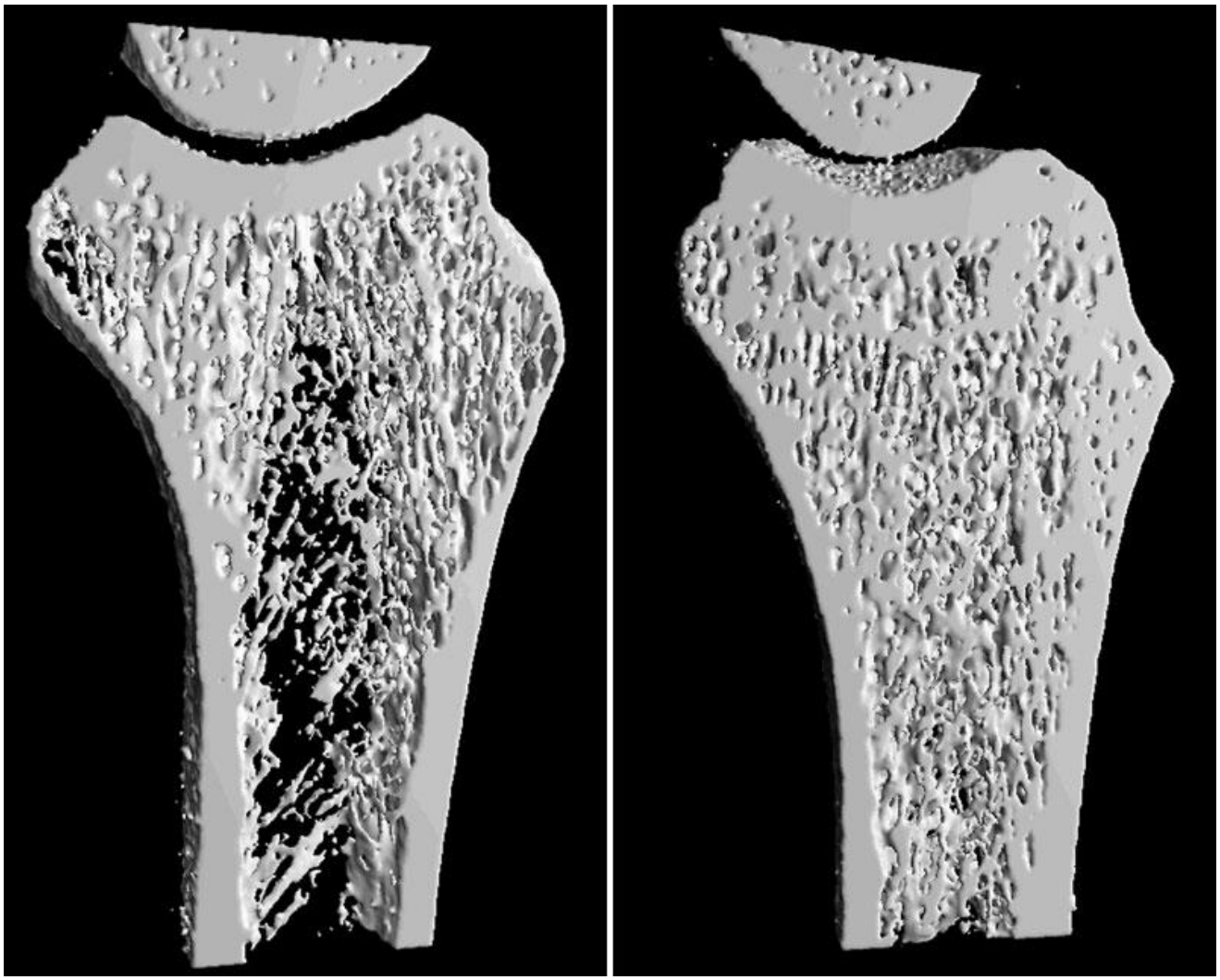
Diese Knochenerkrankung kann folgende **Ursachen** haben:

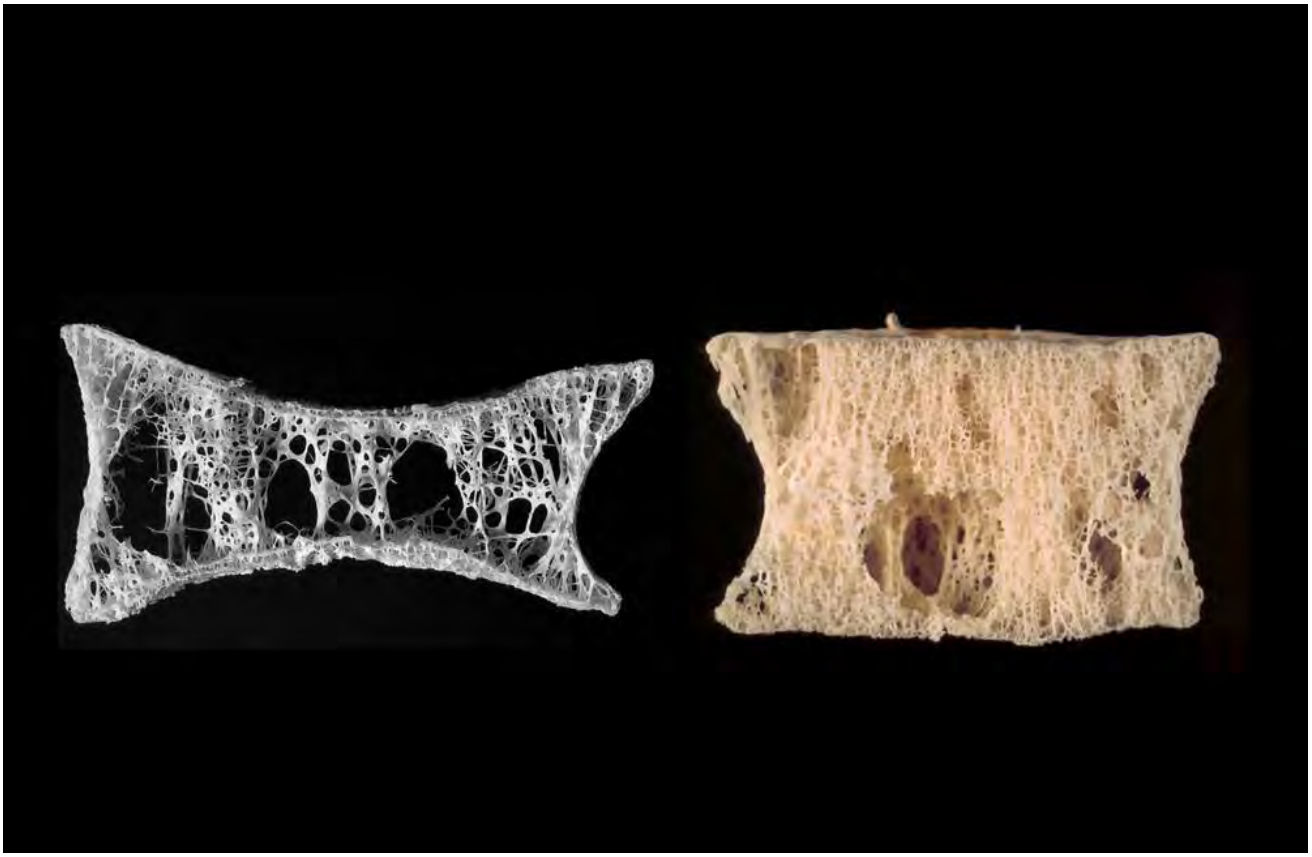
***-Primäre Osteoporose**:*

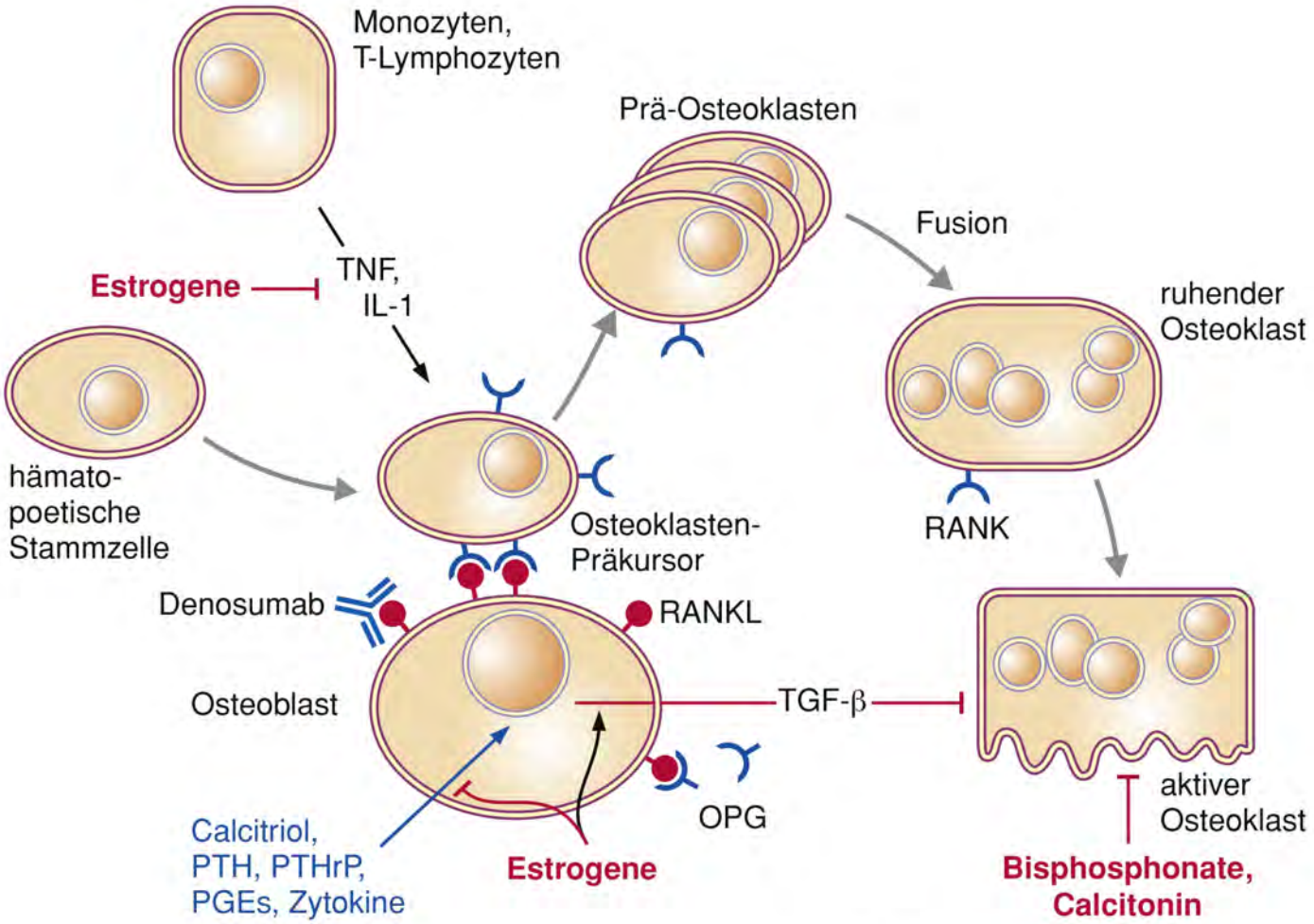
-idiopathisch,
-in der Postmenopause,
-senile Osteoporose (beide Geschlechter).

-Sekundäre Osteoporose:

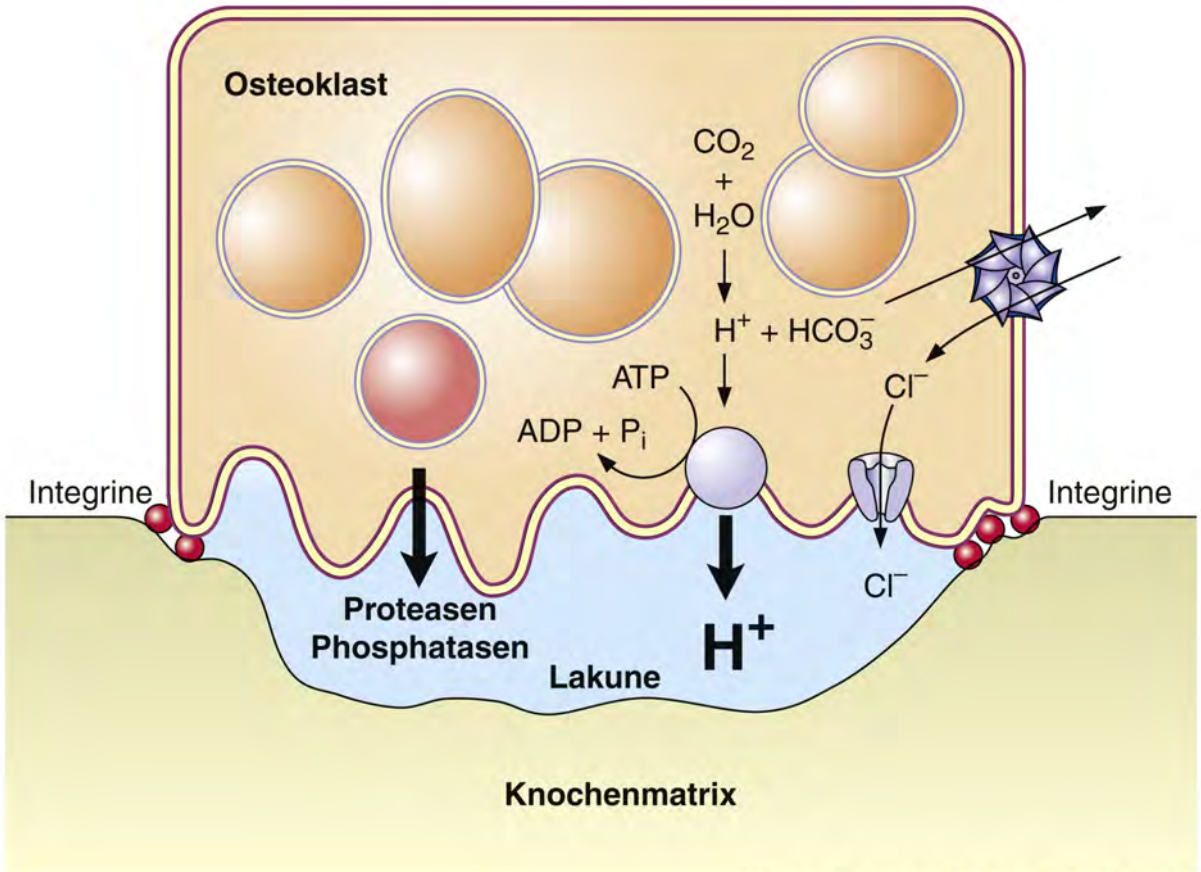
-endokrine Erkrankungen, z.B. Morbus Cushing, Hyperthyreose, primärer Hyperparathyreoidismus, Hypogonadismus,
-langdauernde Medikamenten-Zufuhr, z.B. Glucocorticoide







Aktories, Förstermann, Hofmann, Starke: Pharmakologie und Toxikologie,



Therapie der Osteoporose

Therapieziele

- Reduktion der Geschwindigkeit des Knochenabbaus
- Zunahme der Knochenmasse

Primärprävention und Basistherapie

1. Sport, calciumhaltige Nahrungsmittel [1,0 -1,5 g Ca^{2+} pro Tag (1L Milch)]
2. Gemeinsame Gabe von Calciumsalzen und Cholecalciferol

Antiresorptiva (Wirkstoffe, die den Knochenabbau hemmen)

1. **Bisphosphonate**

Ind.: O. bei Frauen und Männern, Glucocorticoid-induzierte O., Tumorbedingte Hypercalcämie, Knochenmetastasen bei Karzinomen, Multiples Myelom

Alendron,- Risedron,- Ibandron,- Zoledronsäure

2. **SERMs:** Raloxifen

Postmenopausale Osteoporose.

3. **Denosumab:** monoklonaler anti RANKL Antikörper. Gabe 2x jährlich s.c. bei postmenopausalen Frauen mit erhöhtem Frakturrisiko und bei Knochenschwund. Bei der hormonablativen Therapie des Prostatakarzinoms

4. **Estrogene (**in Kombination mit Gestagenen in Postmenopause)
   CAVE: Wirksamkeit umstritten, potentielle Risiken

5. **Calcitonin:** Hemmung der Tätigkeit der Osteoklasten
   Nur zur adjuvante Therapie bei akuten Knochenschmerzen (z.B. osteoporotische Wirbelfrakturen). Gabe s.c. oder nasal

Osteoanabolika (Wirkstoffe, die den Knochenaufbau stimulieren)

1. Parathormon-Analog: Teriparatid (PTH1-34)

- Pulstherapie (1xd, s.c., max. 2 Jahre). PTH bewirkt Kochenaufbau
- *Cave:* PTH bewirkt bei kontinuierlicher Einwirkung Knochenabbau

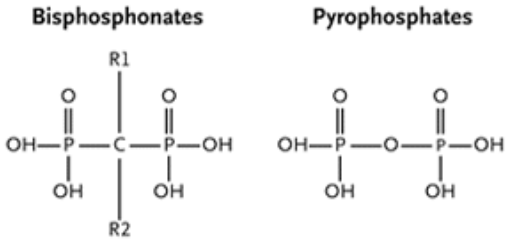
Ind: Bei Osteoporose mit hohem Frakturrisiko und Glucocorticoid-assoziierter Osteoporose

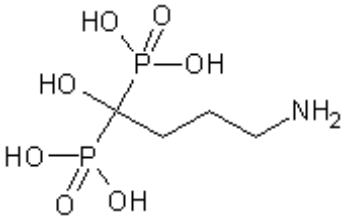
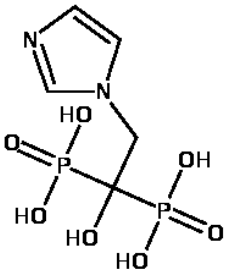
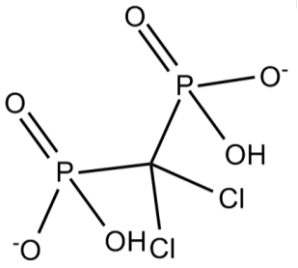
2. Romosumab

- humanisierter anti Sclerostin IgG2Ab
- Steigerung der Osteoblasten,- und Verminderung der Osteoklastenaktivität

[Fluoride: Aktivierung der Osteoblasten, Neubildung von Knochensubstanz. Neugebildete Knochenstruktur ist oft abnorm
keine Verminderung der Frakturrate. Einzig gesicherte kurative Wirkung: Kariesprophylaxe]

Bisphosphonate

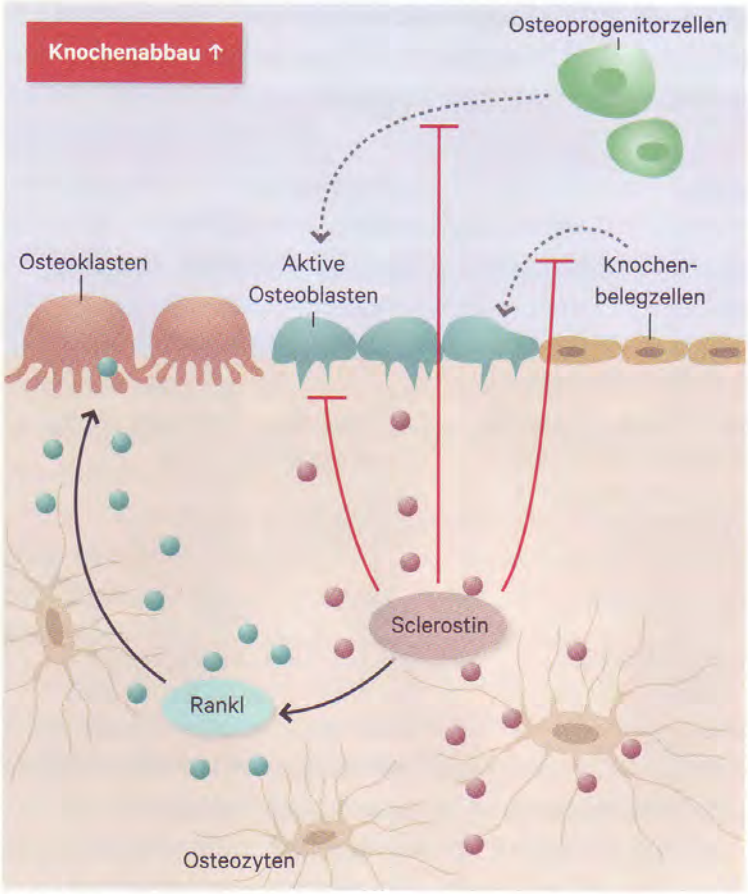


 **Alendronsäure**	 **Zoledronsäure**	 **Clodronsäure**

- Spezifische Bindung an Hydroxyapatit → Aufnahme durch Osteoklasten beim Knochenabbau → Hemmung der Osteoklasten. Knochenneubildung nicht beeinträchtigt → Zugewinn an Knochenmasse, Senkung erhöhter Ca^{2+} Konzentration im Blut.
- N-freie Verbindungen (nur noch **Clodronsäure**) werden in ATP eingebaut→ schwer hydrolysierbare, zytotoxische ATP Analoga
- N-haltige Verbindungen (heute 1.Wahl; z.B. Alendronat, Zoledronat) hemmen Farnesyl-Diphosphat-Synthase → interferieren mit Prenylierung kleiner G-Proteine → Hemmung der Signalverarbeitung in Osteoklasten
- **Indikationen:** Osteoporose bei Mann und Frau, Knochenmetastasen (Schmerzreduktion !), tumorbedingte Hypercalcämie, multiples Myelom
- p.o. aufrecht (30 min) 1-2 h vor Mahlzeit bzw. 2 h nach Mahlzeit (wg. Interferenz mit Ca^{2+}!!) + reichlich Wasser (Säuren !). Orale Bioverfügbarkeit 1 –10 %. Substanzen lagern sich im Knochen ein (terminale HWZ von Alendronat > 10 Jahre !). i.v. als Infusion (insbesondere bei onkologischer Indikation)

- **Nebenwirkungen**

  Bei p.o. lokale Schleimhautschäden (Entwicklung einer Ösophagitis)
  Langzeitfolge bei N-haltigen Verbindungen: Kieferknochennekrosen nach zahnärztlichem Eingriff / bei Zahnprothesen.



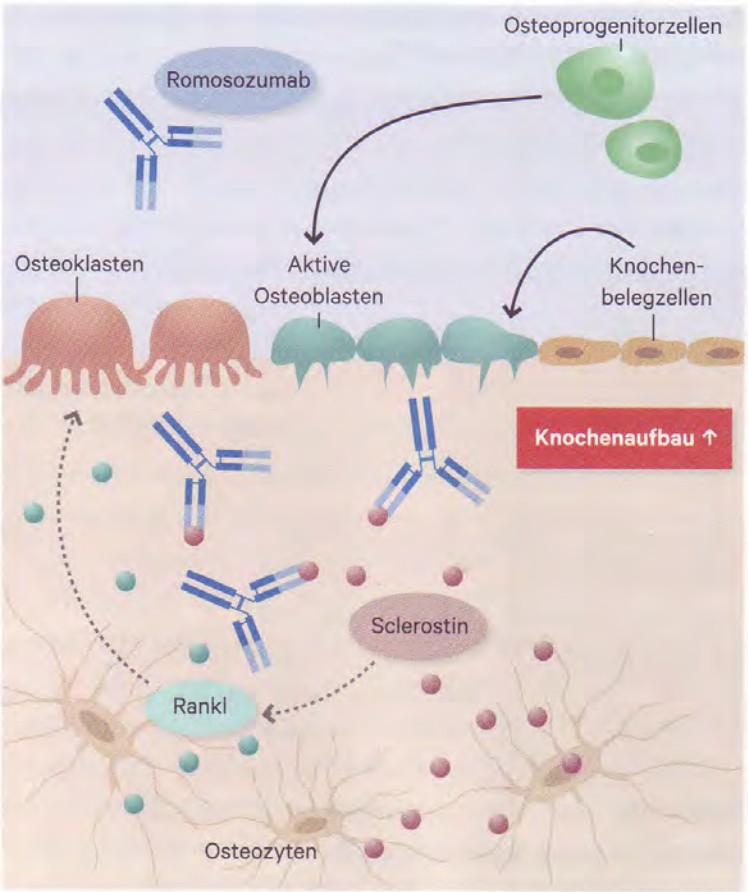
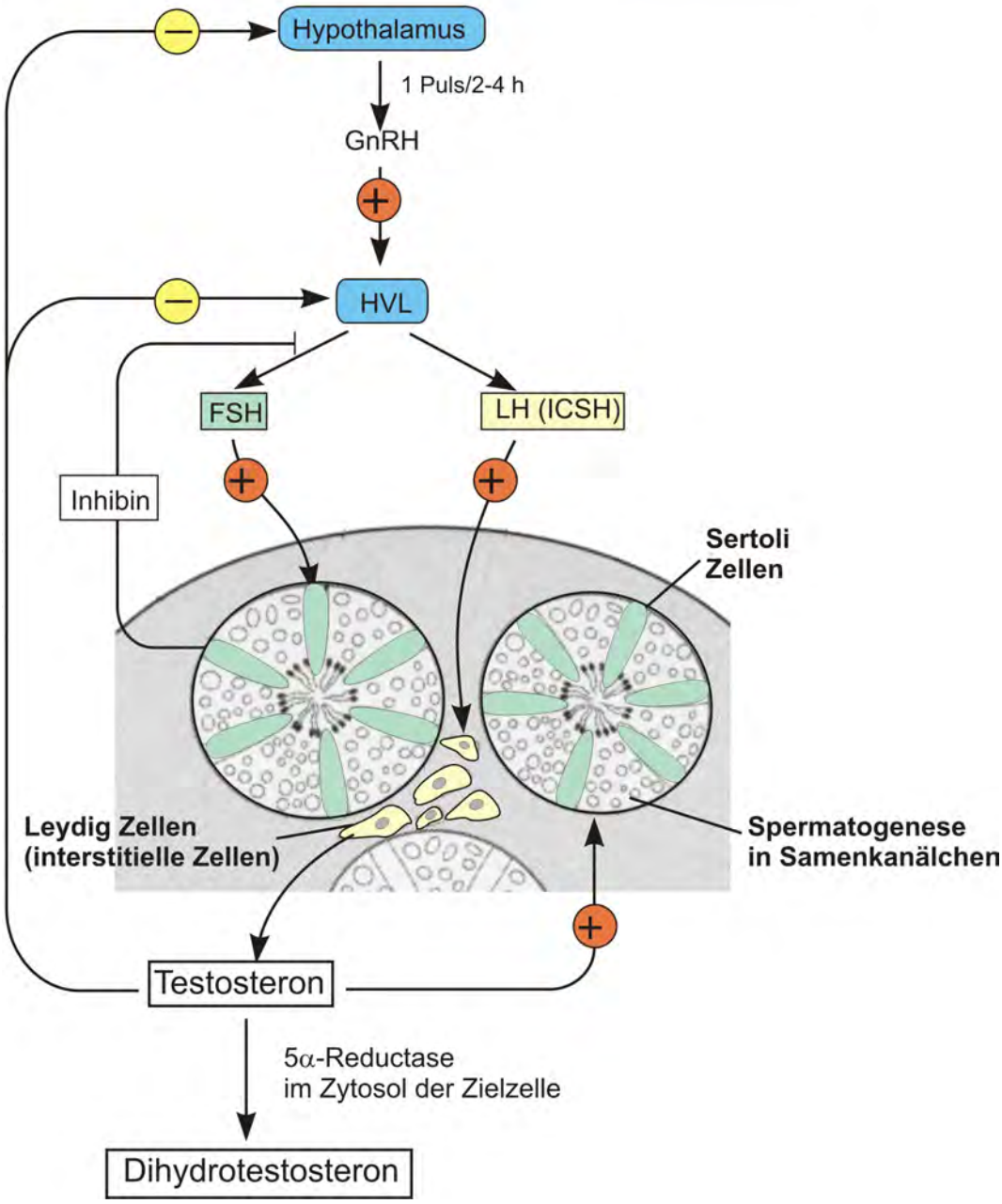


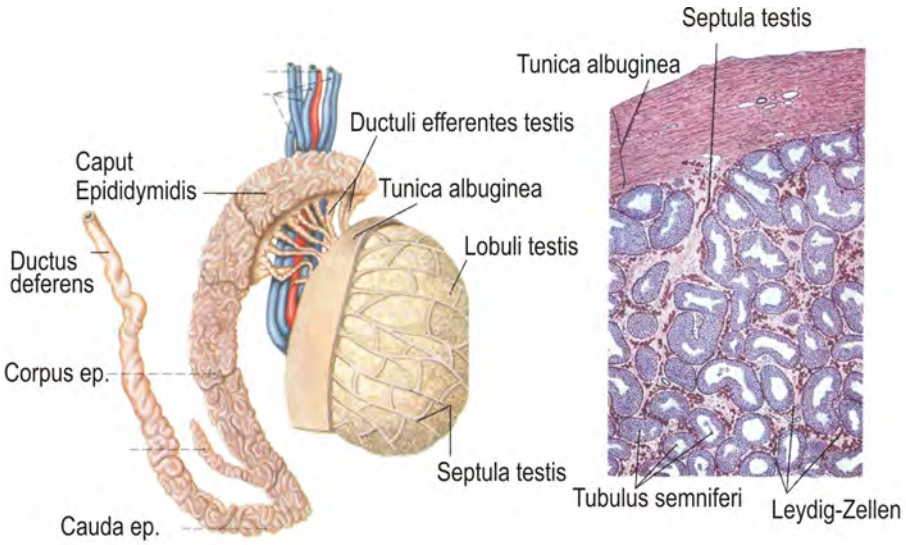
Abb. 1. Darstellung des Wirkungsmechanismus von Romosozumab

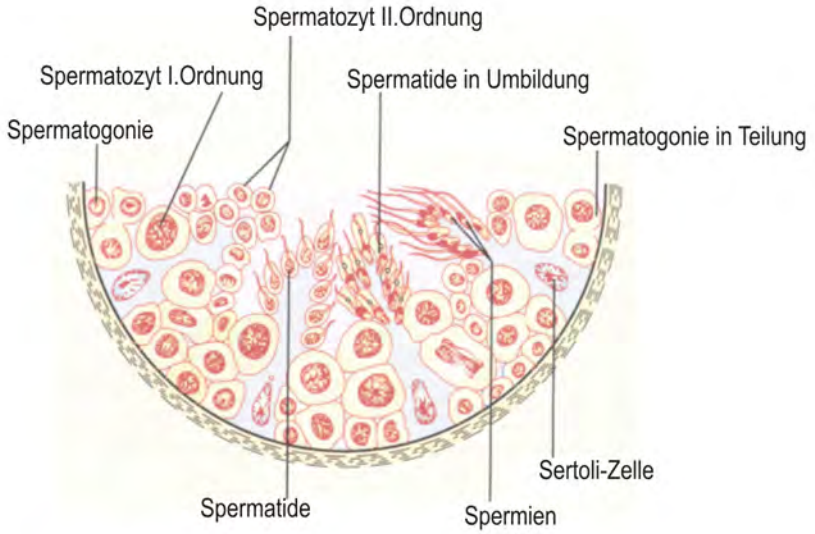
Romosozumab: humanisierter anti Sclerostin IgG2Ab

Zulassung: Schwere postmenopausale Osteoporose mit hohem Frakturrisiko

Hypothalamus-Hypophysen-Hodenachse







Spermatogenese

Spermatogonie → Spermatozyt I (1.RT (R!)) → Spermatozyt II (2.RT) → Spermatid → Spermien

Dauer der Entwicklung: 70 d

Männliche Sexualhormone

FSH stimuliert Sertoli-Zellen. Diese besitzen nutritive und koordinative Funktionen im Rahmen der Spermienentwicklung.

LH (ICSH = interstitial cell stimulating hormone) stimuliert in Leydigschen Zwischenzellen die Produktion von **Testosteron**. Testosteron gelangt in Samenkanälchen und kontrolliert zs. mit FSH die Spermatogenese.
weiterer Bildungsort von Testosteron: **NNR** (Kontrolle durch ACTH), Ovar

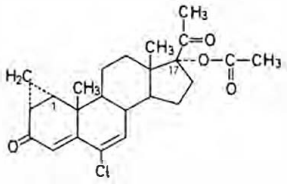
Negativer Feedback: Testosteron und Inhibin (Sertoli-Zellen) hemmen GnRH/FSH/LH Sekretion

Testosteronwirkungen
T. wird in meisten Geweben in Dihydrotestosteron umgewandelt (wirkt etwa 2,5 x stärker als Testosteron)
- Entwicklung und Aufrechterhaltung der männlichen sekundären Geschlechtsorgane **(androgene Wirkung)**
- Mitbeteiligung an psychischen Ausprägung des Mannes
- Förderung der Libido beim Mann
- Förderung des Eiweißaufbaus und -umbaus (**anabole Wirkung**)
- Förderung des Abschlusses des Knochenwachstums in der Pubertät (Kleinwuchs bei Pubertas praecox)
- **bei Frauen:** Virilisierungserscheinungen, Antagonisierung der Östrogenwirkung

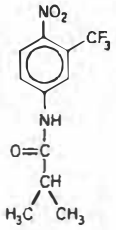
Verwendung von Androgenen
- Substitution (primärer Hypogonadismus): Testosteron i.m. als Depot (T.-propionat) oder p.o. (T.-undecanoat).
- **Anabolika** (z.B. Stanozol, Nandrolon): Abwandlung des Testosteronmoleküls zur Steigerung der anabolen Wirkkomponente.
- Muskeldystrophie, reduzierter Allgemeinzustand, destruierende Knochenprozesse
- Östrogen-abhängige Mammakarzinome
- Doping

Anabolikawirkungen
- testikuläre Atrophie, Sterilität, Gynäkomastie beim Mann
- Ovulationshemmung, Hirsutismus, tiefe Stimme, Alopezie, Akne bei Frau
- erhöhte Aggressivität
- erhöhtes Risiko für KHK, plötzlicher Herztod
- erhöhtes Risiko für Lebertumoren

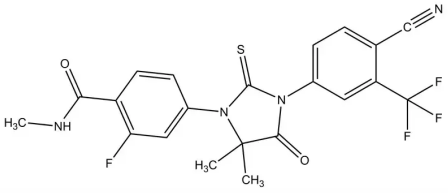
Androgenrezeptor-Antagonisten (Antiandrogene)



Cyproteronacetat



Flutamid



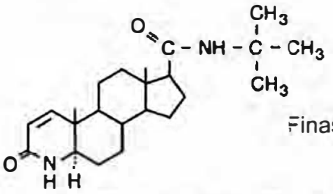
Enzalutamid

Cyproteronacetat
-Progesteronderivat
-partieller Androgenrezeptoragonist + gestagene Wirkung
-Antagonisierung peripherer Testosteronwirkungen
-Hemmung der LH/FSH Sekretion

Indikation
- Triebdämpfung bei Sexualdeviation
- Prostatakarzinom
- bei Frauen: Hirsutismus, androgenetische Akne, Alopezie, Seborrhoe

Flutamid, Enzalutamid
- Selektive Blockade des Androgenrezpetors
- Metastasierendes Prostatakarzinom

5a-Reductasehemmer



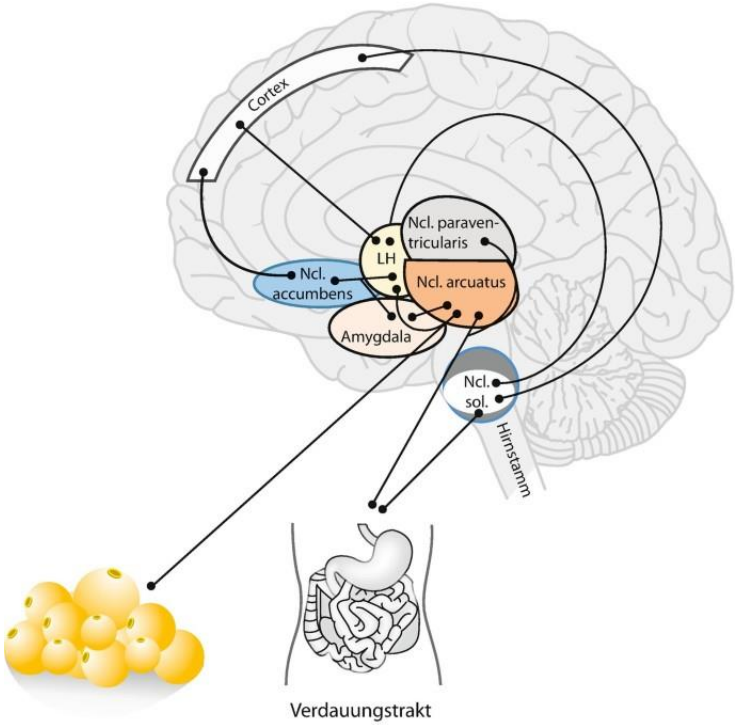
Finasterid

Bedeutung der Bildung von Dihydrotestosteron für die Testosteronwirkung ist qualitativ abhängig vom Zelltyp:

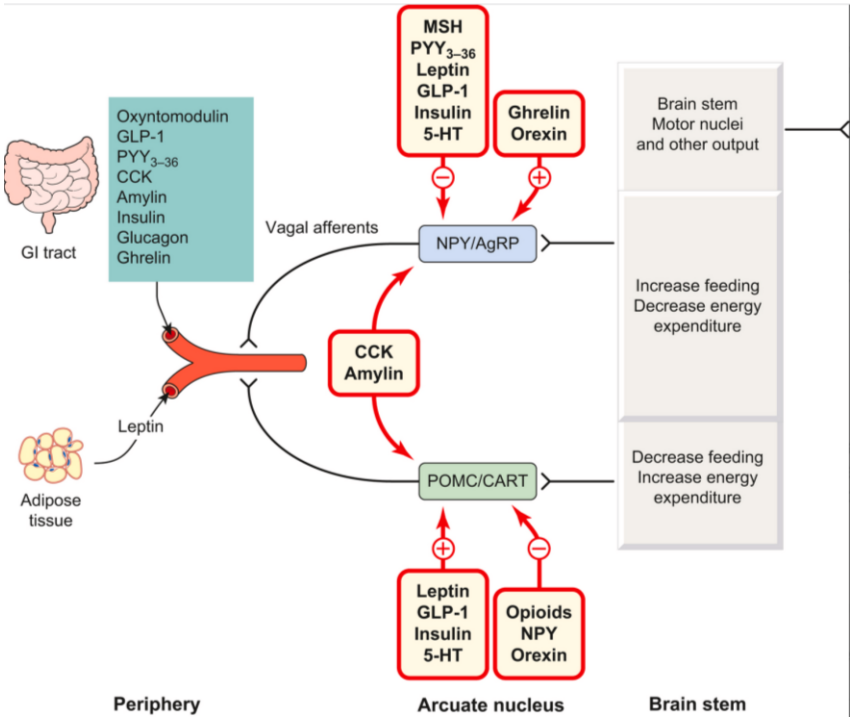
Prostata, Haarfollikel >> ZNS, Muskulatur

Indikation
-benigne Prostatahyperplasie
-androgene Alopezie

Regulation von Hunger, Sättigungsgefühl und Körpergewicht



Quelle:
https://doi.org/10.1007/978-3-662-61667-3_11



Quelle:
Rang & Dale Pharmacology 10th edition

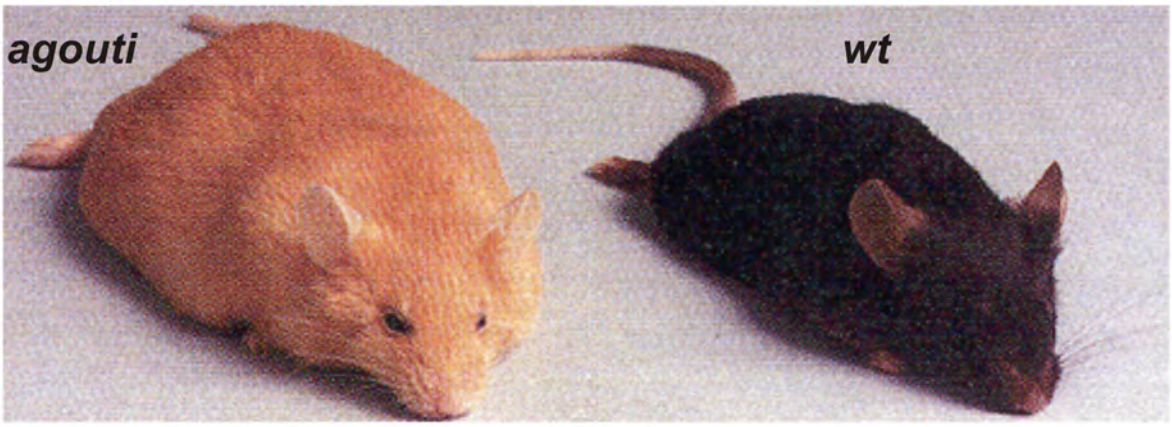
Some peripheral hormones that regulate eating behaviour

Hormone	Source	Stimulus to release	Target	Effect
CCK	GI tract	During feeding or just before	Vagal afferents	Limits size of meal
Amylin, insulin, glucagon	Pancreas	During feeding or just before	Vagal afferents	Limits size of meal
PYY3–36	Ileum, colon	After feeding	Brain stem, hypothalamus	Postpones need for next meal
GLP-1	Stomach	After feeding	Brain stem, hypothalamus	Postpones need for next meal
Oxyntomodulin	Stomach	After feeding	Brain stem, hypothalamus	Postpones need for next meal
Leptin	Adipose tissue	Adiposity 'status'	Brain stem, arcuate nucleus	Longer-term regulation of food intake
Ghrelin	Stomach	Hunger, feeding	Vagus, hypothalamus	Increases food intake by increasing size and number of meals
Nesfatin 1	Hypothalamus, pancreas, adipose tissue and GI tract	Food intake	Orexigenic NPY neurons	Decreases appetite

CCK, Cholecystokinin; *GI*, gastrointestinal; *GLP-1*, glucagon-like peptide-1; *NPY*, neuropeptide Y; *PYY3–36*, peptide YY.

Adipöse Mausstämme als Modellsystem für Störungen der Körpergewichtsregulation





Adipositas

Eine über das normale Maß hinausgehende Vermehrung von Körperfett. Ursache ist ein chronisches Ungleichgewicht zwischen Energiezufuhr und Energieverbrauch

Normalgewicht: (Broca-Gewicht, Sollgewicht):

Normalgewicht (kg) = Körperlänge (cm) – 100

Körpermasse-Index: **(body mass index BMI),** ist definiert als:

BMI = Körpergewicht/Körpergröße^2 (kg/m^2)

Klassifizierung des Körpergewichts anhand üblicher Körpergewichtsmaße

Kategorie	**Adipositasgrad**	**Broca-Übergewicht (%)**	**BMI(kg/m^2)**
Normalgewicht	0	0	20-24,9
Übergewicht			
mäßig	I	0-20	25-29,9
deutlich	II	20-70	30-40
extrem	III	>70	>40

Quotient aus Taillen/Hüftumfang (T/H) = waist/hip ratio (WHR)
Erhöhtes Risiko wenn
WHR > 0,85 bei Frauen und > 1,0 bei Männern

- Adipositas: 30 % der erwachsenen US-Bürger; 15-20 % der Europäer.
- BMI > 40 erhöht in der Gruppe der 25-35 Jährigen Mortalität 12 x im Vergleich zu BMI von 20-25.

erhöhtes Risiko für:

- Diabetes mellitus Typ 2 (3-4 fach bei BMI > 30)
- Hypertriglyceridämie
- KHK
- Bestimmte Krebsarten (Colon, Prostata u.a.)
- Höheres Risiko bei abdominaler (androider) Fettverteilung als bei hüftbetonter (gynoider) Fettverteilung

Therapie der Adipositas

Nichtmedikamentöse Maßnahmen

Ernährungstherapie, Verhaltenstherapie, Bewegungstherapie, Chirurgie

Medikamentöse Gewichtsreduktion

ab BMI > 30 indiziert

1. Beeinflussung des Inkretinsystems

Reduktion des Hungergefühls + der Nahrungsaufnahme, Metabolische Effekte

a) GLP-1-R-Agonisten: Semaglutid, Liraglutid

b) GLP-1-R/GIP-R-Agonisten: Tirzepatid

c) GLP-1-R/GIP-R/GCG-R-Agonist: in klinischer Testung

Siehe Therapie des Typ 2 Diabetes

2. Lipasehemmstoffe: Orlistat

- Erhöhte Fettausscheidung
- Nur mäßige Gewichtsreduktion
- NW: Fettstuhl, Fäkale Inkontinenz, Hemmung der Resorption lipophiler Substanzen (u.a. Vit A, D, E, K)

3. Indirekte Sympathomimetika

- (D-Norpseudo)Ephedrin u.a.
- Verminderung des Appetits
- Steigerung der motorischen Aktivität

nicht zu empfehlen, da

- kein langfristiger Erfolg
- Suchtpotential
- Schwerwiegende Nebenwirkungen: pulmonale Hypertonie, Herzklappenverdickung

4. Antidepressiva

- SSRI wirken appetithemmend (<u>nicht</u> bei Adipositas zugelassen)
- Bupropion/Naltrexon (Mysimba®) Dopamin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer/MOR-Antagonist). Verdacht auf kardiovaskuläres Risiko. Nur mäßig effektiv.

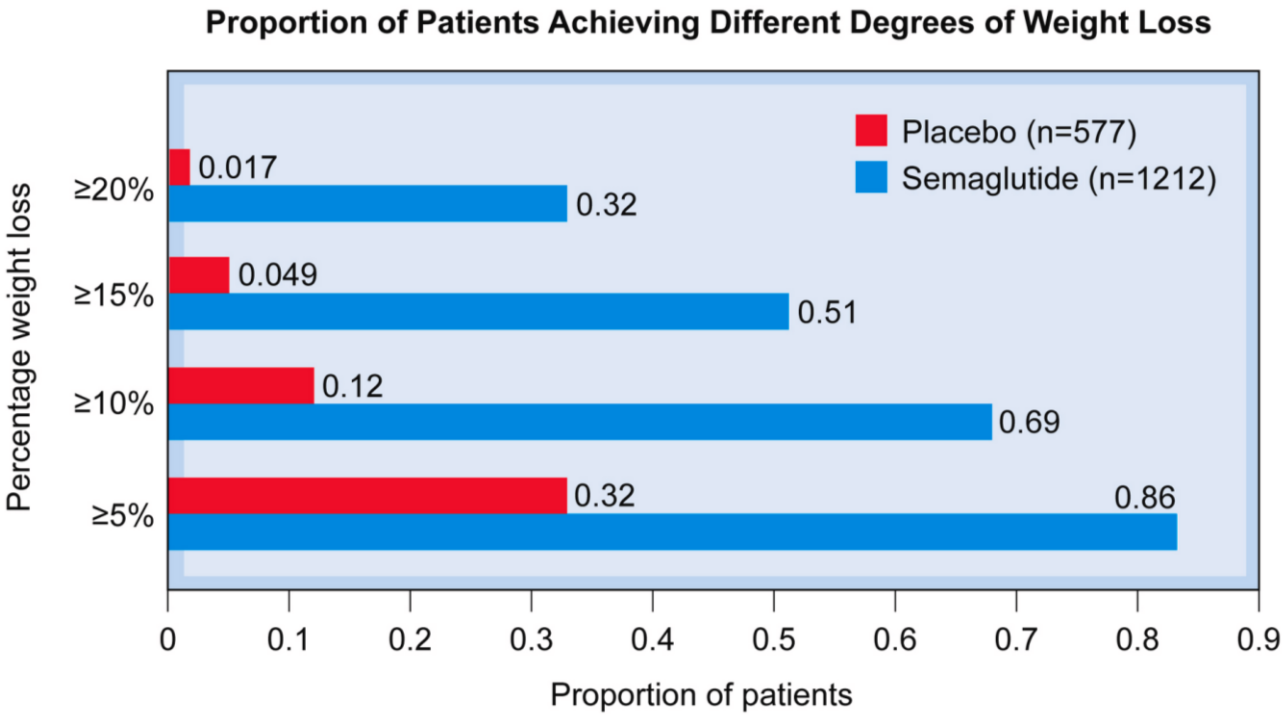


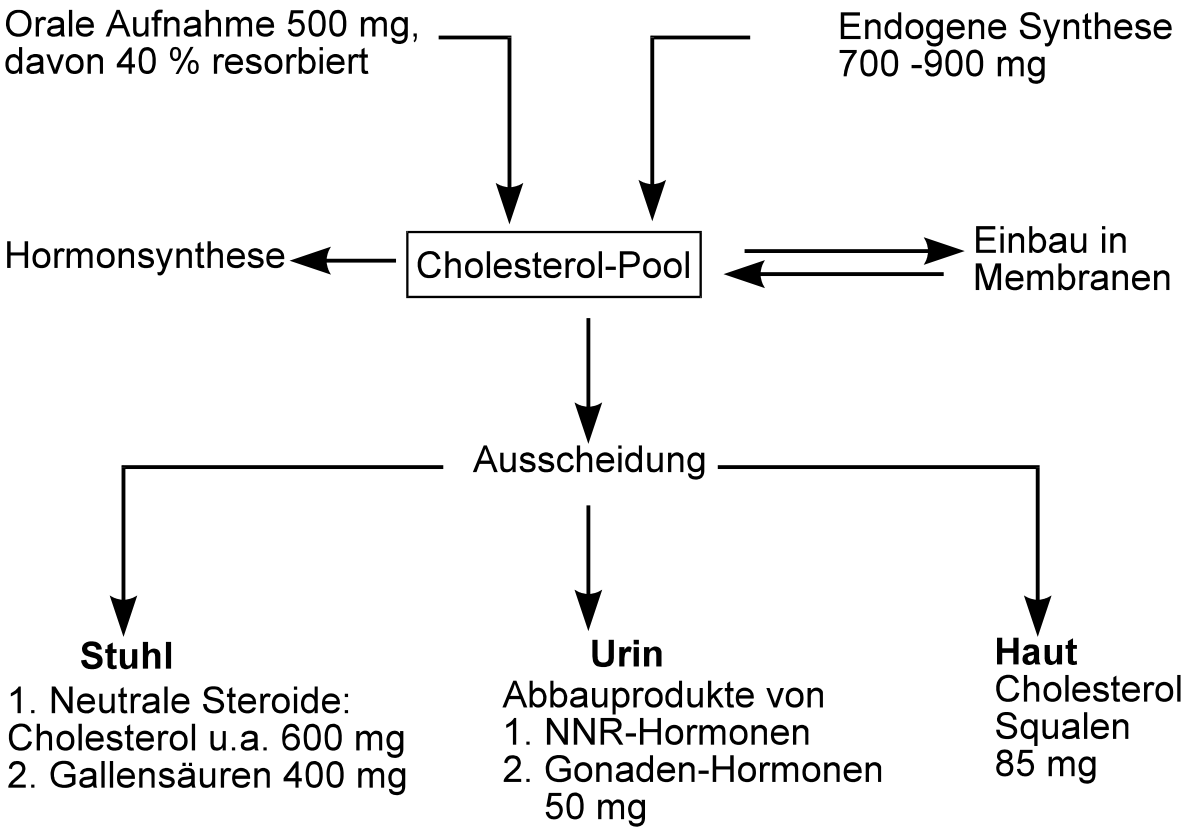
FIG. 32.3 The effect of treatment with a glucagon-like peptide-1 agonist, semaglutide 2.4 mg injected once weekly, with monthly counselling on diet and exercise.The Y axis shows percentage weight loss after 68 weeks follow-up. The X axis shows the proportions of patients achieving a particular amount of weight loss. Whilst semaglutide is clearly more effective than placebo, there remains a sizeable proportion (3 in 10) who do not achieve 10% reduction in weight with semaglutide. Data from Wilding, J. P. H., Batterham, R. L., Calanna, S., et al. 2021. Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity. N. Engl. J. Med. 384, 989–1002.

Plasmalipoproteinklassen

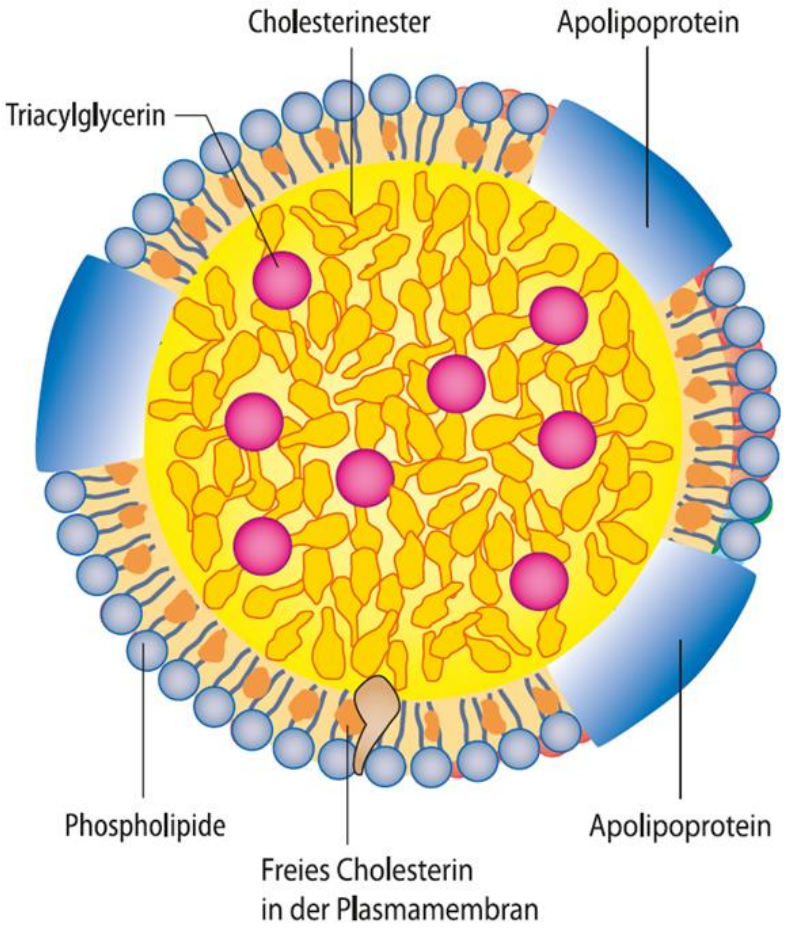
Lipoproteine	Dichte	Durchmesser [nm]	Protein [%]	Cholesterol [%]	Triglyceride [%]
Chylomikronen	<0,95	100-1000	2	5	85
VLDL	0,95-1,006	25-75	5-12	25	50
IDL	1,006-1,019	25	15-20	35	10
LDL	1,019-1,063	20-25	20-25	45	10
HDL	1,063-1,210	5-12	40-55	20	10

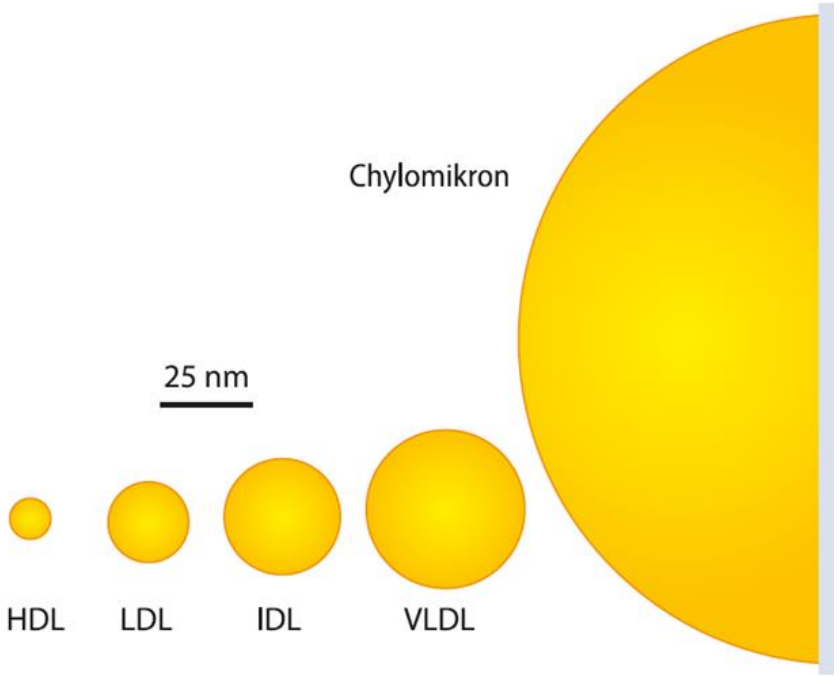
Lipoprotein-Partikel sind komplexe Gebilde aus Cholesterol(ester), Triglyceriden und Apolipoproteinen (Klasse A-E).

Cholesterolumsatz beim Menschen (Angaben pro Tag)



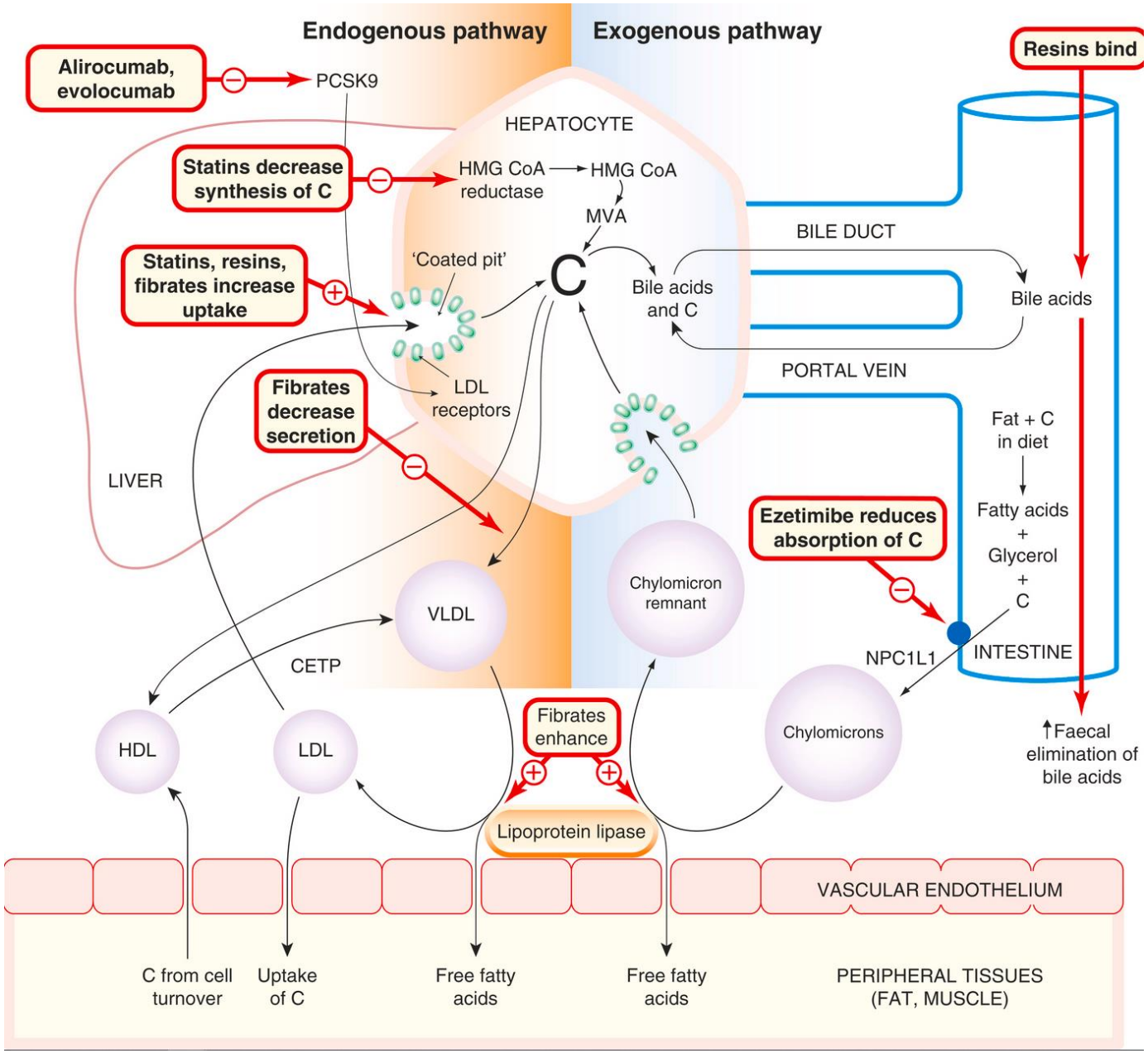
Lipoproteine: Zusammensetzung und relative Größe





Quelle:
Freissmuth et al. Pharmakologie und Toxikologie 3.Auflage

Der Cholesteroltransport



Quelle:
Rang & Dale 10th edition

Lipoprotein-Normalwerte für Menschen ohne weitere Risikofaktoren
(Erwachsene unter 40 Jahre)

Lipoproteinfraktion	**Konz. im Blut [mg/dl]**
Gesamtcholesterol	< 200
LDL	< 160
HDL	> 40
Triglyceride	< 150

Störungen im Lipidstoffwechsel bei 1/3 der Bevölkerung in Deutschland

Hyperlipoproteinämien

Primäre Hyperlipoproteinämie

- **Monogenetisch bedingte H**. (z.B. Defekt im LDL Rezeptor)
- **Polygene H.**: häufigste Fettstoffwechselstörung (70 % der Patienten). LDL-C erhöht auf polygenetischer Grundlage + disponierende Faktoren (Lebensalter, Ernährung (Fett, Alkohol))

Sekundäre Hyperlipoproteinämie: als Folge von z.B. Hypothyreose, Diabetes mellitus, Gicht, nephrotisches Syndrom

LDL-Cholesterol ist bedeutsamer Risikofaktor für Atherosklerose-Entstehung

Indikationen zur LDL-C Senkung

Primärprävention: Primäre Fettstoffwechselstörungen mit hohem KHK-Risiko (noch) ohne klinisch faßbare Atherosklerose

Risikofaktoren

- Familienanamnese (KHK)
- Hypertonie

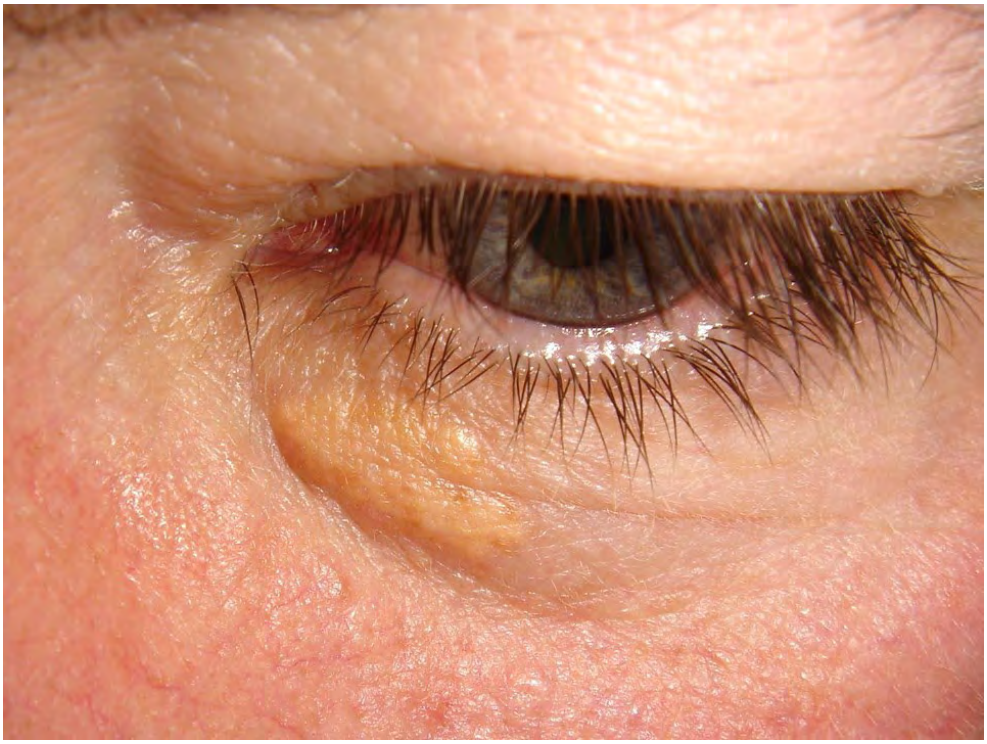
- Hyperglykämie
- Rauchen, Alkoholabusus
- HDL-Verminderung

Sekundärprävention: Primäre Fettstoffwechselstörungen bei bereits manifester Atherosklerose

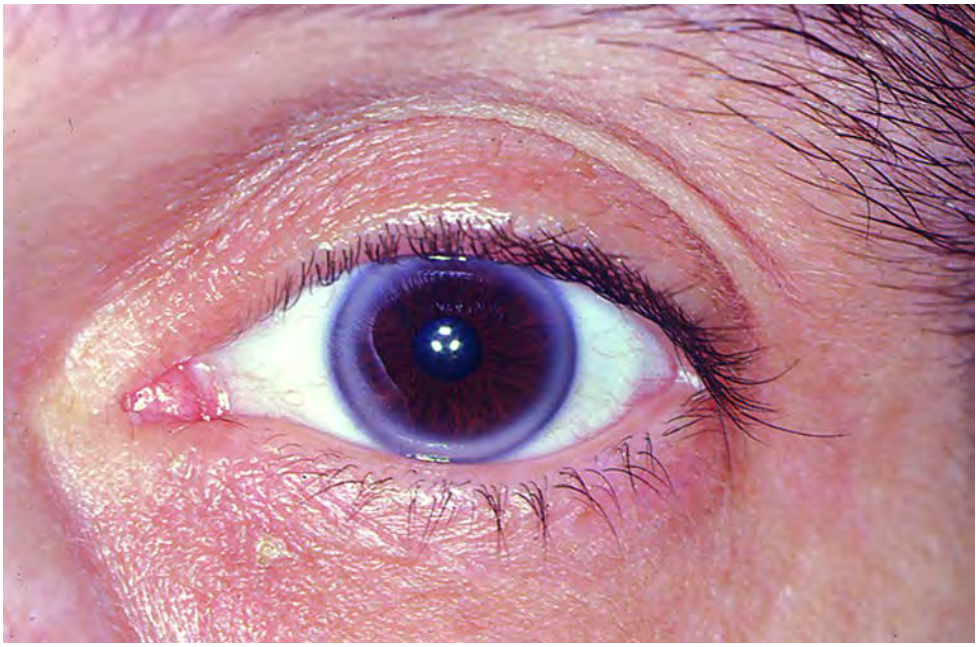
- KHK
- andere Atherosklerosekomplikationen (z.B. arterielle Verschlußkrankheit)

Screening

- Bestimmung der Lipoproteinfraktionen im Nüchternserum
- Befundbestätigung nach frühestens 1 W
- Äußerliche Symptome bei schweren Formen der H.: Xanthome (Lipideinlagerung in Haut), Arcus lipoides corneae (weißliche, ringförmige Trübung der Hornhautperipherie durch Lipideinlagerung)



Xanthom



Arcus lipoides cornea

Atherosklerose (syn. Arteriosklerose)

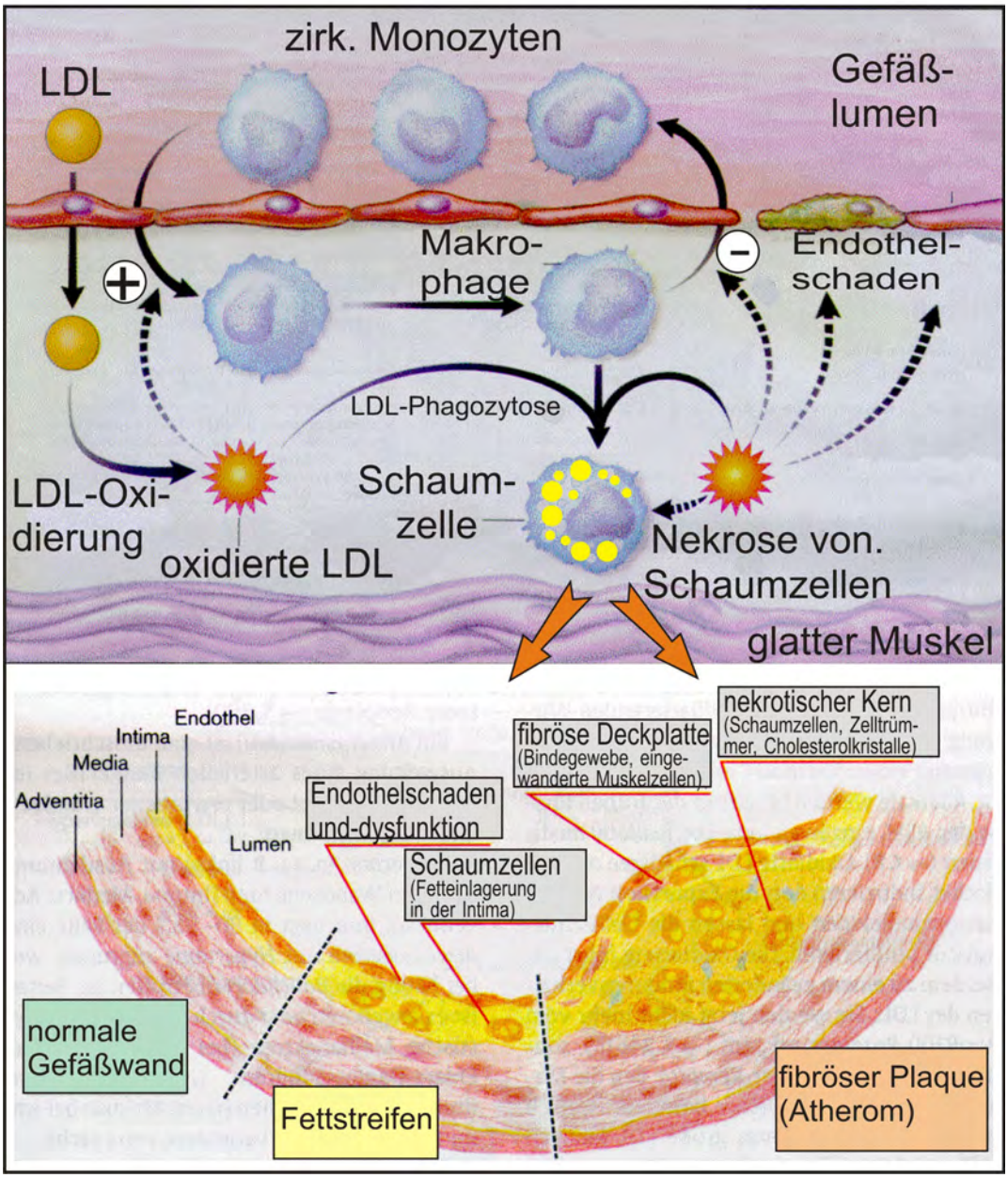
- langam fortschreitende Erkrankung der inneren Schichten der Arterienwand. Pathogenese komplex und multifaktoriell. Initiale Dysfunktion des Endothels (Response-to-injury-Hypothese).
- häufig betroffen sind Bauchaorta, Koronararterien, Thorakalaorta, A.carotis internae, Circulus arteriosus cerebri
- Intima durch fibröse Einlagerung verdickt, zunehmend Lumen eingeengt, Atherombildung.
- Akutes Geschehen

  Ruptur eines Atheroms, meist durch Einriss der fibrösen Kappe, →Exposition des lipidreichen Zentrums→ prothrombotische Stimuli → rasche arterielle Thrombose (z.B. AMI)
- Die Folgeerkrankungen der Atherosklerose, wie Herzinfarkt und Schlaganfall, sind die bei weitem häufigste Todesursache in Deutschland

Risikofaktoren

- Hyperlipoproteinämie
- Bewegungsarmer/streßreicher Lebensstil/inadequate Ernährung
- Rauchen
- Hypertonie
- Adipositas
- Diabetes mellitus
- höheres Alter
- männliches Geschlecht
- -------

Mechanismen der Atherogenese



Tab. 43.5 LDL-Cholesterin-Zielwerte und empfohlene LDL-Cholesterin-Grenzwerte für die Einleitung nichtpharmakologischer und pharmakologischer Therapiemaßnahmen in Abhängigkeit vom individuellen Gesamtrisiko (European Society of Cardiology [ESC] and European Atherosclerosis Society [EAS] Guidelines [2016])

Risikokategorie	Zielwert für LDL-Cholesterin (mg/dl)	LDL-Cholesterin-Grenzwert (mg/dl) für folgende Optionen:	
		Pharmakotherapie erwägen	Pharmakotherapie in jedem Fall
Sehr hohes Risiko: Bestehende kardiovaskuläre Erkrankung[1] oder manifester Diabetes mellitus oder Nierenerkrankung[2] oder 10-Jahres-Risiko[3] ≥ 10 %	<70[6]	<70	≥70[4]
Hohes Risiko: Starke Erhöhung einzelner Risikofaktoren[5] oder 10-Jahres-Risiko 5–10 %	<100	≥70	≥100
Mäßiges Risiko: 10-Jahres-Risiko 1–5 %	<115	≥100	Ø
Niedriges Risiko: 10-Jahres-Risiko <1 %	<115	≥190	Ø

[1]Myokardinfarkt, akutes Koronarsyndrom, KHK, periphere arterielle Verschlusskrankheit, Bauchaortenaneurysma, Karotisstenose bzw. TIA oder Apoplex
[2]Glomeruläre Filtrationsrate <30 ml/min/1,73 m^2
[3]10-Jahres-Risiko für Versterben aufgrund kardiovaskulärer Erkrankung
[4]Bei Patienten mit Myokardinfarkt sollte eine Statintherapie unabhängig von der LDL-Cholesterin-Konzentration eingeleitet werden
[5]Z. B. familiäre Dyslipidämie, schwere arterielle Hypertonie
[6]oder Senkung um mind. 50 %; neueste, kontrovers diskutierte Leitlinien (2019) schlagen Zielwerte von bis zu <40 mg/dl vor

Medikamente zur Senkung des LDL-C Spiegels (Lipidsenker)

1. Statine (CSE-Hemmer; HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren)

Prototyp: **Lovastatin** aus Bodenpilz Aspergillus terreus

Atorvastatin, Rosuvastatin, Simvastatin,---

Wirkmechanismus

Hemmung der HMG-CoA-Reduktase

→ Senkung der Cholesterolsynthese in Leber und Dünndarm

→ Gesteigerte Anzahl von LDL-Rezeptoren an der Oberfläche von Leberzellen

→ Gesteigerte LDL-Aufnahme in Leberzellen

→ Reduktion der LDL-Konz im Plasma (20 -60 %).

→ Leichte Reduktion der Triglyceridkonz.

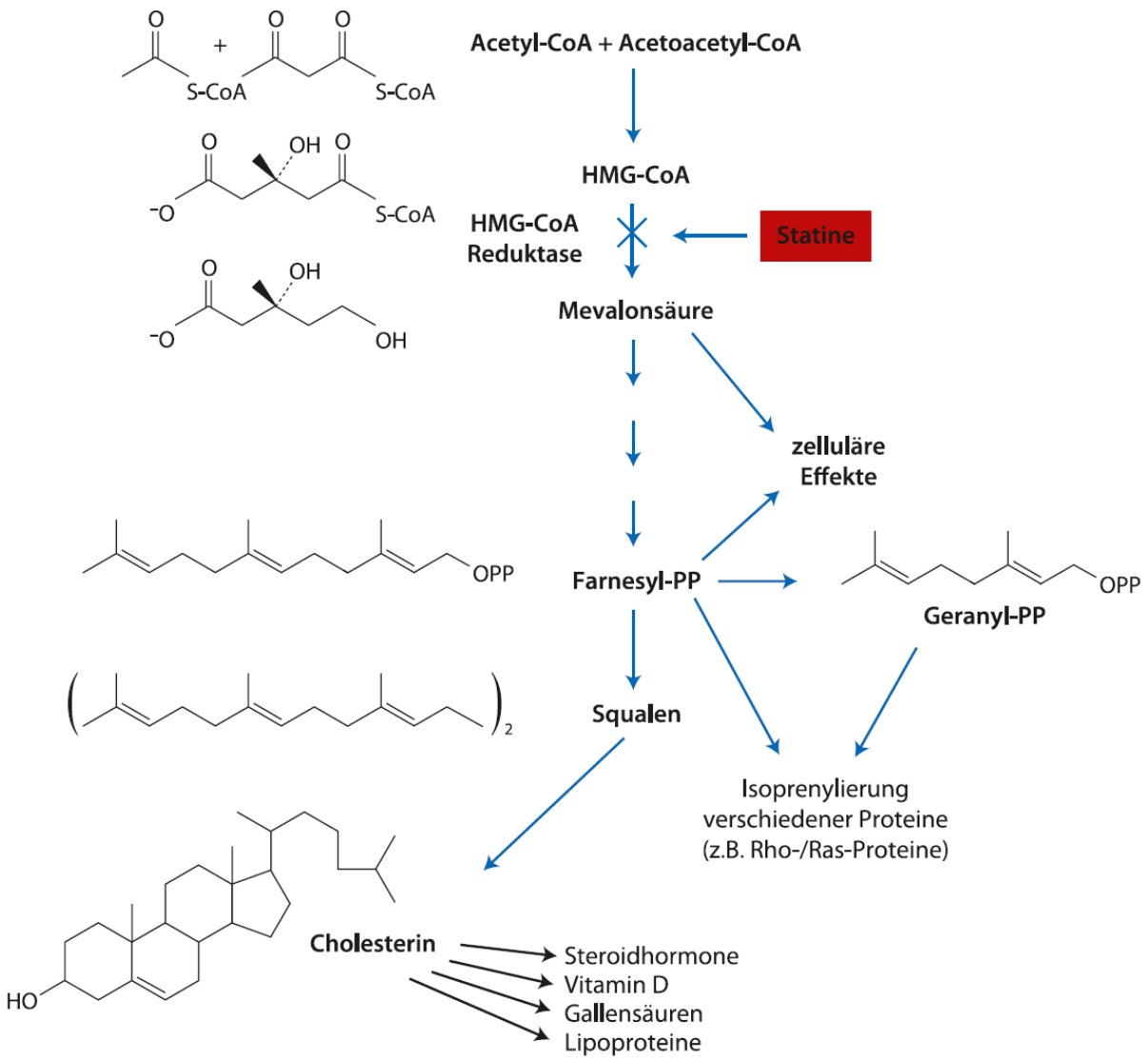
→ Leichte Erhöhung von HDL (7-10%)

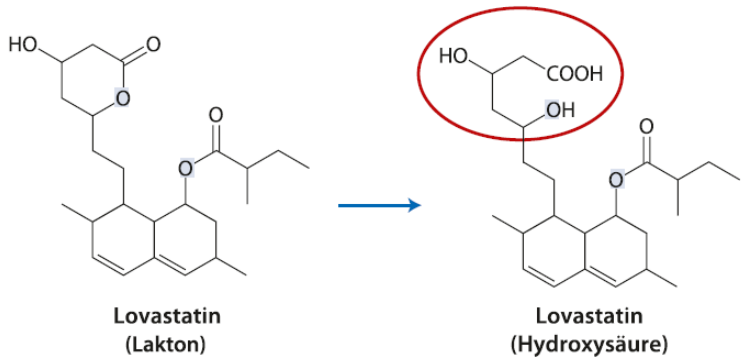
Statine reduzieren KHK-assoziierte Mortalität um 20 -30 %

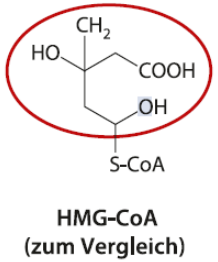
UAW: i.a. gering; GI-Störungen, Myopathien, sehr selten: Rhabdomyolyse (Auflösung der Skelettmuskulatur)

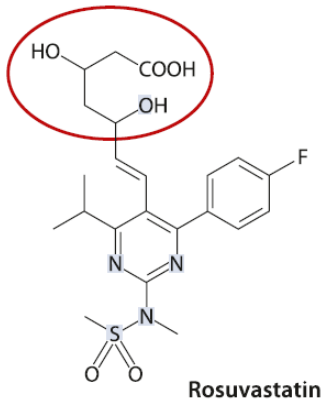
Kontraindikation bei schweren Lebererkrankungen, in Schwangerschaft (wg. möglicher Teratogenität), Stillperiode und vorbestehenden Myopathien

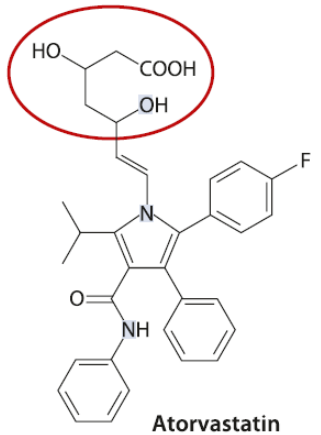
Wirkungsmechanismus und Struktur von Statinen







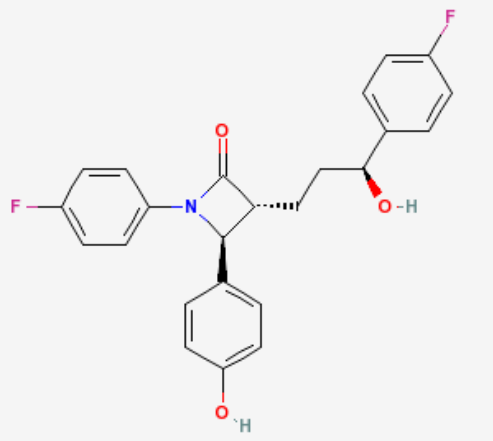




Quelle:
Freissmuth et al. Pharmakologie und Toxikologie 3.Auflage

2. Ezetimib

- Hemmung der intestinalen Cholesterolresorption durch Inhibition des Steroltransportes **Niemann-Pick C1-Like 1** (NPC1L1) im Bürstensaum des Dünndarms
- Schnelle Resorption, Bildung eines aktiven Glucuronids, ausgeprägte enterohepatische Rezirkulation



Indikationen

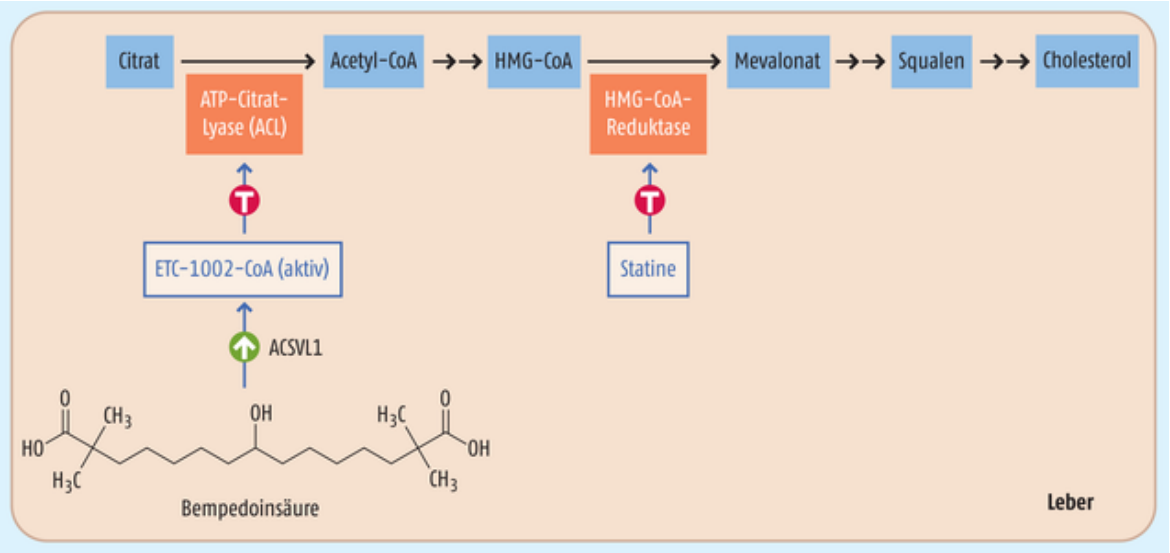
- primäre Hypercholesterolämie in Kombination mit Statinen (fixe Komb. Z.B. mit Rosuvastatin), wenn Statine nicht ausreichen
- Monotherapie nur wenn Statine nicht vertragen werden

UAW

- selten: GI Beschwerden, Kopfschmerzen, Myopathien

3. Bempedoinsäure

- In vivo Aktivierung in der Leber durch Acyl-CoA-Synthase 1
- Aktiver Metabolit hemmt **ACL** (und AMPK)
- Monotherapie und in Kombi mit Ezetimib für die add-on Therapie der Hyperlipidämie



4. PCSK9-Inhibitoren

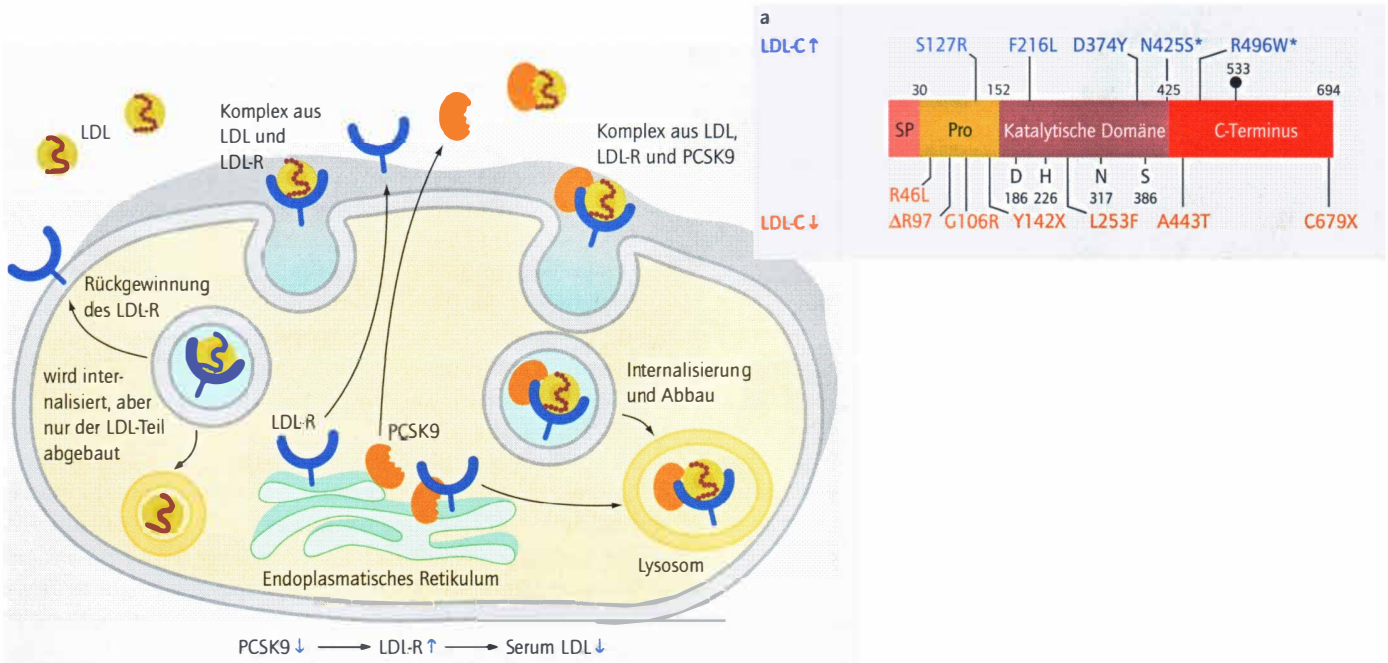


Abb. 3. Schematischer Überblick der Regulation des LDL-Rezeptors (LDL-R) durch die Proproteinkonvertase Subtilisin/Kexin Type 9 (PCSK9) [mod. nach 32]

PCSK9 = Proproteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9

- Regulator der LDL-R Homöostase
- Gain-of-function bei familiärer Hypercholesterolämie
- Loss-of-function Mutationen mit niedrigem LDL-C korreliert

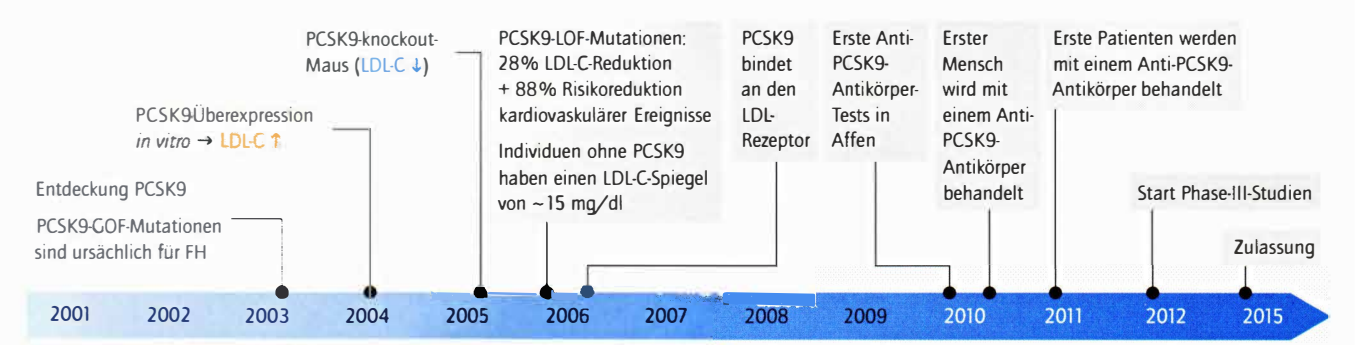


Abb. 1. Meilensteine der translationalen Forschung zu PCSK9 und PCSK9-Inhibitoren modifiziert nach [33]: in 12 Jahren von der Entdeckung von PCSK9 zur Zulassung von Anti-PCSK9-Antikörpern
GOF: Gain of Function; LOF: Loss of Function; FH: Familiäre Hypercholesterinämie; LDLC: Low-Density-Lipoprotein-Cholesterol

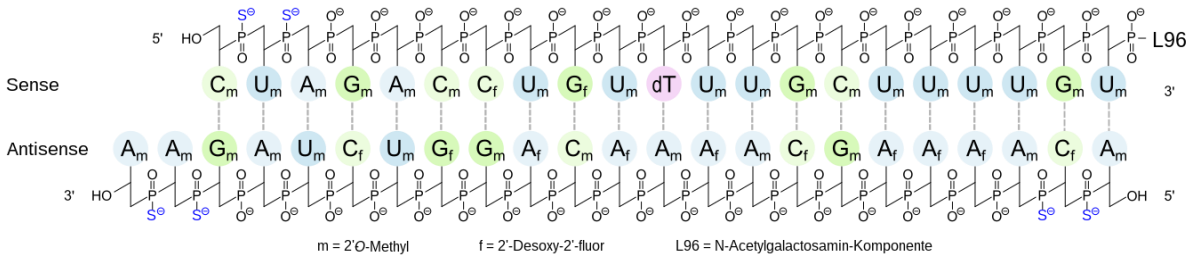
Alirocumab, Evolocumab: monoklonale anti PCSK9 Antikörper
Behandlung der primären Hypercholesterolämie bei Statinresistenz oder -kontrarindikation
Familiäre homozygote Hypercholesterolämie

Gabe s.c. alle 2-4 Wochen

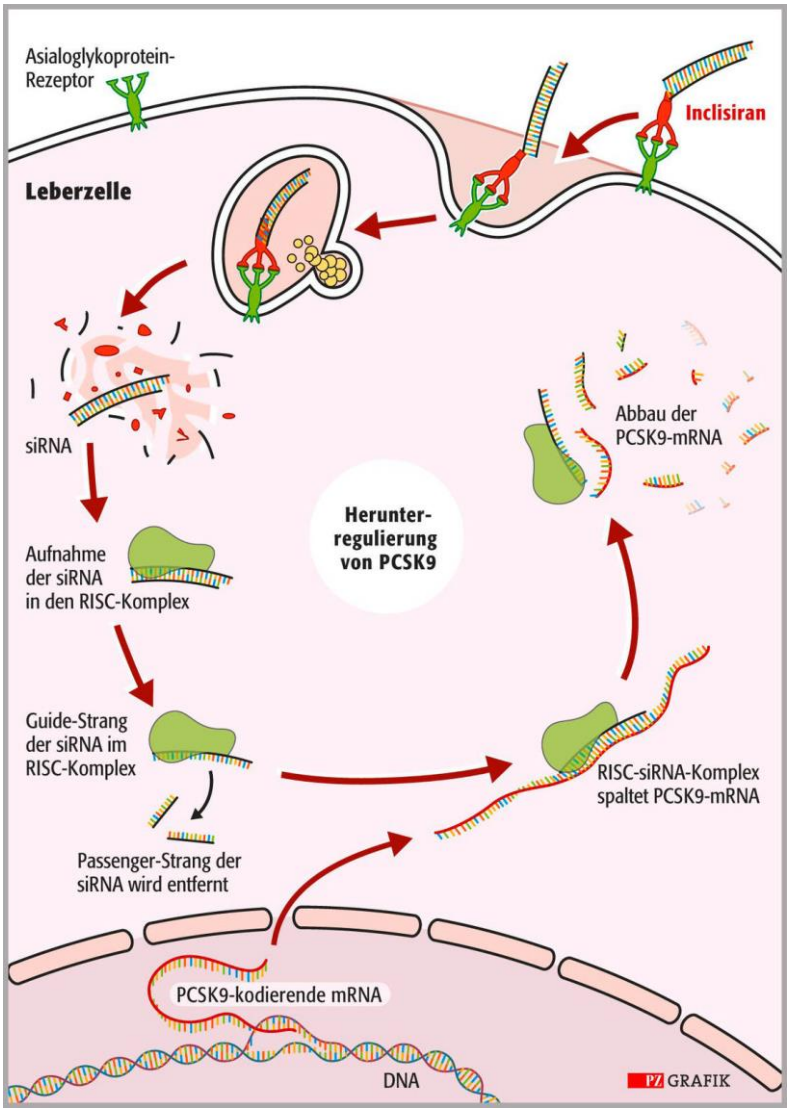
Kombination mit Statinen möglich

5. Inclisiran (Leqvio®)

- Synthetische ds siRNA gegen mRNA von PCSK9



- Modifizierte Nucleotide
- 3x N-Acetylgalactosamin = Ligand zur Bindung an hepatische Asialoglycoproteinrezeptoren (ASGPR1/2)
- Gabe s.c. (2x pro Jahr)
- Gabe als Ergänzung zur Basistherapie für Hochrisikopatienten



6. Ionenaustauscherharz: Colestyramin

Wird nicht resorbiert, binden Gallensäuren im Dünndarm

$\rightarrow$ Durchbrechung des enterohepatischen Kreislaufs

$\rightarrow$ Erhöhung der LDL-Rezeptorenanzahl in der Leber

Einahme jeweils vor Mahlzeit

UAW: Obstipation, Übelkeit, Veränderung der intestinalen Resorption (Pharmaka, Vitamine etc.)

7. Fibrate: Bezafibrat, Gemfibrozil

Heute kaum noch von Bedeutung wg. rel. geringer LDL-Senkung und zahlreicher UAW

Aktivierung des Transkriptionsfaktors PPARα (Peroxisomen-Proliferator-aktvierter Rezeptor)

- Stimulation der Lipoproteinlipase$\rightarrow$Vermehrte Umwandlung von VLDL über IDL zu LDL
- Senkung der hepatischen VLDL-Freisetzung und Cholesterolbildung
- mäßiger HDL Anstieg

Indikation nur bei schweren Hypertriglyceridämien und gemischten Hyperlipidämien wenn Statine nicht einsetzbar.

UAW: u.a. Anämien, Übelkeit, Erbrechen, (selten) Myositis (Myoglobinurie, Gefahr d. Nierenversagens)

Stufenweise Strategien zur medikamentösen LDL-C Senkung

Strategie	Präparat	Erreichbare Senkung
Potentes **Statin** in tM	Rosuvastatin/ Atorvastatin	ca. 50%
Statin + **CRH**	+ Ezetimib	ca. 65%
Statin + CRH + **BS**	+ Bempedoinsäure	ca. 75%
Statin + CRH + **PCSK9i**	+ Evolocumab/ Alirocumab/Inclisiran	ca. 85%
Statin + CRH + BS + PCSK9i	Ein Präparat jeder Substanzklasse	NN

Steigerung bis zur verträglichen Maximaldosis oder Eskalation auf Mehrfachtherapie

Potenzielle Strategie bei Statin-Intoleranz

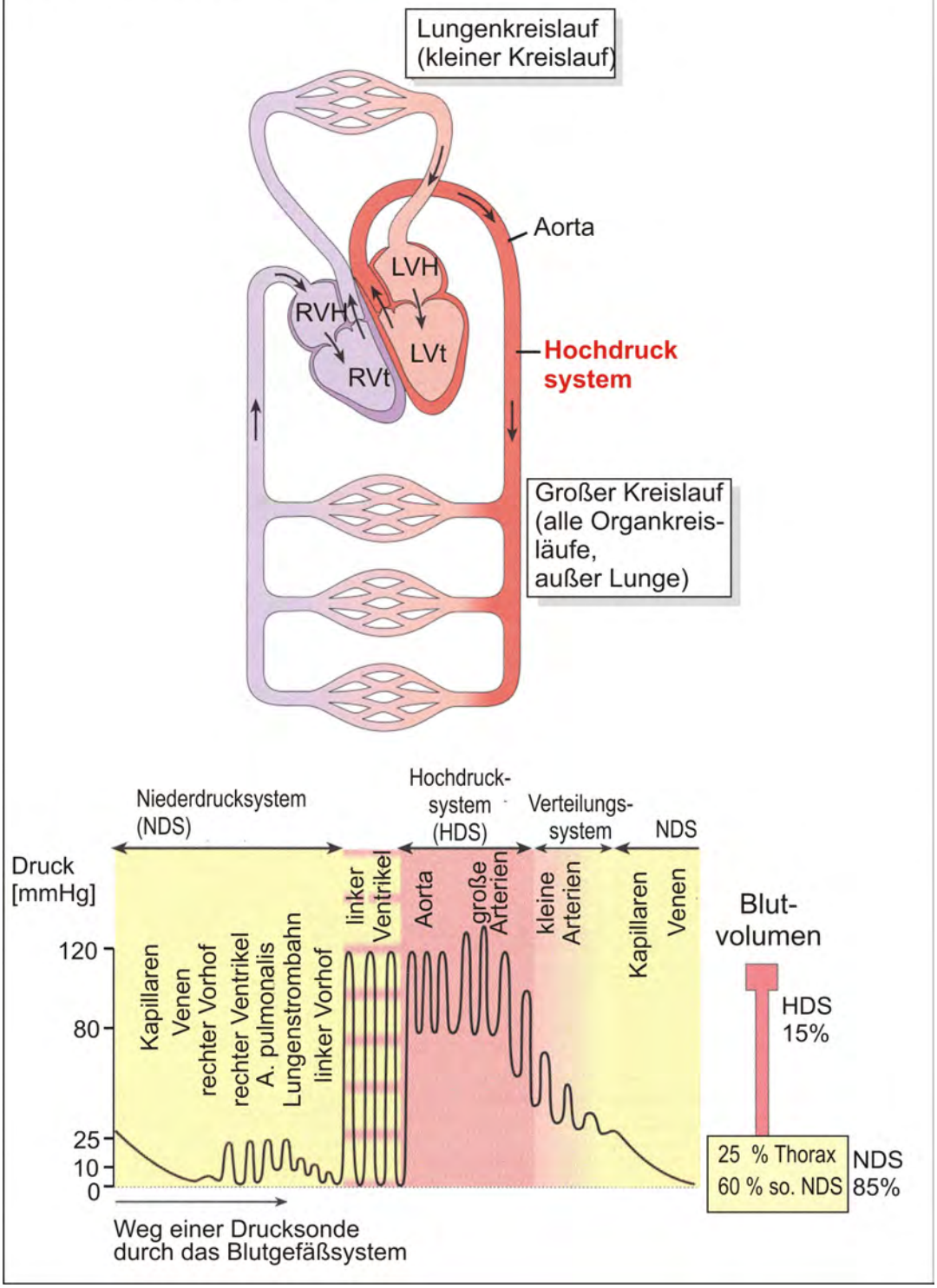
BS	Bempedoinsäure	ca. 25%
BS + **CRH**	+ Ezetimib	ca. 40%
BS + **PCSK9i**	+ PCSK9i	ca. 65%
BS + CRH + PCSK9i	Ein Präparat jeder Substanzklasse	NN

Steigerung bis zur verträglichen Maximaldosis oder Eskalation auf Mehrfachtherapie

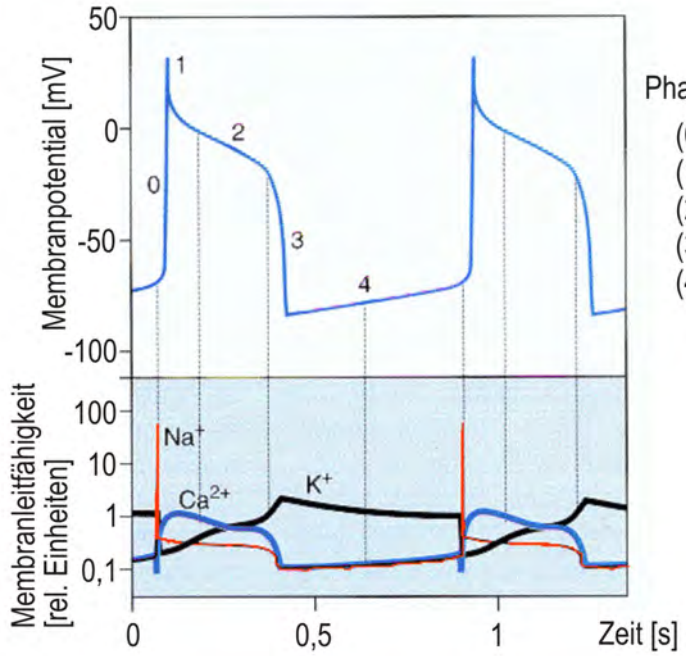
Quelle: Gissler et al. Arzneimitteltherapie 41: 3/4 (2023)

BS: Bempedoinsäure; CRH: Cholesterolresorptionshemmer
tM: tolerierbare Maximaldosis

Das Herz-Kreislauf-System

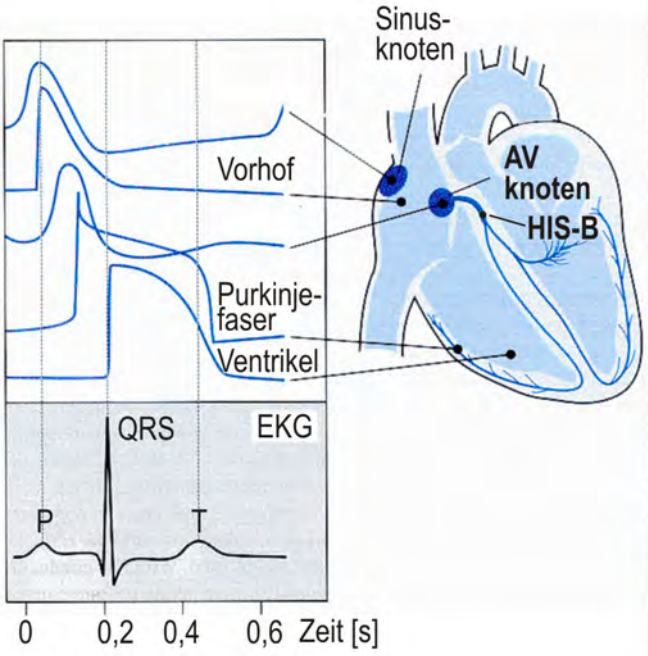


Das Erregungsbildungs und -leitungssystem des Herzens



Phasen des Aktionspotentials

(0) Depolarisation
(1) Frühe Repolarisation
(2) Plateau
(3) Repolarisation
(4) Diastol. Depol. (nur in Schrittmacherzellen)



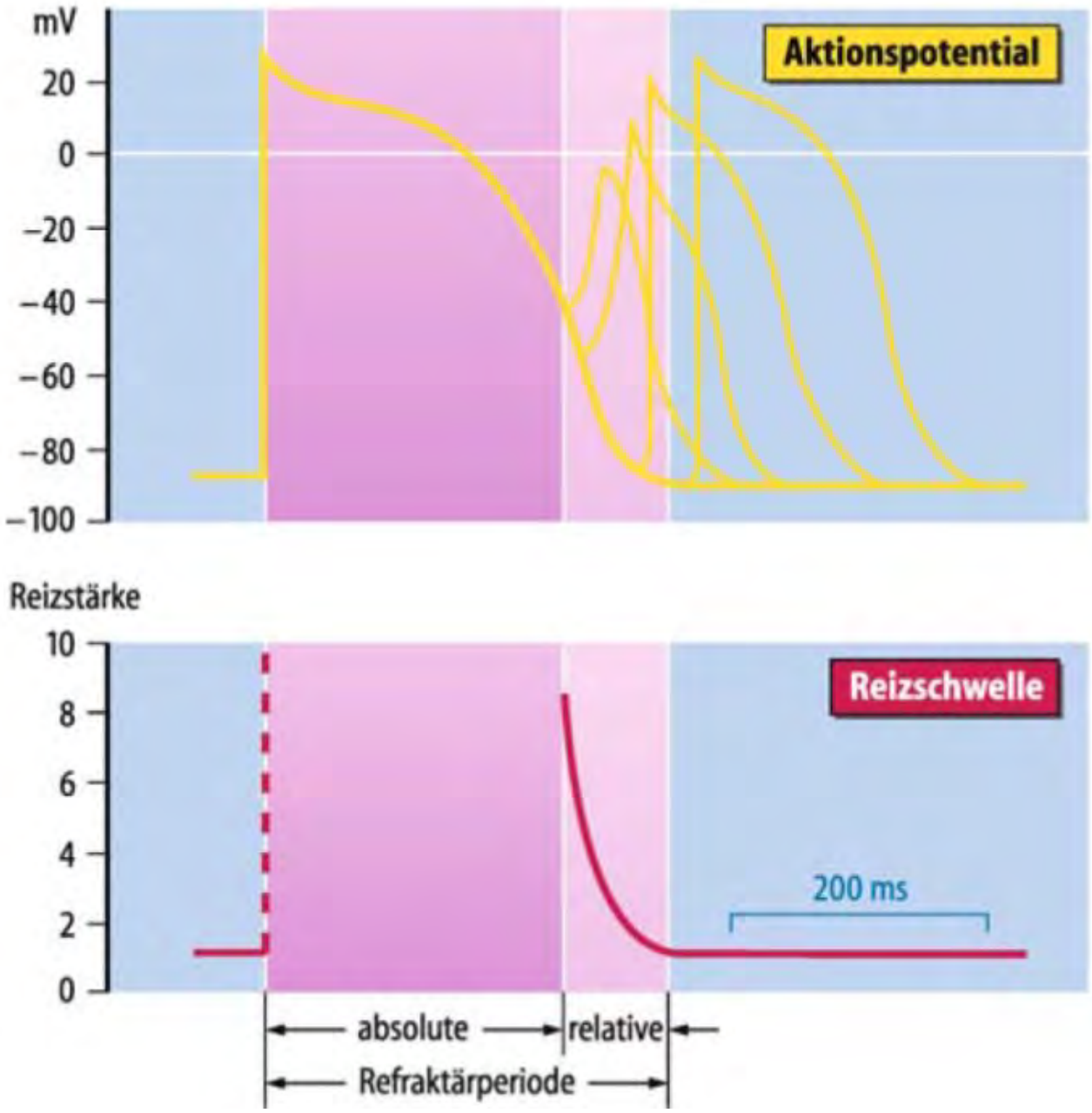
Sinusknoten:
primärer Schrittmacher
Eigenfrequenz:
60-80/min

Vorhofmyokard:
Kontraktion

AV-Knoten:
sek. Schrittmacher
Eigenfrequenz:
40-50/min

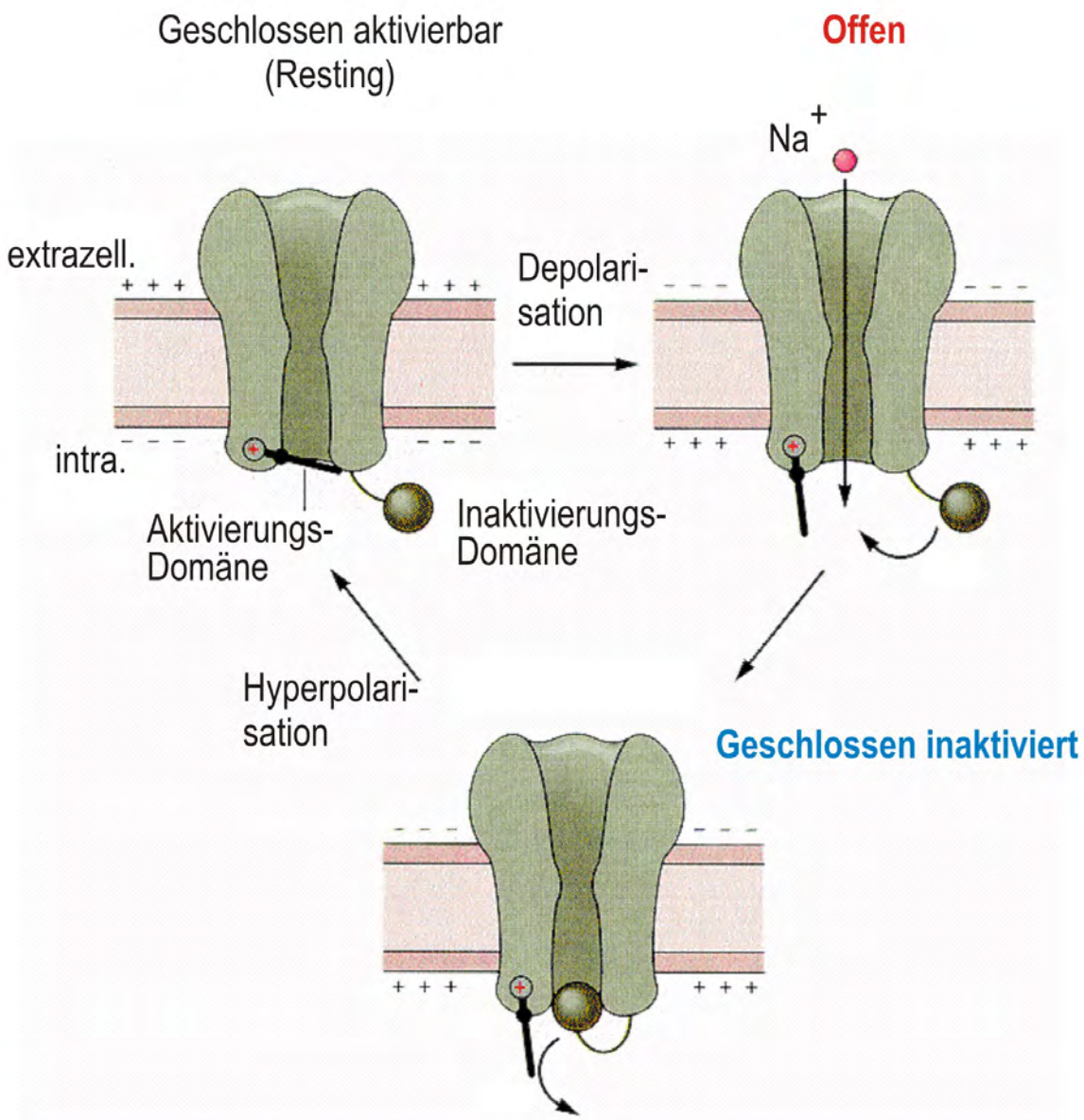
His-Bündel
r. u. l. Kammerschenkel
Purkinje-Fasern
tert. Schrittmacher
30-40/min

Ventrikelmyokard:
Kontraktion

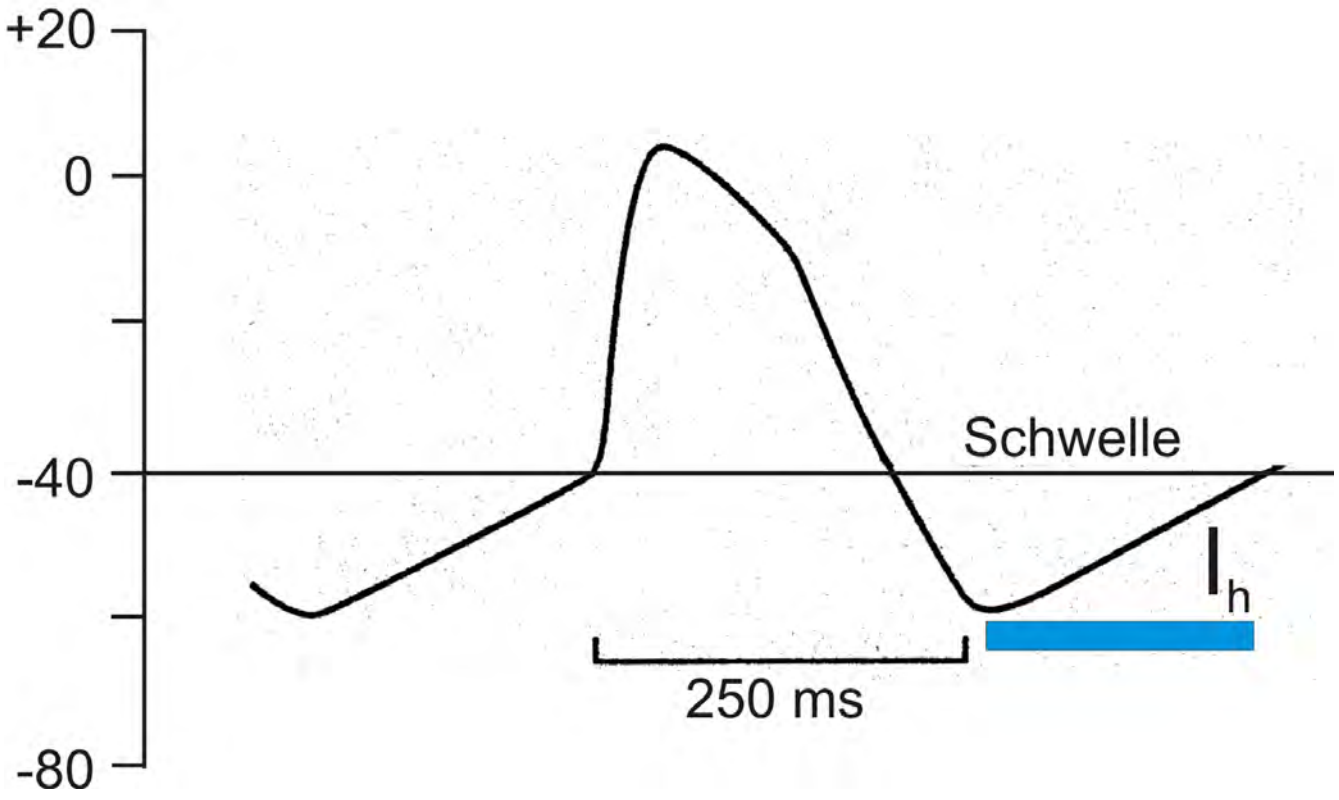


Aus: Schmidt, Lang. Physiologie des Menschen, Springer

Zustandsmodell des spannungsabhängigen Natriumkanals



Schrittmacherpotential im Sinusknoten



Herz

1. Steuerung der Kontraktion der Herzmuskulatur durch Regulation der intrazellulären Ca^{2+}-Konzentration

2. Physiologische Anpassung der Herztätigkeit

2.1. Intrakardiale Anpassungsmechanismen

Frank-Starling-Mechanismus

- Aktive Kraftentwicklung des Herzmuskels ist eine Funktion der enddiastolischen Faserlänge und nimmt mit stärkerer diastolischer Ventrikelfüllung zu

→ Zunahme des Schlagvolumens bei körperlicher Belastung

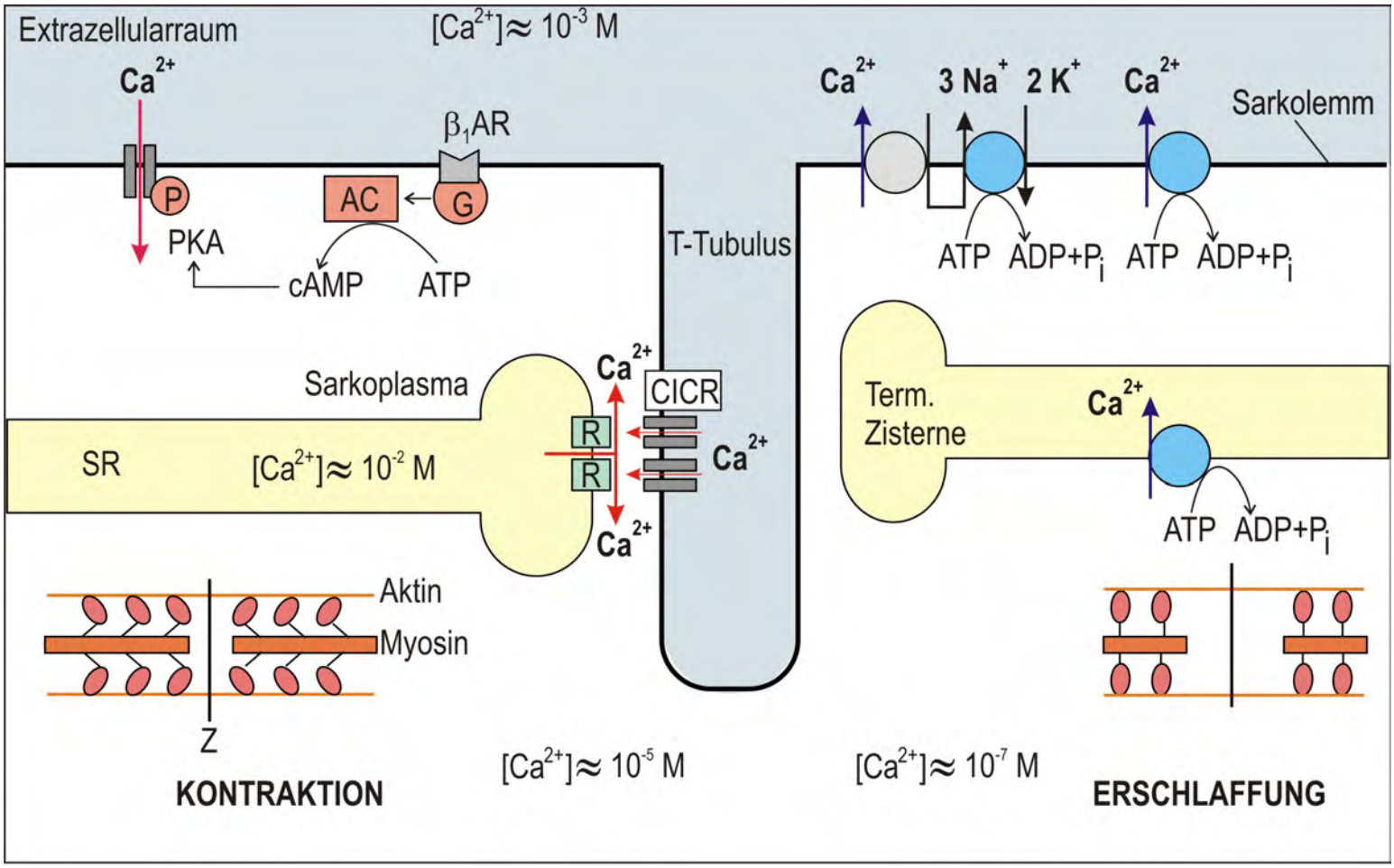
2.2. Neuronale Anpassungsmechanismen

Aktivierung des Sympathikus: positiv inotrop, chronotrop, dromotrop, bathmotrop, lusitrop

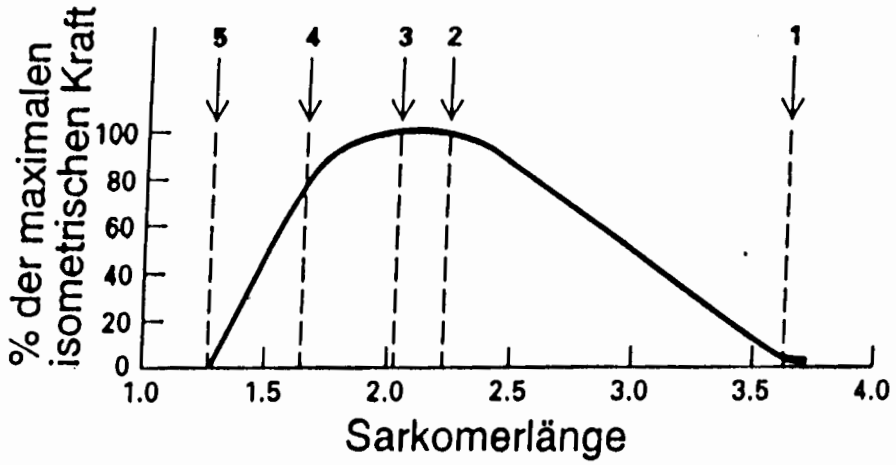
Abnahme des Vagustonus

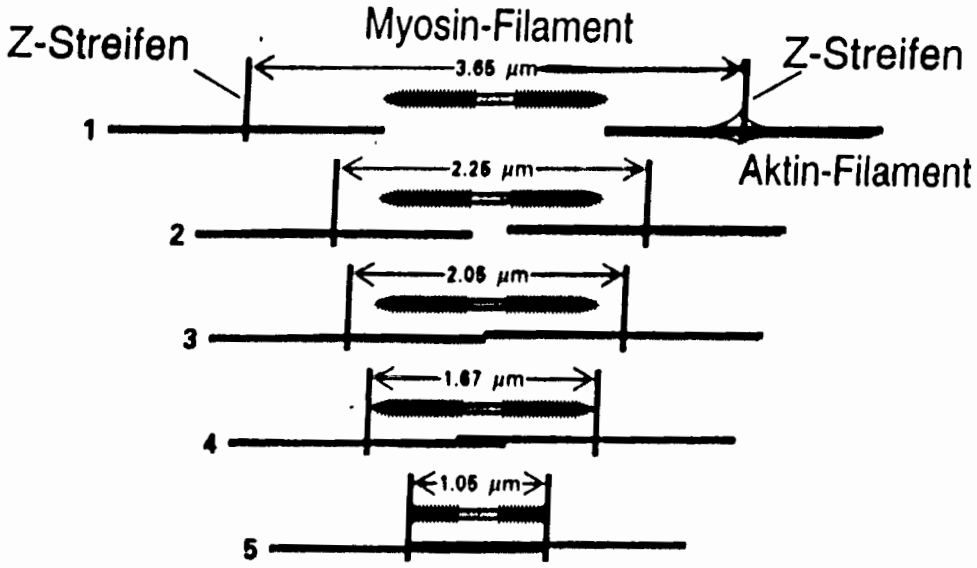
2.3. Anpassung an langandauernde Belastung

Hypertrophie, Dilatation

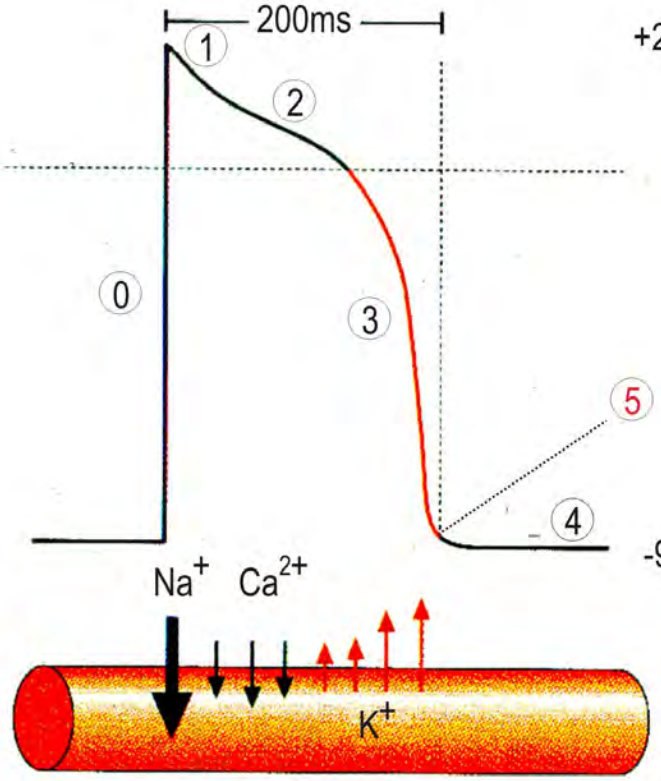


Die elektromechanische Kopplung im Herzen

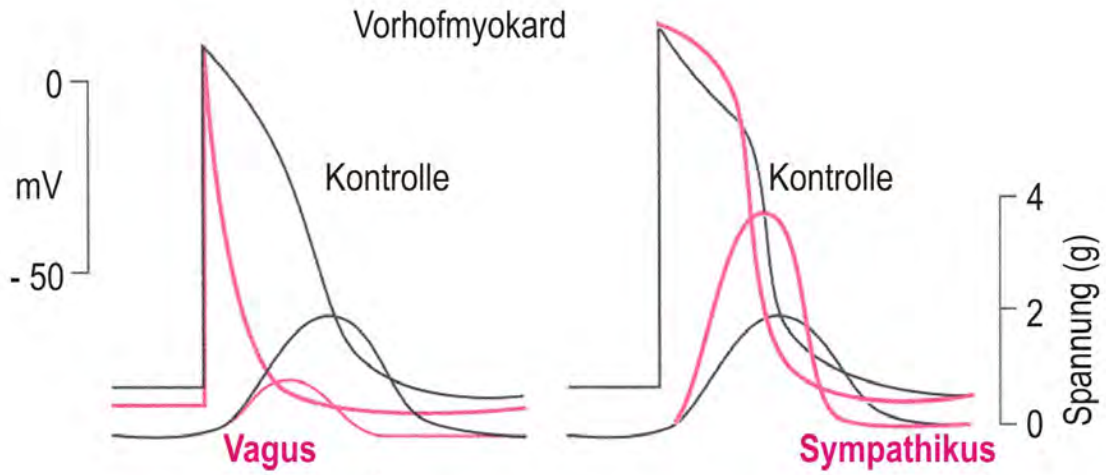

% der maximalen isometrischen Kraft
100
80
60
40
20
0
5
4
3
2
1
1.0
1.5
2.0
2.5
3.0
3.5
4.0
Sarkomerlänge


Z-Streifen
Myosin-Filament
Z-Streifen
3.65 µm
1
2.25 µm
Aktin-Filament
2
2.05 µm
3
1.67 µm
4
1.05 µm
5

Das Aktionspotential von Myokardzellen und Regulation der Kontraktion durch das vegetative NS



0. Depolarisation
1. Frühe Repolarisation
2. Plateauphase
3. Terminale Repolarisationsphase
4. Diastolisches Ruhepotential
5. Diastol. Depol. (nur in Schrittmacherzentren)



Vagus

Erhöhte K^+ Leitfähigkeit

Verstärkte Repolarisation.
Verkürzte Plateauphase
Verminderung der Kontraktionskraft

Sympathikus

Erhöhte Ca^{2+} Leitfähigkeit

Verlängerung der Plateauphase
Verstärkung der Kontraktionskraft

Herzinsuffizienz [HF]

Komplexes klinisches Syndrom, bei dem das Herz den Körper nicht mehr mit ausreichend Sauerstoff und Nährstoffen versorgen kann

Herzinsuffizienz ist eine der häufigsten Diagnosen bei hospitalisierten Patienten über 65 Jahren. Fünf-Jahres-Überlebensrate: ca. 50 %
2.5 Mio Patienten in Deutschland

Klassifikation der Herzinsuffizienz

Nach Ort des Auftretens: Rechts-, Links-, oder Global
Nach zeitlichem Verlauf: akut, chronisch
Nach der linksventrikulärer Ejektionsfraktion (EF)

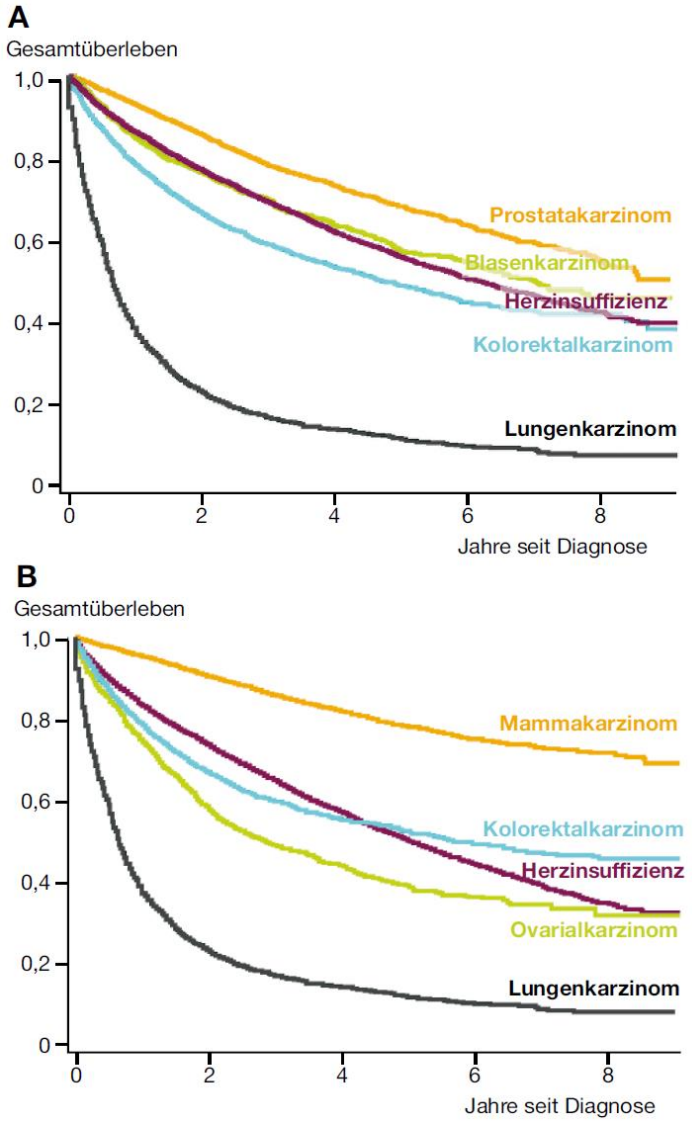
- HF mit reduzierter EF (EF ≤ 40%: HFrEF)
- HF mit erhaltener EF (EF≥ 50%; HFpEF)
- HF mit mäßiggradig reduzierter Ejektionsfrakion (EF 41 - 49 %: HFmrEF)

Typische Symptome: Luftnot, Belastungsintoleranz, Müdigkeit, Schwindel, Schwäche.

Einteilung nach Schweregrad nach New York Heart Association (NYHA)

Stadium	Symptome
I	Keine Beschwerden (sichtbar nur mit spez.Diagnostik)
II	Beschwerden bei mittelschwerer bis schwerer Belastung
III	Beschwerden bei geringer alltäglicher Belastung
IV	Beschwerden bereits unter Ruhebedingungen

Fünf-Jahres-Überlebensrate von Patienten mit HF im Vergleich mit einigen Krebsarten



Trenk D. Pharmakon 1/2024

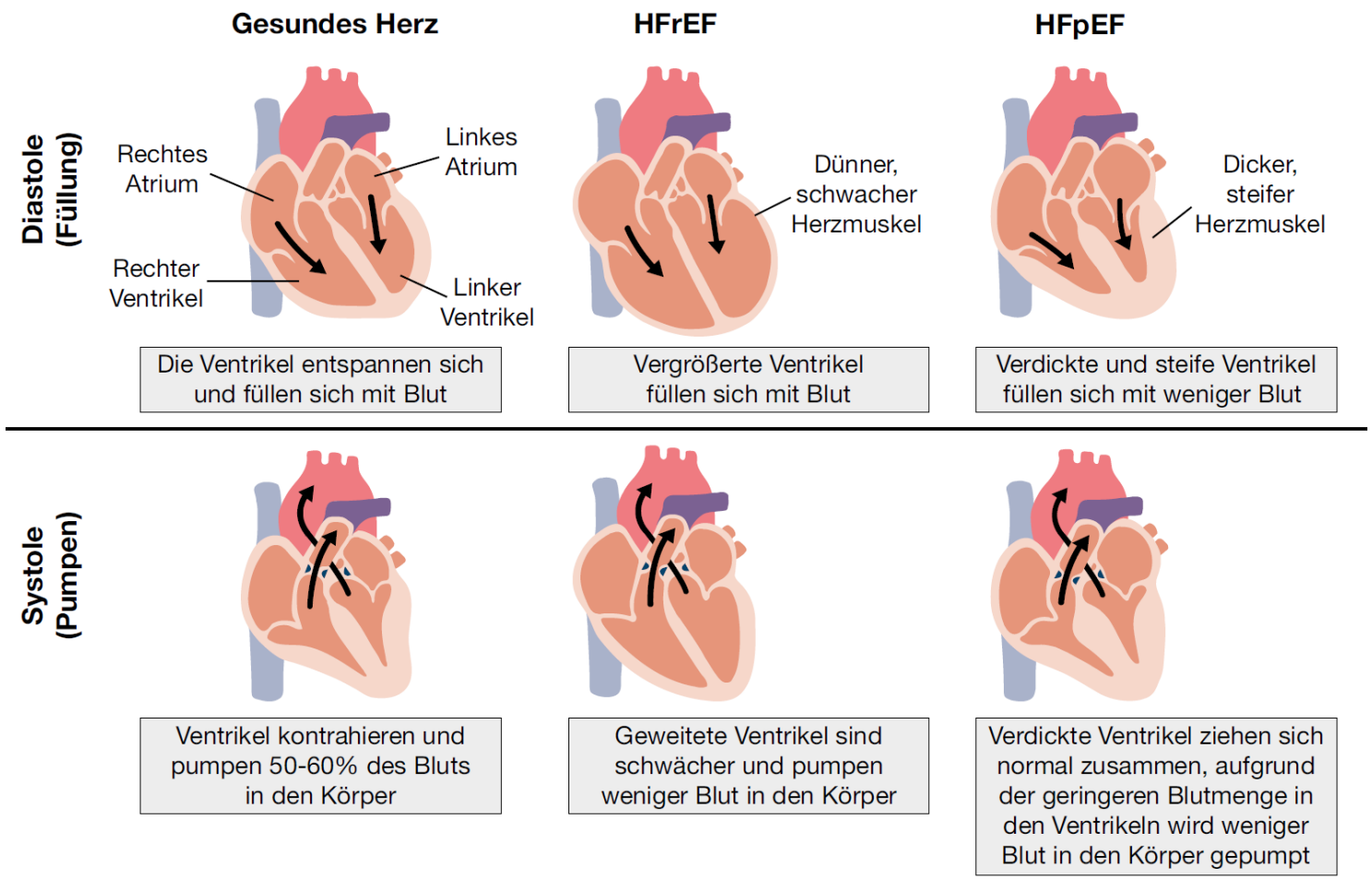
Ätiologie

HFrEF : Ursachen

- Verlust von kontraktionsfähigem Myokard (KHK incl. Myokardinfarkt), Aneurysmen
- Chronische Druckbelastung: arterielle Hypertonie, Aortenstenose
- Chronische Volumenbelastung: Mitralinsuffizienz, AV-Shunts
- Kardiomyopathien: sekundär (infektiös, toxisch, metabolisch, endokrin) oder primär (dilatativ, hypertroph u.a.)
- Virusinfektionen
- Angeborene Störungen

HFpEF: Ursachen

- Reduzierte Dehnbarkeit des Herzens, erhöhter linksventrikulärer enddiastolischer Druck, Einflussstauung (venöser Rückstrom zum Herzen kann nicht ungehindert ablaufen).
- Häufig assoziiert mit arterieller Hypertonie, Diabetes mellitus, Adipositas u. weiblichem Geschlecht
- Pathophysiologie nicht gut verstanden
- Eingeschränkte Therapiemöglichkeiten



Trenk D. Pharmakon 1/2024

Symptome / Pathophysiologie der Herzinsuffizienz

Vorwärtsversagen: Minderperfusion der Organe durch zu geringes Herzzeitvolumen
Rückwärtsversagen: venöse Stauung vor dem insuffizienten Ventrikel mit (Stauungs-)Ödem

Rechtsherzinsuffizienz

1. Druckanstieg im rechten Vorhof u. in großen Körpervenen → Stauung von Blut im großen Kreislauf → Ödeme (Knöchel, Stauungsleber, Aszitesbildung=Flüssigkeitsansammlung in Bauchhöhle)
2. Nykturie
3. bei *schweren Formen* Absinken des Blutangebots am linken Herz → Abnahme des Herzzeitvolumens

Linksherzinsuffizienz

1. Anstieg des Drucks im linken Vorhof u. in Lungenvenen
2. Rückstau des Blutes in der Lungenstrombahn erzeugt Drucksteigerung im kleinen Kreislauf

→vermehrte Filtration aus Lungenkapillaren ins Interstitium und in die Alveolen
→Lungenödem→"Asthma cardiale", Dyspnoe

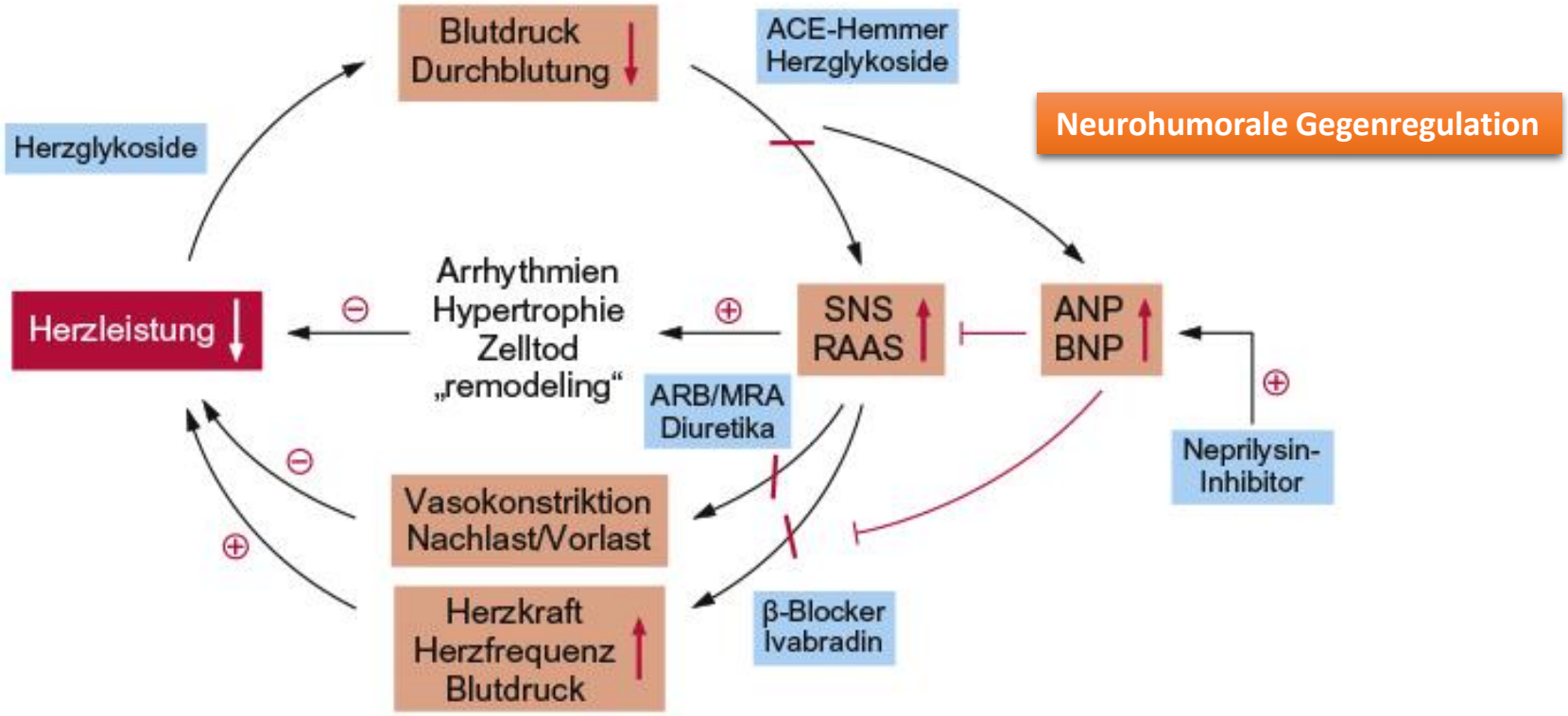
Globalinsuffizienz

Beide Herzhälften betroffen, primär oder Übergang aus Rechts,-/ Linksherz-insuffizienz

Bei allen Formen

- Neurohumorale Gegenregulation: Sympathikus, RAAS, ANP/BNP
- Irreversible Herzmuskelhypertophie, Remodelling

Circulus vitiosus bei verminderter kardialer Auswurfleistung



ARB: Angiotensin-Rezeptor-Blocker
ANP/BNP: natriuretische Peptide
SNS: Stimulierung des Sympathikus

modifiziert nach
Aktories et al. Pharmakologie u. Toxikologie 13.Auflage

Pharmakotherapie der Herzinsuffizienz

Grundsätze

1. **Neurohumorale Modulation**. Reduktion des Remodelings: ACE-Hemmer/AT_1-R-Blocker, ß-Rezeptorantagonisten, Mineralocorticoid-Rezeptor-Antagonisten (MRA), Neprilysin-Hemmung (im Kontext von ARNI).
2. **Senkung der Vor-, und Nachlast**: ACE-Hemmer /AT_1-R-Blocker, [Nitrate/Dihydralazin]
3. Entwässerung / Na^+ Ausscheidung: Diuretika
4. Steigerung der Kontraktionskraft: weitgehend obsolet (erhöhte Sterblichkeit wg. erhöhtem Energiebedarf + Arrhythmieneigung).
5. **Hemmung von SGLT2:** überlebensverlängernder Effekt auch bei Nicht-Diabetikern, unklarer Mechanismus

Standardtherapie

ACE Hemmer: Enalapril, Lisinopril u.a.

- Im Ggs. zu Vasodilatatoren keine reflektorische Sympathikusaktivierung
- Senkung der Aldosteron- u. Vasopressinsekretion. Hemmung des RAAS
- Anstieg von Bradykinin wahrscheinlich an positiver Wirkung beteiligt: Im Tiermodell bewirkt Bradykinin-Rezeptorblockade (teilweise) Aufhebung positiver ACE-Hemmer Effekte.

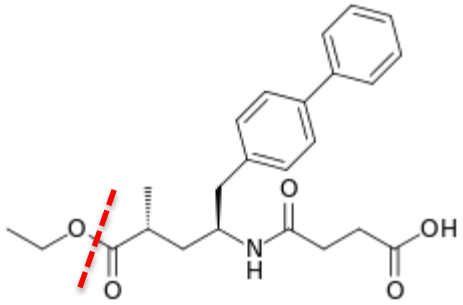
AT_1-Rezeptor-Blocker: Candesartan, Valsartan, Losartan

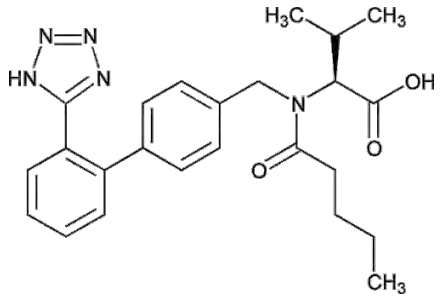
- Mittel der Wahl bei Unverträglichkeit von ACE-Hemmern
- Vergleichbare Wirksamkeit wie ACE Hemmer

Angiotensin-Rezeptor-Neprilysin-Inhibitor-Kombination (ARNI)

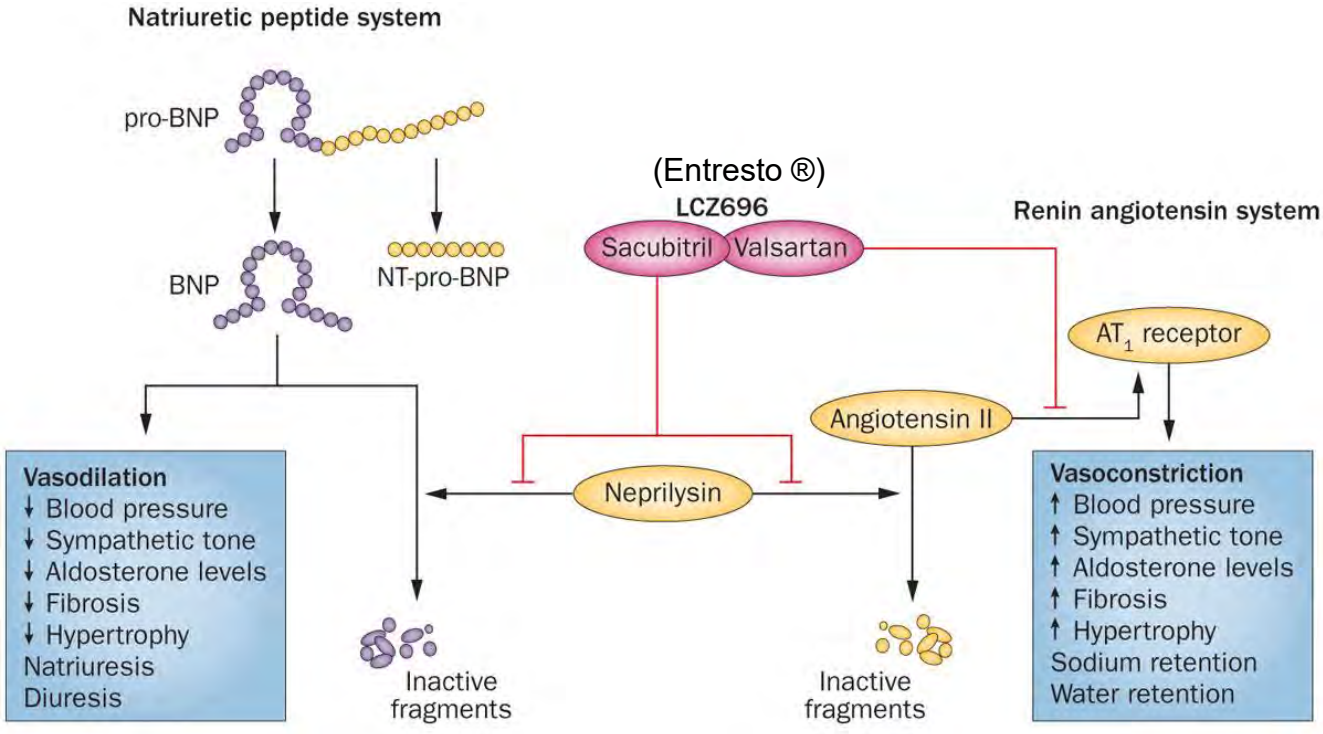
Angiotensin-Rezeptor-Neprilysin-Inhibitoren (ARNI) zur Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz

Sacubitril





Valsartan



Swedberg, K. (2014) *Nat. Rev. Cardiol.* doi:10.1038/nrcardio.2014.219

ß-Adrenozeptor Antagonisten: Bisopropol, Carvedilol, Metoprolol, Nebivolol

- langfristig verbesserte kardiale Auswurfleistung und Überlebensprognose
- Hemmung der Catecholamintoxizität (Nekrose) → Reduktion des Untergangs von Herzmuskulatur
- Verhinderung ventrikulärer Arrhythmien
- Freqenzsenkung: weniger Energieverbrauch
- Partielle Reversion des gestörten Genexpressionsprogramms und des Ca^{2+}-Signalings in Kardiomyozyten

Wichtig: einschleichende Dosierung um akute Veschlechterung der EF zu vermeiden: initial 1/10 der Zieldosis, in 2-4 Wochen Schritten auf Zieldosis steigern. Therapeutischer Effekt nach 3 Monaten.

Mineralocorticoid-Rezeptor-Antagonisten: Eplerenon, Spironolacton

- Hemmung der fibrosefördernden Wirkung von Aldosteron → reduziertes kardiales Remodeling)
- Abnahme der Mortalität
- CAVE: Bei eingeschränkter Nierenfunktion, Gefahr der Hyperkaliämie wenn Kombi mit ACE-I/ AT_1-Rezeptor-Blocker (dann Kontraindikation)
- Spirionolacton: Interagiert im Gegensatz zu Eplerenon auch mit Androgen,- und Progesteronrezeptor: Gynäkomastie / Impotenz bei Mann bzw. Regelblutungsstörungen / Hirsutismus bei Frauen.

SGLT2-Inhibitoren: Dapagliflozin u.a. verbessern im Rahmen einer Kombinationstherapie Prognose von Patienten mit HF auch ohne Diabetes.

Weitere Therapieoptionen

Diuretika: Schleifendiuretika (Furosemid), Thiaziddiuretika (Chlortalidon). Kaliumsparende Diuretika (Amilorid) ggf. zur Kompensation von Hypokaliämien (cave: MRA sind ebenfalls kaliumsparend und i.d.R. 1. Wahl)

- Reduktion des zirkulierenden Blutvolumens bei Stauungssymptomatik (Lunge, Beine, Ascites)

Ivabradin: HCN-Kanalblocker. Senkt Herzfrequenz und damit kardialen Energieverbrauch, keinen Einfluß auf Schlagkraft und AV-Überleitung

- Bei Patienten die unter Standardtherapie EF ≤ 35 % und Herzfrequwnz ≥70 haben.

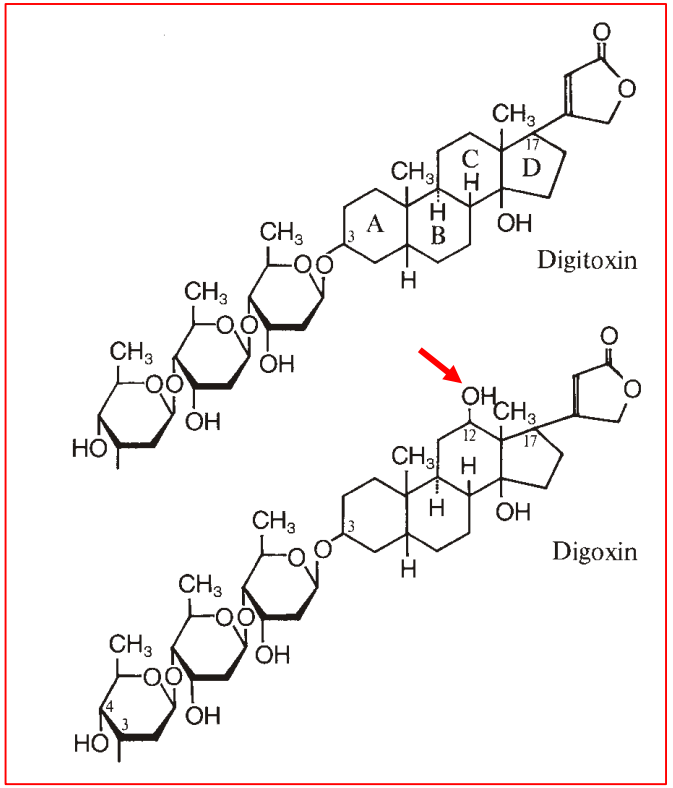
Vasodilatatoren: ISDN, Glyceroltrinitrat. Nur noch bei akuter Herzinsuffizienz zur raschen Senkung der Vorlast. *ISDN/Hydralazin Kombi* zugelassen zur Therapie bei chronischer Herzinsuffizienz bei Afroamerikanern (1. Zulassung eines Medikaments nach ethnischer Zugehörigkeit).

Positiv inotrope Substanzen

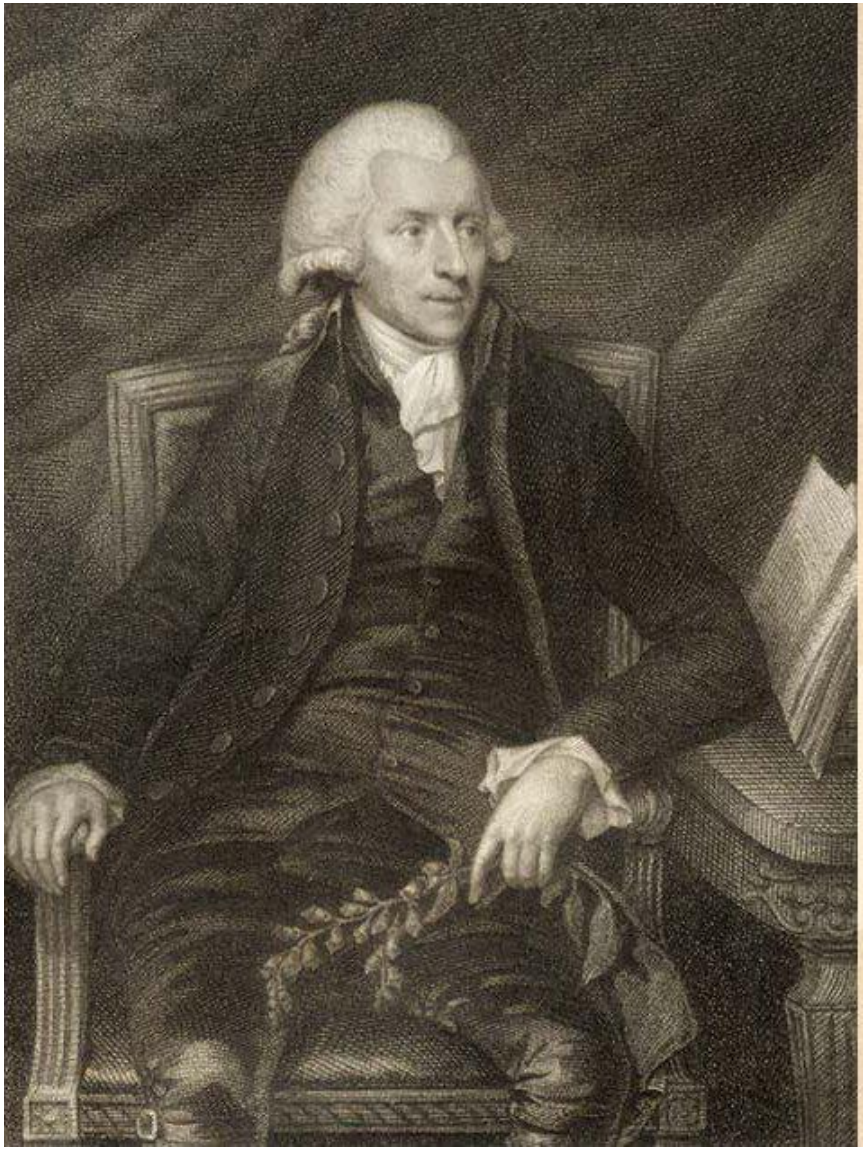
Bis auf Herzglykoside nur noch bei akuter Herzinsuffizienz.

Herzglykoside









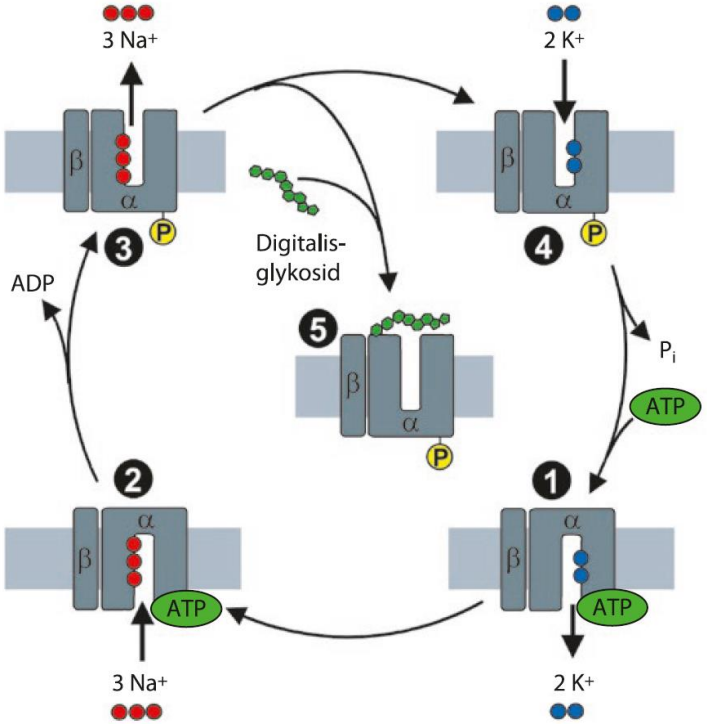


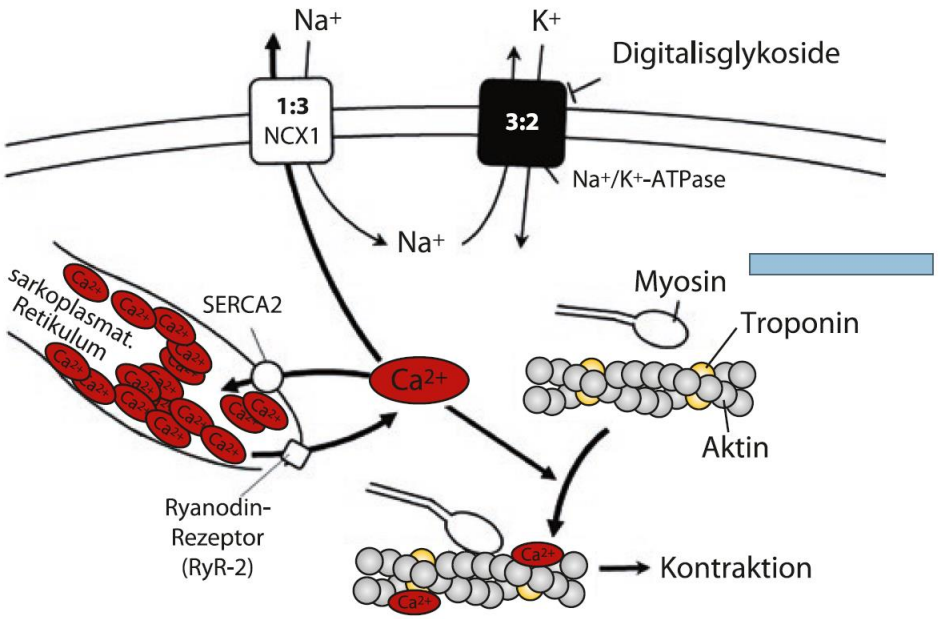
An Account of the Foxglove
and some of its Medical Uses

William Withering M.D.



Wirkungsmechanismus von Herzglykoside





Quelle:
Freissmuth et al. Pharmakologie und Toxikologie 3.Auflage

Herzglykoside: Digitoxin und Digoxin

- Steigerung des Schlagarbeit und des Herzzeitvolumens →reflektorische Sympathikusaktivierung reduziert → Reduktion der Herzfrequenz u. Verlängerung der AV-Überleitungszeit (Vagusaktivierung !) und des Tonus der Widerstandsgefäße → Reduktion der Vor,-und Nachlast + des O_2 Verbrauchs. Reduktion der Reninproduktion → Ödemausschwemmung.
- Mechanismus: Hemmung der Na^+-K^+-ATPase.
- Extrakardiale Wirkungen: Erregende Wirkung (Depolarisation !) Zentrale Aktivierung von Vagus und Hemmung des Sympathikus
- Verstärkte Wirkung bei Hypokaliämie (verstärkte Bindung an Na^+-K^+-ATPase) und Hypercalcämie (Überladung intrazellulärer Ca^{2+} Speicher).

Therapie

- Heute nur noch geringe Bedeutung. Bei Patienten mit **Herzinsuffizienz** und **chronischem Vorhofflimmern**
- Pharmakokinetik: lange Plasma HWZ (Digitoxin: 7d, Digoxin: 1.5 d), geringe therapeutische Breite (1.5- 2.5)

UAW und Toxizität

- Störung der Herzrhythmik
- Kardiotoxische Wirkungen: ventrikuläre Extrasystolen, Kammertachykardie
- GI Störungen: Übelkeit, Erbrechen
- Neurotoxische Reaktionen: Kopfschmerzen, Müdigkeit, Schlaflosigkeit, Verwirrtheit. Typisch: Störungen des Farbsehens

(Gelb-Grün-Sehen, Kornblumenphänomen = Auftreten von blauen Leuchterscheinungen – meist Sterne oder Kreise).

Therapie von Vergiftungen

- Sinusbradykardie, AV-Block: Atropin, ß-Blocker, temp. Schrittmacher
- Kammerarrhythmien bei gleichzeitiger Hypokaliämie: K^+ Zufuhr
- Kammertachykardien: Lidocain i.v.
- Digitalis-Antikörper (Digitalis-Antidot BM)
- Frühzeitige Gabe von Aktivkohle / Colestyramin zur Unterbrechung des enterohepatischen Kreislaufs

ß-Adrenozeptor-Agonisten

Dobutamin, Dopamin, Adrenalin

Nur kurzfristig in niedrigst möglicher Dosis bei akuter Herzinsuffizienz und bei Schockzuständen einsetzbar, da

- Starke Erhöhung des O_2-Bedarfs, Tachyarrhythmien
- Ca^{2+}-Überladung der Myokardzellen erhöht Risiko von Herzmuskelnekrosen
- Desensitisierung und Down-Regulation von ß-Rezeptoren

Phosphodiesterase-Hemmstoffe: Enoximon, Milrinon

- Hemmung der cAMP-spaltenden Phosphodiesterase (PDE III) im Herzen und der glatten Gefäßmuskulatur
- Akkumulation von cAMP, erhöhte $[Ca^{2+}]_i$
- positiv inotrop, chronotrop, dromotrop

- Dilatation der Gefäße
- Nur **kurzfristige Therapie** schwerer Formen der Herzinsuffizienz z.B. vor Herztransplantationen, wenn keine andere Option.

Calciumsensitizer

- **Levosimendan:** Bindung an Troponin C $\rightarrow$ Erhöhte Affinität für Ca^{2+}, Hemmung der PDE3. Erhöhung von cAMP und Ca^{2+} geringer als bei reinen PDE Hemmern
  - Positiv inotroper Effekt
  - Therapie der akuten Herzinsuffizienz als Alternative zu Catecholaminen
  - Unklarer therapeutischer Stellenwert

Behandlungsalgorithmus von HFrEF (ESC-Guidelines 2023)

Grundlegende Therapieziele

- Reduktion der Mortalität
- Verhinderung von Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz
- Verbesserung des klinischen Status, der körperlichen Leistungsfähigkeit und Lebensqualität

Standardtherapie für alle Patienten mit HFrEF (NYHA II bis IV) zur Reduktion der Mortalität (Klasse-I-Empfehlung)

ACE-I/ARNI	MRA	Betablocker	SGLT2-I (mit und ohne Typ-2-Diabetes)

Weitere Therapieoptionen für ausgewählte Patienten

Diuretika bei Symptomen/Anzeichen für Volumenüberlastung

AT1-Blocker bei ACE-I/ARNI-Unverträglichkeit	Ivabradin bei LVEF ≤ 35 % und Herzfrequenz > 70 Schlägen/Minute
Vericiguat bei Verschlechterung der Herzinsuffizienz trotz Therapie mit ACE-I/ARNI, MRA, Betablocker	Hydralazin/ISDN bei Patienten mit schwarzer Ethnie und ggf. bei Unverträglichkeit von ACE-I/AT1-Blocker/ARNI
Digoxin, Antikoagulation, Pulmonalvenenisolation (PVI) bei Patienten mit Vorhofflimmern	Eisencarboxymaltose oder Eisenderisomaltose (i.v.) bei Eisenmangel

Vierfach-Therapie der Herzinsuffizienz bei HRrEF (NYHAII-IV)

- Möglichst rasche, simultane Einleitung der Therapie mit vier Wirkstoffklassen (ACE-I/ARNI; MRA; Betablocker, SGLT2-I
- Optimale Dosierung innerhalb von 4 – 6 W, initial engmaschige ambulante Überwachung
- Studien belegen deutlichen Überlebensvorteil im Vergleich zur bisherigen konventionellen, abgestuften Therapie (ACE-I + Betablocker)

Metaanalyse von 3 Studien (15.000 Patienten). Vaduganathan et al, Lancet 2020

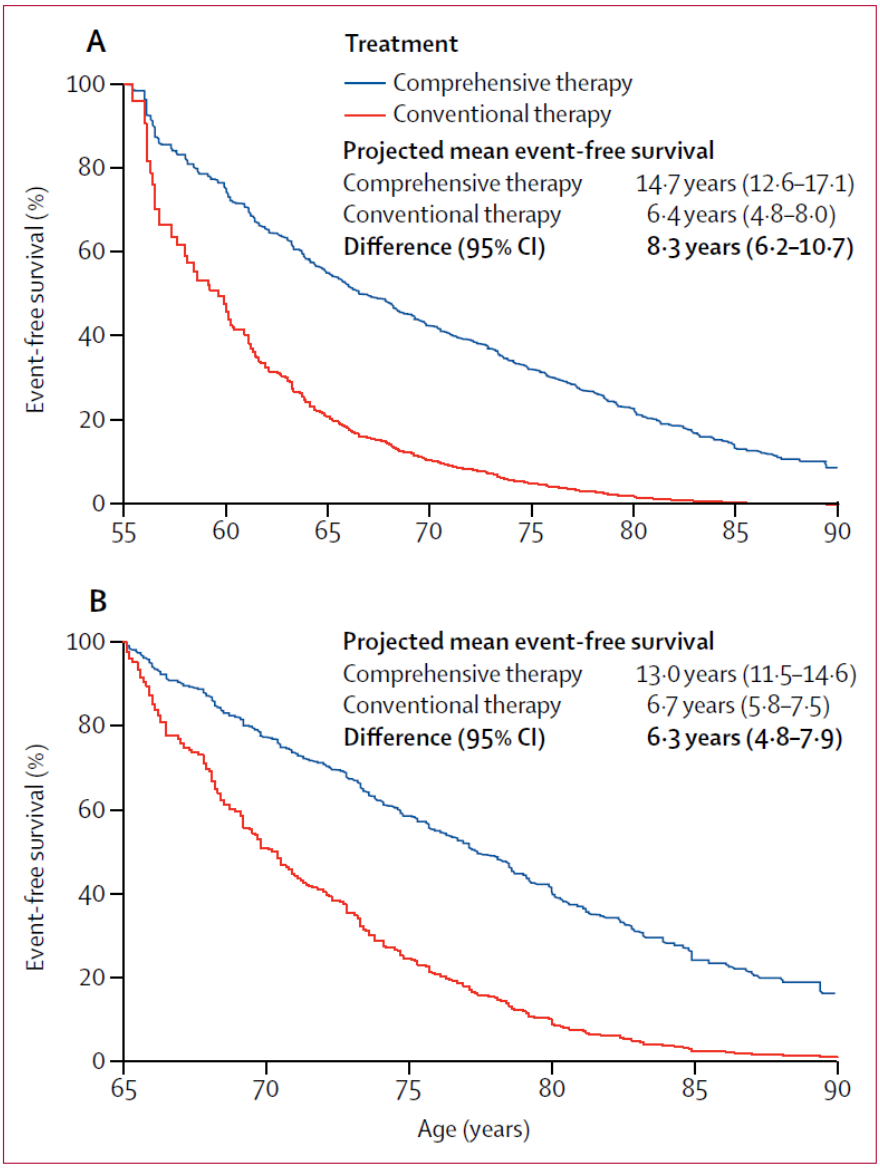
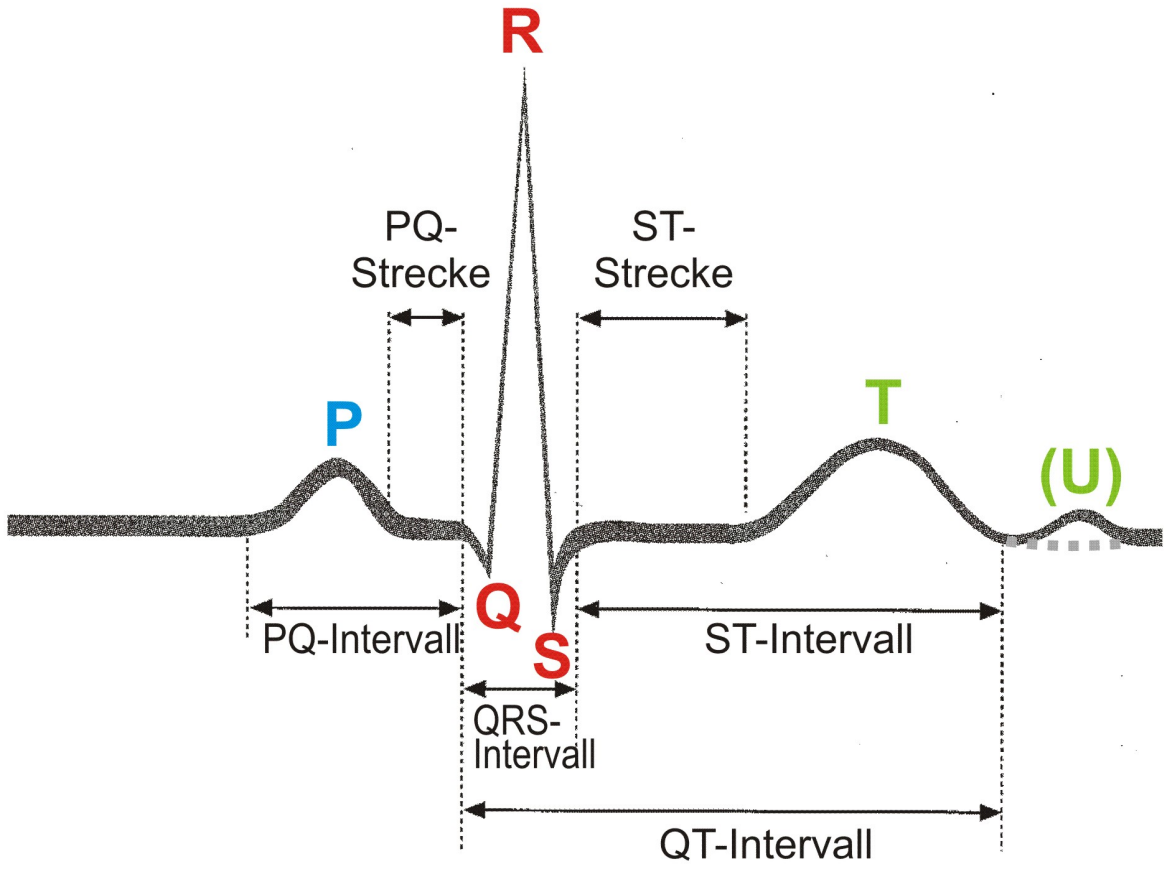
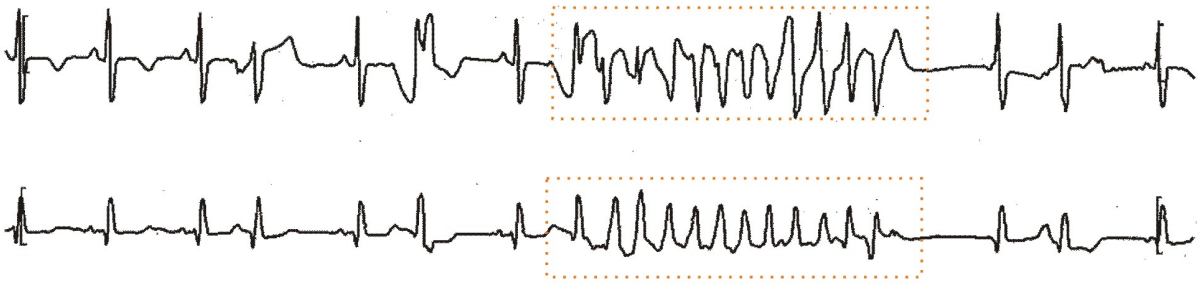


Figure 2: **Event-free survival with comprehensive disease-modifying therapy *vs* conventional therapy**

Kaplan-Meier estimated curves for patients starting at age 55 years (A) and 65 years (B) for primary endpoint event-free survival. Comprehensive therapy (simulated) consisted of an ARNI, β blocker, MRA, and SGLT2 inhibitor;



Ablauf des elektrischen Herzzyklus eines gesunden Menschen



EKG-Beispiel einer nicht anhaltenden, selbstlimitierten **Torsades de Pointes**-Tachykardie bei langer QT-Zeit

Normwerte verschiedener EKG-Kenngrößen

PQ-Intervall	Erwachsene 0,18-0,20 s Kinder 0,15-0,18	
QRS-Intervall	0,07-0,10 s	
QT-Intervall und **ST-Strecke** sind abhängig von der Herzfrequenz		
Frequenz [1/min]	**QT-Intervall [s]**	**ST-Strecke [s]**
60	0,33-0,43	0,14-0,16
70	0,31-0,41	0,13-0,15
120	0,25-0,32	0,06-0,07

Normalisierung von QT auf Herzfrequenz: $\mathbf{QT_c}$= QT / (RR-Abstand)^2

Beispiele für Arzneimittel, die die QT-Zeit verlängern können:

- Antiarrhythmika:
  Klasse Ia: Chinidin
  Klasse III: Sotalol
- Antibiotika:
  Makrolide: Erhythromycin, Clarithromycin
  Chinolone: Sparfloxacin, Grepafloxacin#
- H_1-Antagonisten: Terfenadin#, Astemizol#
- Cisaprid#
- Diuretika (Auslösen einer Hypokaliämie + K^+-unabhängige Komponente)

wegen proarrythmogenem Potential vom Markt genommen

Herzrhythmusstörungen

Klassifizierung

1. Nach Ausgangspunkt der Störung
    - ♦ Supraventrikulär (Vorhof)
    - ♦ Ventrikulär (Kammer)
    - ♦ Überleitung zwischen funktionellen Herzteilen
2. Erhöhte oder erniedrigte Frequenz
    - ♦ **Tachykardie:** Ruhefrequenz > 100/min
    - ♦ **Bradykardie:** Ruhefrequenz < 60/min

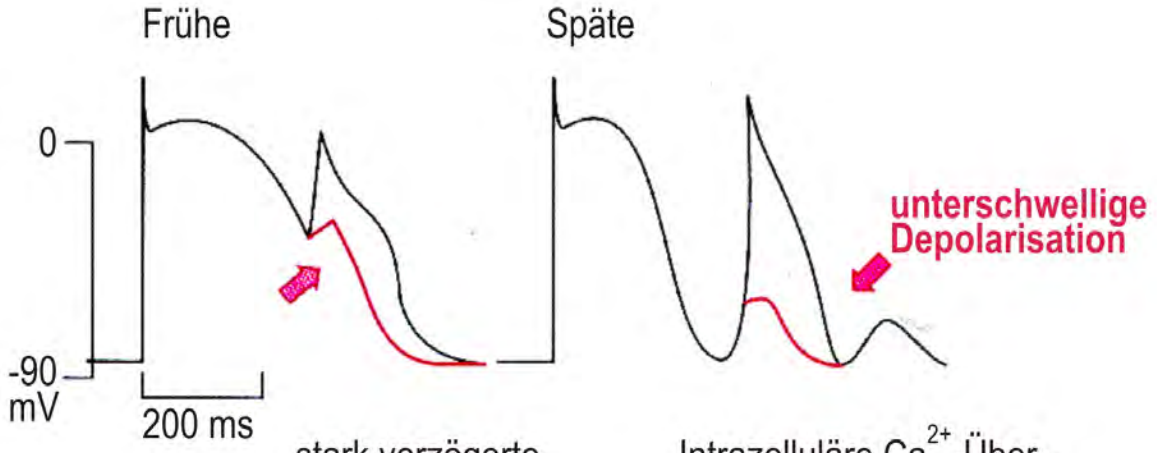
Mechanismen der Auslösung von Herzrhythmusstörungen

1. Nachdepolarisationen
2. Reentry
3. Schrittmacheraktivität außerhalb des Sinusknotens
   z.B. durch max. aktivierten Sympathikustonus
4. Erregungsleitungsstörungen: z.B. AV-Block: Vorhof und Ventrikel kontrahieren unabhängig voneinander

Ursachen für Herzrhythmusstörungen

Ischämie, Herzinfarkt, Hypoxie, Elektrolytverschiebungen, pH-Verschiebungen, Entzündungen des Herzmuskels, genetische Erkrankungen, Arzneimittelintoxikationen u.v.a.m.

Nachdepolarisation

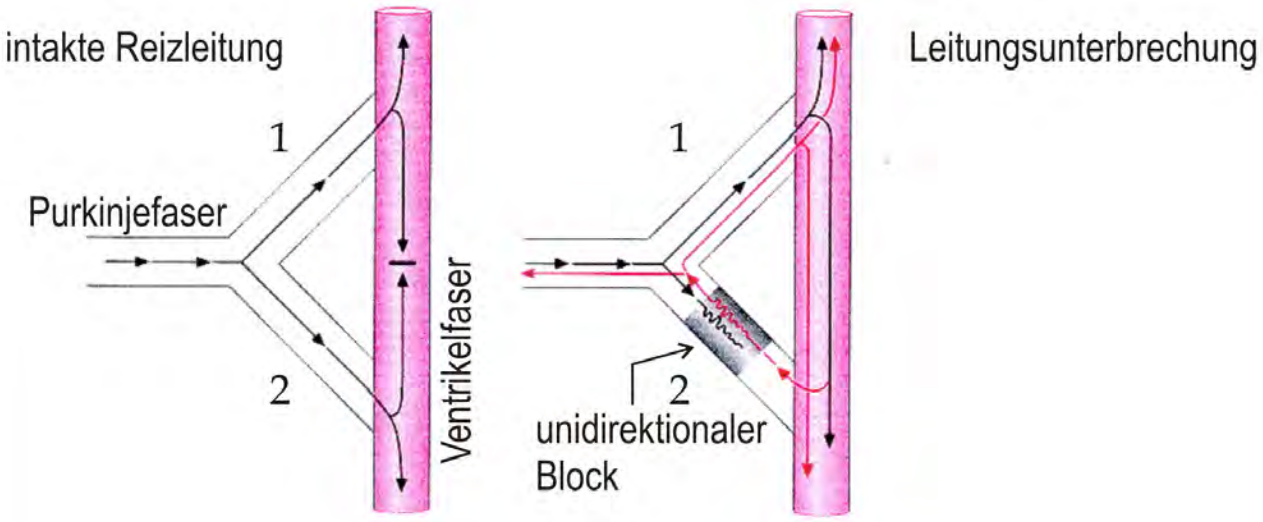


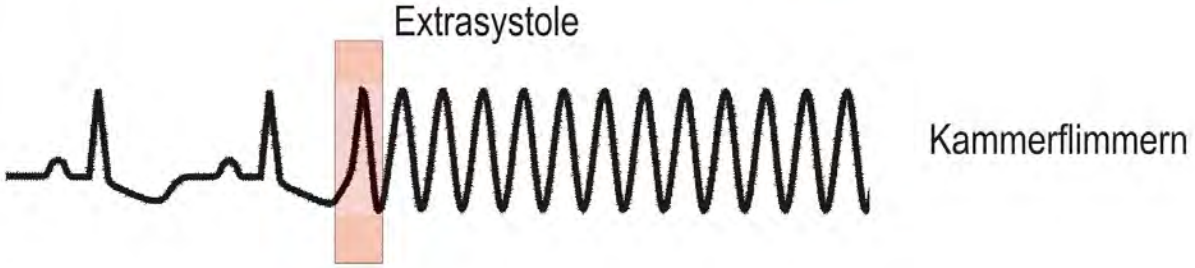
stark verzögerte Repolarisation

Reaktivierung von Na^+ oder Ca^{2+}-Kanal

Intrazelluläre Ca^{2+}-Überladung

Entstehungsmodell für kreisende Erregungen mit Reizwiedereintritt (Reentry)





Antiarrhythmika

Substanzen, die zur Normalisierung der Herzschlagfolge angewandt werden

Therapeutische Ziele

- Erhöhung/Senkung der Herzfrequenz
- Unterdrückung ektoper Erregungsbildung
- Erhöhung/Erniedrigung der Überleitungsgeschwindigkeit

CAVE: strenge Indikationsstellung, da Antiarrhythmika potentiell proarrhythmogen sind

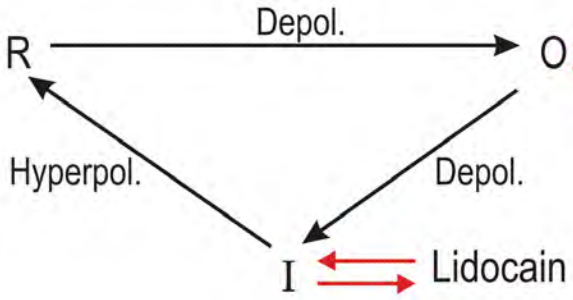
- ♦ Behandlungsbedürftigkeit besteht, wenn deutliche subjektive Beschwerden bestehen oder Arrhythmien als besonders gefährlich angesehen werden müssen (z.B. anhaltende Kammertachykardien)
- ♦ viele Rhythmusstörungen sind nicht behandlungsbedürftig
- ♦ nicht-medikamentöse Therapie von Rhythmusstörungen

Einteilung der Antiarrhythmika nach Vaughan-Williams

Klasse	Substanz	Angriffspunkt	Wirkung
IA	Chinidin	Na^+-Kanäle zusätzlich K^+ und -Ca^{2+}-Kanäle	Abnahme der Depolarisations- und Leitungsgeschwindigkeit, starke Verlängerung der APD
IB	Lidocain Phenytoin	Na^+-Kanäle schnelle Kinetik	Abnahme der Depolarisations- und Leitungsgeschwindigkeit, wenig Einfluß auf APD
IC	Flecainid	Na^+-Kanäle langsame Kinetik	Abnahme der Depolarisations- und Leitungsgeschwindigkeit, mäßige Verlängerung der APD
II	Propranolol Sotalol	β-Rezeptoren	Hemmung der arrhythmogenen Wirkung einer gesteigerten Sympathikusaktivität
III	Amiodaron Sotalol	Kaliumkanäle	Verlängerung der APD durch Verminderung repolarisierender K^+-Ströme
IV	Verapamil Diltiazem	Calciumkanäle	Verringerung des Calciumeinstroms

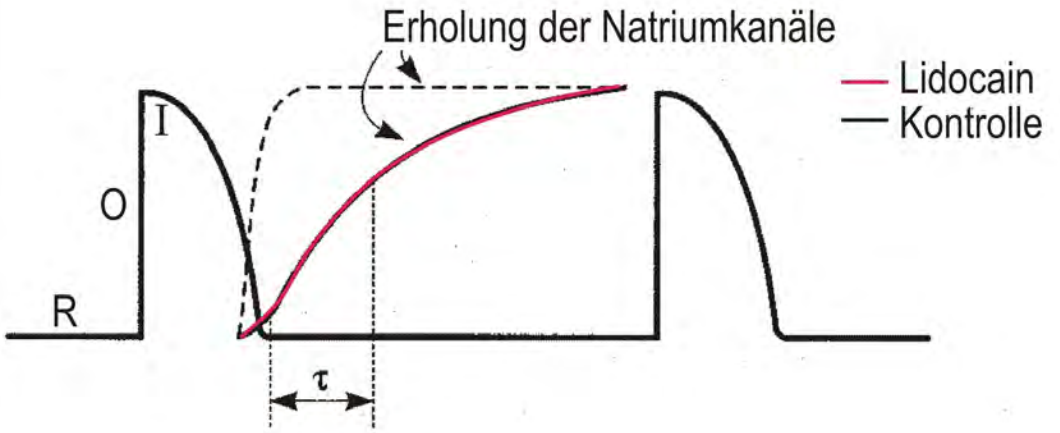
APD, Aktionspotentialdauer

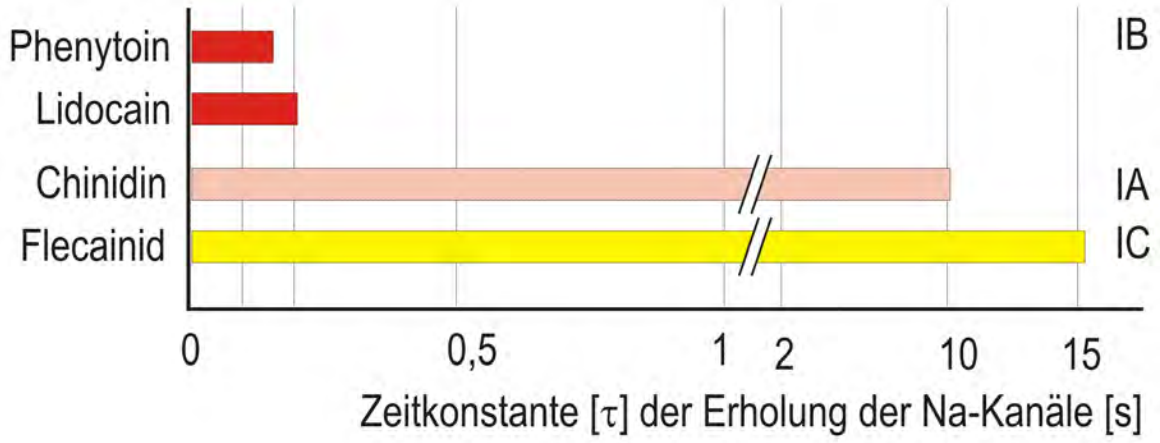
Inhibition von Natriumkanälen durch Klasse I Antiarrhythmika



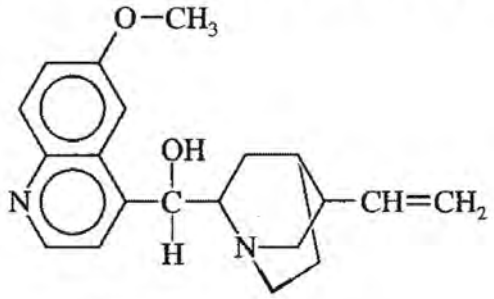
Lidocain bindet mit hoher Affinität nur an O und I Zustand des Kanals

hieraus resultiert Frequenzabhängigkeit des Effekts (use dependence)

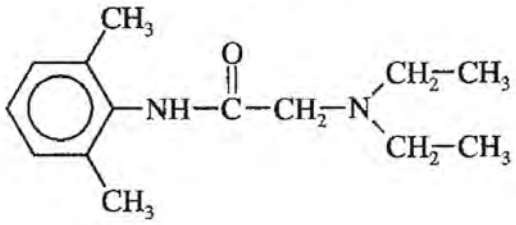




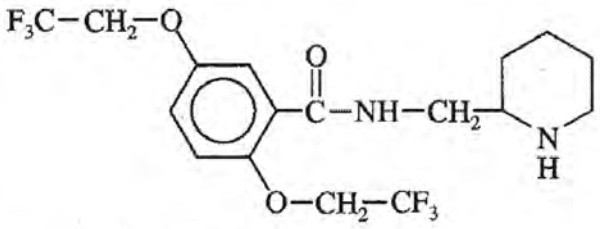
Strukturformeln einiger Antiarrhythmika



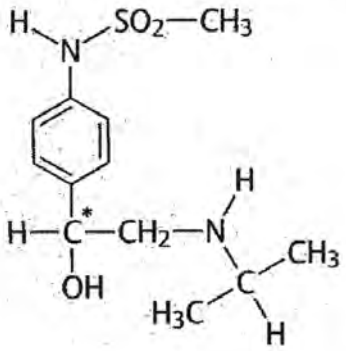
Chinidin



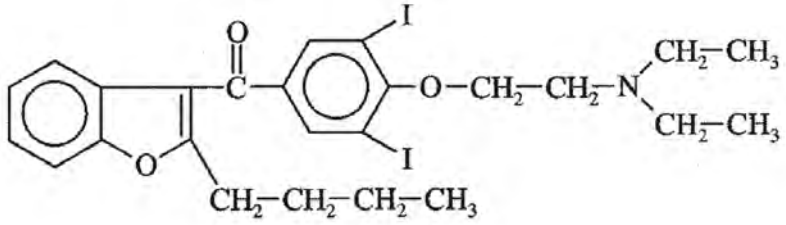
Lidocain



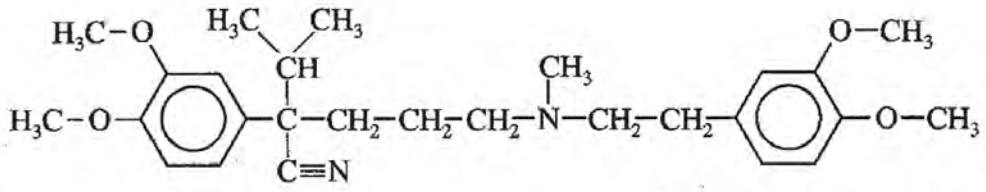
Flecainid



Sotalol



Amiodaron



Verapamil

Na^+-Kanal-blockierende Antiarrhythmika

Klasse IA Antiarrhythmika
Chinidin, Ajmalin
- ♦ Use-dependent Block von Natriumkanälen
- ♦ Blockade von Calcium- und Kaliumkanälen
- ♦ anticholinerge Wirkung auf den Vorhof

Effekte
- ♦ Herabgesetzte Erregbarkeit und Leitungsgeschwindigkeit
- ♦ Verlängerung der Aktionspotentialdauer (Hemmung von K^+-Kanälen !)
- ♦ Verminderung der Kontraktionskraft d. Herzens (Hemmung von Ca^{2+}-Kanälen)
- ♦ Zunahme der Überleitungsgeschwindigkeit im AV-Knoten (anticholin. Effekt)

Indikation
- ♦ selten verwendet
- ♦ Rezidivprophylaxe von Vorhofflimmern und Vorhofflattern

UAW
- ♦ proarrhythmogen ($\rightarrow$Kammerflimmern, Chinidinsynkopen)
- ♦ gastrointestinale Beschwerden (Erbrechen, Übelkeit, Diarrhoe)
- ♦ allergische Hautreaktionen

Klasse IB Antiarrhythmika
Lidocain
- ♦ Use-dependent Block von Natriumkanälen, schnelle Kinetik
- ♦ Mittel der Wahl bei ventrikulären Arrhythmien beim akuten Herzinfarkt und in Notfallsituationen (anhaltende Kammertachykardie)
- ♦ Lokalanästhetikum

CAVE: nur parenteral wirksam (i.v.), da ausgeprägter first-pass

Klasse IC Antiarrhythmika
Flecainid
- ♦ Use-dependent Block von Natriumkanälen, langsame Kinetik
- ♦ Rezidivprophylaxe von Vorhofflimmern- und flattern
- ♦ paroxysmale supraventrikuläre Tachykardie

Klasse-II-Antiarrhythmika (Beta-Adrenozeptorenblocker)

Indikation: Arrhythmien, die durch erhöhten Sympathikus bedingt sind

- Sinustachykardien
- Tachyarrhythmien nach Myokardinfarkt: β-Blocker **senken** die Mortalität nach einem durchlebtem Myokardinfarkt
- Arrhyhthmien bei koronarer Herzerkrankung. erste Wahl: β_1-spezifische Blocker **ohne ISA** z.B. Atenolol

Klasse-III-Antiarrhythmika: Amiodaron, Sotalol

Hemmung von repolarisierenden K^+-Kanälen

- Verlängerung der AP-Dauer, dadurch Verlängerung der Refraktärzeit in allen Herzabschnitten (Myokard und Reizleitungssystem)

Hemmung weiterer Ionenkanäle

- Hemmung der Erregungsausbreitung (Blockade von Na^+-Kanälen)
- Hemmung der Sinusknoten- und AV-Knotenfunktion (Blockade von Ca^{2+}-Kanälen)

Amiodaron: Mittel der Wahl bei symptomatischen und/oder lebensbedrohlichen ventrikulären Tachyarrhythmien bei HF oder stattgehabtem Infarkt. **A. ist das am häufigsten verwendete Antiarrhythmikum.** Kein negativer Effekt auf Prognose von KHK und HF Patienten

- Lange HWZ (bis zu 100h→ muss über Mon aufgesättigt werden
- Sehr großes Verteilungsvolumen
- **Komplexes UAW-Spktrum:** Schilddrüsenfunktionsstörungen (meist Hyperthyreose; Freisetzung von Iod aus Amiodaron !); Interstitielle Lungenfibrose; Gelbbraune Korneaablagerungen, Pigmentierung der Haut; Zentralnervöse Störungen: Parästhesien, Tremor, Kopfschmerzen

Sotalol

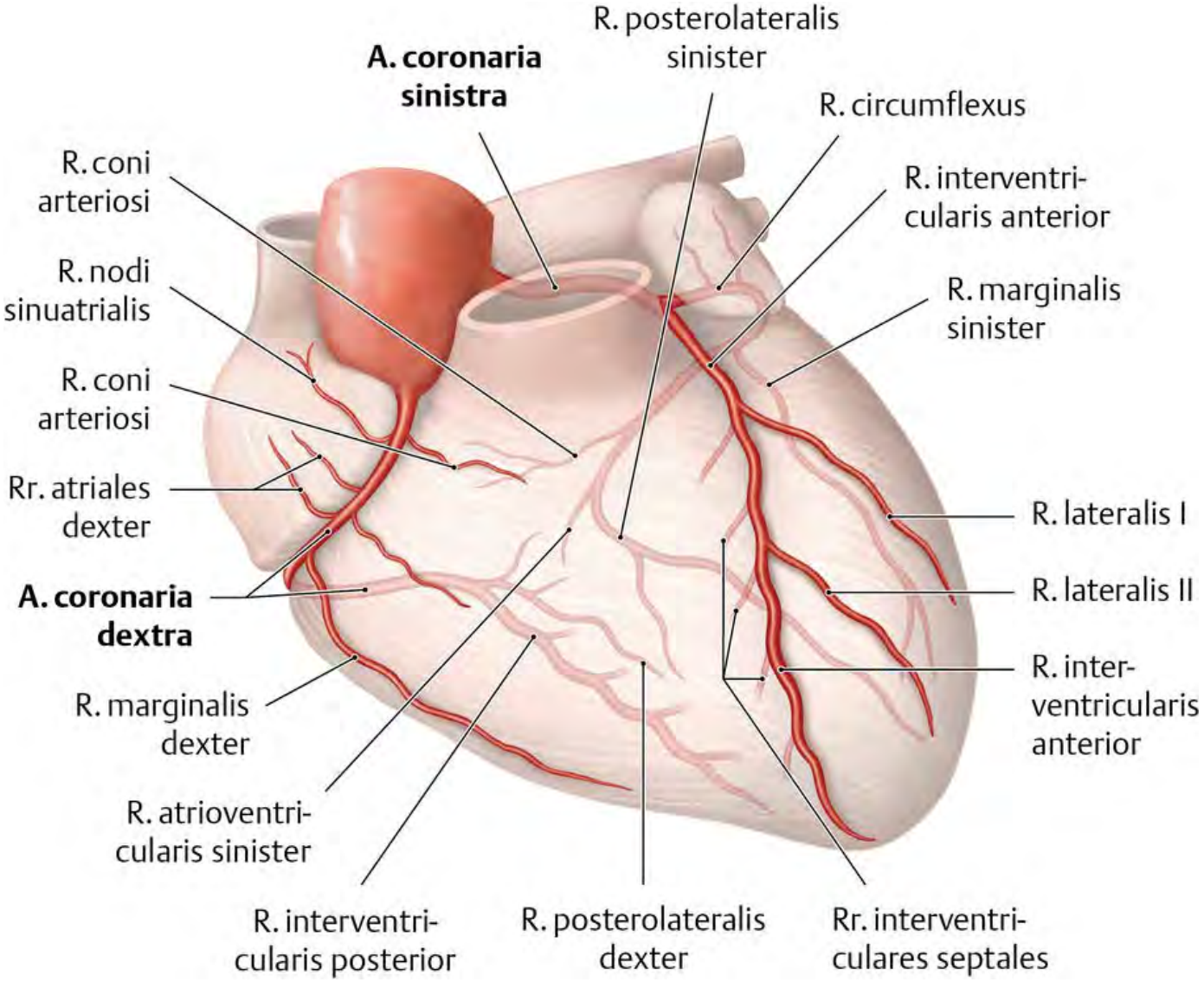
Verwendet als Racemat: L-Enantiomer: nicht-selektiver ß-Adrenozeptorantagonist. D-Enantiomer: Hemmung von K^+-Kanälen

- **Indikation:** Vorhofflimmern und ventrikuläre Arrhythmien
- Verlängerung des QT-Intervalls $\rightarrow$ Induktion von Torsaden. Klinischer Wert umstritten

Klasse-IV-Antiarrhythmika: Verapamil, Diltiazem

Hemmung des kardialen L-Typ Calciumkanals

- **Indikation:** Anfallstherapie supraventrikulärer Tachykardien
- Chronisches Vorhofflimmern und Vorhofflattern
- **UAW:** Bradykardie, AV-Block, Herzstillstand, negativ inotrop (KI bei HF)


R. posterolateralis sinister
A. coronaria sinistra
R. circumflexus
R. coni arteriosi
R. interventricularis anterior
R. nodi sinuatrialis
R. marginalis sinister
R. coni arteriosi
Rr. atriales dexter
R. lateralis I
A. coronaria dextra
R. lateralis II
R. interventricularis anterior
R. marginalis dexter
R. atrioventricularis sinister
R. interventricularis posterior
R. posterolateralis dexter
Rr. interventriculares septales

Blutversorgung und Energiegewinnung des Myokards

Herz bezieht Energie fast ausschließlich über oxidative Stoffwechselwege

→ Unterbrechung der Blutversorgung (Ischämie) oder der O_2 Zufuhr (Anoxie) von > 15 s führt bereits zu ersten Funktionsstörungen

O_2-Bedarf des Herzens korreliert positiv mit

- ♦ Herzfrequenz
- ♦ Kontraktionsgeschwindigkeit [dp/dt]
- ♦ systolische Wandspannung (wächst bei Zunahme des Füllungsvolumens des Ventrikels und bei Anstieg des Aortendrucks)

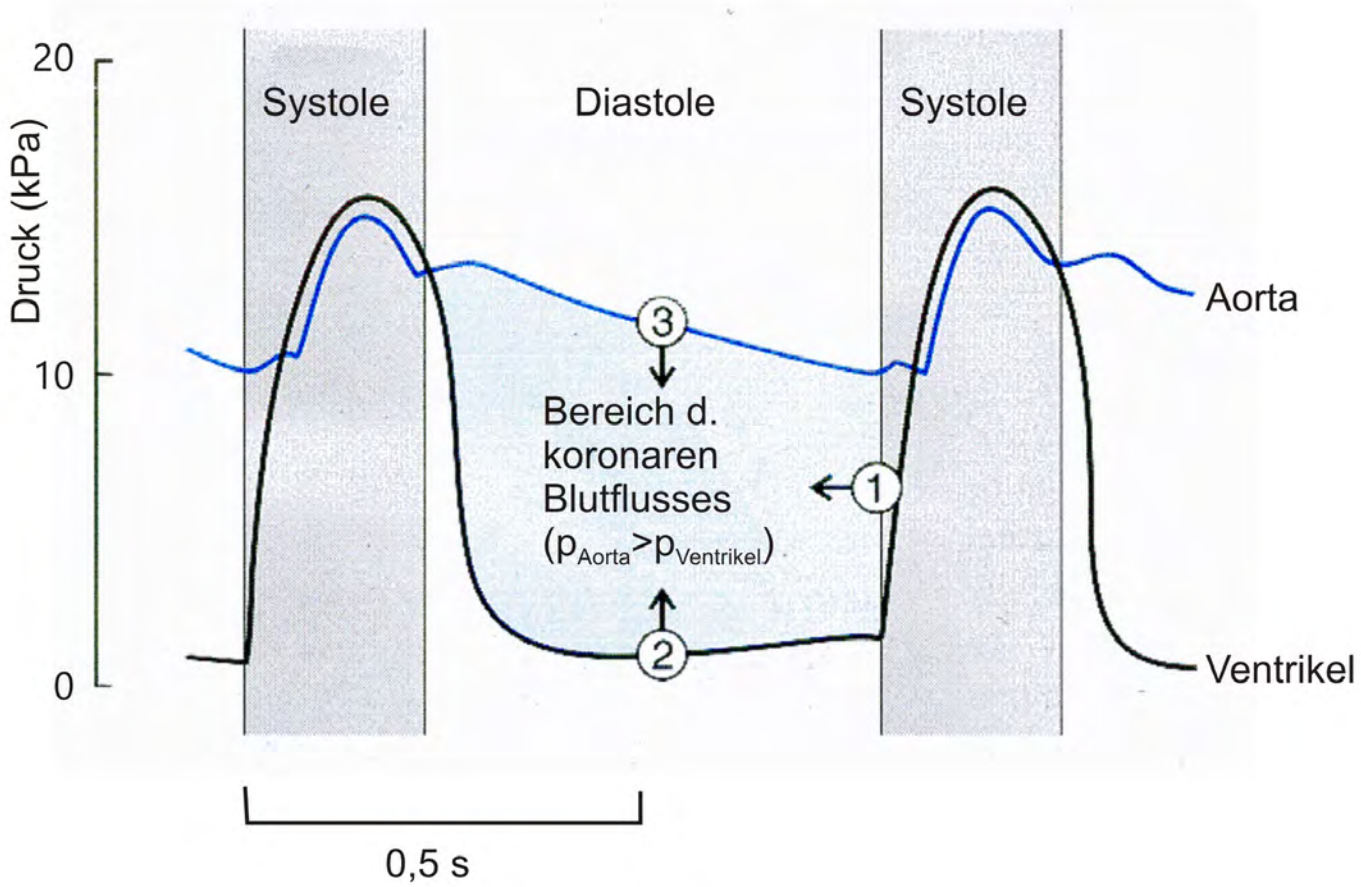
Faktoren, welche **koronaren Blutfluß** und **O_2-Versorgung** des Myokards bestimmen.

1.) **Mechanische Faktoren** (Druckverhältnisse am Herzen, Herzfrequenz)

2.) **Metabolische Kontrolle** des Tonus der Koronarien: Kontrolle durch Metaboliten des Myokardstoffwechsels. z.B. **Adenosin** als endogener Dilatator der Koronarien. Produziert bei 0_2-Mangel.

3.) **neuronale und humorale Kontrolle** des Tonus der Koronarien. Sympathikus:Kontraktion großer Koronargefäße (α_1), Dilatation kleiner Gefäße (β_2). Faktoren, die im Endothel NO freisetzen (z.B. ATP, ACh, Histamin).

Abhängigkeit der Koronardurchblutung von der Herzmechanik



Relative Verschlechterung d. koronaren Blutflusses bei:

1.) Verkürzung der Diastole
2.) Erhöhung des enddiastolischen ventrikulären Drucks
3.) Verringerung des diastolischen arteriellen Drucks

	Ruhe	Arbeit
Myokarddurchblutung (ml x g^{-1}x min^{-1})	0,8	3.5
O_2-Verbrauch (ml x g^{-1}x min^{-1})	0,1	0,55
Substrate		
Glukose (%)	31	16
Milchsäure (%)	28	61
Fettsäuren (%)	34	21
Pyruvat u.a. (%)	7	2

Koronarreserve = (O_2-Verbauch$_{max}$-O_2-Verbrauch$_{akt}$)/(O_2-Verbrauch$_{akt}$)
Vollanpassungsfähiges Herz hat Koronarreserve von 4-5.

Ist die Koronarreserve ausgeschöpft (O_2-Verbrauch > O_2-Angebot) resultiert **Koronarinsuffizienz**

Koronare Herzkrankheit (KHK) - Myokardiale Ischämie

1. **Stabile Syndrome:** Chronisch stabile Angina pectoris

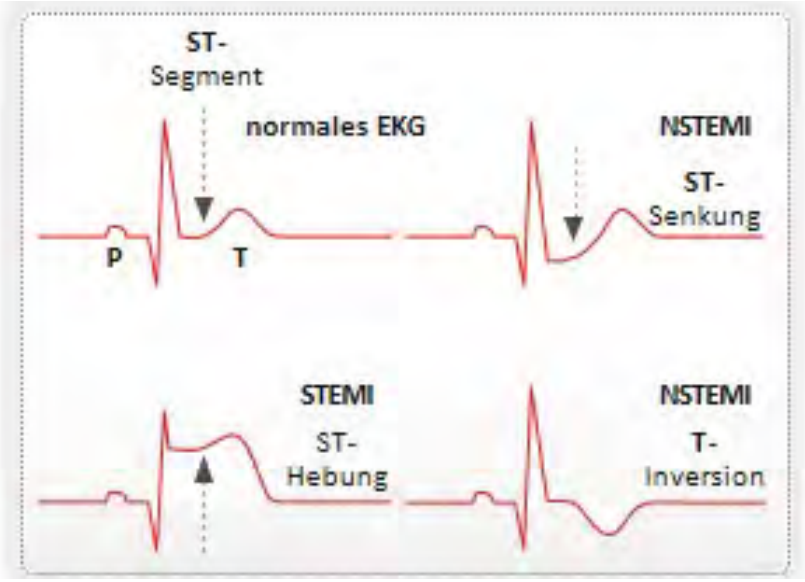
2. **Akutes Koronarsyndrom**

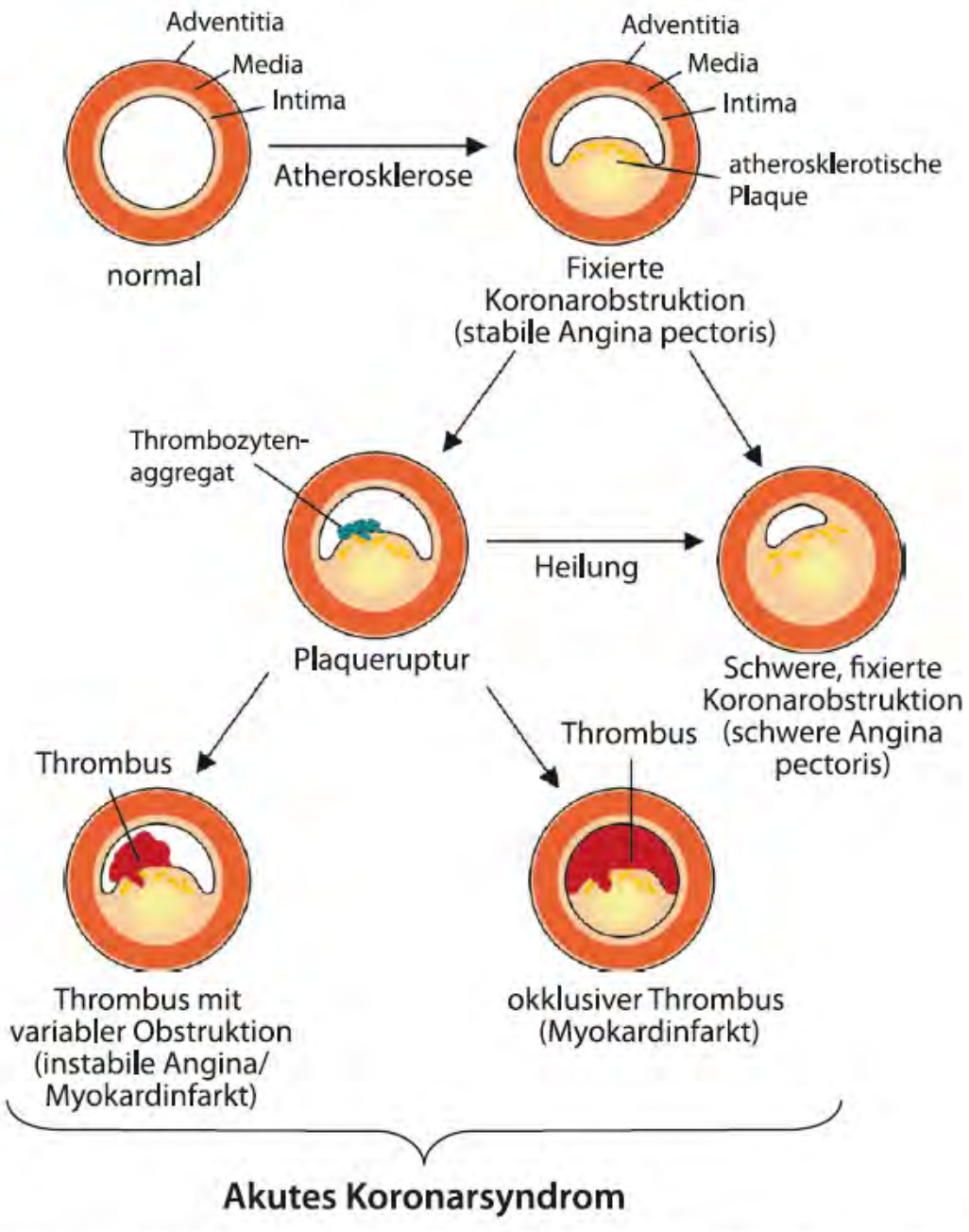
- Instabile Angina pectoris ohne Troponinanstieg
- Transmuraler AMI – STEMI mit Troponinanstieg
- Nicht-Transmuraler AMI: NSTEMI mit Troponinanstieg

3. **Plötzlicher Herztod**

4. **Sonderformen**

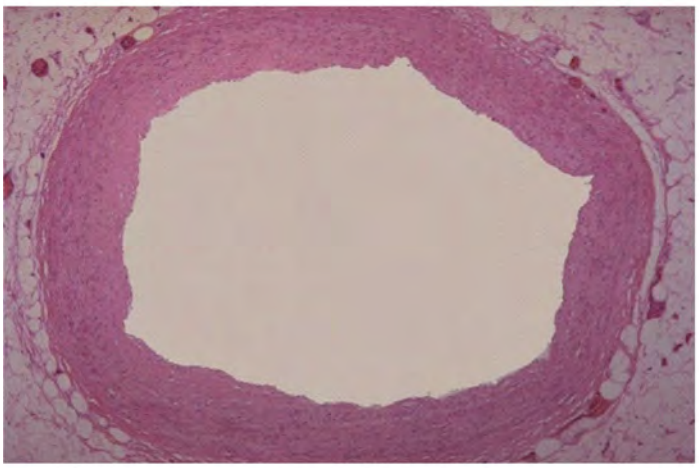
- Vasospastisches Angina pectoris
- Stumme Ischämien

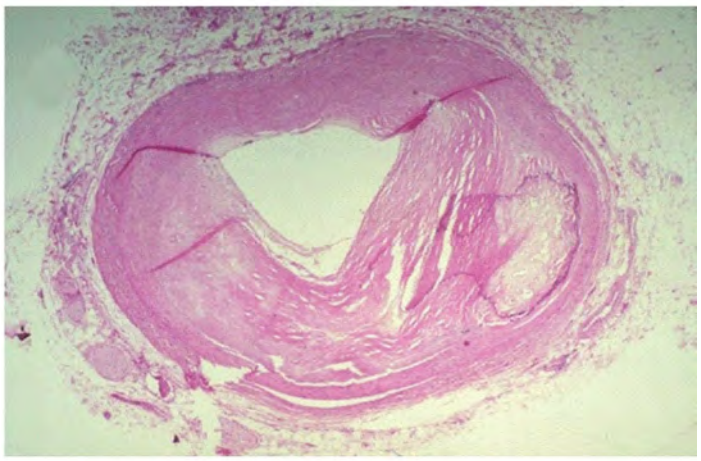


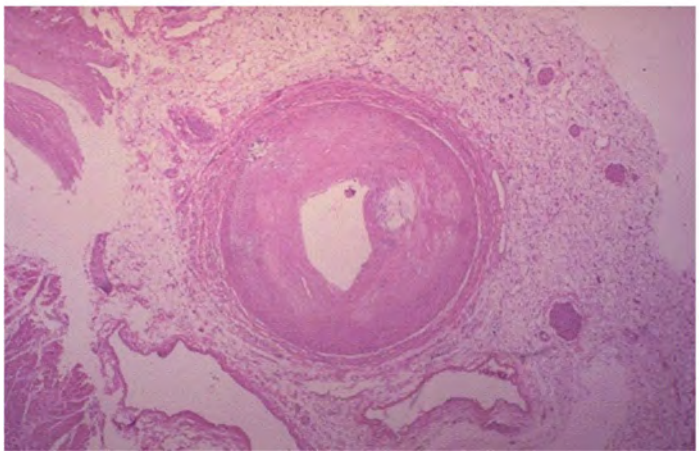


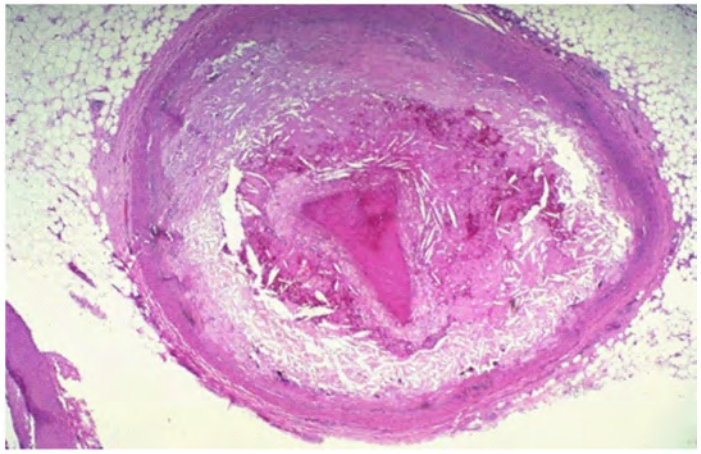
Quelle: Freissmuth et al. Pharmakologie und Toxikologie, 3.Auflage 2020, Springer-Verlag

Entwicklung der Koronarsklerose









Koronare Herzkrankheit (KHK)

Ausdruck einer Minderdurchblutung des Myokards → Verminderte Koronarreserve → ischämische Anoxie

Manifestationen der KHK

1. Angina pectoris (Anfall)

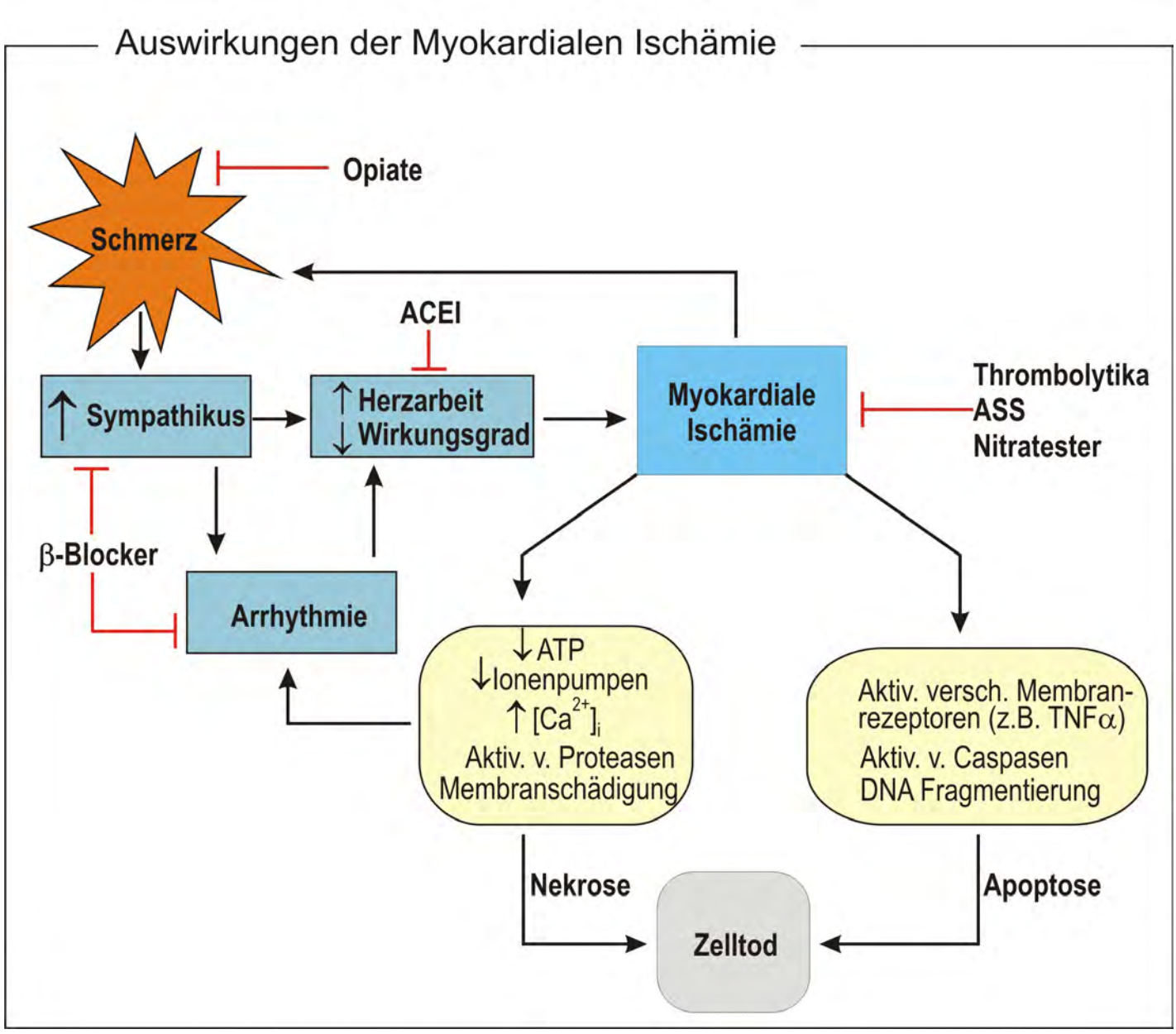
- ♦ charakterisitisches Druckgefühl hinter dem Brustbein
- ♦ Schmerzausstrahlung in linke Schulter, Arm und Hals
- ♦ gelegentlich werden Beschwerden im Nacken, Schlüsselbeinbereich oder als Magenverstimmung wahrgenommen

2. Akuter Myokardinfarkt (AMI) und daraus resultierende Erkrankungen (Herzinsuffizienz, Rhythmusstörungen, plötzlicher Herztod)

Ursachen für Minderung der Koronardurchblutung

1. Koronarsklerose (in 80 –95 % der KHK liegen Stenosen der großen Koronararterien vor).
stabile Angina pectoris: Beschwerden treten bei körperlicher und/oder psychischer Belastung auf
instabile Angina pectoris: Beschwerden treten unregelmäßig auf, nicht mehr mit körperlicher Belastung korreliert, bis hin zu Beschwerden in Ruhe → oft Vorzeichen eines akuten Myokardinfarkts

2. Koronarspasmus : Konstriktion von Koronarien, häufig im Bereich mäßiger atherosklerotischer Einengungen des Lumens; sog. ***vasospastische (Prinzmetal)-Angina***


Auswirkungen der Myokardialen Ischämie
Opiate
Schmerz
ACEI
↑ Sympathikus
↑ Herzarbeit
↓ Wirkungsgrad
Myokardiale Ischämie
Thrombolytika
ASS
Nitratester
β-Blocker
Arrhythmie
↓ATP
↓Ionenpumpen
↑ [Ca2+]i
Aktiv. v. Proteasen
Membranschädigung
Aktiv. versch. Membran-rezeptoren (z.B. TNFα)
Aktiv. v. Caspasen
DNA Fragmentierung
Nekrose
Apoptose
Zelltod

Therapie der Koronaren Herzkrankheit

Minimierung von Risikofaktoren

- Behandlung von Grunderkrankungen, welche KHK-Risiko erhöhen (z.B. Hypertonie, Hyperlipidämie, Arrhythmien, Hyperthyreose, Herzklappenfehler, Herzinsuffizienz, Diabetes mellitus)
- Aufgabe d. Rauchens
- Reduktion von Übergewicht
- Minderung d. kardiovaskulären Risikos durch gezieltes Ausdauertraining

Pharmakotherapie (symptomatisch)

Ziele:

1.) Senkung des myokardialen O_2-Verbrauchs durch Herabsetzung der Herzarbeit

- Vorlastsenkung: Nitrate
- Nachlastsenkung: Calciumkanalblocker
- Herzfrequenzsenkung: β-Blocker

2.) Verbesserung der Koronardurchblutung: Nitrate, Calciumkanalblocker

Interventionelle Therapie

- Ballondilatation (PTCA)
- Stentimplantation
- Laserangioplastie
- Bypass

Antianginosa

1. Nitrovasodilatatoren

Ester: Glyceroltrinitrat (GTN), Isosorbiddinitrat (ISDN), Isosorbidmononitrat (ISMN), Pentaerythrityltetranitrat (PETN)
Molsidomin, Nitroprussid-Na

Mechanismus:

Relaxation der glatten Muskulatur durch enzymatische (Ester) oder nicht-enzymatische (Molsidomin, Nitroprussid-Na) **Freisetzung von NO**

Therapeutische Effekte

- Senkung des kardialen O_2-Bedarfs
- Umverteilung des koronaren Blutflusses durch Dilatation von Kollateralen
- Aufhebung/Abschwächung von Koronarspasmen

Toleranzentwicklung (Nitrattoleranz)

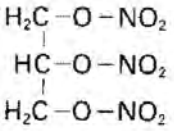
Abnahme der Wirksamkeit bei Gabe in kurzen Abständen. Klinisch bedeutsam bei **Langzeittherapie** mit retardierten Zubereitungsformen (p.o oder transkutan)
Vermutlicher Mechanismus: Erschöpfung des zellulären Gehalts an reduzierenden SH-Gruppen. (keine Toleranzentw. bei Molsidomin !)
→Nitrat-freie Intervalle (12 h) einlegen (z.B. Nitratpflaster über Nacht weglassen)

UAW

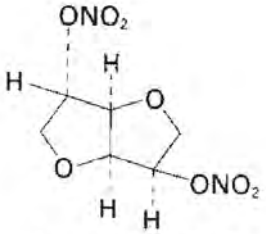
- Absinken des Blutdrucks mit Kopfschmerzen („Nitratkopfschmerz“)
- reflektorische Tachykardie

Therapeutisch verwendete Nitrovasodilatatoren

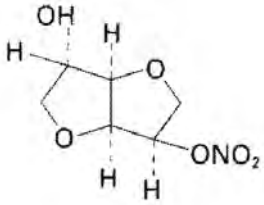
organische Nitrate



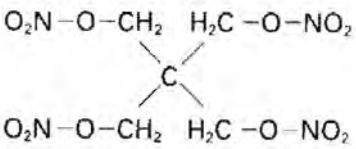
Glyceroltrinitrat



Isosorbiddinitrat



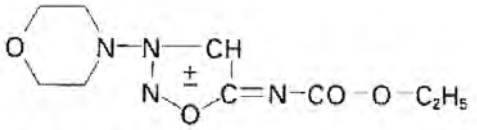
Isosorbidmononitrat



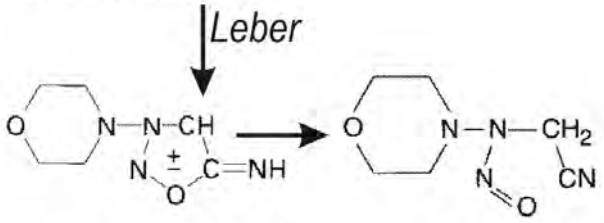
Pentaerythrityltetranitrat

Freisetzung von NO unter Beteiligung von Thiolen der Zellmembran oder des Cytosols

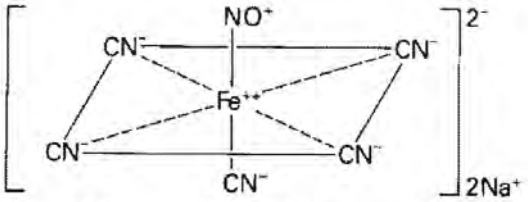
Substanzen, die nicht-enzymatisch NO freisetzen



Molsidomin

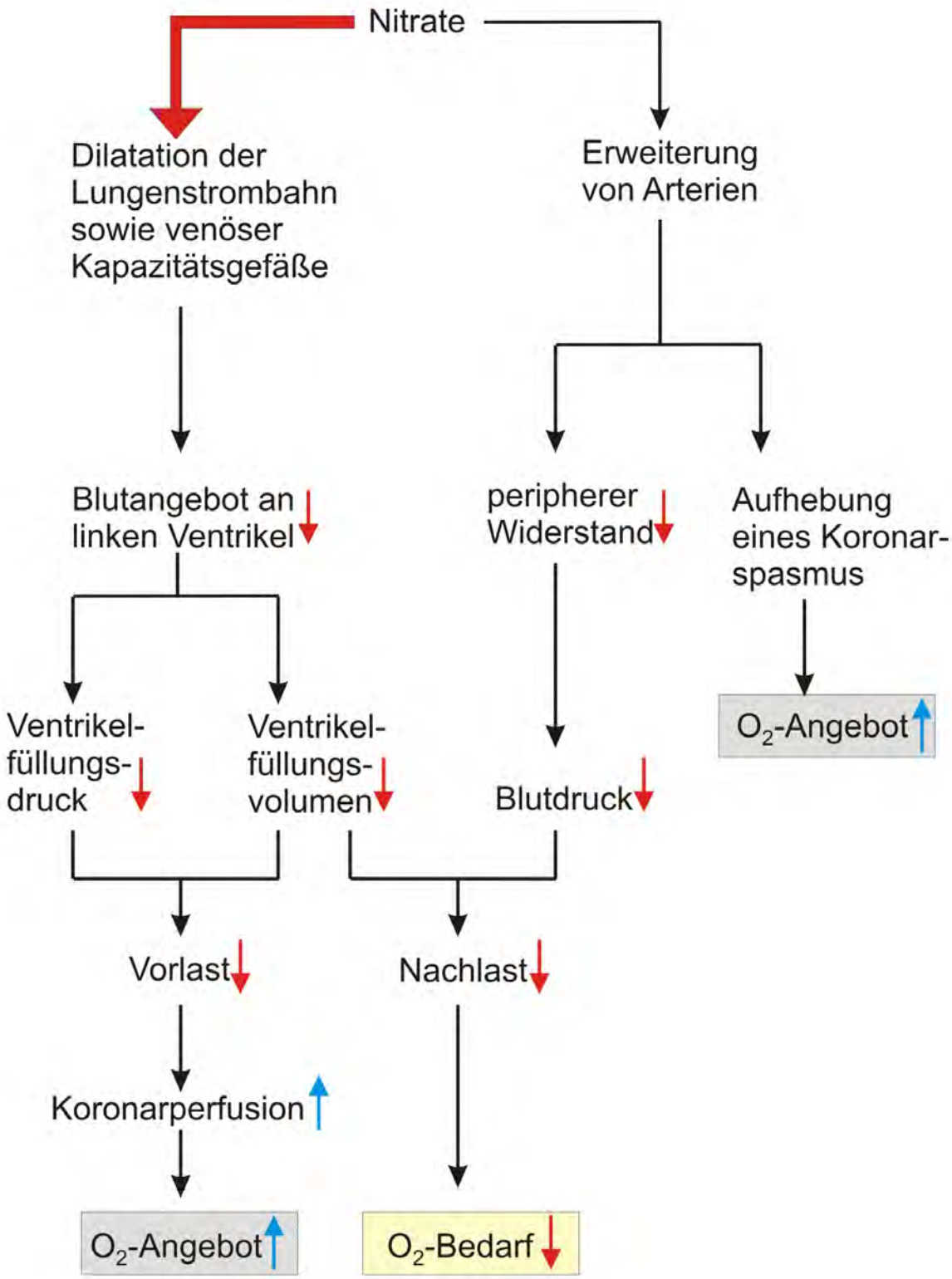


Linsidomin (SIN-1) SIN-1A

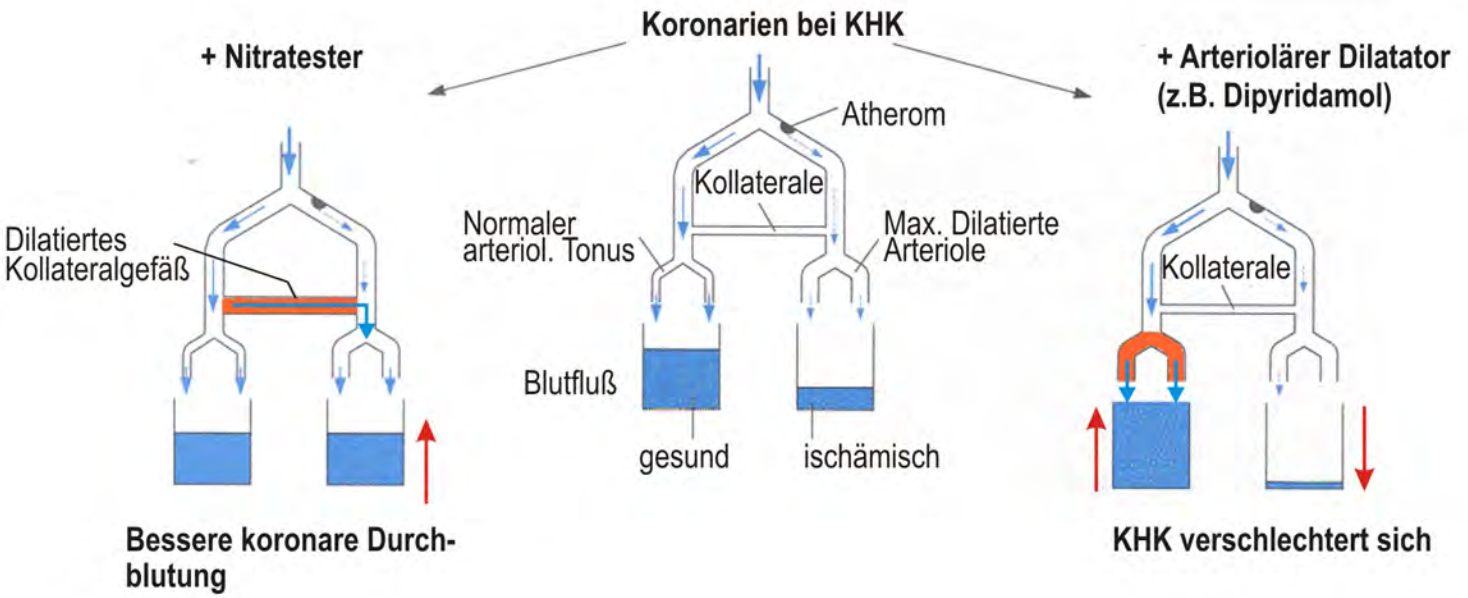


Nitroprussid-Na

Effekte von Nitrovasodilatatoren auf Sauerstoff-Angebot und -Bedarf am Herzen



Beeinflussung der Koronardurchblutung durch Nitrovasodilatatoren und arterioläre Dilatatoren



Nitrovasodilatatoren

Glyceroltrinitrat

wird rasch vom GI-Trakt, von Schleimhäuten und Haut resorbiert

Indikation

- Unterbrechung eines Angina-Pectoris-Anfalls durch sublinguale Gabe (Zerbeißkapsel) od. Spray. Wirkung innerhalb von 5-10 min, andernfalls ist an einen Myokardinfarkt od. eine andere Ursache zu denken ! Wirkdauer 20 –30 min (vollständige Inaktivierung in 1. Leberpassage)
- bei instabiler Angina oder nach Myokardinfarkt i.v. mit Perfusor
- Anfallsprophylaxe: Membranpflaster, Retardpräparat p.o., Salbe
  cave: therapiefreies Intervall von 12 h einhalten

Isosorbiddinitrat

- **Anfallsprophylaxe:** Schneller Wirkeintritt, Abbau in Leber zu wirksamen Metaboliten (Isosorbid-2-Mononitrat (HWZ 2-3h), Isosorbid-5-Mononitrat (**ISMN**; HWZ 5 h). Therapiefreies Intervall von 12 h einhalten.
- sublingual bei akutem Anfall

Pentaerythrityltetranitrat (PETN)

- bei akutem Anfall unwirksam, nur zur Langzeitprophylaxe (Aktive Metabolite sind die Mono-, Di– und Trinitrate, diese entstehen erst in Leber).

Molsidomin

- Mittel der 2. Wahl, Langzeitprophylaxe, keine Toleranzentwicklung
- **mögliche Karzinogenität** → strenge Indikationsstellung: gleichzeitig bestehende Linksherzinsuffizienz, Unwirksamkeit od. Unverträglichkeit anderer Substanzen, zur Überbrückung des nitratfreien Intervalls, hohes Lebensalter

Antianginosa

2. β-Adrenozeptorenblocker

Senkung des myokardialen Sauerstoffbedarfs

Anfallsprophylaxe mit β_1-Rezeptor-spezifischen Substanzen

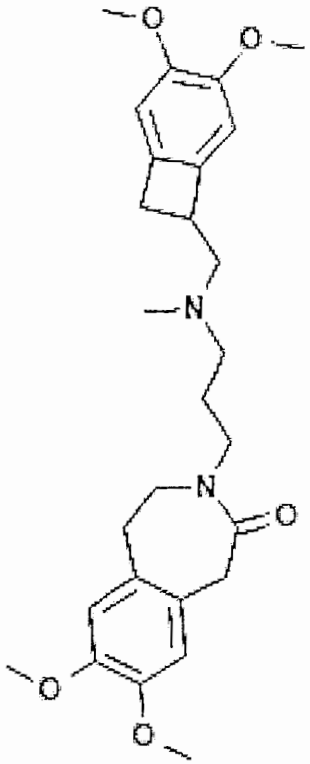
besonders geeignet bei begleitender arterieller Hypertonie oder Tachykardie

3. Calciumkanalblocker

- bes. ***Dihydropyridine***: Dilatation der Widerstandsgefäße → Senkung der Nachlast; Dilatation der Koronarien
- bes. ***Verapamil, Diltiazem:*** negativ ino- und chronotrop → Senkung des O_2-Bedarfs des Herzens

- Anfallsprophylaxe bei vasospastischer und stabiler Angina pectoris
- kurzwirksame Substanzen (bes. Dihydropyridine) sind prognostisch ungünstig (erhöhte Letalität durch reaktive Steigerung d. Sympathikus !), auch bei länger wirksamen Substanzen ist lebensverlängernde Wirkung nicht bewiesen !
- i.A. nur indiziert wenn β-Adrenozeptorenblocker nicht einsetzbar

Kontraindikation: Schwangerschaft (Dihydropyridine), Herzinsuffizienz



Ivabradin (Procoralan®)

erster therapeutisch genutzter HCN Kanalblocker

-senkt Herzfrequenz durch Angriff am Sinusknoten

-im Gegensatz zu den β-Blockern keine Wirkung auf Gefäße

Therapie des Angina pectoris Anfalls

Schnelle Beseitigung der Schmerzen

- Mittel der Wahl: Glyceroltrinitrat sublingual oder als Spray→hämodynamische Entlastung des Herzens
- wenn nach 1-2 min keine Besserung, kann Applikation 1-2 x wiederholt werden. Höhere Dosen können Patienten durch Blutdrucksenkung u. Minderung des Perfusionsdrucks gefährden.
- statt Glyceroltrinitrat auch Gabe von ISDN als Spray möglich: Wirkung nach 2- 4 min
- bei erhöhtem Blutdruck event. Gabe von Nifedipin, sublingual

Therapie der instabilen Angina pectoris

kann als Vorstufe zum Myokardinfarkt angesehen werden

Stationäre Behandlung

- **Glyceroltrinitrat** i.v. zur Reduktion der Schmerzen zusätzlich
- **Beta-Rezeptorenblocker** (Metoprolol, Atenolol) p.o.

(♦ event. retardierte Calciumkanalblocker)

cave: langsame Dosissteigerung um Bradykardie, Herzinsuffizienz und Druckabfall zu verhindern

- initial Gabe von **Heparin** i.v. zur Vermeidung von Thrombenbildung
- danach **Acetylsalicylsäure** p.o.

Epidemiologie des akuten Myokardinfarkts (AMI)

Häufigste Todesursache in industrialisierten Staaten

Zahl der Infarkte pro Jahr
Deutschland: ca. 270.000
USA: ca. 1.500.000

Mortalität: 30 %, davon > 50 % vor Einweisung ins Krankenhaus
4 % der Patienten, die akute Phase überlebt haben, sterben innerhalb des **ersten Jahres**
bei über 65 Jährigen: Mortalität **20 %** innerhalb des 1. Monats, **35 %** innerhalb des 1. Jahres.

Langzeitprognose ist abhängig von sehr vielen Faktoren wie z.B.

- **Lokalisation und Größe des Infarkts**
- **Alter des Patienten**
- **Grunderkrankungen**
- **Risikofaktoren**
- **Therapie nach Infarkt**

Myokardinfarkt

- Entstehung von Gewebsnekrosen im Herzen als Folge langanhaltender Ischämie (nach 15 - 30 min).
- Ursachen in 85 % d. Fälle akute Thrombusbildung im Bereich einer atherosklerotischen Koronarstenose

  Folgen

  - **Aktivierung von Thrombozyten** (Aggregation, Adhäsion, Vasokonstriktion)
  - **Funktionsstörung d. Endothels:** Vasodilatatoren (NO, Prostacyclin) und antithrombotische Substanzen (z.B. t-PA) fehlen

- Ausdehnung d. Infarkts abh. von der Größe des Versorgungsgebiets der betroffenen Koronarie
- **transmuraler Infarkt**: durchsetzt gesamte Herzwand
- **subendokardialer Infarkt**: nur in Innenwandschicht
- **Vorderwandinfarkt, Hinterwandinfarkt**

Typische Symptome

Klinik d. Myokardinfarkts ist rel. heterogen

- **Vernichtungsschmerz:** linker Brustraum, ausstrahlend in linken Arm, begleitet von Angst, Schweißausbruch, Übelkeit, Erbrechen, allg. Schwäche; in 15-20 % d. Patienten (z.B. bei Diabetikern mit Polyneuropathie) schmerzlose („stumme“) Infarkte
- Entzündung als Folge der Nekrose: **Leukozytose, Fieber**
- Hyperglykämie durch reaktive Sympathikusaktivierung

Diagnose

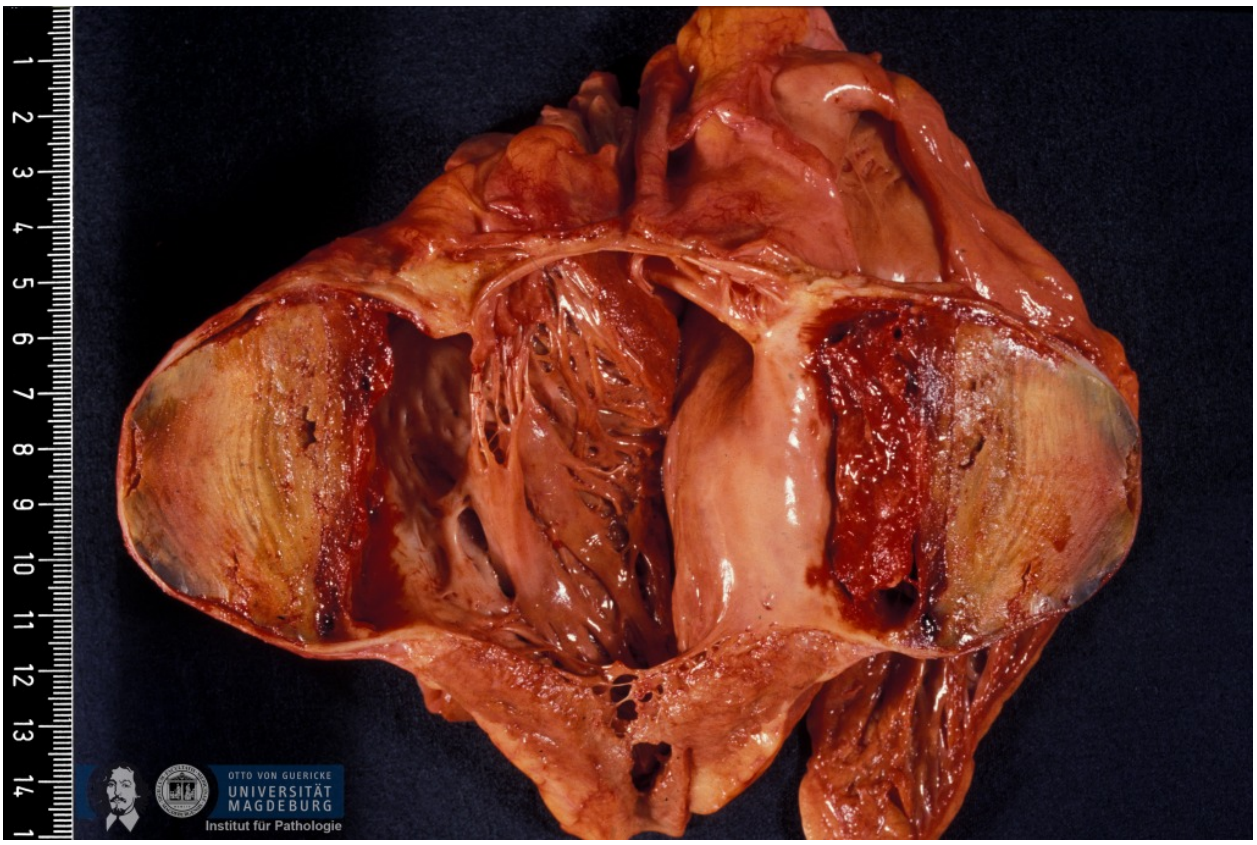
- klinische Beschwerden
- EKG Veränderungen
- Nachweis myokardialer Markerproteine (z.B. Troponin T, Kreatinkinase (CK-MB), Myoglobin) im Blut

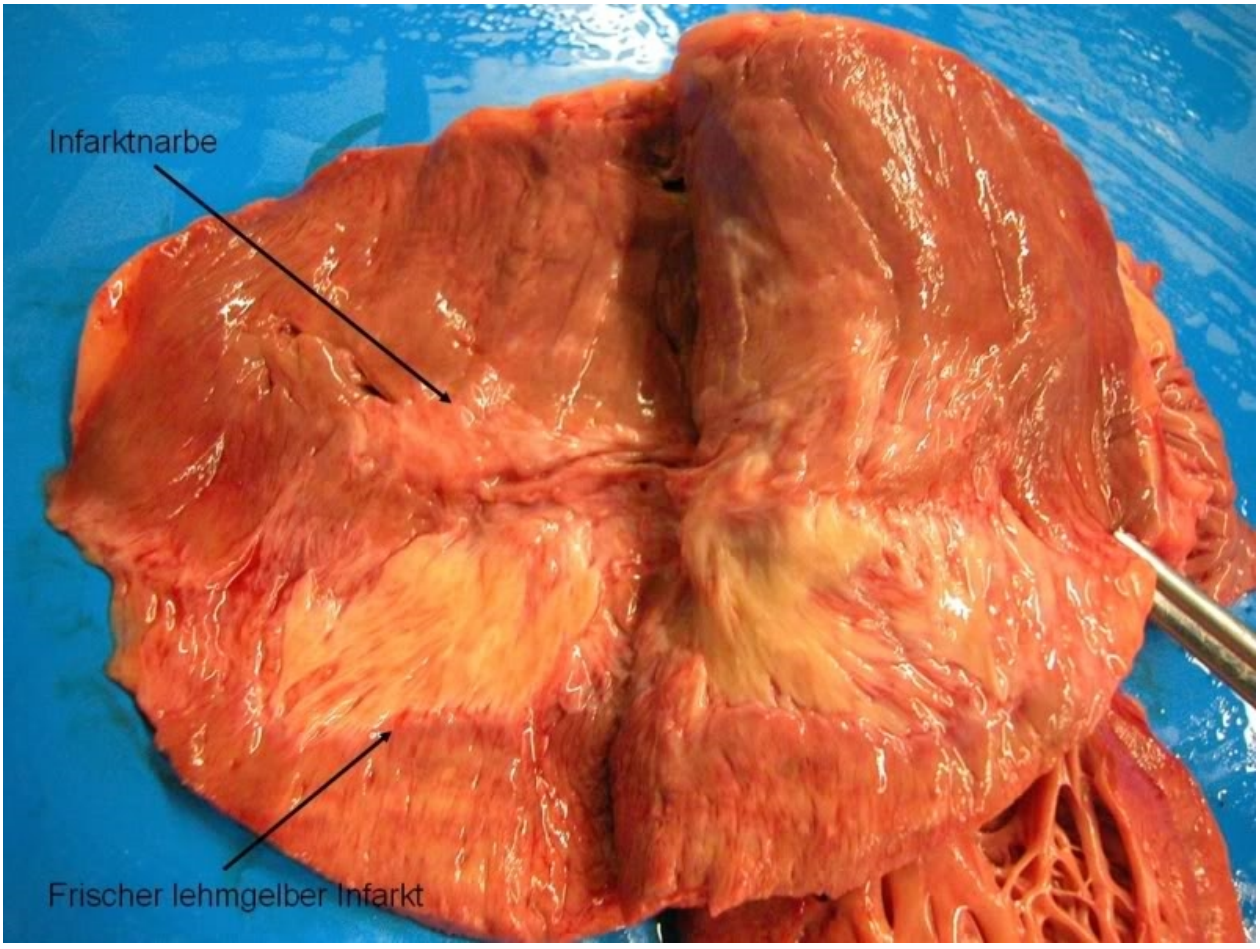
Frühkomplikationen

- **Herzrhythmusstörungen:** plötzlicher Herztod nach Kammerflimmern
- **mechanisches Versagen d. Herzmuskels** bei Ausfall größerer Herzmuskelbezirke mit der Gefahr eines Lungenödems und/oder eines kardiogenen Schocks
- **Mitralklappeninsuffizienz** infolge einer ischämischen Papillarmuskeldysfunktion

Später auftretende Komplikationen

- Bildung eines **Herzwandaneurysmas** mit der Gefahr der Bildung von **Herzwandthromben**
- **Herzwandruptur** (fast immer tödlich !)
- Abriss des Papillarmuskels → schwere Mitralklappeninsuffizienz und nicht mehr therapierbares Lungenödem
- **Narbenbildung → Herzinsuffizienz, Arrhythmien**


OTTO VON GUERICKE
UNIVERSITÄT
MAGDEBURG
Institut für Pathologie


Infarktnarbe
Frischer lehmgelber Infarkt

Therapeutisches Vorgehen beim akuten Koronarsyndrom

Therapieziel: Senkung des kardialen O_2-Bedarfs und Vorbeugung eines weiteren Thrombuswachstums (Basistherapie) sowie rasche Reperfusion des verschlossenen Herzgefäßes (Reperfusionstherapie)

Sofortmaßnahmen

- **O_2** per Nasensonde bei Patienten mit O_2 Sättigung < 90 % oder bei akuter Luftnot
- **Acetylsalicylsäure**: 250 – 500 mg i.v. falls Patient nicht bereits damit vorbehandelt ist
- **ADP-Rezeptor-Antagonist:** p.o: Prasugrel, Ticagrelor, Clopidogrel
- **Heparin** (z.B. Enoxaparin, Fondaparinux)
- **ggf. Glyceroltrinitrat** sublingual oder i.v. zur hämodynamischen Entlastung des Herzens. Kontraindikation: Syst. Blutdruck <100 mm Hg
- **ggf. β-Blocker** wie Metoprolol i.v. (bei hohem systolischem Blutdruck und/oder hoher Herzfrequenz))
- **ggf. Morphin:** 3-5 mg i.v. in Abständen von wenigen Minuten bis zur Schmerzfreiheit, ggf. unter antiemetischer Begleittherapie mit Metoclopramid
- **ggf. Diazepam**

Stationäre Therapie

- **Interventionelle Maßnahmen** (Angioplastie, Stent): Schnelle mechanische Eröffnung des verschlossenen Koronorargefäßes prognosisch günstiger als Lysetherapie. Gleichzeitige Gabe eines **Glykoprotein-IIIb/IIa-Antagonisten (**Tirofiban, Eptifibatid, Abciximab**).** Beschichtung des Stents mit **Sirolimus** oder **Paclitaxel** zur Hemmung der lokalen Zellproliferation.

- **Thrombolytische Therapie** mit **Fibrinolytika (Streptokinase**/ **Urokinase/ Gewebeplasminogenaktivator** (rt-PA) i.v.). 12 - 48 h begleitend Heparin i.v. Lyse ist nur dann klinisch sinnvoll wenn sie innerhalb der ersten 12 h erfolgt (am besten so schnell wie möglich). Begleitende Therapie: ASS, Heparin
  Komplikationen der Lyse: cerebrale Blutungen, selten allergische Reaktionen unter Streptokinase
- **Bypass-OP**

Sekundärprävention

Lebenslange Therapie

- **Acetylsalicylsäure** (100 mg/d). Insbesondere Patienten mit beschichtetem Stent erhalten für 1 Jahr zusätzlich **ADP-Rezeptor-Antagonist.**
- **Statine:** LDL-Cholesterol Zielwert <100 mg/dl
- **β-Blocker** (z.B. Metoprolol, Bisoprolol, Carvedilol)**.** Bereits in der Akutphase prognoseverbessernd, bei jedem Patienten indiziert.
- **ACE-Hemmer**: Prävention einer Herzinsuffizienz. Gabe kurz nach dem Infarkt. Nutzen nicht bei allen Patienten nachweisbar. Daher keine generelle Indikation. Aber klar indiziert bei **linksventrikulärer Dysfunktion** nach AMI.
- Bei asymptomatischen normotensiven Patienten nach Infarkt gibt es keine primäre Indikation für Nitrate, Calciumkanalblocker, Vitamine, Folsäure, Mg^{2+}Salze oder verschiedenste phyotopharmakologische und homöopathische Behandlungen.

Blut

Volumen: 4-6 l (7-8% des Körpergewichts)

Bestandteile

A.) Hämatokrit

bei Mann: 0,46 l/ l Gesamtblut

bei Frau: 0,41 l/ l Gesamtblut

- ♦ Erythrozyten
- ♦ Leukozyten: Granulozyten, Lymphozyten, Monozyten
- ♦ Thrombozyten

B.) Plasma

- ♦ Wasser
- ♦ Elektrolyte, niedermolekulare organische Substanzen
- ♦ Albumine
- ♦ Globuline (α_1, α_2, β, γ)
- ♦ Fibrinogen

Blutserum: Plasma nach Blutgerinnung (d.h. ohne Fibrinogen, Blutgerinnungsfaktoren)

Funktionen des Blutes

- ♦ Transport (O_2, CO_2, Nahrungsstoffe, Hormone etc.)
- ♦ Wärmeübertragung (Heizung, Kühlung)
- ♦ Pufferung: Konstanthaltung des pH
- ♦ Abwehrfunktion

Pharmakologie des Blutes

1. Pharmaka zur Beeinflussung der **Blutgerinnung**
2. Hemmstoffe der **Thrombozyten-Aggregation**
3. **Thrombolytika** (**Fibrinolytika)**
4. **Hämopoese**

   Pharmaka zur Behandlung von **Anämien**

   Hämopoetische Wachstumsfaktoren
5. **Schock, Volumenersatzmittel**

Hämostase und Thrombose

Hämostase

Physiologischer Prozess der Blutstillung bei Gefäßverletzung
Zwei parallel ablaufende, funktionell verknüpfte Teilprozesse:

- **primäre Hämostase:** Adhäsion und Aktivierung von Thrombozyten, reversible Aggregation, Bildung eines **irreversiblen Thrombozytenpfropfes**. Gleichzeitig **Vasokonstriktion.** Bei kleinen Gefäßen innerhalb von 1-4 min vorläufige Blutstillung.
- **sekundäre Hämostase (Blutgerinnung)**. Bildung eines Fasernetzes aus Fibrin Ausbildung eines **Thrombus (Gerinnsels)**, in das zahlreiche Erythrozyten eingeschlossen werden. Dauerhafte Blutungsstillung.

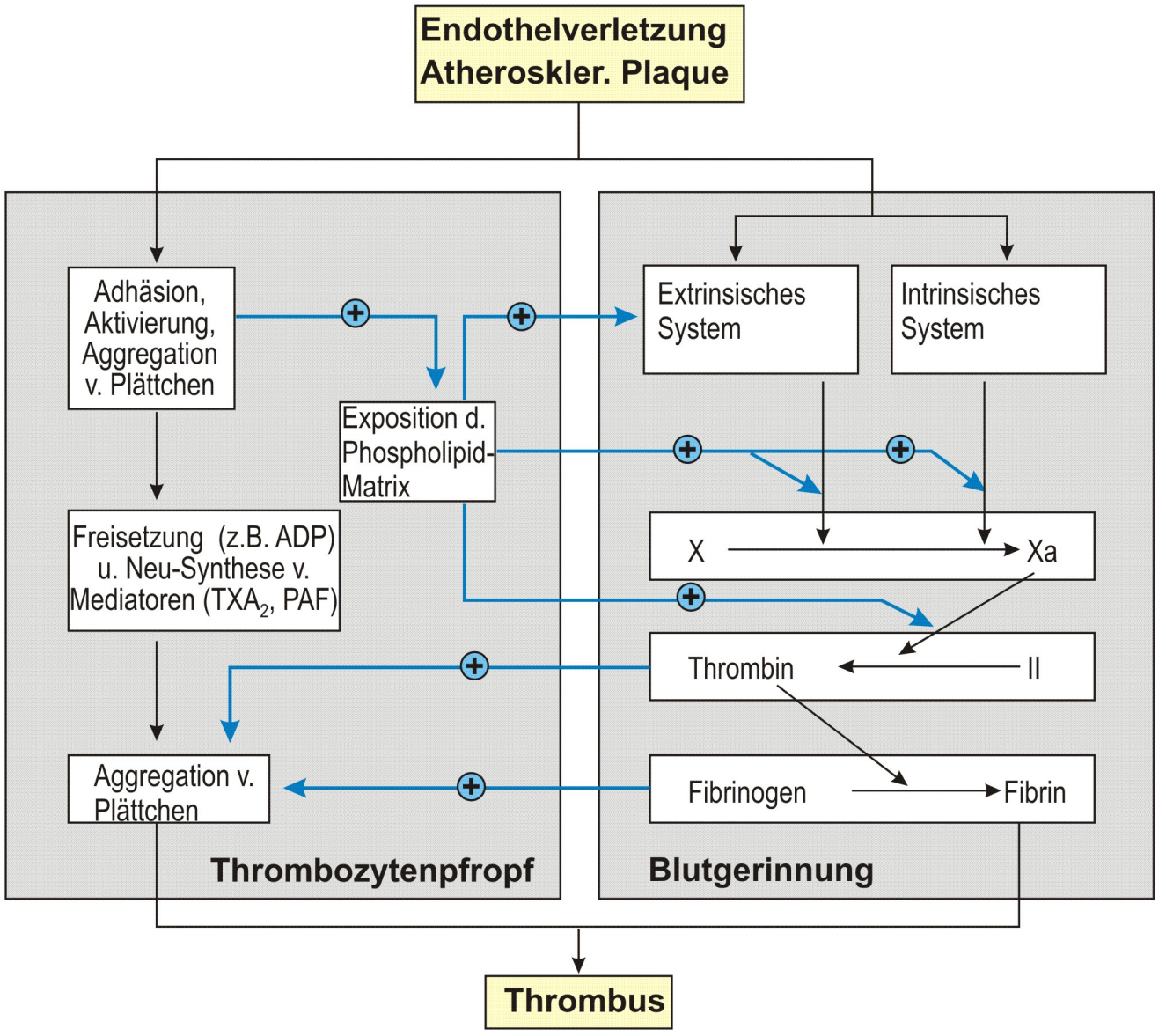
Thrombose

Pathophysiologischer Prozess: Bildung eines Thrombus innerhalb von Gefäßen ohne äußere Verletzung und Blutung

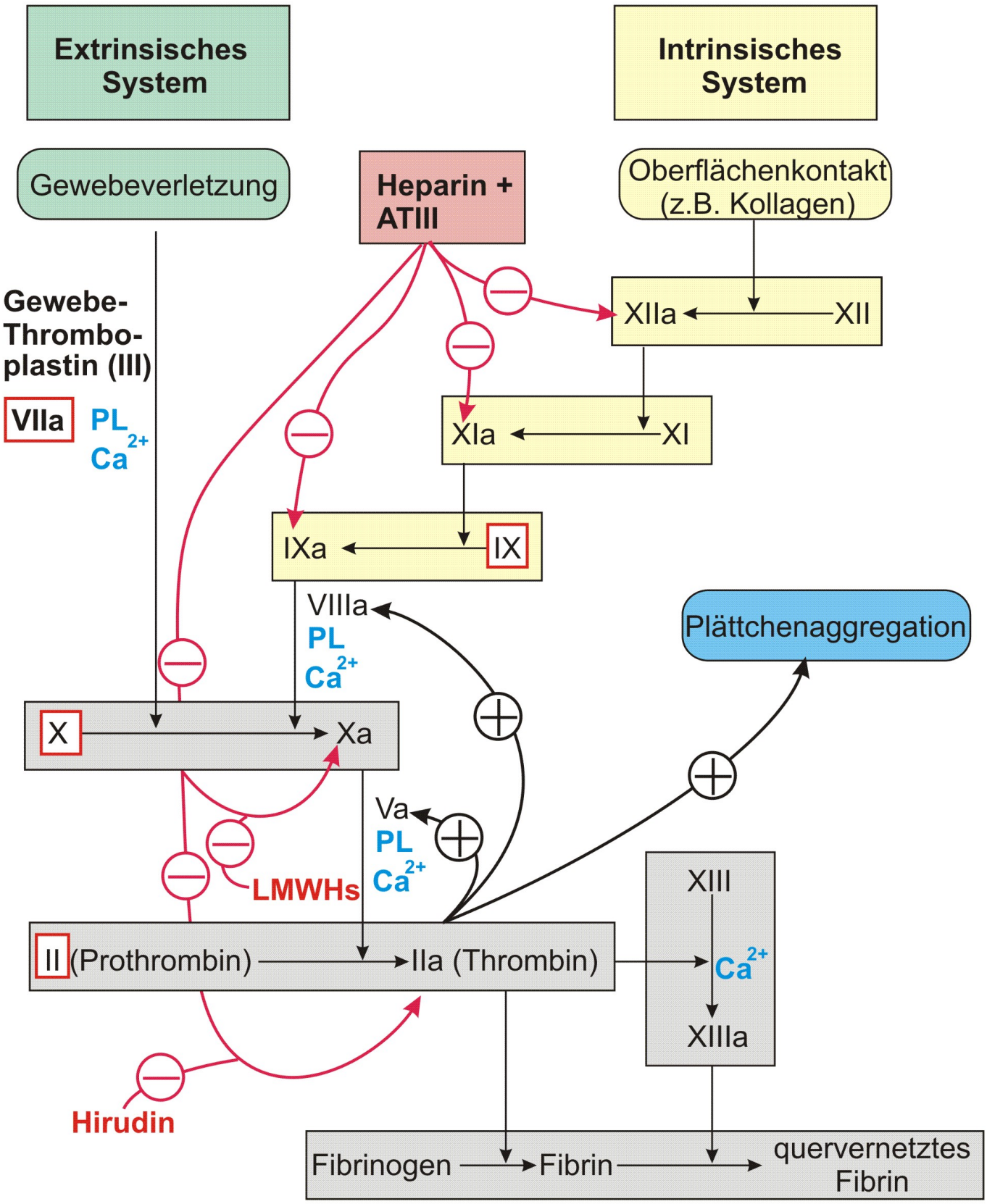
- **venöse („rote“) Thromben**: meist Folge einer Strömungsverlang-samung oder Stauung des Blutes. Bestehen überwiegend aus Fibrin, Thrombozyten spielen als auslösende Faktoren nur geringe Rolle.
- **arterielle („weiße“) Thromben**: meist Folge von Atherosklerose. Hoher Thrombozyten/Leukozytengehalt. Auslöser ist Thrombozytenaggregation an geschädigtem Endothel.

Thromben können losgelöst werden (**Embolus**) und dann sekundär Gefäße verstopfen (**Embolie)** und **Ischämien** auslösen**.** Folgen: Infarkte, Nekrosen in Herz, Gehirn, Lunge und anderen Organen.

Bildung eines arteriellen Thrombus



Die Blutgerinnung mit Angrifffspunkten von Antikoagulanzien



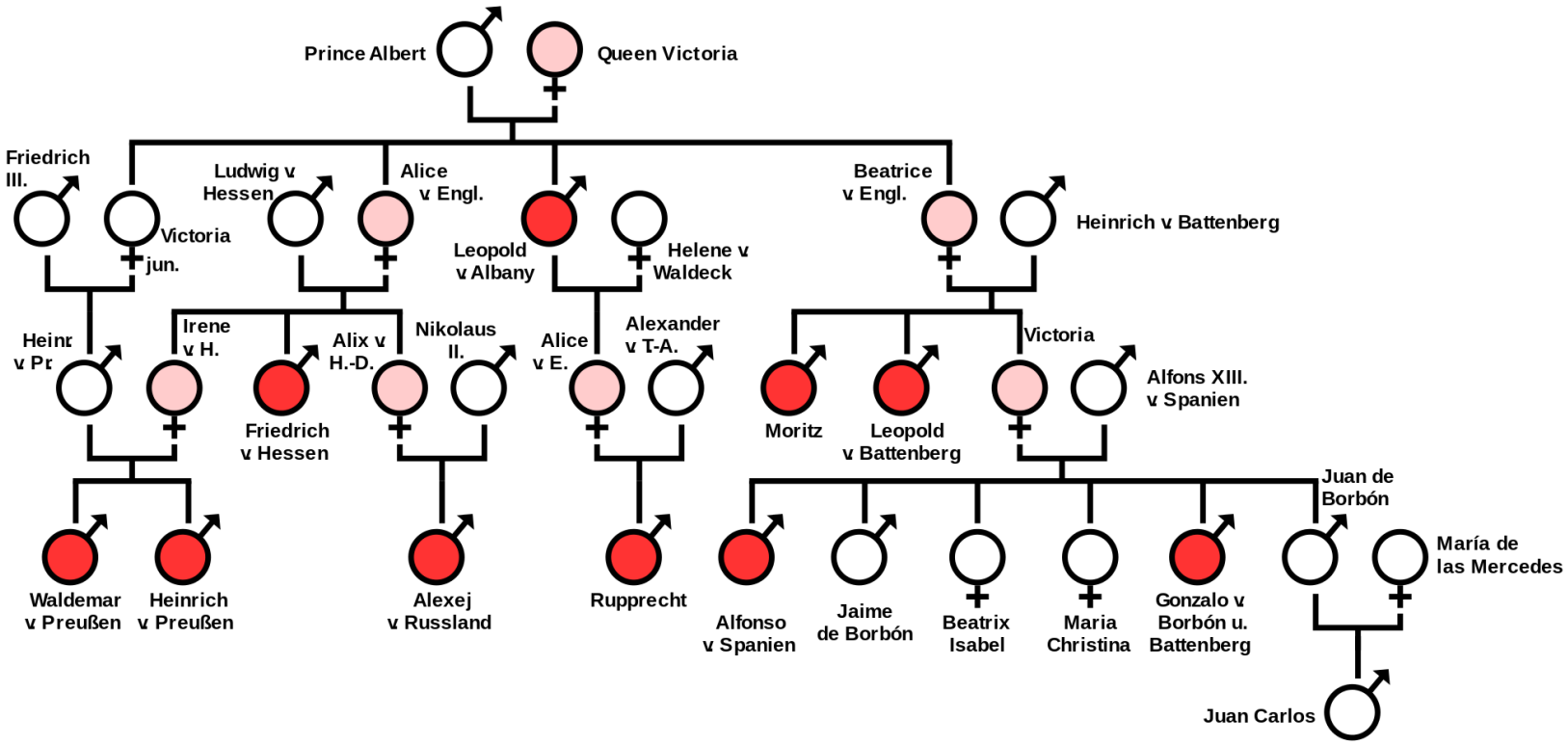
Hämophilie:

- Viele Formen
- **Hämophilie A:** Aktivität des **Gerinnungsfaktors VIII** ist stark verringert oder fehlt vollständig
  Weltweit sind ca. 320.000 Menschen (Deutschland: 3.300) von Hämophilie A betroffen
- **Hämophilie B: Gerinnungsfaktor IX** wird nur sehr eingeschränkt oder gar nicht gebildet.
  Weltweit etwa 30.000 Patienten.
- Hämophilie A und B werden X-chromosomal vererbt

Symptome:

- Vermehrtes Auftreten von **blauen Flecken**, vor allem an Armen und Beinen, auch am Rumpf
- **Schmerzhafte Einblutungen** in **Gelenke**, die zu dauerhaften Spätfolgen führen können,
  wobei besonders die Sprunggelenke, die Knie- und Ellenbogengelenke betroffen sind
- Verstärktes **Nasenbluten**
- **Einblutungen in die Muskulatur oder das Fettgewebe**
- Eventuell blutiger Urin (rötlich/braun)
- Beim Zahnwechsel gelegentlich stärkere Nachblutungen
- Selten »**Innere Blutungen**«, wie zum Beispiel in den Magen
- Nach Stürzen auf den Kopf können **Gehirnblutungen** auftreten
- Bei oberflächlichen Schnittverletzungen und Schürfwunden kommt die Blutung
  häufig von selbst zum Stillstand.

Therapie: Gabe rekombinanter Gerinnungsfaktoren

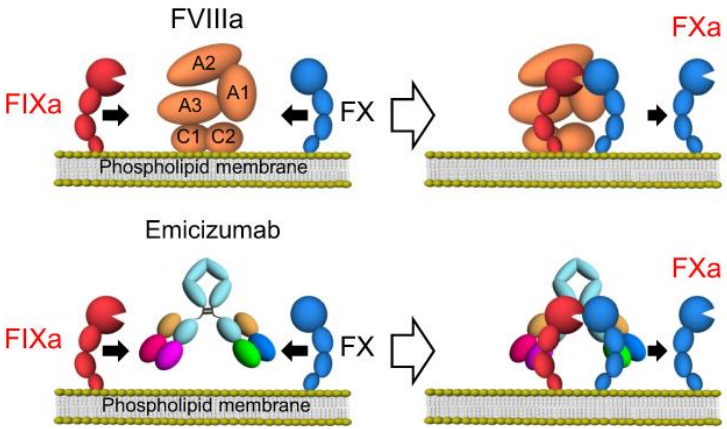

Prince Albert
Queen Victoria
Friedrich III.
Victoria jun.
Ludwig v Hessen
Alice v Engl.
Leopold v Albany
Helene v Waldeck
Beatrice v Engl.
Heinrich v Battenberg
Heinr v Pr
Irene v H.
Alix v H.-D.
Nikolaus II.
Alice v E.
Alexander v T-A.
Victoria
Alfons XIII. v Spanien
Friedrich v Hessen
Moritz
Leopold v Battenberg
Juan de Borbón
María de las Mercedes
Waldemar v Preußen
Heinrich v Preußen
Alexej v Russland
Rupprecht
Alfonso v Spanien
Jaime de Borbón
Beatrix Isabel
Maria Christina
Gonzalo v Borbón u. Battenberg
Juan Carlos





Neue Strategien zur Therapie der Hämophilie A

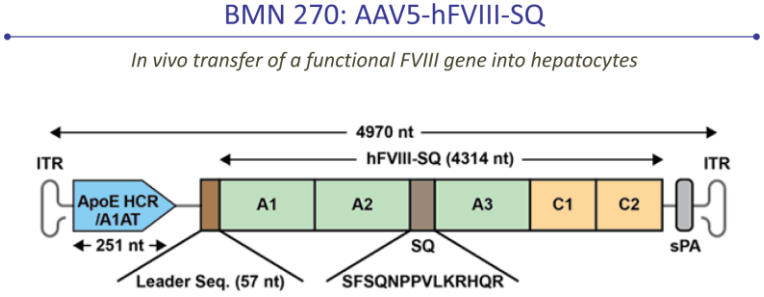
Bispezifischer Antikörper: Emicizumab





1x i.v pro W

Gentherapie: Valoctocogen Roxaparvovec



- Recombinant, replication-incompetent AAV5 vector
- Hybrid liver-specific promoter
- Codon-optimized human B domain-deleted (BDD) coagulation factor VIII with 14 amino acid "SQ" linker sequence



Gabe 1x i.v.

Körpereigene Hemmstoffe des Gerinnungssystems

1. Intaktes Endothel: unterdrückt Plättchenaktivierung und Gerinnungskaskade

- **Heparan-Sulfate** an Oberfläche sind wie **Heparin** Kofaktor für ATIII
- Synthese/Freisetzung von **Prostacyclin, NO, Adenosin**
- Synthese von **tPA**

2. Plasmaproteine

- **Antithrombin III (ATIII)**
  wichtigster Inhibitor der Gerinnungskaskade, hemmt Ser-Proteasen
- **Protein C/Protein S**

Antikoagulantien

1. Ca-Chelatoren: nur in vitro ! : Na-EDTA, Na-Citrat

2. Heparine: native, niedermolekuare, synthetische

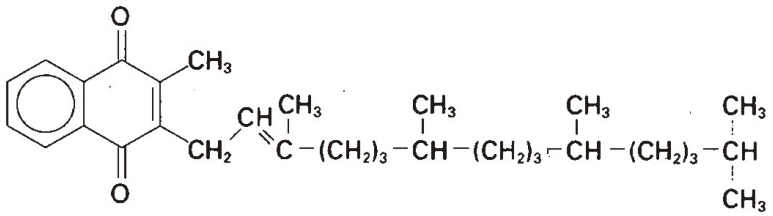
3. Vitamin–K-Antagonisten: Cumarine

4. Direkte Thrombininhibitoren

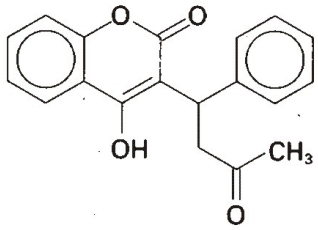
- **Hirudin**
- **Niedermolekulare Thrombininhibitoren**

5. Faktor Xa Inhibitoren

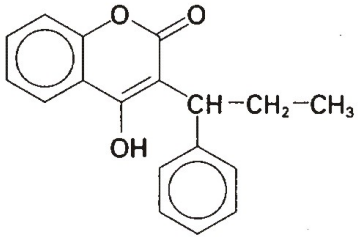

Galium odoratum



Phytomenadion
(Vit. K1)

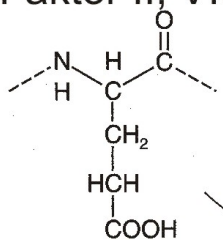


Warfarin

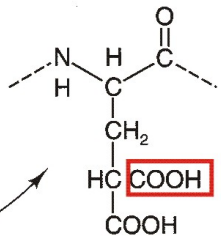


Phenprocoumon

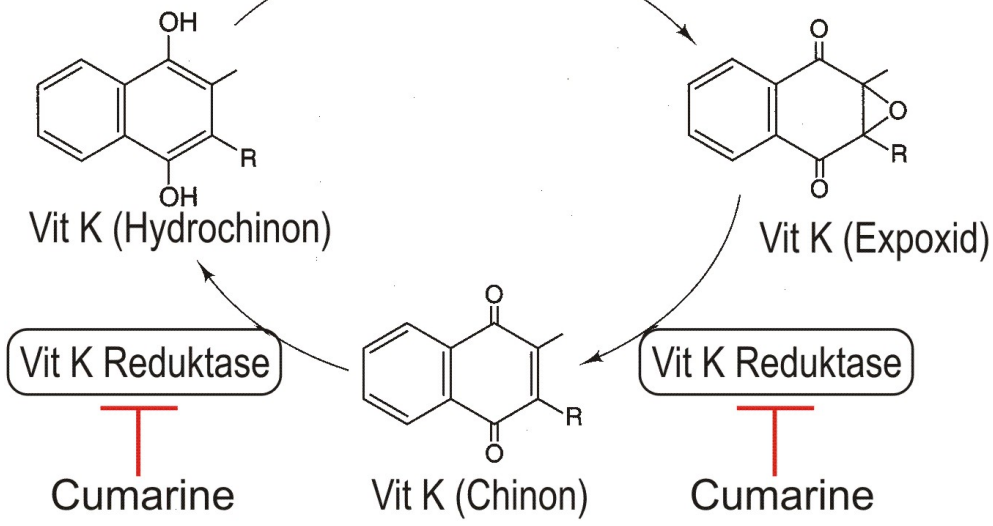
Faktor II, VII, IX, X

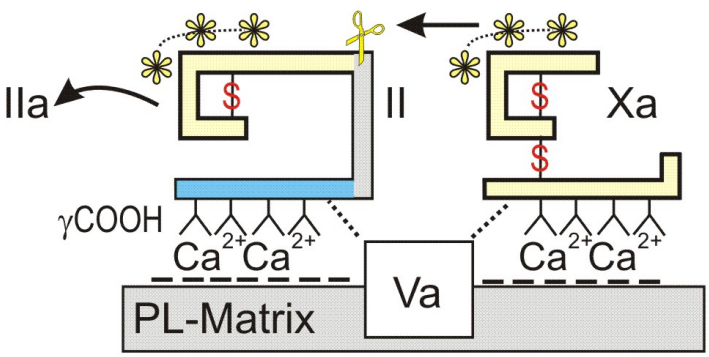


Glutamin-
säure



γ-Carboxy-
glutamin-
säure





Vitamin K

(K = Koagulation)

Vit K_1: Phytomenadion: aus Pflanzen

Vit K_2: aus Darmbakterien

Vit K_3: Menadion

Aufnahme von Vit K_1 und K_2 erfordert Gallensäuren

Kofaktor für γ-Carboxylierung verschiedener Blutgerinnungs-faktoren u. anderer Proteine

Klinische Anwendung von Vit K

- Antidot bei Überdosierung von Cumarinen
- Hypoprothrombinämie bei Neugeborenen (keine Darmflora !)
- Vit K Mangelzustände (Leber-, Gallenerkrankungen, Darmsterilisierung mit Breitbandantibiotika)

Cumarine: Phenprocoumon, Warfarin

Hemmung der Reduktion von Vitamin-K (Vitamin-K-Antagonisten)

- Wirkeintritt, wenn vorhandene Gerinnungsfaktoren aufgebraucht (nach etwa 36 –72 h). **Cave:** Abhängigkeit der Wirksamkeit von vorhandener Vit K Menge (Ernährung, individuelle Unterschiede)
- erst 7-10 d (Phenprocoumon) bzw. 4-6 d (Warfarin) nach Absetzen normalisiert sich Gerinnungssystem wieder

Indikation

- Prophylaxe und Therapie von Thrombosen und Embolien (z.B. bei Vorhofflimmern, Herzklappenersatz)
- Rezidivprophylaxe bei Herzinfarkt

Cave: strenge klinische u. laboranalytische Überwachung (INR-Wert (International-Normalized-Ratio))

Pharmakokinetik

- vollständige enterale Resorption
- **HWZ:** Warfarin (35 –45 h), Phenprocoumon (3-10 d): große individuelle Schwankungen durch CYP Polymorphismen
- **Sehr viele Arzneimittelinteraktionen**

- Verdrängung aus Eiweißbindung (z.B. durch Chloralhydrat)
- Hemmung der Biotransformation (z.B. durch Metronidazol)
- Beschleunigung der Biotransformation (Enzyminduktoren, z.B. Rifampicin)

UAW

- **Blutungen** als Folge einer Überdosierung.
  Gegenmaßnahmen nach Schweregrad: **Dosisreduktion** od. **Absetzen, Phytomenadion**, Substitution von **Blutgerinnungfaktoren**
- Störung des Knochenaufbaus nach Frakturen (Osteocalcin-Synthese)
- (selten) zu Beginn d. Therapie akute Hautnekrosen durch Thrombenbildung (Mangel an Protein C und S, diese haben kürzere HWZ als Gerinnungsfaktoren): Gegenmaßnahme: **Heparin**
- Teratogenität

HEPARIN

saures **Glucosaminoglykan**

variable Kettenlänge: MW 4.000- 40.000, Mittel = 15.000

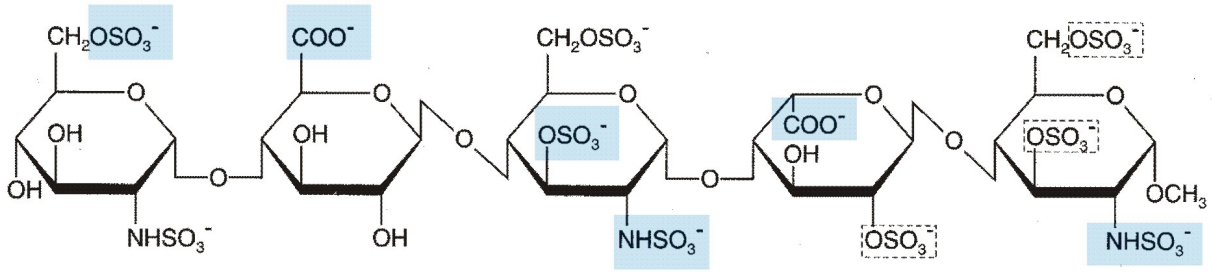
in hoher Konz. zus. mit Histamin in Granula der Mastzellen

Besonders viel in Leber, Lunge, Dünndarm-Mukosa

gereinigtes Heparin aus Schweinedarm und Rinderlunge

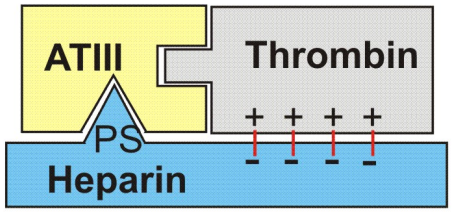
Heparin-Fragmente (LMWH, NMH=Niedermolekulare H.)
mittleres MW 5.000

Heparin bindet über Pentasaccharid (PS) an ATIII

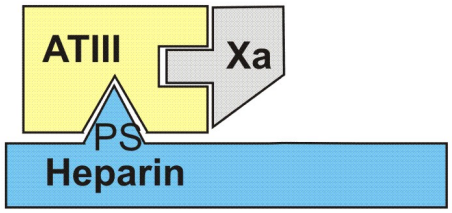


essentiell für hoch-affine Bindung an ATIII

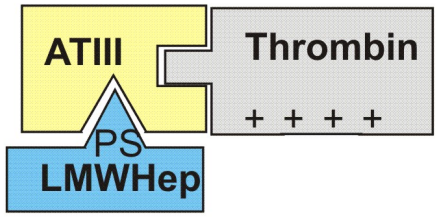
Heparin als Aktivator von Antithrombin III



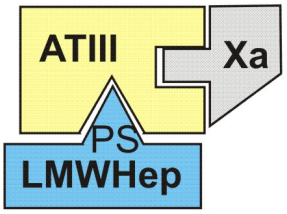
Beschleunigung
der Aktivierung



Beschleunigung
der Aktivierung



keine Beschleunigung
der Aktivierung



Beschleunigung
der Aktivierung

Heparin

Unfraktioniertes Heparin (UFH); Niedermolekulares Heparin (LMWH, NMH)

- Hemmung der Blutgerinnung **in vivo** u. **in vitro**; sofortiger Wirkeintritt

Pharmakokinetik

- Gabe **i.v.** oder **s.c;** peroral und perkutan kaum resorbierbar
- **Bioverfügbarkeit** (s.c): UFH: 30 %; NMH: 90 %
  Elimination: nach i.v.: UFH (40 % innerhalb von 5-10 min; Rest HWZ 60-90 min; Sättigungskinetik). NMH: 180 –300 min (Kinetik 1. Ordnung)
- nicht plazentagängig

Indikation

- Prophylaxe und Therapie von Thrombosen (z.B. akuter Myokardinfarkt)
- NMH: Thromboseprophylaxe, 1-2malige s.c. Injektion/d reicht aus.

UAW

- **Blutungen** (Gerinnungskontrolle !). Antidot: **Protaminchlorid i.v.,** inaktiviert Heparin durch Komplexbildung.
- **Thrombozytopenie: Typ I** (**HIT I**, 5%): reversibel, frühzeitig nach Therapiebeginn; **Typ II** (**HIT II,** 0,5-1%): mit Latenz von 1-2 Wochen, Bildung thrombotischer Gefäßverschlüsse; lebensbedrohlich; sofortiger Therapieabbruch ! Fortsetzen mit **Hirudin** und **Cumarinderivat**. HIT II-Risiko bei NMH deutlich kleiner als bei UFH
- **Osteoporose** bei Langzeittherapie

Fondaparinux

- Entspricht dem aktiven Pentasaccharid des Heparin
- Synthetisch hergestellt, MW 1728 Da
- Spezifische Hemmung von Faktor Xa durch Aktivierung von ATIII und Bildung eines ATIII/Fondaparinux/Xa-Komplexes
- keine Bindung an Thrombin
- Zugelassen zur Prophylaxe venöser thromboembolischer Ereignisse im Rahmen größerer orthopädischer Eingriffe (z.B. Knie- oder Hüftersatzoperation)
- Gabe s.c., HWZ 17h (Gabe 1xtäglich)
- In klinischen Studien deutliche Senkung der postoperativen Thromboemboliehäufigkeit im Vergleich zu Enoxaparin (LMWH)

Hirudin

- ♦ aus **Hirudo medicinalis** (Blutegel) stammendes Polypeptid (65 aa)
- ♦ spezifische Hemmung von Thrombin (1:1 Bindung)
- ♦ Wirkung ist unabhängig von ATIII

Bivalirudin

- Polypeptid aus 20 aa. N-Terminus (aa 1-4) bindet an katalytisches Zentrum von Thrombin
- direkte Hemmung von Thrombin
- Abbau durch Proteasen incl. Thrombin
- Gabe i.v., HWZ: 25 min

- **Indikation**
  Alternative zu Heparin bei perkutanen Koronarinterventionen (keine HIT II)
- **UAW :** Blutungen



Direkte orale Antikoagulanzien (DOAK) syn**.** „NOAK“ (**n**eue **o**rale **A**nti**k**oagulanzien)

Selektive orale Thrombin- und Faktor-Xa-Inhibitoren

- Größere therapeutische Breite als Cumarine, engmaschiges Drugmonitoring entfällt weitgehend. Für Notfallsituationen stehen spezielle Gerinnungstests für DOAK Patienten zur Verfügung

Indikationen:

- Prophylaxe und Therapie von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE), insbesondere nach elektiven Hüft-, oder Kniegelenkoperationen
- Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei Patienten mit Vorhofflimmern, die aufgrund von Riskikofaktoren (z.B. vorausgegangener Schlaganfall, Herzinsuffizienz, Diabetes) thromboembolische Prophylaxe benötigen.
- Rivaroxaban: In Kombi mit ASS bei KHK, akutem Koronarsyndrom und arterieller Verschlusskrankheit.

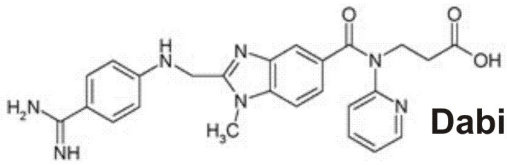
Nebenwirkungen: Blutungen

1. Thrombinhemmer: Dabigatranetexilat

Antidot: Idarucizumab. Fab-Fragment. Anwendung bei Dagibatran-behandelten Patienten zur raschen Aufhebung der antikoagulatorischen Wirkung von Dagibatran bei lebensbedrohlischen Blutungen oder nicht beherrschbaren Blutungskomplikationen sowie bei Notoperationen.

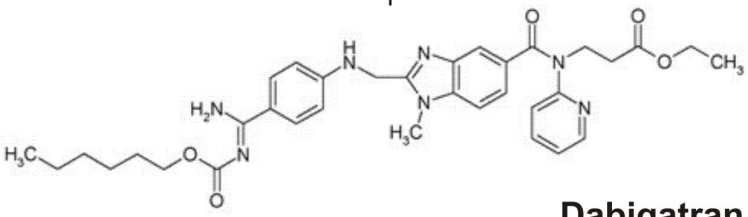
2. Faktor-Xa-Hemmer (“Xabane”): Apixaban, Edoxaban, Rivaroxaban

Reversible direkte Thrombinantagonisten



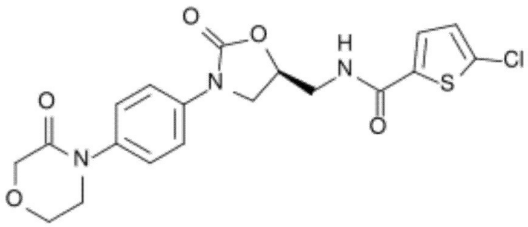
Dabigatran (Wirkform)

in vivo



Dabigatran -**Etexilat** (Orales Prodrug)

Reversible direkte Faktor-Xa-Hemmer



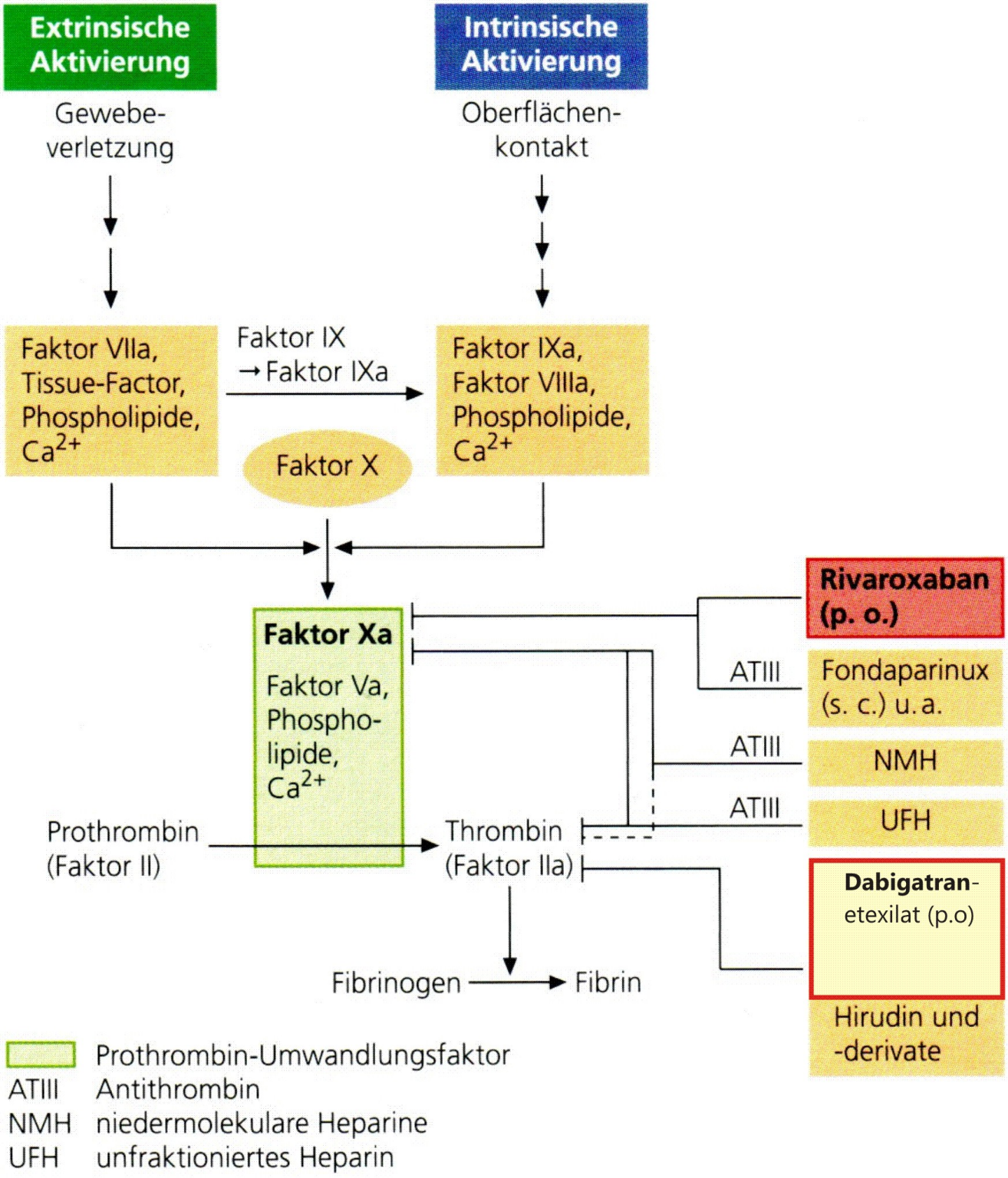
Rivaroxaban
p.o.

Antidote:

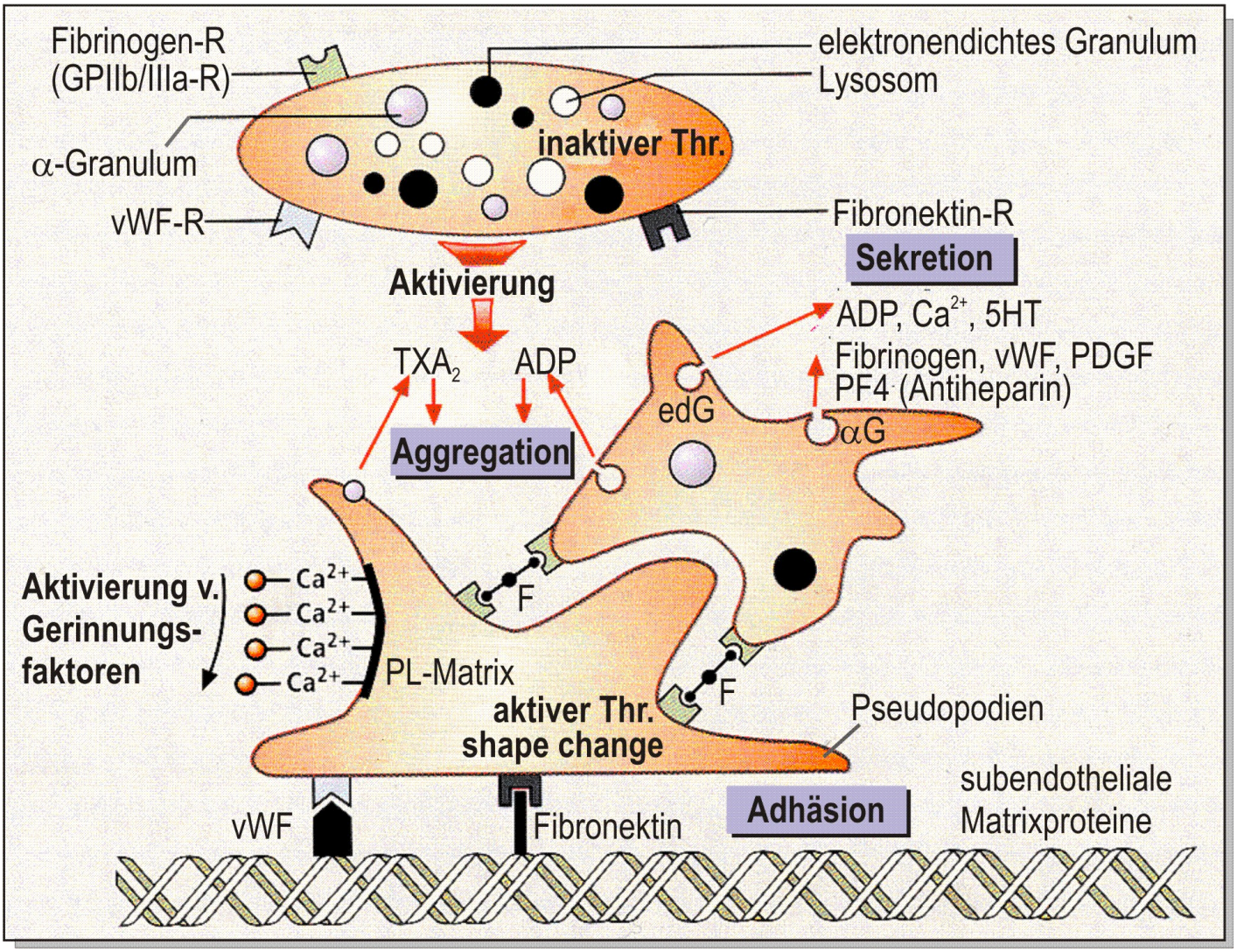
1. **Andexanet alfa** (katalytisch inaktiver Faktor Xa): Blutungen durch Rivaroxaban und Apixaban

2. **Idarucizumab:** anti Dabigatran Fab Fragment

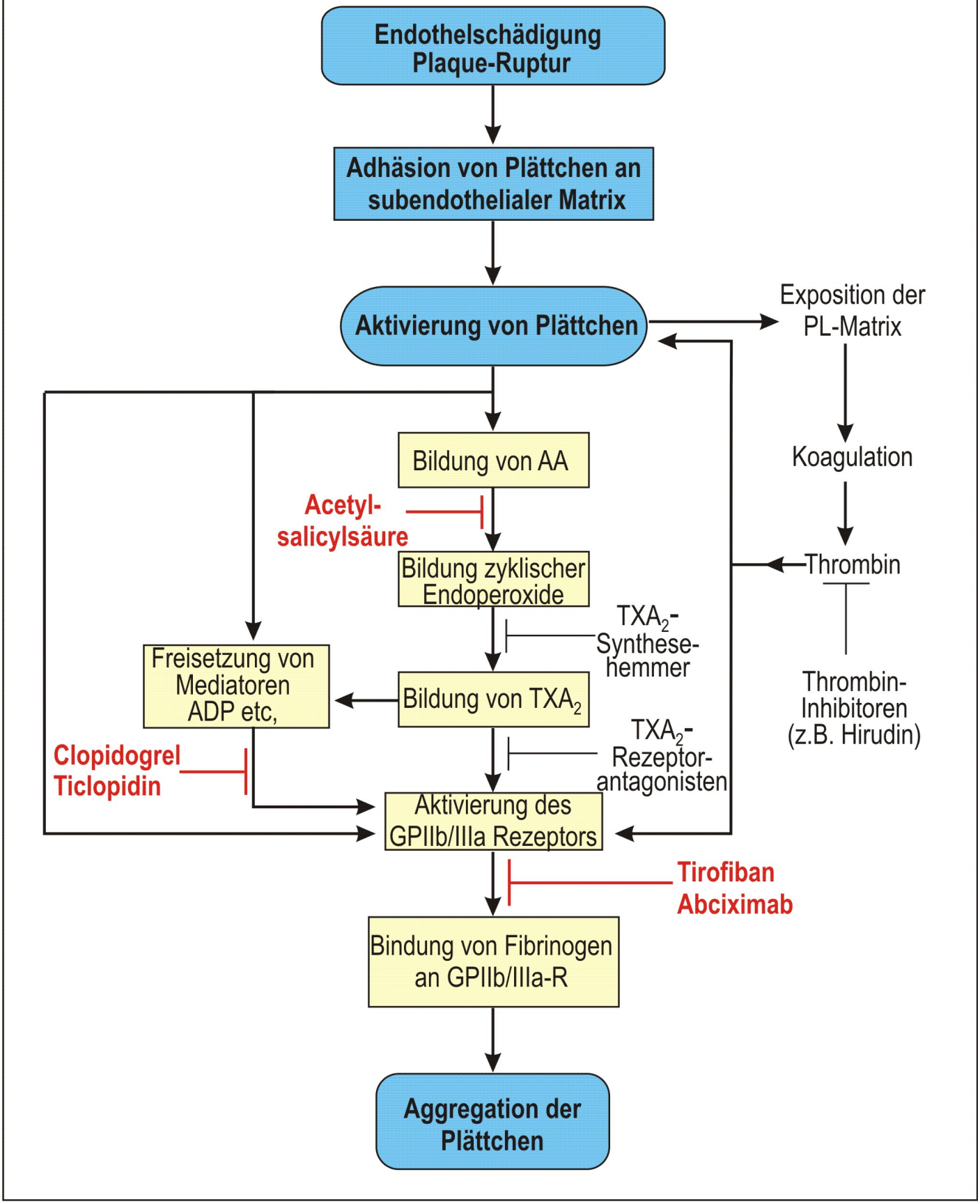
Angriffspunkte von Antikoagulanzien



Funktion der Thrombozyten bei der Hämostase



Pharmakologische Beeinflussung der Thrombozytenaggregation



Hemmstoffe der Thrombozytenaggregation

1. Acetylsalicylsäure (ASS)

- ♦ irreversible Inaktivierung der Cyclooxygenase durch Acetylierung
- ♦ Verminderte Bildung von **Thromboxan A_2 (TXA_2)** in den Plättchen

  → Aggregationshemmung

Indikation

Therapie und Prophylaxe arterieller thromboembolischer Erkrankungen und Komplikationen:

- ♦ **Standardtherapie zur Sekundärprophylaxe nach AMI und apoplektischem Insult (Schlaganfall). Signifikante Senkung der Mortalitätsrate durch Reinfarkte oder Insulte**
- ♦ nach arteriellen, gefäßchirugischen Eingriffen, PTCA, Stent
- ♦ bei instabiler Angina pectoris

Dosierung

- ♦ nur *kurzfristig* in analgetisch wirkender Dosierung (1-1,5 g/d)
- ♦ *niedrige Dosis* bei Langzeittherapie: 100 mg/d

  In dieser Dosierung treten nur sehr selten gastro-intestinale Irritationen auf.

2. Inhibitoren des $P2Y_{12}$-ADP-Rezeptors

Clopidogrel, Ticlopidin, Prasugrel (Thienopyridine)

- Pro-Drugs. Hepatische Aktivierung
- irreversible Inaktivierung von $P2Y_{12}$-ADP-Rezeptoren (während der gesamten Lebensdauer des Thrombozyten)
- Wirkmax. nach 4-6 Tagen, Wirkung hält 1 W nach Absetzen an
- **UAW:** GI-Trakt: Übelkeit, Erbrechen; Blutungen

Clopidogrel: Prävention von atherothrombotischen Ereignissen u.a. bei Herzinfarkt / ischämischer Schlaganfall / periphere Verschlusskrankheit
Prasugrel: in Komb. mit ASS bei akutem Koronarsyndrom / ST-Hebungsinfarkt
Ticlopidin: hpts. Prophylaxe zerebrovaskulärer Thrombosen wenn ASS nicht anwendbar ist.

Ticagrelor: reversibler Antagonist an $P2Y_{12}$-ADP-Rezeptoren. Gabe in Kombination mit ASS bei akutem Koronarsyndrom

3. Hemmstoffe des GPIIb/IIIa Rezeptors

- Fibrinogenrezeptor ist Endglied der thrombozytären Aktivierungskaskade. Seine Blockade hemmt daher Aggregation unabhängig vom Reaktionsweg.

Abciximab

Monoklonaler Antikörper (Fab-Fragment) gegen GPIIb/IIIa R

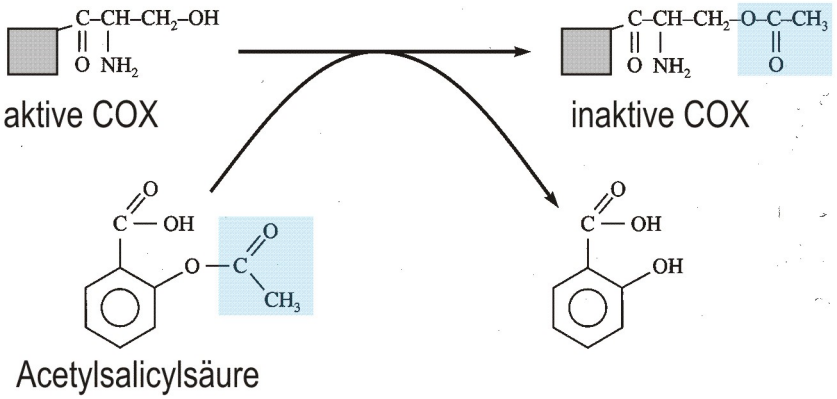
- zur Rezidivthromboseprophylaxe in der angioplastischen Kardiologie (Stentimplantation, PTCA)
- kurzfristige Anwendung bei instabiler Angina pectoris zur Risikoherabsetzung des Auftretens eines AMI
- Gabe: i.v. meist in Komb. mit ASS oder Heparin

Tirofiban, Eptifibatid

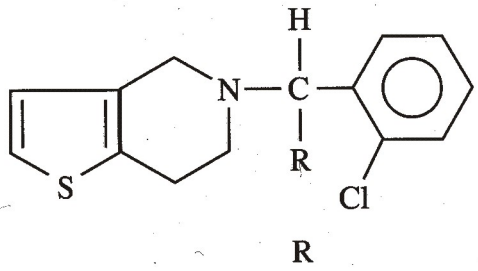
- Kompetitive Inhibition des GPIIb/IIIa R
- Indikation: akutes Koronarsyndrom, Gabe i.v.

Hemmstoffe der Thrombozytenaggregation

Cyclooxygenasehemmer



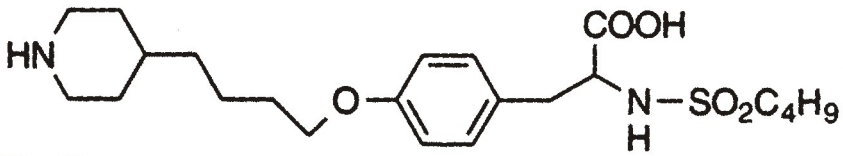
Hemmstoffe der ADP-abhängigen Aktivierungsmechanismen



R	
Ticlopidin	– H
Clopidogrel	– C(=O) – OCH_3

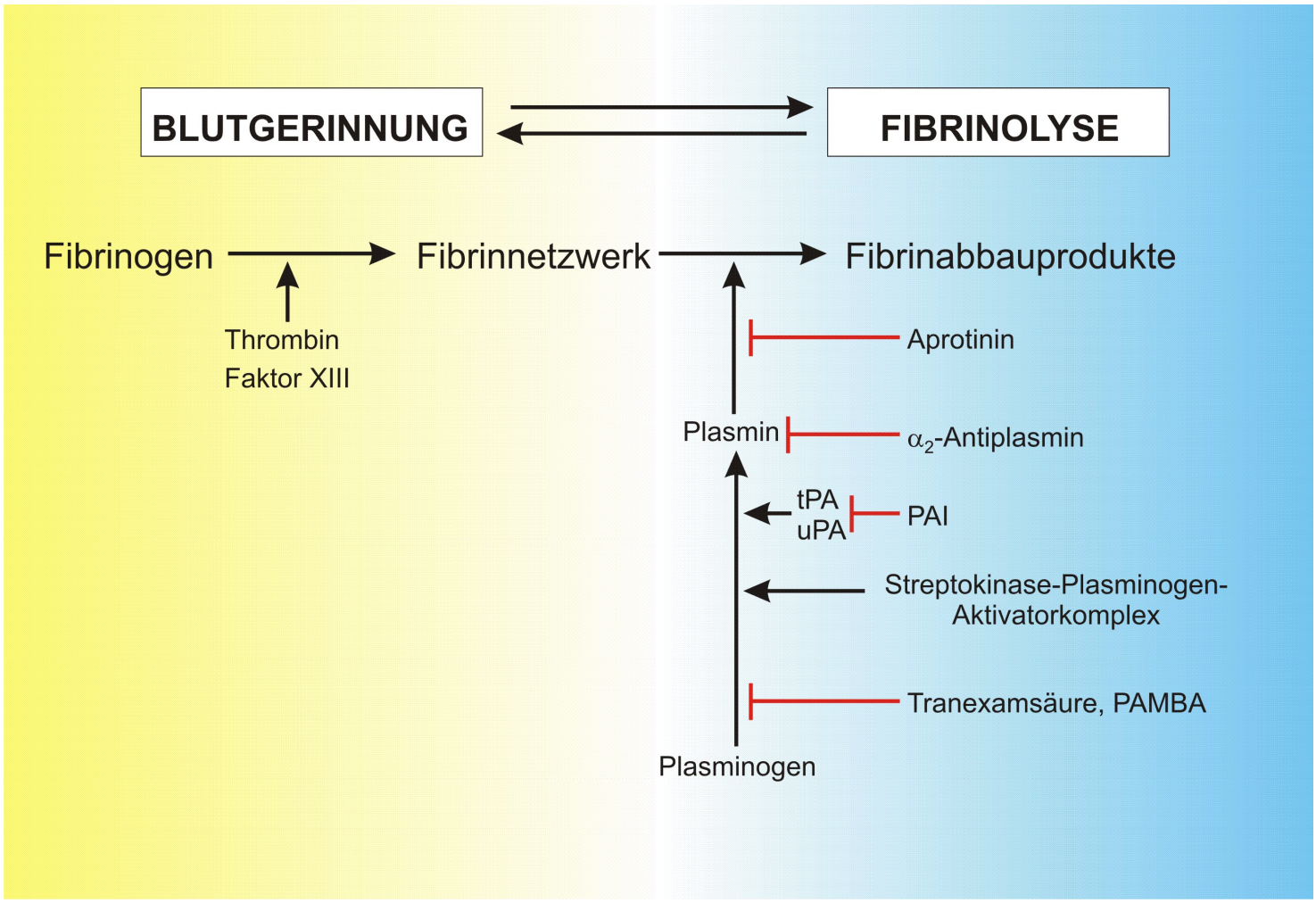
irreversible Blockade von ADP-Rezeptoren

Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptor-Antagonisten

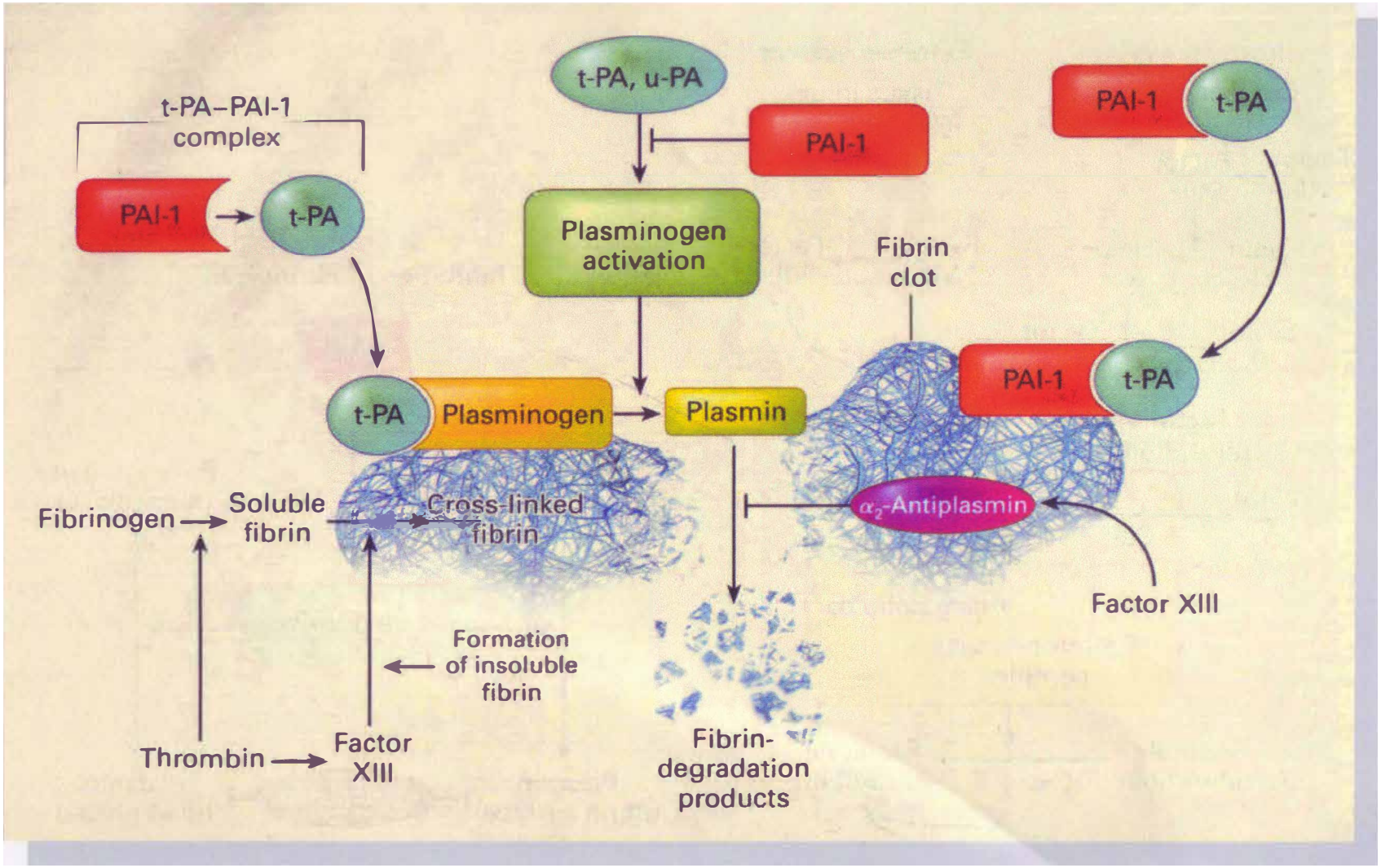


Tirofiban

Abciximab: Fab-Fragment eines monoklonalen Antikörpers gegen GP-IIb/IIIa-R


BLUTGERINNUNG
FIBRINOLYSE
Fibrinogen
Fibrinnetzwerk
Fibrinabbauprodukte
Thrombin
Faktor XIII
Aprotinin
Plasmin
α2-Antiplasmin
tPA
uPA
PAI
Streptokinase-Plasminogen-Aktivatorkomplex
Tranexamsäure, PAMBA
Plasminogen

Aktivierung und Inhibition der Fibrinolyse



Fibrinolytika

Indikation: akute Thrombosen

- ♦ AMI (falls sofortige Koronarintervention nicht möglich)
- ♦ ischämischer Hirninfarkt (Apoplex)
- ♦ aktute Gefäßverschlüsse in Extremitäten oder im Becken
- ♦ Lungenembolie
- ♦ Thrombosierung arteriovenöser Shunts bei Dialysepatienten

Anwendung (i.v.) frühest möglich (< 6h bei AMI)

Nebenwirkung: Hämorrhagien

Antidot: Antifibrinolytika

Indirekte Plasminogen (Pg) Aktivatoren

1. Streptokinase (Sk)

- ♦ Polypeptid aus hämolysierenden Streptokokken
  Bildung eines Sk-Pg-Komplexes → Autoaktivierung von Pg im Komplex→ Aktivierter Komplex aktiviert freies Pg zu Plasmin → Spaltung von Fibrin
- ♦ Sk-Pg aktiviert freies und an Fibrin gebundenes Plasminogen
- ♦ ***CAVE:*** bei hoher Sk-Dosis steht kaum noch freies Plasminogen zur Umwandlung in Plasmin zur Verfügung → Wirkungsverlust
- ♦ Sk-Antikörper sind bei nahezu allen Patienten ***a priori*** vorhanden (hohe initiale Dosis von Sk nötig um vorhandene Antikörper zu neutralisieren)

Direkte Plasminogenaktivatoren: Wandeln Pg direkt in Plasmin um

1. Urokinase (uPA)

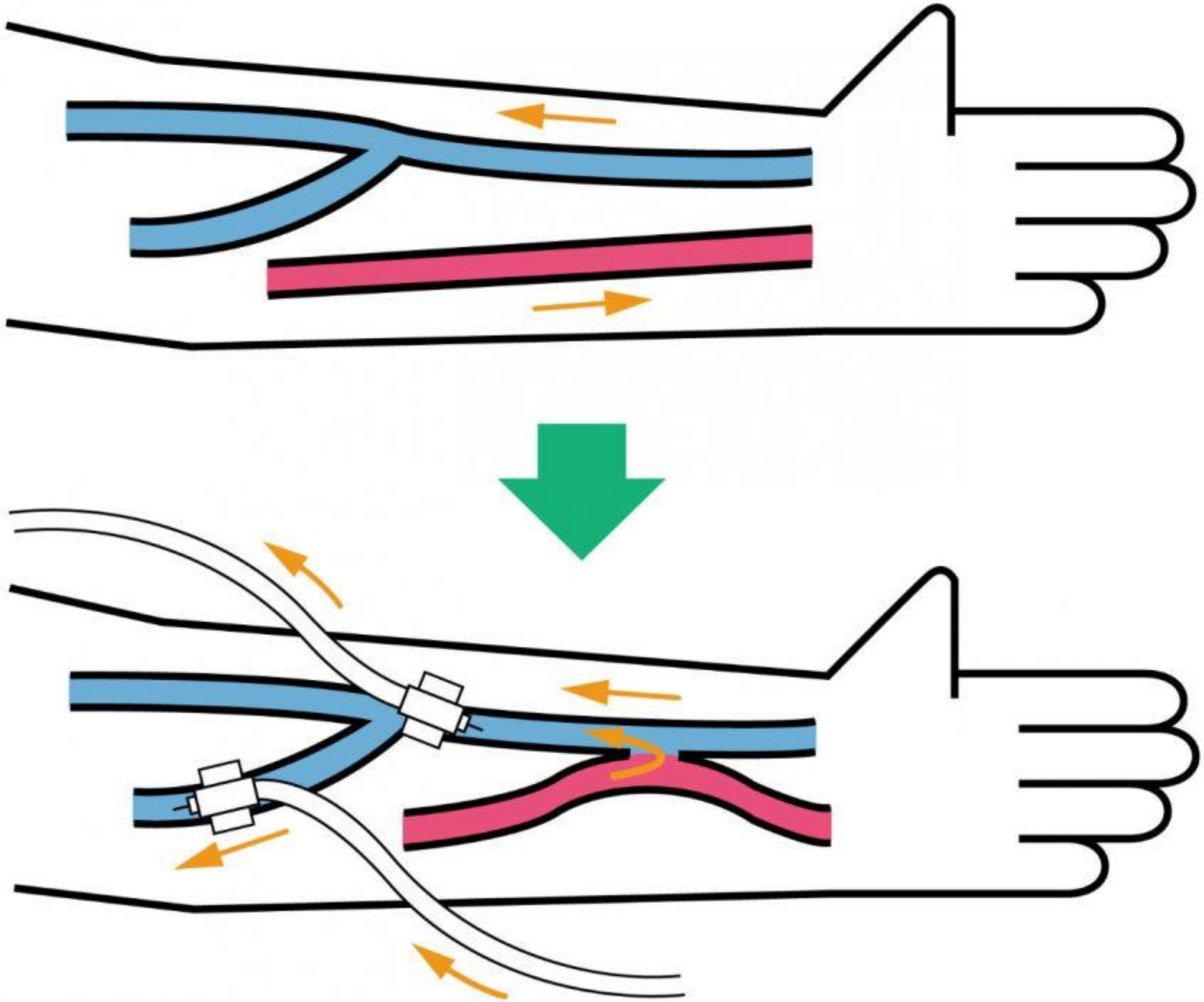
Körpereigene Serin-Protease.

- ♦ keine ausgeprägte Fibrinspezifität (aktiviert zirkulierendes und gebundenes Pg)
- ♦ keine Antikörperbildung (körpereigenes Peptid !)
- ♦ gewonnen aus Zellkulturen, Urin od. gentechnisch hergestellt

2. Gewebeplasminogenaktivator (t-PA; rt-PA, **Alteplase)**, gentechnisch hergestellt. **Reteplase** (r-PA) und **Tenecteplase** (TNK-t-PA), gentechnisch veränderte t-PA Varianten.

- ♦ t-PA ist eine körpereigene Serin-Protease (in vielen Geweben, hpts. Endothel)
- ♦ hat hohe Affinität zum Fibrin-gebundenen Pg → ternäre t-PA-Pg-Fibrin-Komplexe: Erhöhung der Aktivität von t-PA um das 500 –1000 fache → lokale Aktivierung am Thrombus

- ♦ **Reteplase**. t-PA Fragment. Geringere Affinität zu Fibrin → bessere Penetration in Blutgerinnsel, längere HWZ als Alteplase
- ♦ **Tenecteplase**. t-PA Analogon
  10 x höher Fibrinspezifität als t-PA, daher hohe Thrombusspezifität
  Deutlich verminderte Hemmung durch PAI-1
  Längere HWZ als t-PA.



Hämostyptika

Pharmaka zur Behandlungen von Blutungen und Blutstillungsstörungen

1. Antifibrinolytika

Behandlung von **Hyperfibrinolysen** (z.B. Blutungen nach OP, bei Karzinomen, im Rahmen einer fibrinolytischen Therapie)

Aprotinin

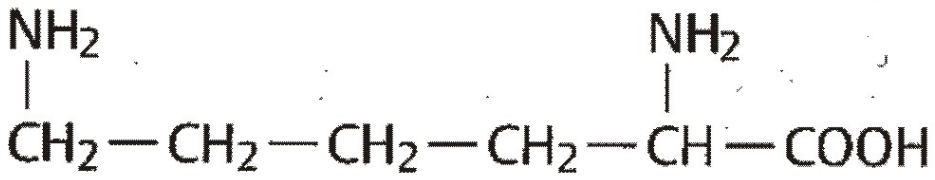
- Serinproteasenhemmer
- hemmt Wirkung von Plasmin (+ Kallikrein, Trypsin, Gerinnungsfaktoren (Thrombin), Protein C u.a.)
- **sofortiger** Wirkeintritt nach parenteraler Gabe
- **Zulasssung ruht z.Zt. wegen schwerer kardiovaskulärer NW**

Tranexamsäure (AMCHA=p-**A**mino**m**ethly-**C**yclo**h**exancarbonsäure) und **p-Aminomethlybenzoesäure** (PAMBA)

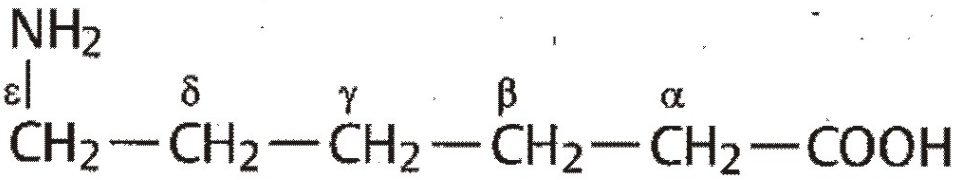
- Lysin-Analoga
  (1) Hemmung der Bindung von Plasminogen an Fibrin
  (2) Hemmung von t(u)PA $\rightarrow$ Hemmung der Umwandlung von Plasminogen in Plasmin
- Wirkeintritt erst, wenn im Blut zirkulierendes Plasmin verbraucht ist
- Gabe p.o, i.v. oder i.m. je nach klinischer Situation

2. Lokale Hämostyptika

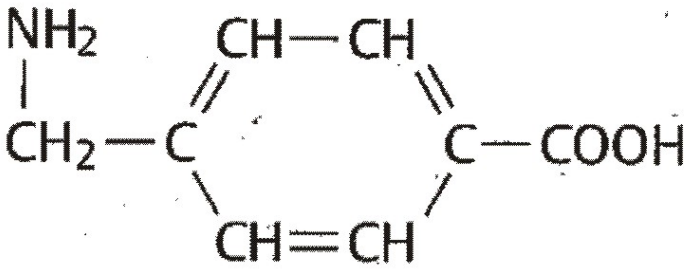
- **Fibrinkleber:** Fibrinogen (+ Faktor XIII / Fibronectin/ Plasminogen/ Aprotinin). Als 2-Komponentenkleber in Komb. mit Thrombin; zur Gewebeverklebung, lokalen Blutstillung, Wundversorgung u.a.
- **Kollagenschaum:** Aktivierung der Gerinnungskaskade. In operativen Medizin, Wundauflage
- unterstützend: vasokonstriktorische Substanzen: (Nor)adrenalin



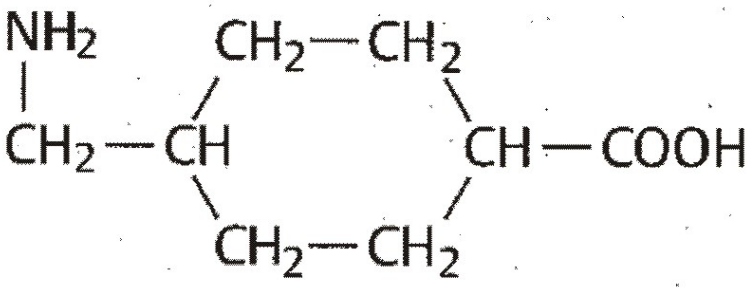
Lysin



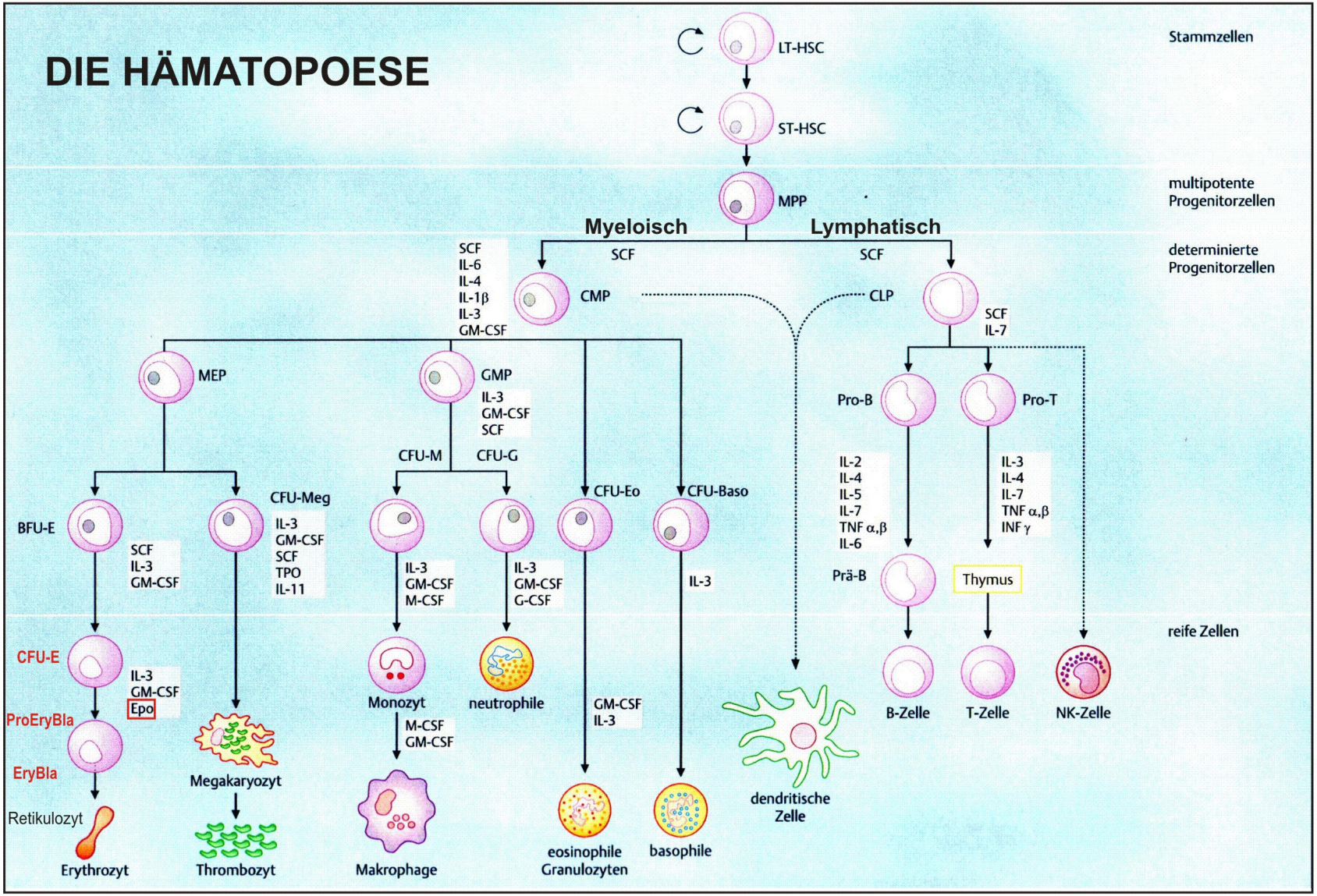
ε-Aminocapronsäure



p-Aminomethylbenzoesäure (PAMBA)



Tranexamsäure



LT/ST-HSC, long/short-term hematopoietic stem cell;**MPP**, multipotent progenitors; **CMP/CLP**, common myeloid/lymphoid progenitors; **MEP**, megakaryocyte-erythroid progenitor; **GMP**, granulocyte-macrophage progenitor; **CFU/BFU**, colony/burst-forming unit; **Pro/EryBla**, Pro/Erythroblast

in rot: Zellen, die EPO-Rezeptor exprimieren

modifiziert nach Siegenthaler, Blum, Klinische Pathophysiologie 2006

Hämatopoetische Wachstumsfaktoren

- alle Blutzellen stammen ab von **pluripotenten Stammzellen**, die < 0,01 % aller kernhaltigen Zellen d. Knochenmarks ausmachen
- pro Minute werden im Körper 120 x 10^6 Granulozyten und 150 x 10^6 Erythrozyten produziert
- Differenzierung der Blutzellen wird gesteuert durch hämatopoetische Wachstumsfaktoren

A. Erythropoetin (Epoetin, EPO)

- 165 aa Glykoprotein (30 kDa, Kohlehydratanteil 40 %) aus peritubulären Zellen der Niere (kleine Mengen auch in Leber u. Makrophagen)
- Steigerung der EPO Synthese bei **Hypoxie** reguliert über den Hypoxie-induzierten Faktor (**HIF-1**)
- Transmembranärer EPO-Rezeptor (präformiertes Dimer) in Erythrozyten-Vorstufen. Extrazelluläre EPO Bindung aktiviert JAK/STAT- und MAP-Kinase-Weg $\rightarrow$ Genexpression
- EPO initiiert und fördert Differenzierung erythroider Vorstufen zu reifen Erythrozyten
- EPO Mangel ist Ursache für **renale Anämie** (z.B. bei Dialyse-Patienten, chronischer Niereninsuffizienz)

Therapeutisch eingesetzte EPO-Typen

1. **Epoetin alfa** und **Epoetin beta** (humanes rekombinantes EPO aus verschiedenen CHO Zellklonen, leicht unterschiedliches Glykosylierungsmuster). Klinisch equivalent. HWZ 8 h
2. **Epoetin delta** (hEPO in humaner Hautzellline hergestellt)

3. **Darbopoetin alfa**. Genetisch abgeändertes hEPO mit 5 statt 3 N-Glykosylierungsstellen (52 % Kohlehydatanteil). HWZ 25 h → Verlängerung des Injektionsintervalls
4. **Methoxy-PEG-Epoetin (Mircera®)**. 66 kDa. HWZ 130 h. Gabe 1x pro Monat in Erhaltungsphase.

Therapeutische Verwendung

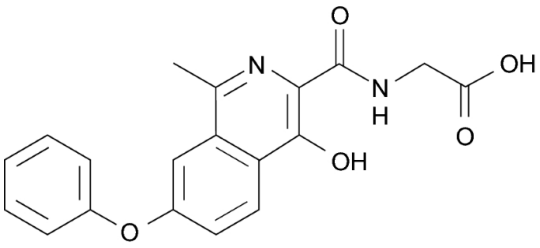
- i.v. / s.c. Gabe, Anstieg der Erythrozytenzahl innerhalb von 2 – 6 W
- Patienten mir renaler, transfusionsbedürftiger Anämie und Hämodialyse
- Anämie bei Erwachsenen mit soliden Tumoren, malignen Lymphomen oder multiplem Myelom, die Chemotherapie erhalten und bei denen Transfusionsrisiko besteht
- Steigerung der autologen Blutgewinnung (Eigenblutreserve vor operativen Eingriffen, die große Blutvolumina erfordern)

UAW

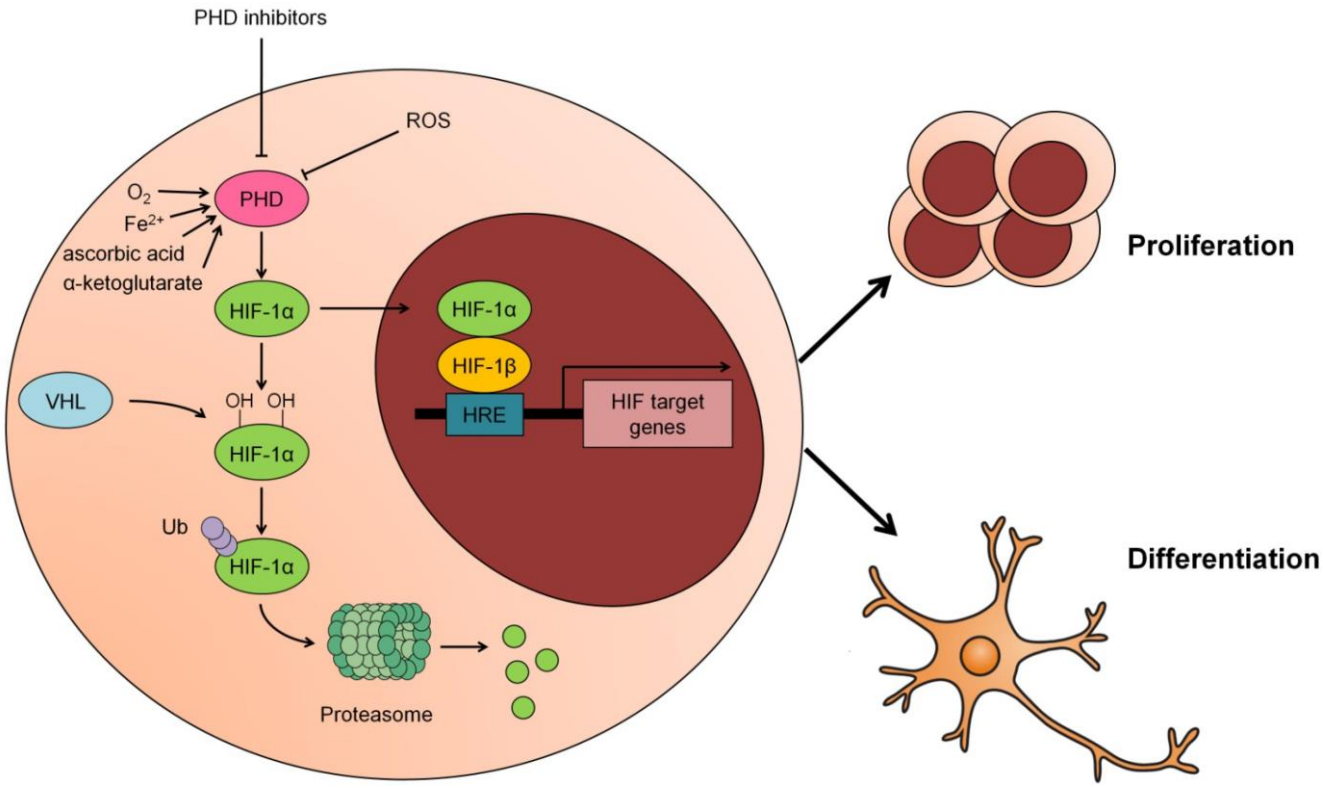
- Grippeartige Beschwerden
- Hypertonie (inbes. bei Langzeitgabe)
- Verschluß arterio-venöser Shunts (bei Dialysepatienten)
- Thrombose, Zunahme der Blutviskosität
- Wegen des Riskos schwerer kardiovaskulärer Nebenwirkungen darf ein Hämatokritwert von 30 – 35 % nicht überschritten werden
- Hämatokritwerte > 50 % gelten als Hinweis auf Mißbrauch (Doping !)

Inhibitoren der Prolylhydroxylase (PHD)

Roxadustat



- Verminderter Abbau von HIF-1α $\rightarrow$ Gesteigerte EPO Produktion
- Verminderte Produktion von Hepcidin $\rightarrow$ Verbesserte Resorption und Mobilisierung von Eisen
- Indikation: Symptomatische Anämie bei chronischer Nierenerkrankung



B. **Kolonie-Stimulierende Faktoren (CSFs)**

Regulation der Reifung und Differenzierung von Leukozyten im Knochenmark

1. G-CSF (Granulozyten-CSF)

Reifung und Freisetzung von neutrophilen Granulozyten

Filgrastim (nicht-glykosylierter hG-CSF aus E.coli)

Pegfilgrastim (pegylierte Form von Filgrastim)

Lenograstim (glykosylierter hG-CSF aus CHO Zellen)

Indikation

- Prophylaktische Gabe nach Chemo ± Strahlentherapie zur Verkürzung der Dauer der Neutropenie (Symptome der Neutropenie: hohes Fieber, Infektanfälligkeit)
- kongenitale Neutropenie
- Mobilisierung hämatopoetischer Vorläuferzellen zur **Stammzell-transplantation**
- Mobilisierung von Leukozyten zur Herstellung von Leukozyten-konzentraten

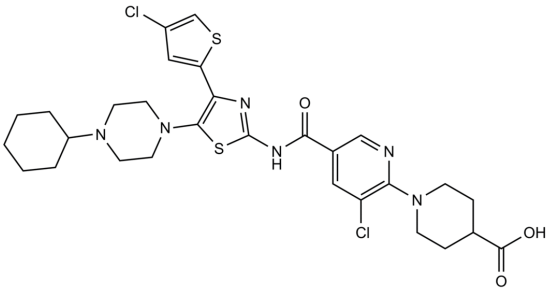
2. GM-CSF (Granulozyten-Makrophagen CSF)

Molgramostim (USA, in Deutschland nicht zugelassen)

Reifung und Freisetzung von neutrophilen Granulozyten + eosinophilen Granulozyten + Makrophagen

Avatrombopag, Lusutrombopag, Eltrombopag

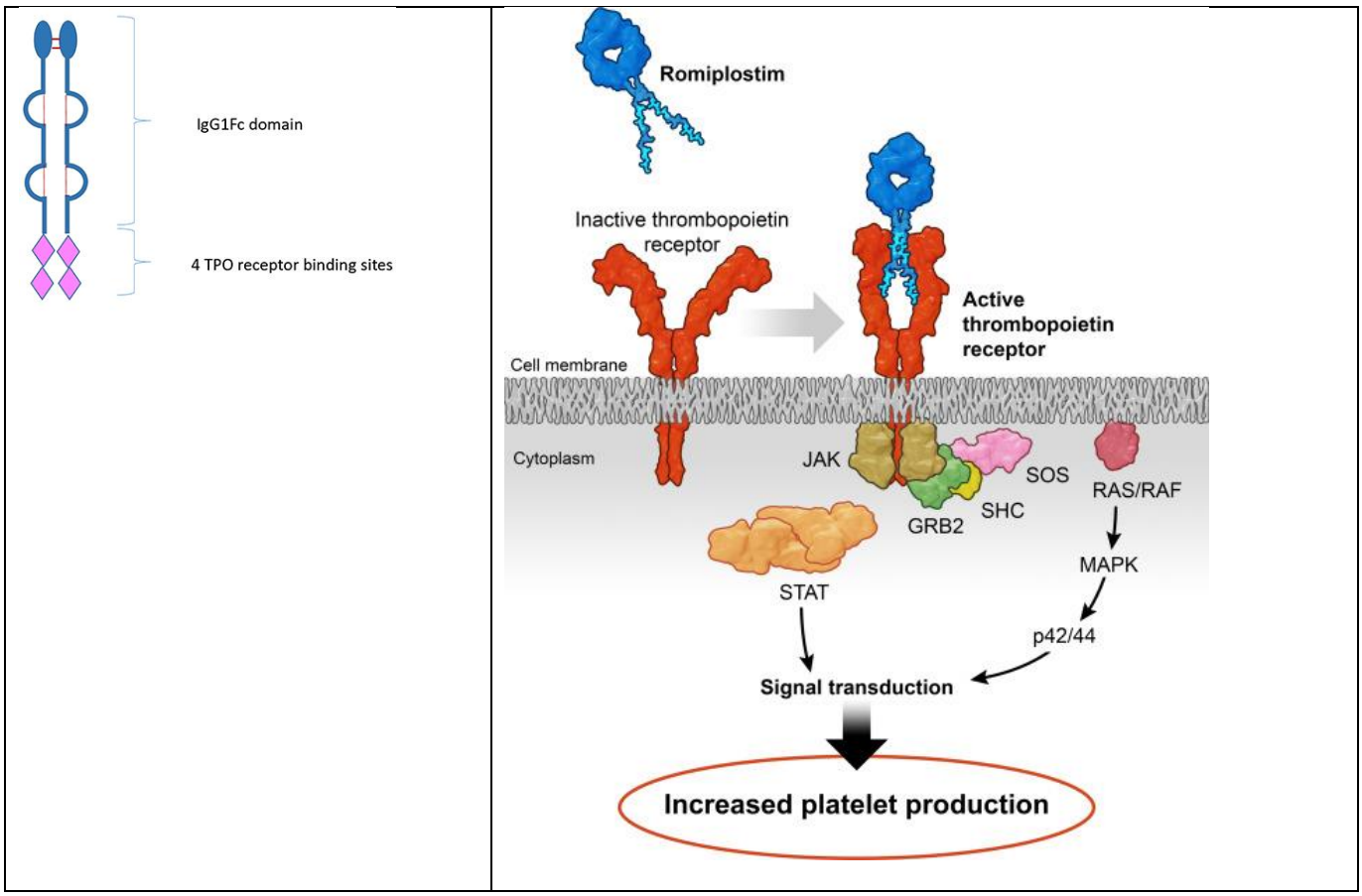
- Thrombopoetin (TPO)-Rezeptoragonisten
- Stimulieren Proliferation und Differenzierung von Megakaryozyten aus Vorläuferzellen $\rightarrow$ erhöhen Bildung von Thrombozyten
- Additive Effekte zu TPO, da unterschiedliche Rezeptorbindungstellen adressiert werden
- Indikation: Chronische Immunthrombozyopenien und Thrombozyopenien bei chronischer Lebererkrankung



Avatrombopag

Romiplostim

Fusionsprotein aus 4 TPO Rezeptor-Bindungsdomänen und Ig1Fc



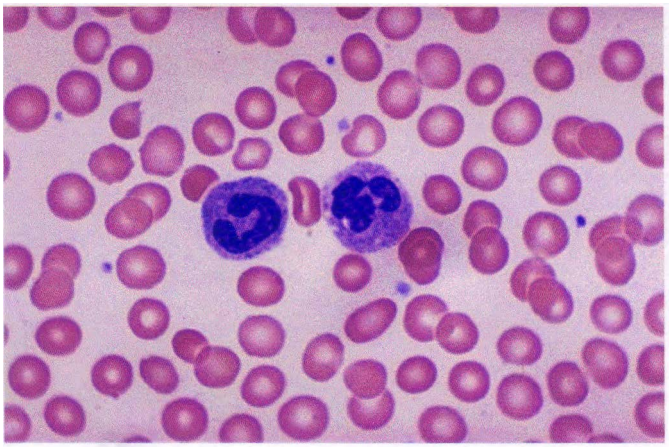
Aus: https://doi.org/10.1016/j.blre.2021.100811

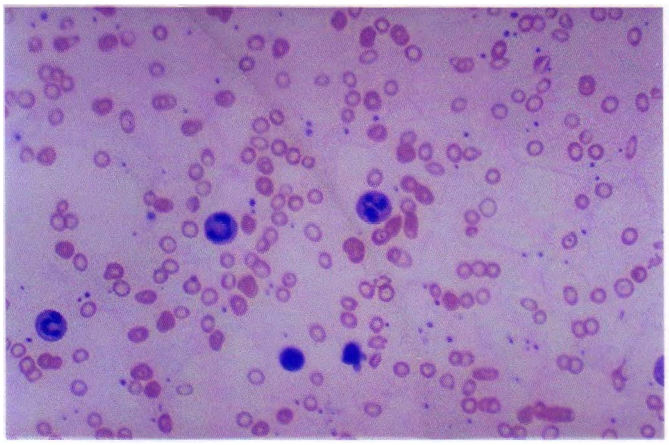
Anämien

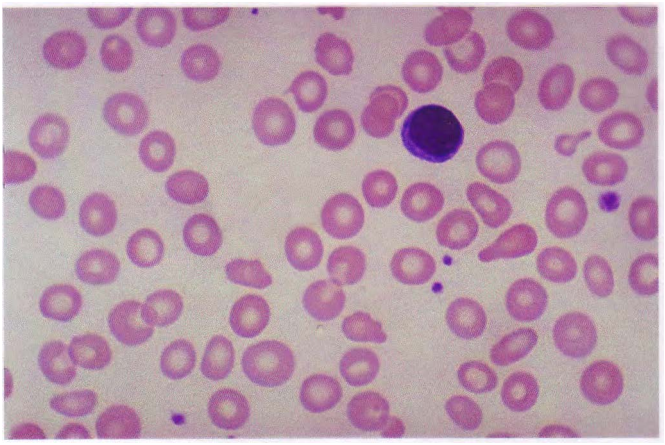
Erkrankungen, bei denen entweder die im Blut zirkulierenden Erythrozyten und/oder das in ihnen enthaltene Hämoglobin in einer für die Funktionstüchtigkeit des Organismus unzureichenden Menge vorhanden sind

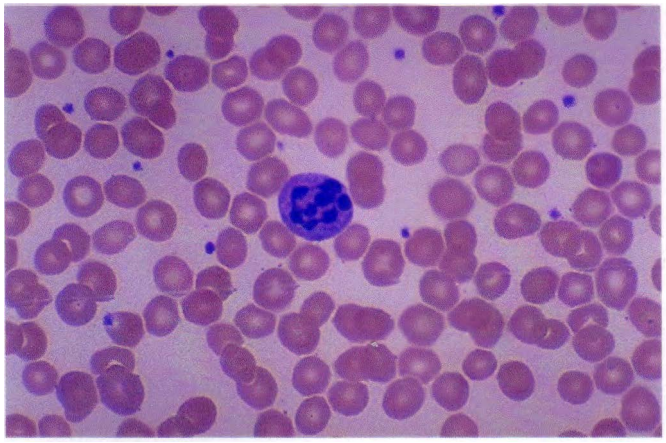
Klassifikation von Anämien

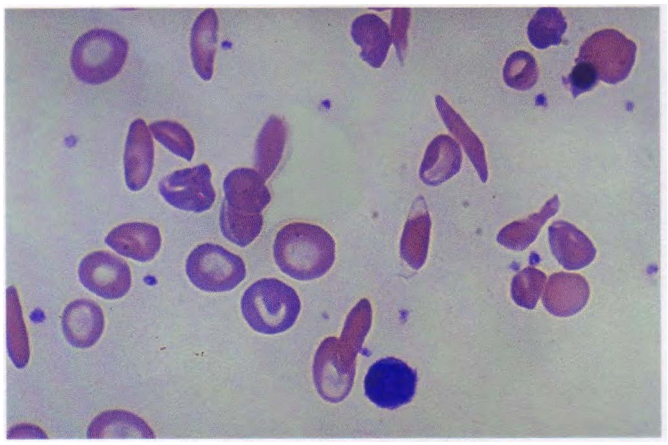
Ursachen	**Anämieform**
Übermäßiger Blutverlust	Akute, chronische Blutungsanämie
Verminderte Erythropoese - Eisenmangel - Vit. B_{12}-Mangel - Folsäuremangel - Erythropoetinmangel	 Eisenmangelanämie Perniziöse Anämie Folsäure-Mangelanämie Renale Anämie
Übermäßiger Erythrozytenabbau	Hämolytische Anämien - traumatisch, Infektion, intraerythrozytärer Defekt z.B. Sichelzellanämie u.v.a.m.











Eisenmangelanämie

weltweit häufigste Anämieform, verursacht durch

- ♦ chronische Blutungen (GI-Trakt, gynäkologisch, Hakenwürmer)
- ♦ erhöhter Eisenbedarf (Schwangerschaft)
- ♦ Mangelernährung

Therapie

1. Orale Eisentherapie

- ♦ Therapie d. Wahl
- ♦ Nur zweiwertiges Eisen wird resorbiert: z.B. $FeSO_4$, Fe-(II)-Aspartat

Wirkung

- ♦ nach 5-10 Tagen steigt Retikulozytenzahl u. Hb-Gehalt
- ♦ Retikulozytenzahl sinkt bei weiterer Eisenzufuhr wieder ab, Hb-Gehalt steigt innerhalb von ca. 2 Mon bis zum Normwert (Frauen 12 g-16g/dl; Männer 13-18g/dl). Therapie mindestens 2-4 Mon fortführen, um Fe-Speicher aufzufüllen.

UAW

- ♦ Schwarzfärbung des Stuhls
- ♦ Reizung des GI-Trakts (dosisabhängig)

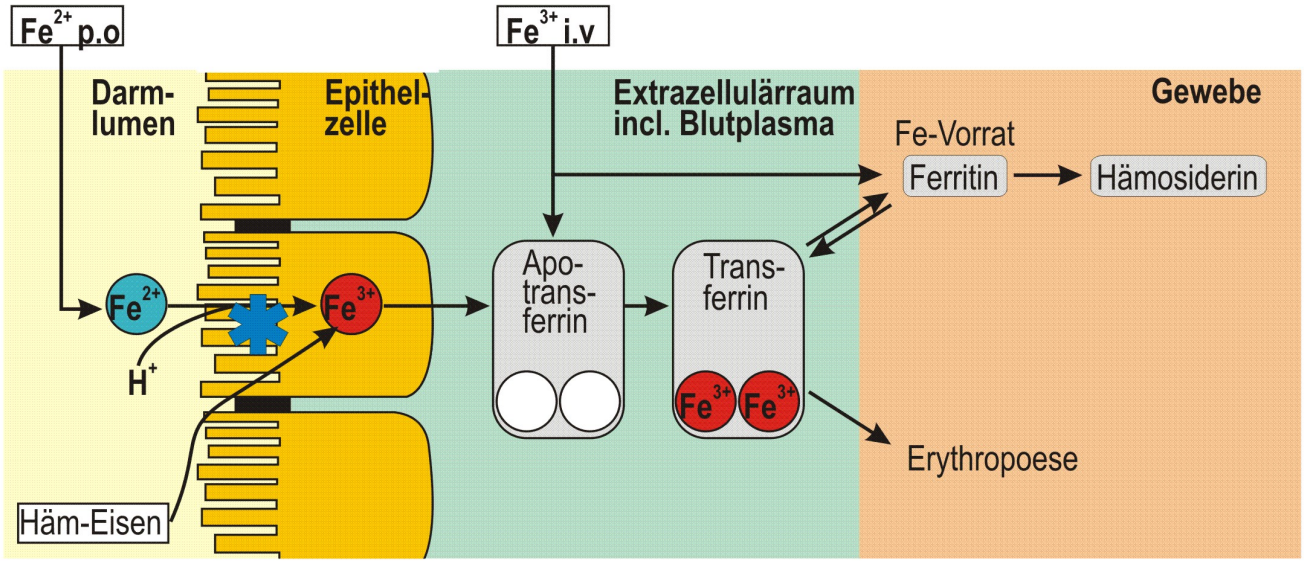
Interaktionen

- ♦ Bildung unlöslicher Fe-Komplexe mit Nahrungsbestandteilen→ Nüchterneinnahme anstreben
- ♦ **Akute Überdosierung**: besonders bei Kindern schwerwiegende Schleimhautreizung, hämorrhagische Gastroenteritis

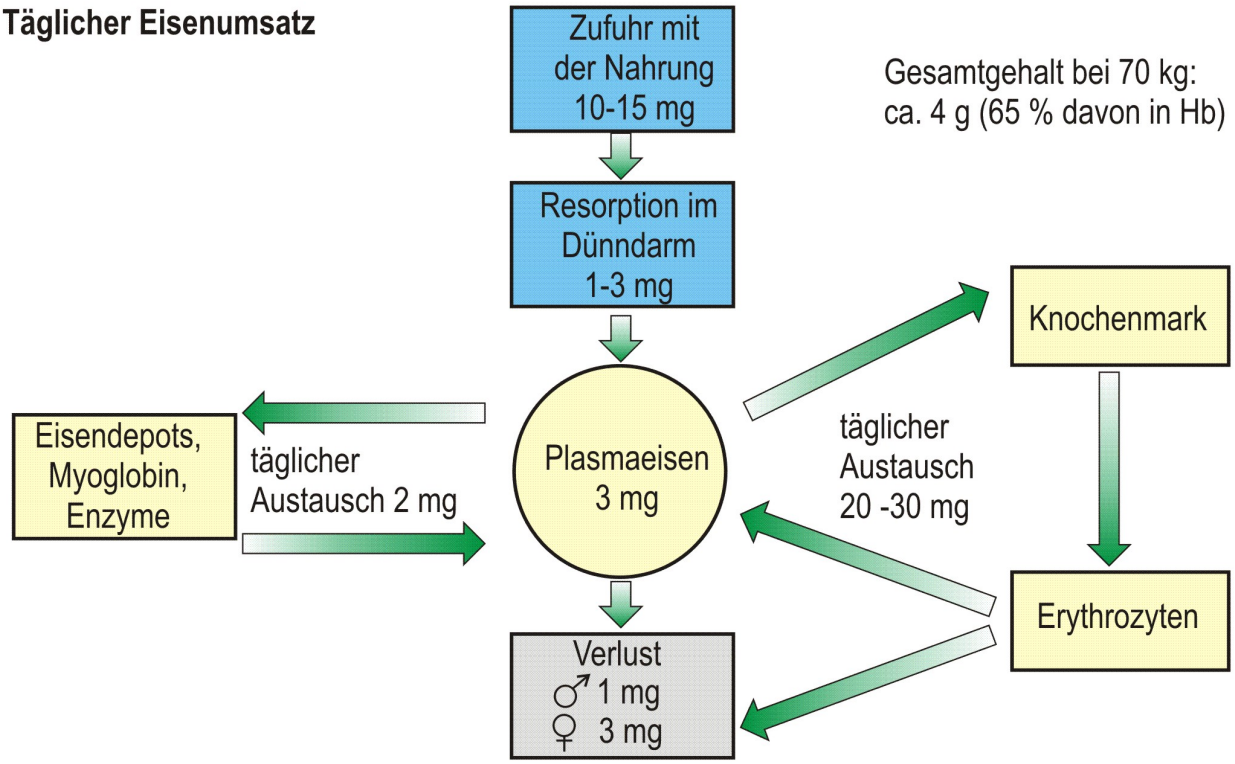
2. Parenterale Eisentherapie

- ♦ nur **dreiwertige** Eisenpäparate: z.B. Fe (III)-gluconat
- ♦ **cave:** Bindungskapazität d. Transferrins im Plasma ist begrenzt. Nicht gebundenes Eisen ist toxisch (Kopfschmerzen, Hitzegefühl, Übelkeit, Erbrechen, Kollaps)
- ♦ **strenge Indikationsstellung**: nur bei Erfolglosigkeit der oralen Therpie z.B. bei nicht zu beeinflussender GI-Unverträglichkeit (Schwangerschaft, Col.ulcerosa), Malabsorptionssyndrome

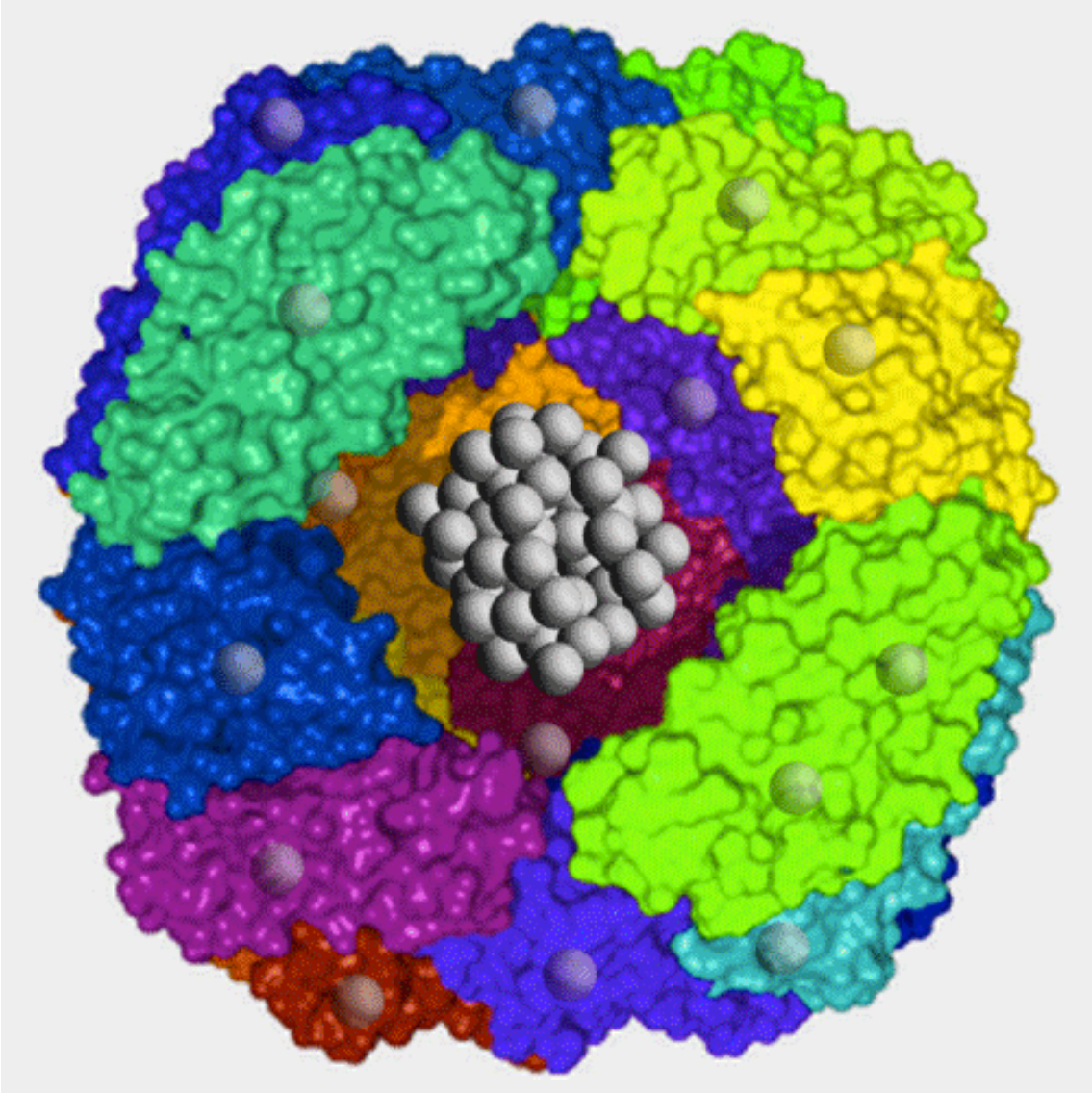
Der Eisen-Stoffwechsel



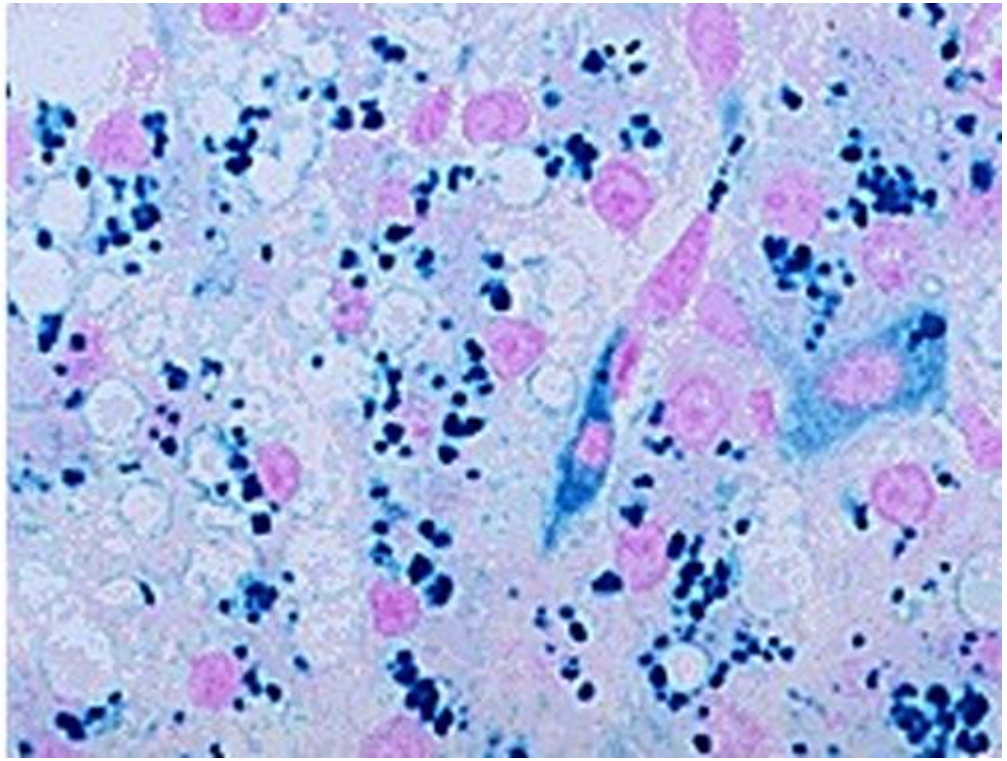
Täglicher Eisenumsatz



Ferritin



Hämosiderin



Vitaminmangelanämien

1. Perniziöse Anämie (M. Biermer): Vit. B_{12}-Mangel

- Vit. B_{12} wird ausschließlich von Mikroorganismen synthetisiert
- nur in tierischer Nahrung (bes. Wiederkäuer)

Mangel an Vit. B_{12} resultiert aus:

- **Autoimmunerkrankung:** Antikörper gegen „**Intrinsic Factor“** = Glykoprotein der Magenschleimhaut, das für Vit. B_{12} Resorption benötigt wird (Bildung eines aktiv resorbierbaren 1:1 Komplexes)
- vollständige **Gastrektomie**

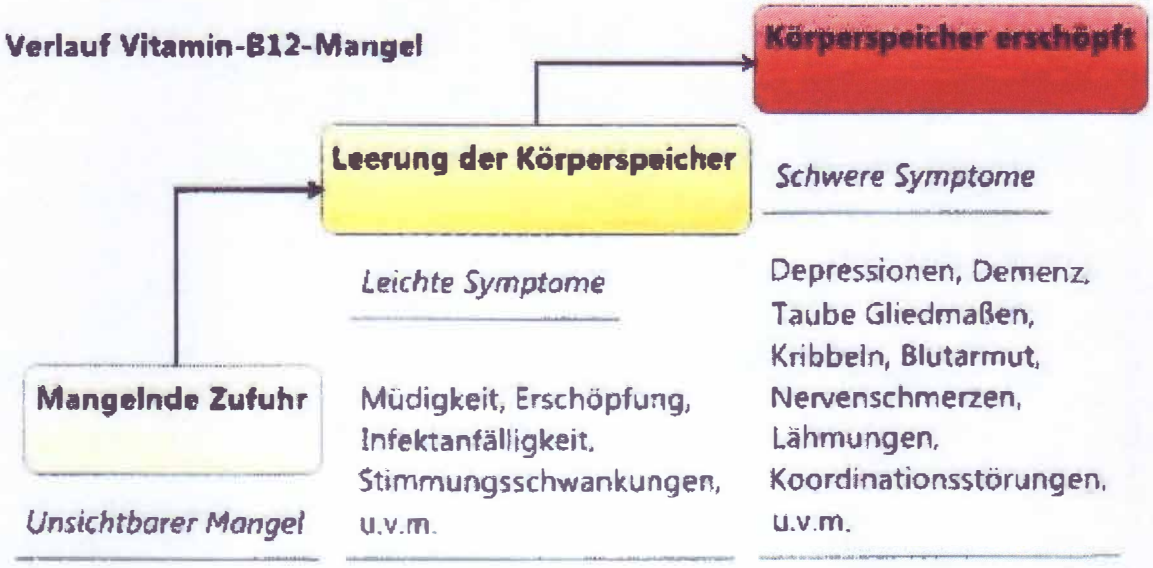
Symptome

Vit. B_{12} Mangel betrifft v.a. Gewebe mit hohem Zell-Turnover:

- Reifungsstörungen in der Hämopoese, v.a. der Erythropoese, sog. **megaloblastische Anämie**
- **atrophische Gastritis** (durch lokale Autoimmunreaktion)
- **Demyelinisierung** von Neuronen (Neuropathien)

Substitutionstherapie

- Tagesbedarf an Vit. B_{12}: 1-5 µg (Vorrat bei Gesundem (Leber): ca. 2 mg). Da tägliche Ausscheidung < 0,3 µg macht sich Mangel erst nach Jahren bemerkbar.
- Gabe von Cyano- oder Hydroxycobalamin i.m. oder s.c. (intrinsic factor fehlt !). Initial hohe Dosen können zum starken Anstieg der Thrombozytenzahl mit thromboembolischen Komplikationen führen


Verlauf Vitamin-B12-Mangel
Körperspeicher erschöpft
Leerung der Körperspeicher
Schwere Symptome
Depressionen, Demenz,
Taube Gliedmaßen,
Kribbeln, Blutarmut,
Nervenschmerzen,
Lähmungen,
Koordinationsstörungen,
u.v.m.
Leichte Symptome
Mangelnde Zufuhr
Müdigkeit, Erschöpfung,
Infektanfälligkeit,
Stimmungsschwankungen,
u.v.m.
Unsichtbarer Mangel

2. Folsäuremangel-bedingte megaloblastische Anämie

- im Unterschied zur perniziösen Anämie keine neurologischen Störungen und keine Atrophie der Magenschleimhaut

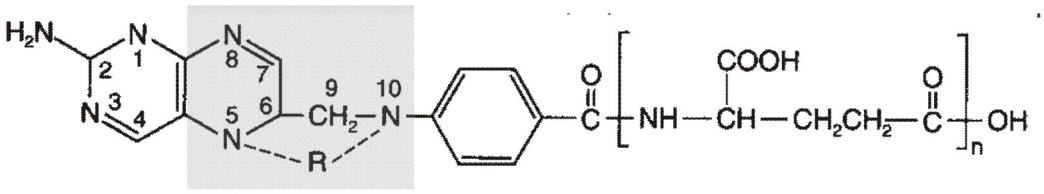
Ursachen

- Mangelernährung (z.B. Alkoholiker)
- Malabsorptionssyndrom
- erhöhter Bedarf (Schwangerschaft)

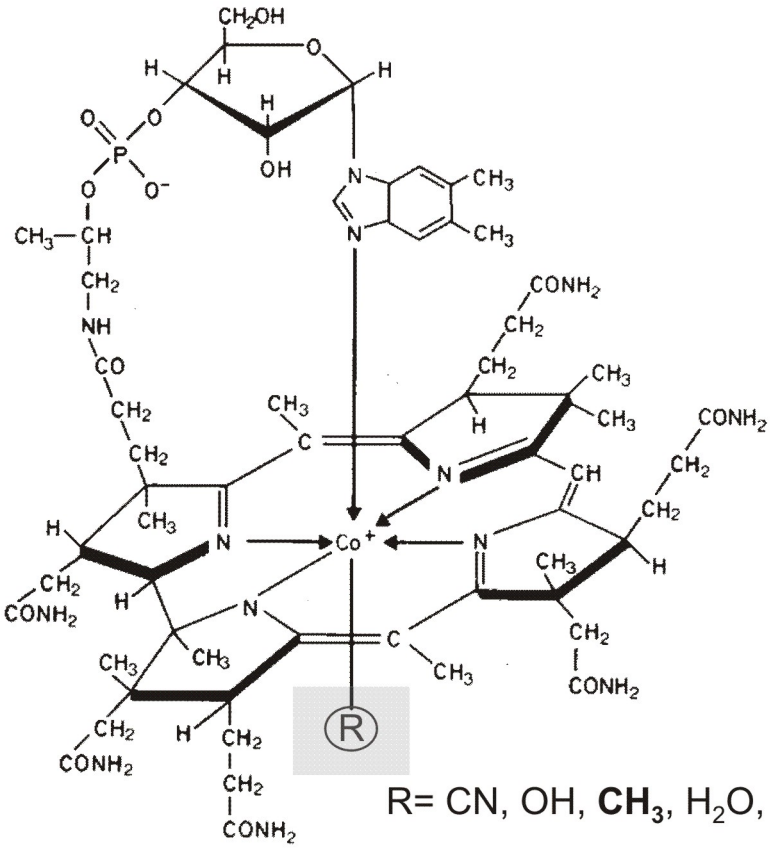
Substitutionstherapie: Gabe p.o.

- Folsäuremangel-bedingte megaloblastische Anämie
- Schwangerschaft: Fetale Mißbildungen, die vom Neuralrohr ausgehen (z.B. unverschlossener Wirbelkanal) sind möglicherweise Ausdruck eines Folsäuremangels $\rightarrow$ prophylaktische Gabe (bes. ab 16. Woche)

Folsäure und Cobalamine



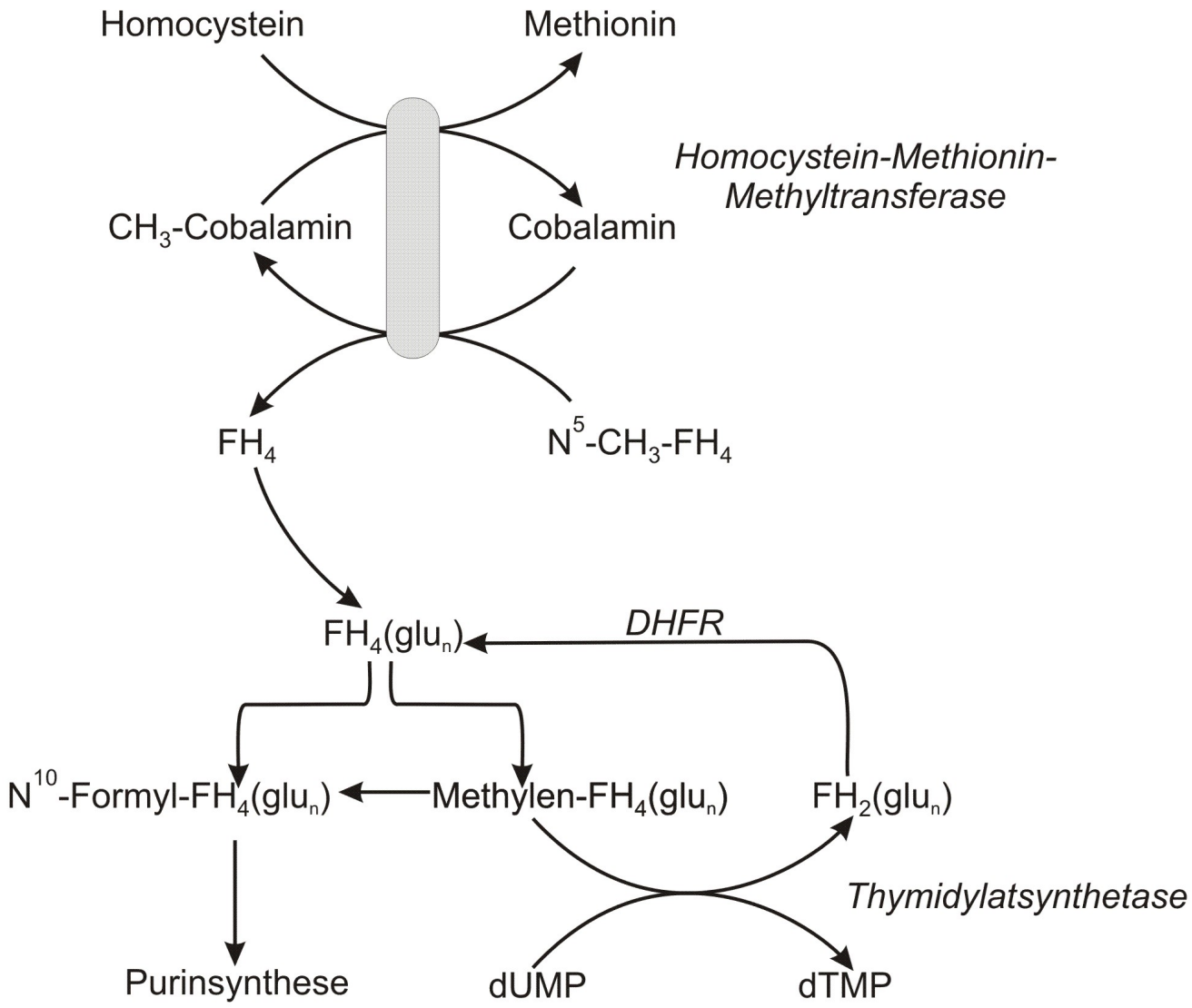
Folsäure
(Polyglutamatform)

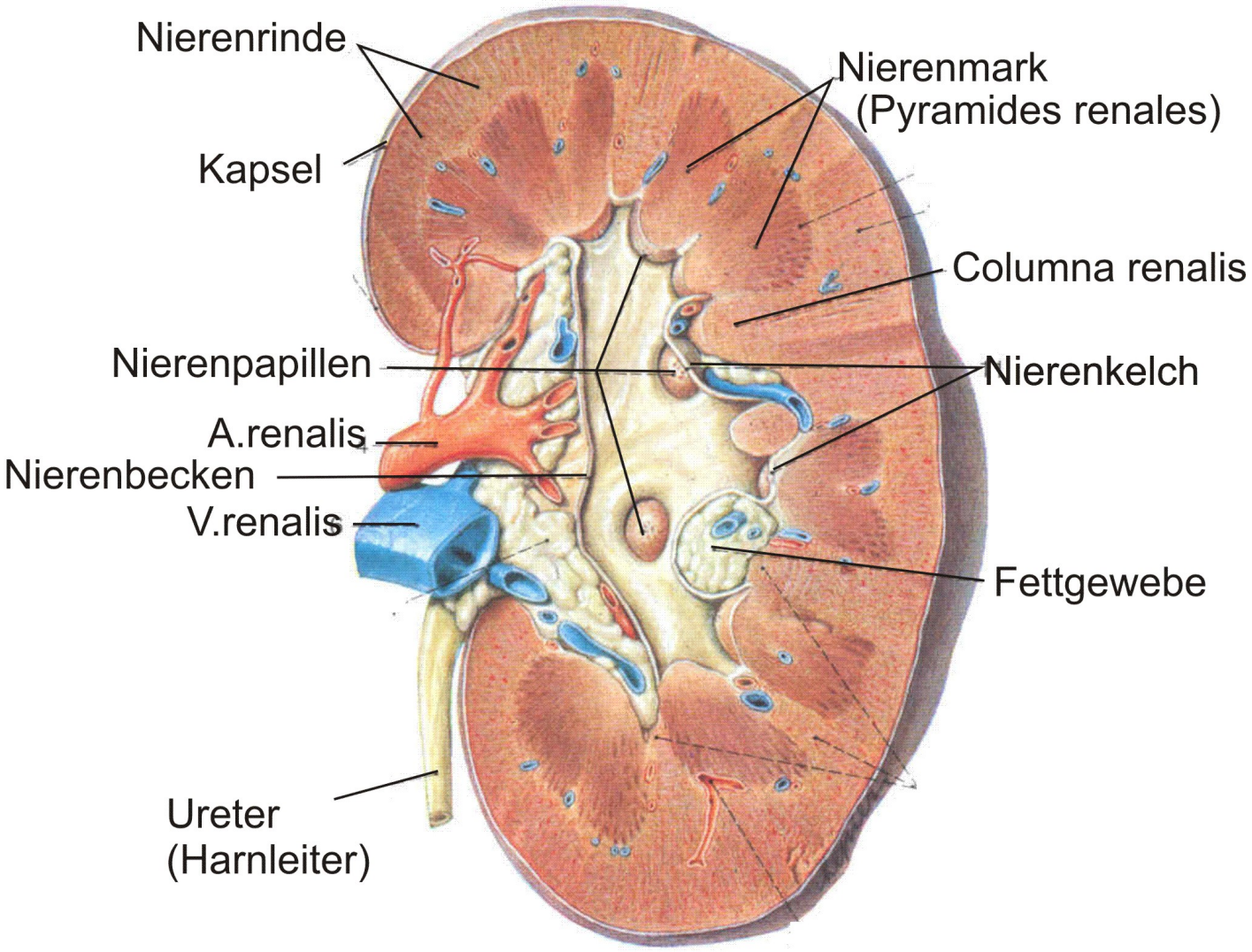


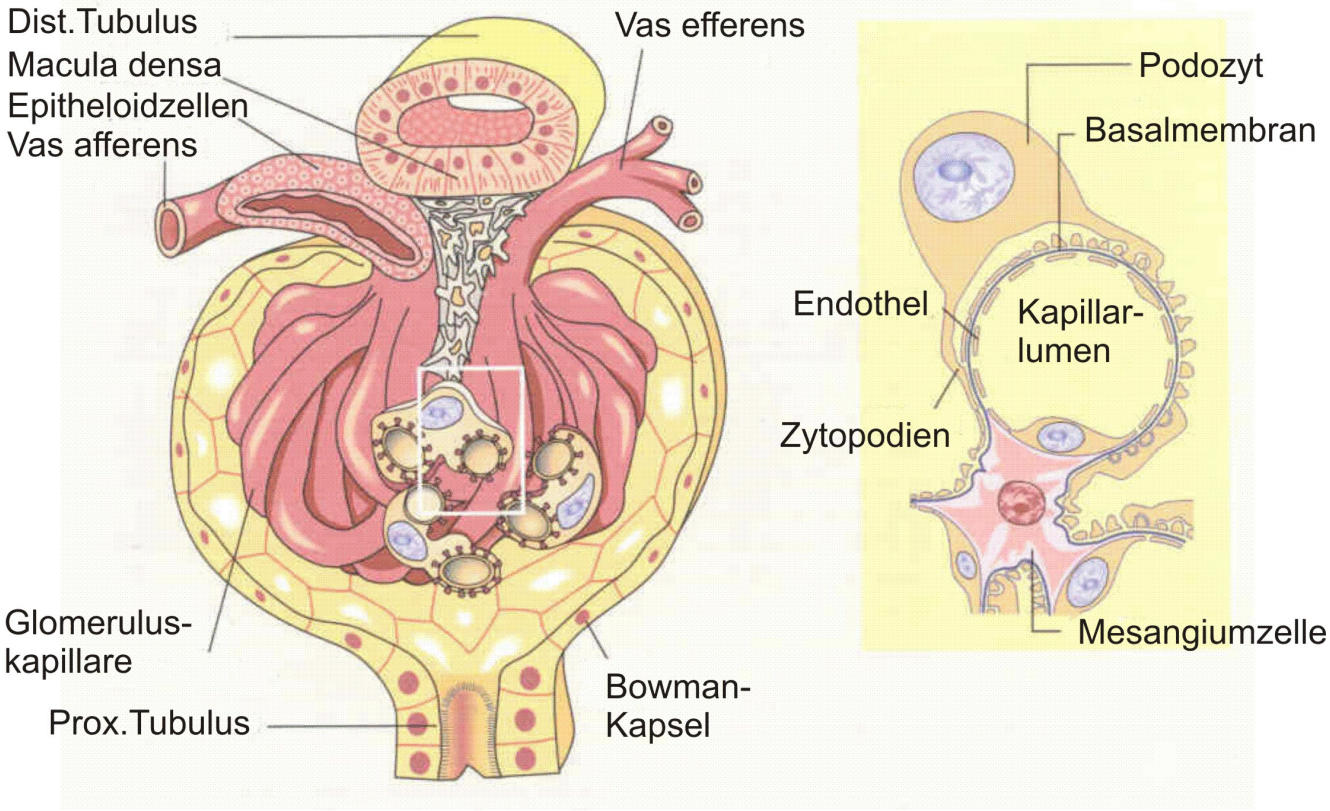
Cobalamin

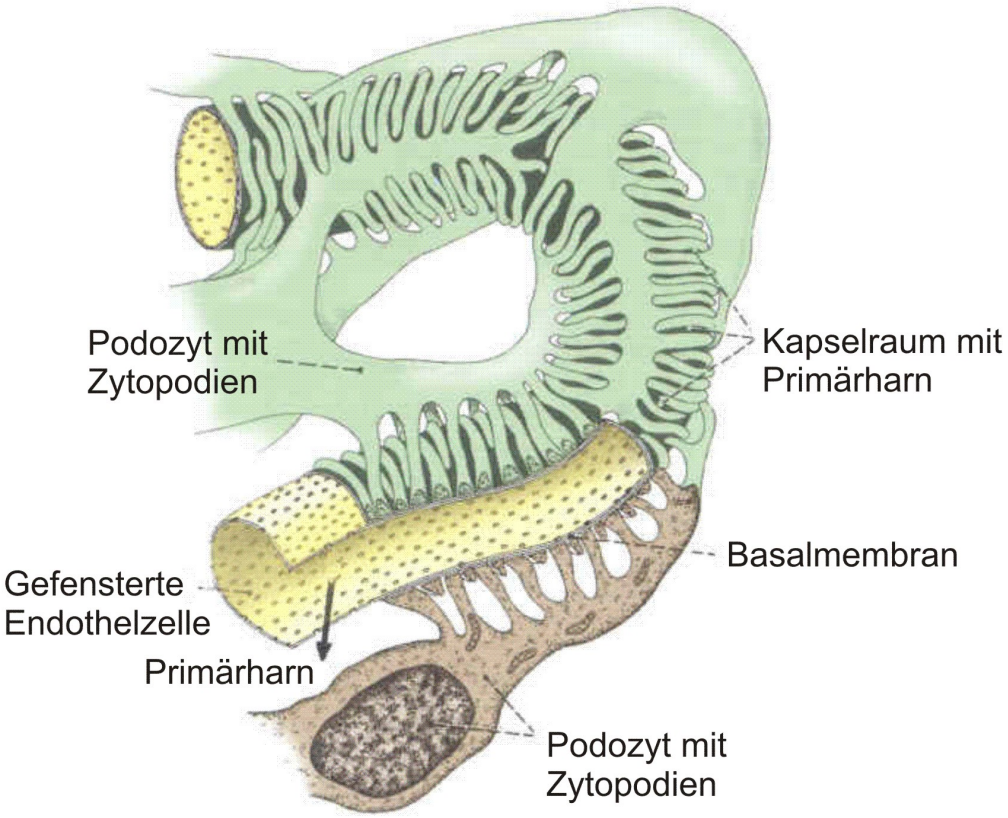
R= CN, OH, **CH_3**, H_2O, 5-Deoxyadenosyl

Rolle von Folsäure und Cobalaminen bei der Methionin- und Nukleotidbiosynthese

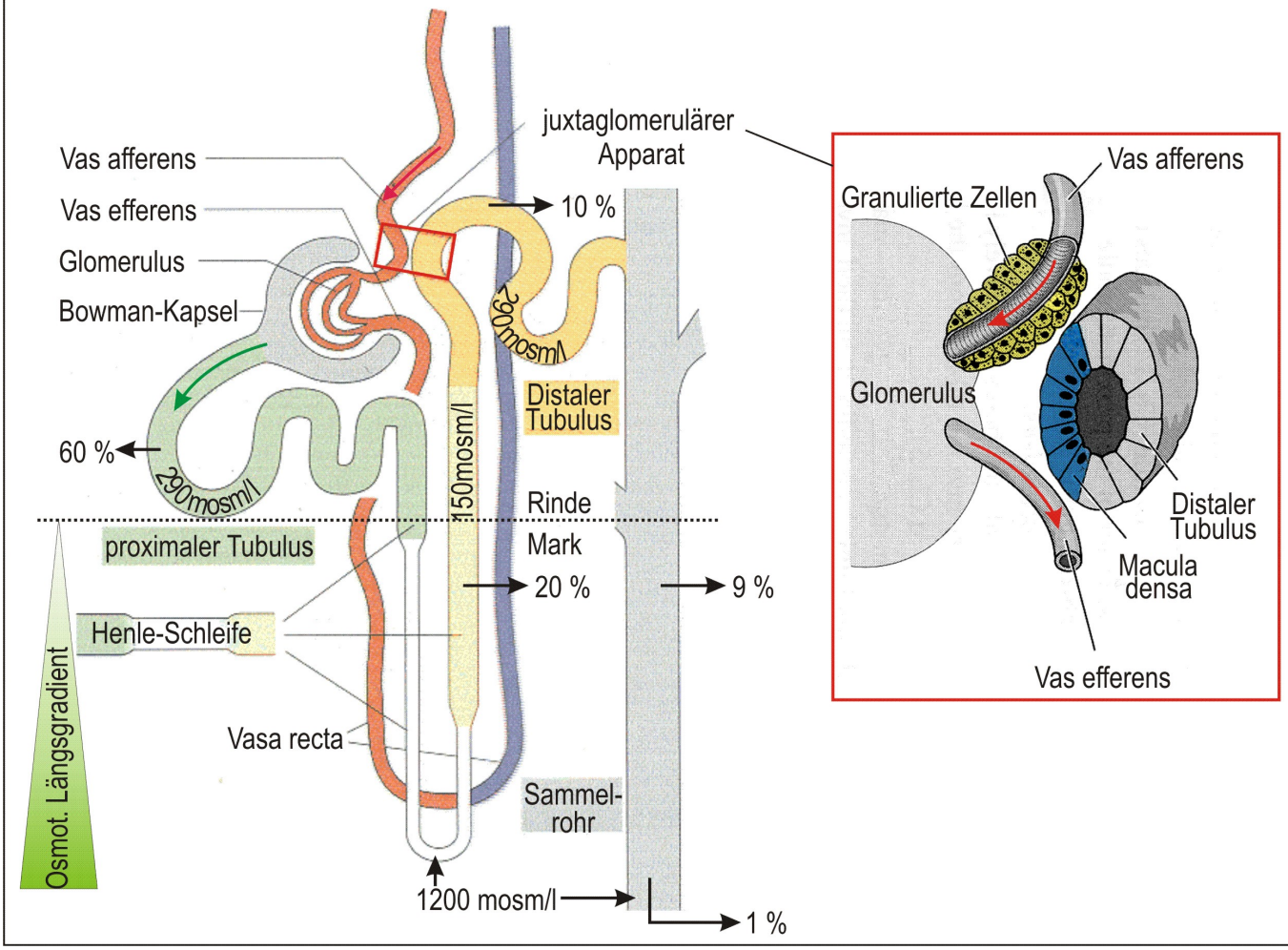



Nierenrinde
Kapsel
Nierenmark
(Pyramides renales)
Columna renalis
Nierenpapillen
Nierenkelch
A.renalis
Nierenbecken
V.renalis
Fettgewebe
Ureter
(Harnleiter)


Dist.Tubulus
Macula densa
Epitheloidzellen
Vas afferens
Vas efferens
Glomerulus-
kapillare
Prox.Tubulus
Bowman-
Kapsel
Podozyt
Basalmembran
Endothel
Kapillar-
lumen
Zytopodien
Mesangiumzelle


Podozyt mit
Zytopodien
Kapselraum mit
Primärharn
Basalmembran
Gefensterte
Endothelzelle
Primärharn
Podozyt mit
Zytopodien

Die Abschnitte des Nephron



Prinzipien der renalen Resorption und Sekretion

1. Filtration von Plasmabestandteilen im Glomerulus. Funktioneller Porenradius ca. 3 nm (50-70 kDa).

2. Treibende Kraft des Na^+ Transports aus den Tubuli ist Na^+/K^+-ATPase der basolateralen Membran.

3. Im proximalen Tubulus werden ca. 60 % des Primärfiltrats isoosmotisch rückresorbiert, organische Säuren und Basen werden sezerniert.

4. Im absteigenden Ast der Henle-Schleife erfolgt Resorption von Wasser aufgrund der Hypertonozität in der Medulla.

5. Der dicke Teil des aufsteigenden Asts der Henle Schleife ist wasserundurchlässig. Hier erfolgt Reabsorption von NaCl durch Na^+, $2Cl^-$, K^+ Transporter (Hauptgrund für Hypertonizität der Medulla). Tubulusfiltrat wird dadurch hypoton.

6. Gegenstrommechanismen erhalten osmotischen Gradienten aufrecht.

7. Im distalen Tubulus erfolgt NaCl Resorption (10%) duch NaCl Kotransporter. Sekretion von K^+ in Tubulus.

8. SpätdistaleTubuli und Sammelrohre sind kaum Wasser- und Na^+-permeabel. Na^+ wird hier durch selektiven Na^+ Kanal absorbiert, der unter Aldosteronkontrolle steht. Aldosteron steigert auch Expression der basolateralen Na^+/K^+-ATPase. Wasserabsorption erfolgt durch spez. Wasserkanäle, die unter ADH-Kontrolle stehen. Sekretion von K^+ und H^+ in den Tubulus.

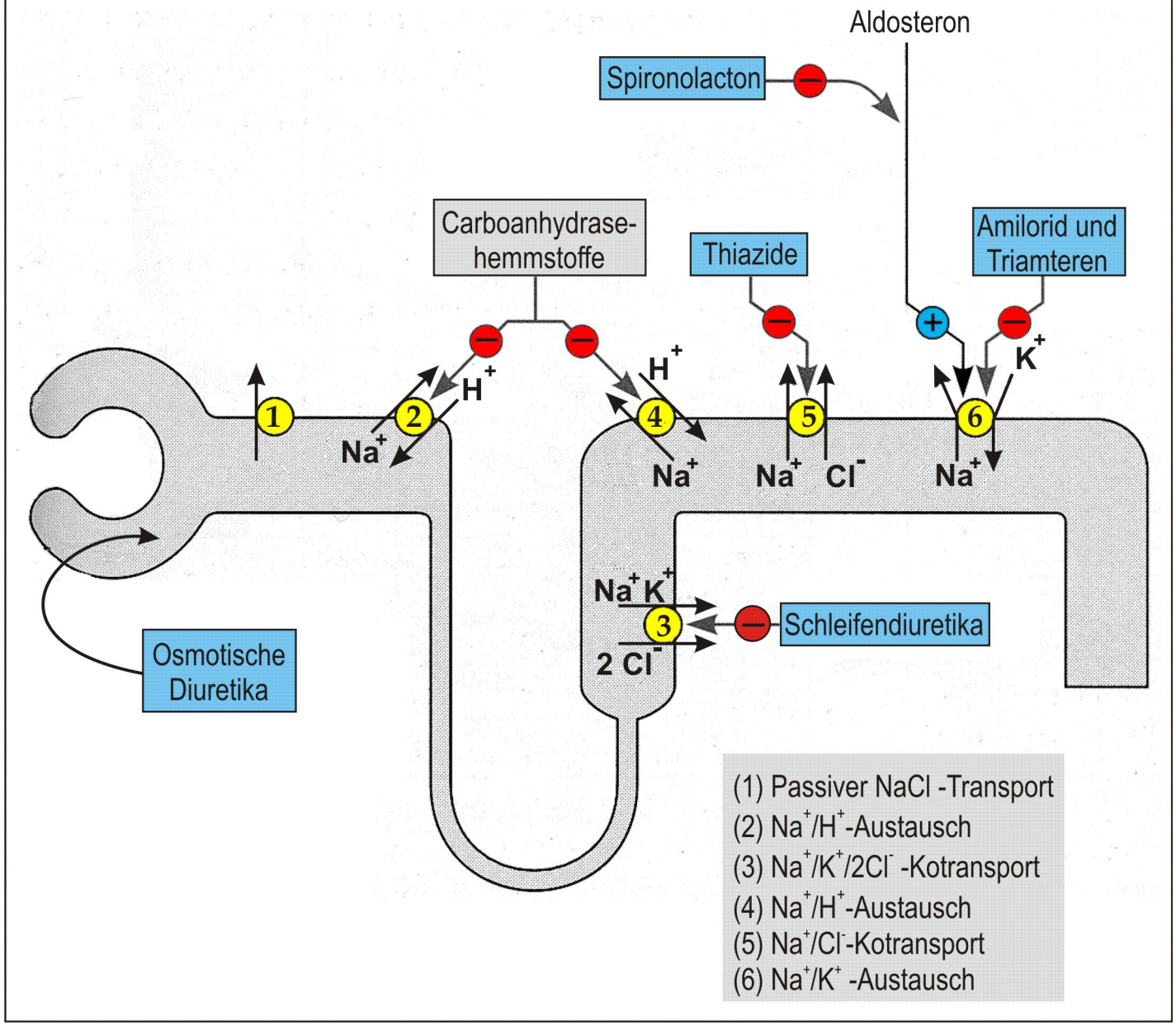
Diuretika

- Substanzen, welche die Resorption von Elektrolyten in den Nierentubuli hemmen. Sie bewirken somit eine vermehrte Salzausscheidung und sekundär eine Mehrausscheidung von Flüssigkeit (Diurese)

- Substanzen die vornehmlich NaCl zur Ausscheidung bringen, werden auch **Saluretika** oder **Natriuretika** genannt

- Diuretika werden therapeutisch eingesetzt, wenn eine vermehrte Elimination von extrazellulärer Flüssigkeit erwünscht ist (z.B. zum Abbau von Ödemen)

Tubuläre Salzresorption und Angiffspunkte von Diuretika



Carboanhydrase-Hemmstoffe

Acetazolamid

Wirkung

- Bildung eines $NaHCO_3$-reichen, alkalischen Harns
- Relativ schwach diuretisch wirksam

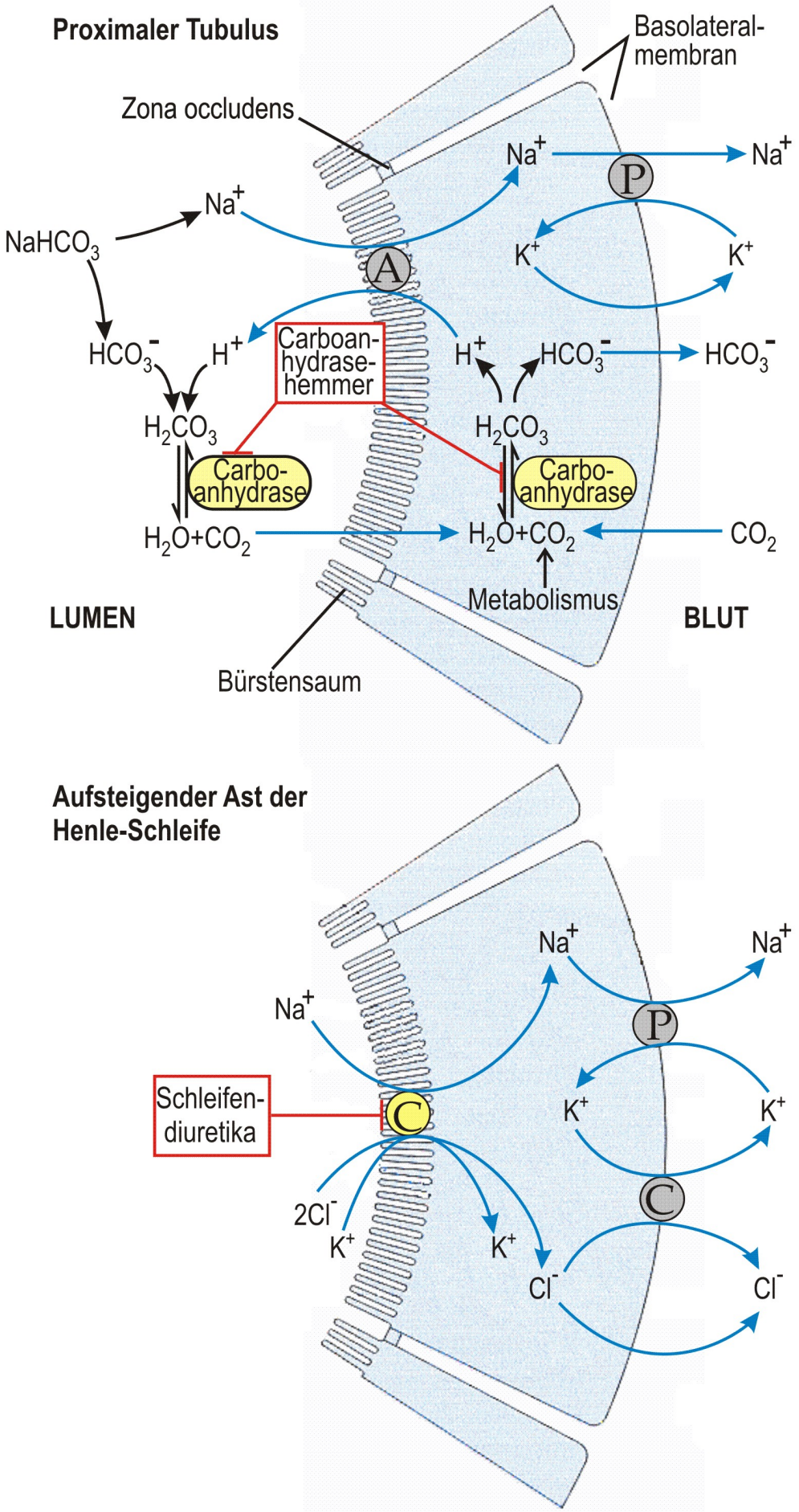
Therapeutische Verwendung

- Senkung des intraokularen Druckes durch Hemmung der Kammerwasserbildung bei **Glaukom**
- Reduktion der Bildung des alkalischen Pankreassaftes bei **akuter Pankreatitis**

Unerwünschte Wirkungen

- **metabolische Azidose** durch HCO_3^- Verlust
- **Kaliumverlust** bei länger andauernder Anwendung

Wirkmechanismus von Carboanhydrase-Hemmstoffen und Schleifendiuretika



Schleifendiuretika

Furosemid, Torasemid

Hemmung des $Na^+ 2Cl^- K^+$ Cotransporters im aufsteigenden Schenkel der Henle-Schleife

Pharmakodynamik

- stärkste bekannte Diuretika: bis zu 25 % des glomerulär filtrierten NaCl und Wassers werden ausgeschieden
- Mehrausscheidung von K^+ durch:
  1.) Hemmung der K^+-Resorption im aufsteigenden Ast der Henle-Schleife
  2.) wie bei *Thiaziden:* Erhöhung der Na^+ Konz. und der Strömungsgeschwindigkeit im spätdistalen Tubulus.
- Steigerung der Nierendurchblutung → erhöhter hydrostatischer Druck im Glomerulus kompensiert erhöhten Druck im Tubulus →GMF bleibt konstant
- venodilatorische Wirkung. Tritt bereits vor Einsetzen der Diurese ein → Verminderung der Vorlast.
- Steigerung der Calcium- und Magnesiumausscheidung, Harnsäureretention

Pharmakokinetik

- hohe Plasmabindung, daher keine Filtration im Glomerulus
- aktive Sezernierung im proximalen Tubulus → Wirkung erfolgt vom Lumen aus.
- sehr rascher Wirkeintritt (bei i.v schon während der Injektion).
- rasche Elimination durch Niere

Schleifendiuretika

Therapeutische Verwendung

1. akutes Lungenödem, Ödeme bes. bei eingeschränkter Nierenfunktion
2. Herzinsuffizienz
3. Niereninsuffizienz, akutes Nierenversagen mit drohender Anurie
4. forcierte Diurese bei Vergiftungen
5. (Akute) Hypercalcämie
6. Hypertonie mit eingeschränkter Nierenfunktion

Unerwünschte Wirkungen

- Starker Flüssigkeits- und Elektrolytverlust:
  - Hypovolämie, Hypotonie
  - Thromboseneigung nimmt zu (Viskosität d. Blutes ↑)
  - Hypokaliämie
  - Metabolische Alkalose (H^+-Verlust)
- Hyperurikämie
- Verschlechterung einer diabetischen Stoffwechsellage
- Hörverlust bei rascher i.v. Gabe größerer Dosen (verstärkt durch Cisplatin und Aminoglykosidantibiotika)

K-Ind:

Schwangerschaft (kurzfristige Gabe von Furosemid bei kardialer Insuffizienz, Lungen- und Hirnödem möglich)

Thiazid-Diuretika (Benzothiadiazine und Analoga)

Hydrochlorothiazid, Chlortalidon

- Hemmung des Na^+/Cl^-Kotransporters im frühdistalen Tubulus
- stärker natriuretisch wirksam als Carboanhydrase-Hemmstoffe
- Verminderung der glomerulären Filtrationsrate (Anstieg des intratubulären Druckes bei gleichbleibendem hydrostatischem Druck in Glomerulumkapillare → geringere Druckdifferenz)
- Verminderung der renalen Calciumausscheidung

Pharmakokinetik

- p.o. rasch und vollständig resorbiert
- aktive Sezernierung in proximalen Tubulus (Spezifität d. Wirkung !)

Therapeutische Verwendung

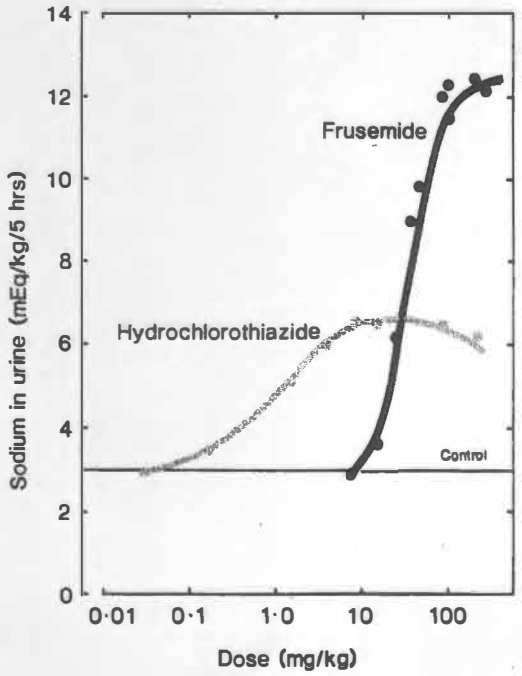
- Ödeme
- Arterielle Hypertonie: antihypertensive Wirkung durch 1.) Wasser- u. NaCl Verlust und 2.) direkte vasorelaxierende Wirkung an Widerstandsgefäßen (Agonistische Wirkung am K_{ATP}-Kanal)
- Herzinsuffizienz
- Hypercalciurie (Calciumoxalat-Nierenstein-Prophylaxe)

UAW

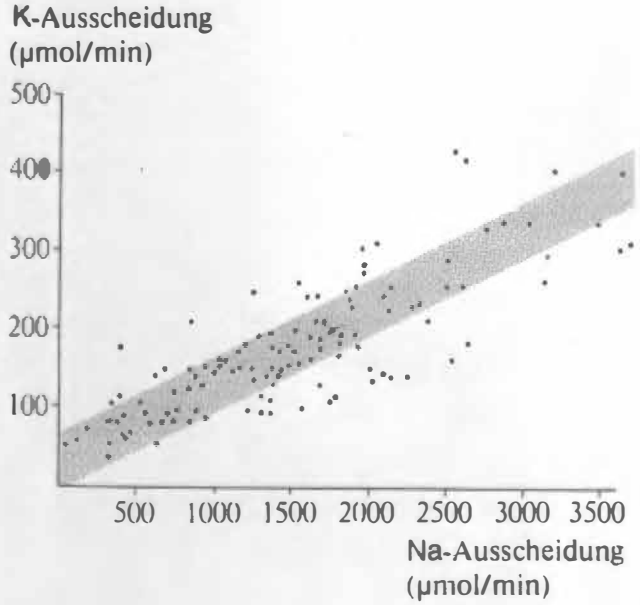
1. Hypokaliämie (in schweren Fällen + metabolische Alkalose)
2. Hyperurikämie durch Hemmung der tubulären Harnsäuresekretion
3. Hyperglykämie (Hemmung der Insulinfreisetzung)
4. Hyperlipoproteinämie (LDL ↑)

K-Ind: Schwangerschaft (gilt generell für Diuretika); Oligurie; Sulfonamidallergie

Elektrolytverluste durch Thiazide und Schleifendiuretika

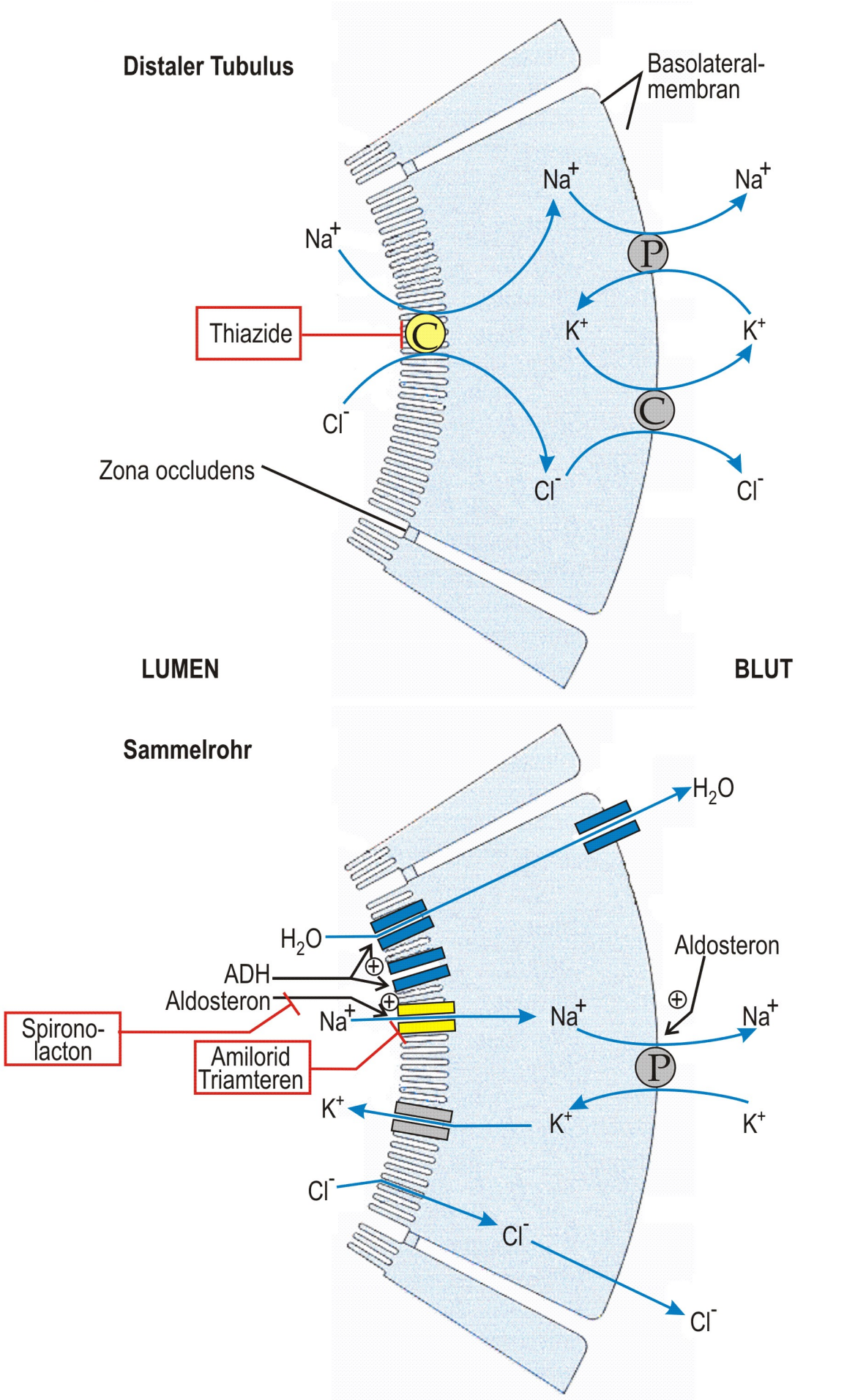


Vergleich der Dosis-Wirkungskurven von Hydrochlorothiazid und Furosemid.



Beziehung zwischen Na^+ und K^+ Ausscheidung nach Gabe eines Schleifendiuretikums.

Wirkungsmechanismus von Thiaziden und K^+-sparenden Diuretika



Kaliumsparende Diuretika

1. Triamteren und Amilorid

Hemmung des unter Aldosteron-Kontrolle stehenden luminalen Na-Kanals (ENaC) des Sammelrohrs und spätdistalen Tubulus

- schwach natriuretisch wirksam (max. 2-3% der glomerulär filtrierten Natriummenge werden eliminiert)
- Minderung der renalen K^+ Ausscheidung

Therapeutische Verwendung

- zur Behandlung von Ödemen, Hypertonie: Kombination mit Thiazid- und Schleifendiuretika $\rightarrow$ Ausgleich des Kaliumverlusts

Unerwünschte Wirkung

- Hyperkaliämie
- Übelkeit, Erbrechen, Durchfall

Aldosteronantagonisten

2. Spironolacton, Kaliumcanrenoat, Eplerenon

Antagonisten des Aldosterons am Mineralocorticoidrezeptor →
Hemmung der Expression Aldosteron-abhängiger Gene

- Senkung der Anzahl Amilorid-sensitiver Na-Kanäle **(ENaC)** in luminaler Membran des spätdistalen Tubulus und Sammelrohrs
- Senkung der Anzahl von **Na/K-ATPase** Molekülen in basolateraler Membran

→ verringerte Na^+-Resorption (schwache Diurese) und K^+-Sekretion

- Wirkung abh. von Höhe des Aldosteronspiegel (siehe M. Addison, kochsalzreiche Diät)
- langsamer Wirkeintritt (einige Tage), Wirkung hält nach Absetzen mehrere Tage an

Therapeutische Verwendung

- Spironolacton (p.o.) und Kaliumcanrenoat (i.v.): primärer Hyperaldosteronismus, Ödem und Ascites wg. sekundärem Hyperaldosteronismus (z.B. bei Leberzirrhose oder HF)
- HF mit Ödemen: Spironolacton (auch mit Furosemid als Fixkombi), Eplerenon (p.o.)

UAW

- Hyperkaliämie (beachte bei Kombi mit anderen K^+ erhöhenden Stoffen wie ACE-I/AT1-R-Antagonisten).
- Spironolacton: Gynäkomastie, Hirsutismus

Osmotische Diuretika

Mannitol

- glomeruläre Filtration, keine Resorption in Niere, keine Metabolisierung
- **osmotische Retention** von Wasser (in H_2O-permeablen Abschnitten d. Nephrons: prox. Tubulus, absteigender Ast d. Henle-Schleife, Sammelrohr)

→ Angleichung der Osmolarität des Harns an die des Plasmas

→ Senkung der Na^+-Konz. und Na^+-Reabsorption im Tubulus

→ **Haupteffekt: Ausscheidung von Wasser**

Therapeutische Vewendung

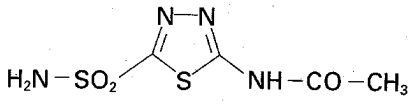
- **parenterale Gabe** (10 -20 % Lösung)

Notfallmedikament

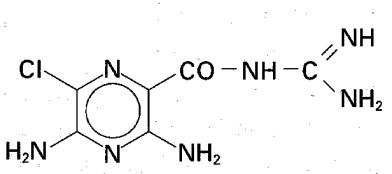
- bei akuten Organödemen, z.B. Hirnödemen
- akuter Glaukom-Anfall
- forcierte Diurese
- Prophylaxe des akuten Nierenversagens (z.B. nach großen OP oder schweren Traumata)

- **nicht geeignet** zur Therapie **generalisierter Ödeme**, da nur wenig Na^+ ausgeschieden wird
- bei bereits eingetretener Anurie besteht Kontraindikation

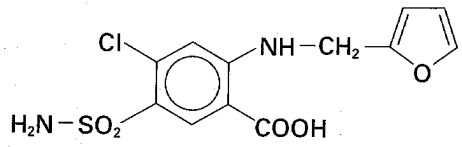
Diuretika



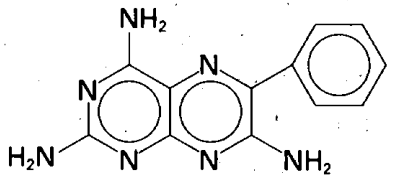
Acetazolamid



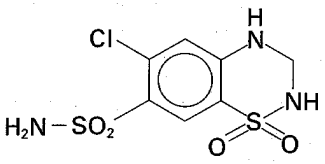
Amilorid



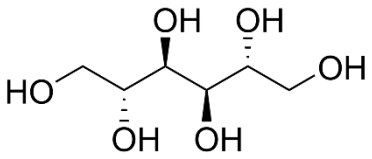
Furosemid



Triamteren



Hydrochlorothiazid



Mannitol

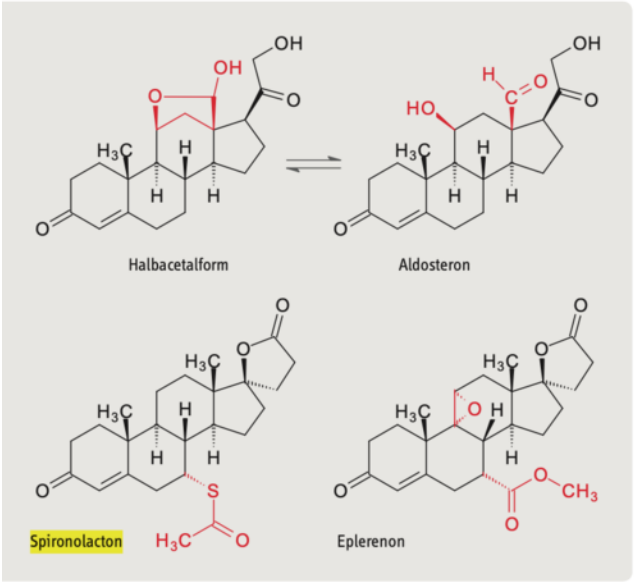
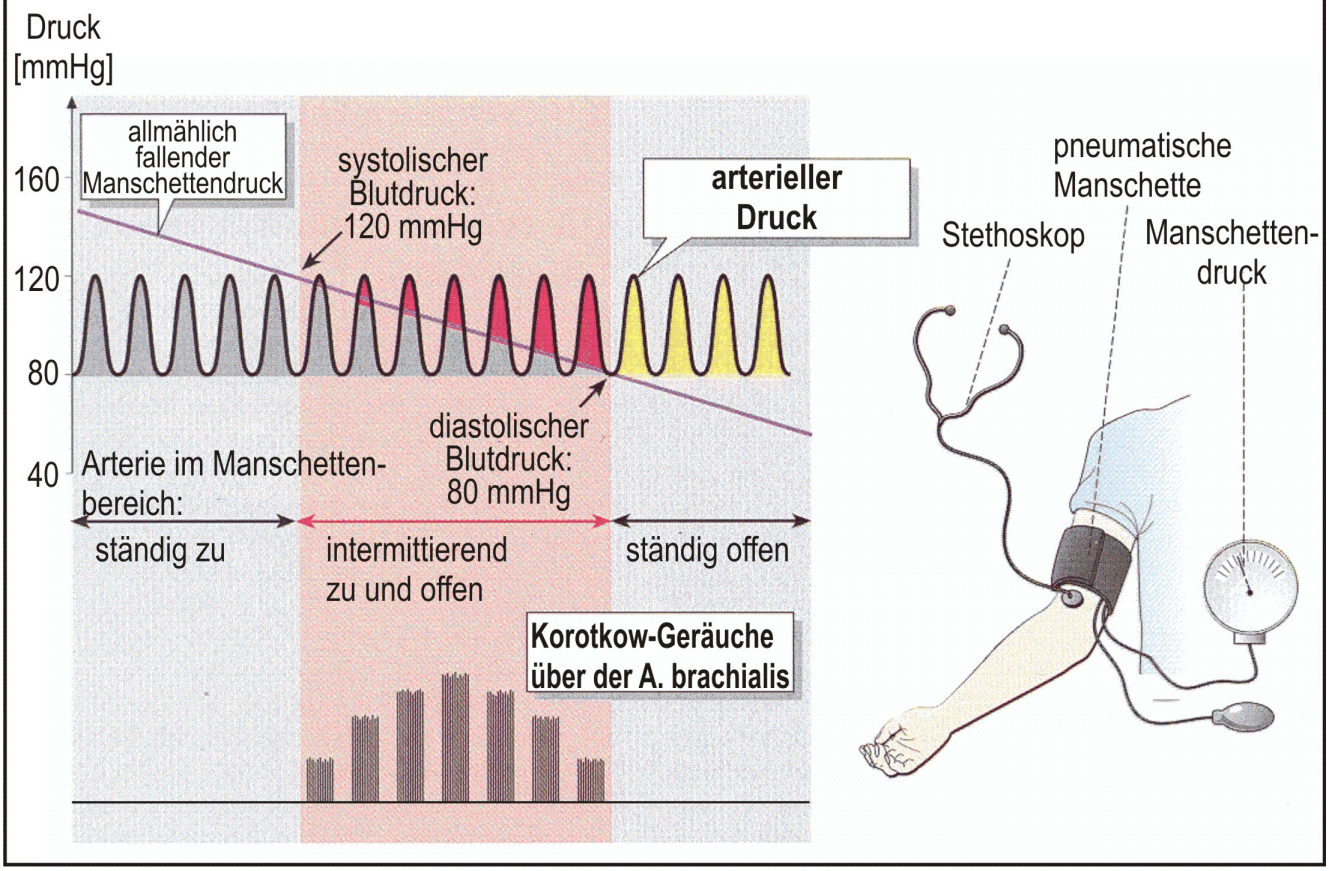


Abb. 6.47 Aldosteron und Aldosteron-Antagonisten

Die indirekte, auskultatorische Messung des arteriellen Blutdrucks nach Riva-Rocci



Die Blutdruckregulation

Die Höhe des arteriellen Blutdrucks hängt ab

1.) von der Arbeit des Herzens (**Herzzeitvolumen**),

2.) dem **Tonus** der **Widerstandsgefäße**

3.) dem **Blutvolumen**

Beteiligte Systeme/Faktoren:

1.) Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS)

2.) Adiuretin

3.) natriuretische Peptide (ANP), NO, Hormone/Mediatoren

4.) Vegetatives NS

5.) ZNS

- ♦ medulläres Kreislaufzentrum (Steuerung des Sympathikus-, Parasympathikustonus)
- ♦ Hypothalamus, Cerebellum, Cortex

Def. der Hypertonie: Langfristige Erhöhung des arteriellen Blutdrucks

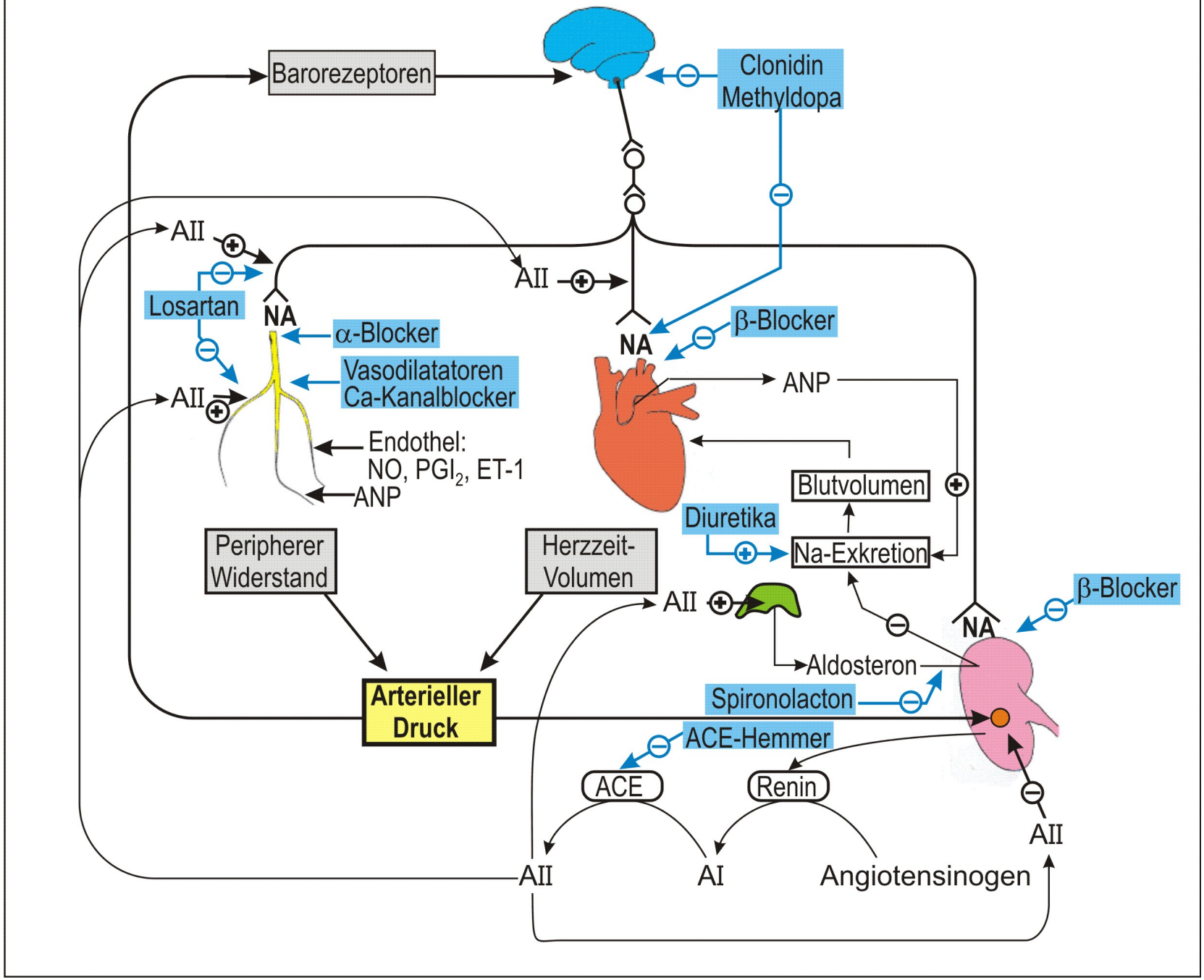
Hyperdynamischer Hochdruck: HZV↑, Ursachen:

- ♦ erhöhte Herzfrequenz
- ♦ erhöhtes extrazelluläres Volumen (→ Vorlast ↑→ Schlagvolumen ↑ [Frank-Starling-Mechanismus]).
- ♦ erhöhter Sympathikustonus

Widerstandshochdruck: peripherer Widerstand ↑, Ursachen:

- ♦ periphere Vasokonstriktion
- ♦ Viskositätserhöhung d. Blutes

Regulation des arteriellen Blutdrucks



Stadieneinteilung der Hypertonie

Blutdruck	**Systolisch (mmHg)**		**Diastolisch (mmHg)**
optimal	< 120	und	< 80
normal	120 – 129	und	80 - 84
noch normal	130 – 139	oder	85 - 89
Hypertonie			
Stadium 1 (leicht)	140 – 159	oder	90 - 99
Stadium 2 (mittelschwer)	160 -179	oder	100 - 109
Stadium 3 (schwer)	≥ 180	oder	≥110
Isolierte systolische Hypertonie	≥ 140	und	< 90
Maligne Hypertonie	Diastolischer Blutdruck ≥ 115 mmHg und Fundus hypertonicus malignus		

- ♦ betroffen sind 15 –20 % der Erwachsenen in Industrieländern
- ♦ Zur Diagnosestellung ist **wiederholte Blutdruckmessung** unabdingbar (Mittelwert von mindestens 3 Messungen an 2 Tagen).

Folgen der Hypertonie

Atherosklerotische Schädigungen der arteriellen Gefäße

- ♦ Ischämien: Myokard (KHK, AMI), Gehirn, Niere, Retina
- ♦ Blutungen durch Gefäßruptur: Apoplexie, Aortenaneurysma

Linksherzhypertrophie, Herzinsuffizienz

Hochdruckenzephalopathie

Formen und Ursachen der Hypertonie

1. primäre (essentielle Hypertonie)

Bei über 90 % der Patienten

Ursache ist unbekannt, daher **Ausschlußdiagnose**. Wahrscheinlich multifaktorielle Genese, genetische Disposition.

Krankheitsfördernde Faktoren:

- ♦ erhöhter Sympathikustonus (Stress)
- ♦ Störung im RAAS
- ♦ hohe NaCl-Zufuhr (1/3 d. Hypertoniker sind „Salzempfindlich“)
- ♦ Adipositas, Alkoholabusus

Sekundäre Hypertonieformen

als Folge pathologischer Organveränderungen

renal: z.B. Nierenarterienstenosen

endokrin: Cushing-Syndrom, primärer Hyperaldosteronismus, Hyperthyreose, Phäochromozytom

neurogen: Hirntumor, Enzephalitis u.a.: zentrale Sympathikusaktivierung

iatrogen: α-Adrenozeptoragonisten

Essentielle Hypertonie

- ♦ Behandlungsindikation: ab Stadium I
- ♦ Therapieziel: Verhinderung von Spätschäden durch Einstellung des optimalen (bzw. bestmöglichen) Blutdrucks

Nichtmedikamentöse Maßnahmen

- ♦ Gewichtsreduktion bei Übergewicht
- ♦ Körperliche Aktivität
- ♦ Reduktion der NaCl-Aufnahme auf 5-6 g/d

zur Prävention von Folgeerkrankungen, ohne unmittelbaren Einfluß auf Blutdruck

- ♦ Einstellen des Rauchens
- ♦ Cholesterolsenkende Ernährung

Angriffspunkte verschiedener Gruppen von Pharmaka zur Senkung des Blutdrucks (Antihypertensiva= Antithypertonika)

1. Niere (Volumenregulation): Diuretika, β-Blocker, ACE-Hemmer; AT_1-Blocker, Renin-Inhibitoren (Aliskiren)

2. Herz (HZV): β-Blocker

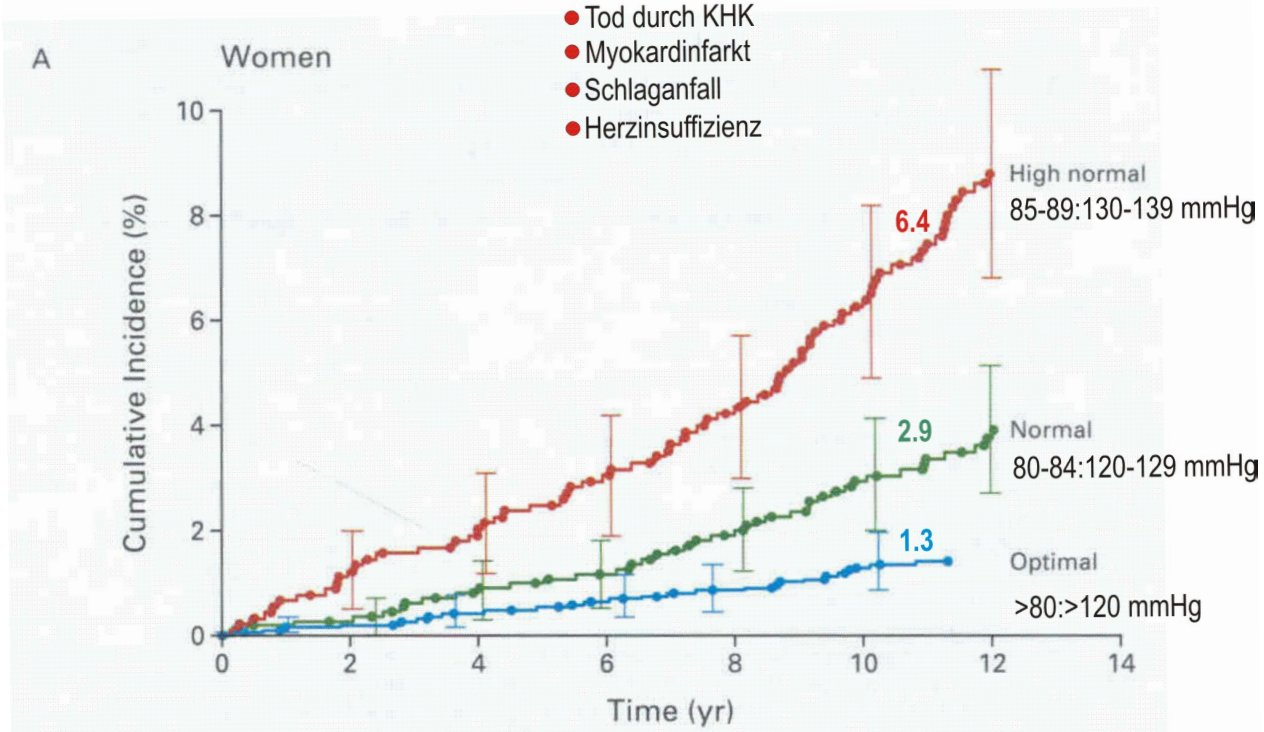
3. Widerstandsgefäße: α_1-Blocker, K_{ATP}-Agonisten, Ca^{2+}-Kanalblocker, Dihydralazin, Nitroprussid-Na, ACE-Hemmer, AT_1-Blocker, Renin-Inhibitoren (Aliskiren)

4. ZNS: Antisympathotonika (α_2-Agonisten)

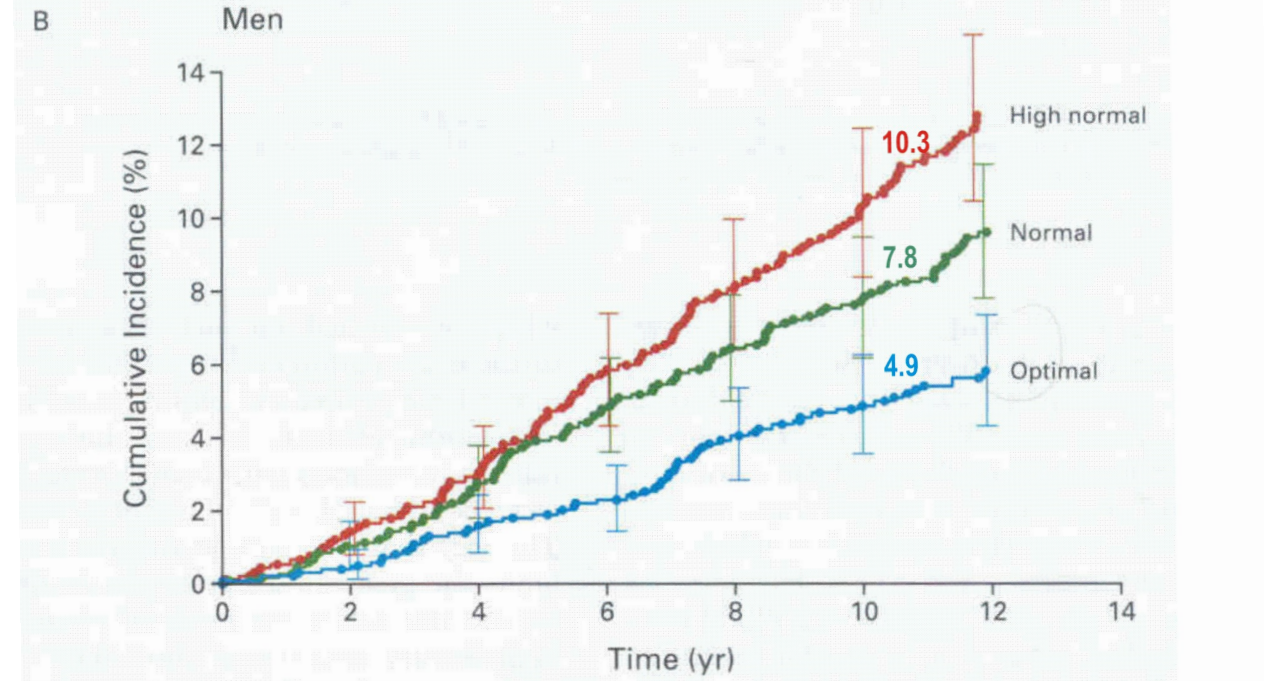
Alter der Probanden: 35 -64 (Mittel: 50)

Cardiovascular event:

- Tod durch KHK
- Myokardinfarkt
- Schlaganfall
- Herzinsuffizienz



	n_0	Cardiovasc. events within 10years	n_{12}
Optimal	1875	26	887
Normal	1126	40	649
High normal	891	72	520



	n_0	Cardiovas.events within 10years	n_{12}
Optimal	1005	55	454
Normal	1059	96	520
High normal	903	108	441

Pinzipien der Therapie der Essentiellen Hypertonie

- ♦ gibt keine allgemeingültige Standardtherapie
- ♦ Therapie nach Stufenschema
- ♦ Auswahl hängt u.a. ab von Zweiterkrankungen
- ♦ Grundsätzlich mit Monotherapie beginnen, einschleichender Therapiebeginn, häufig verzögerter Wirkungseintritt (2-3 Wochen)
- ♦ Einnahme von Antihypertensiva am Morgen (höchster Blutdruckwert !)
- ♦ Auslaßversuche sind nur selten erfolgreich

Differentialtherapie der arteriellen Hypertonie bei Vorliegen von Zweiterkrankungen

Diabetes mellitus	ACE-Hemmer AT_1-Hemmer β-Blocker (β_1-spezifisch ohne ISA)
Herzinsuffizienz	ACE-Hemmer AT_1-Blocker Diuretika β-Blocker (*Metoprolol, Bisoprolol, Carvedilol* additiv zu ACE-Hemmern)
Angina pectoris (stabil)	β-Blocker
Zustand nach AMI	β-Blocker (β_1-spezifisch ohne ISA) ACE-Hemmer
Isolierte systolische Hypertonie (ältere Patienten)	Diuretika langwirksame DHPs
Niereninsuffizienz (*cave:* Nierenarterienstenosen und Kreatinin >3 mg/dl)	ACE-Hemmer AT_1-Blocker

Stufentherapie der Hypertonie

Nichtmedikamentöse Therapie

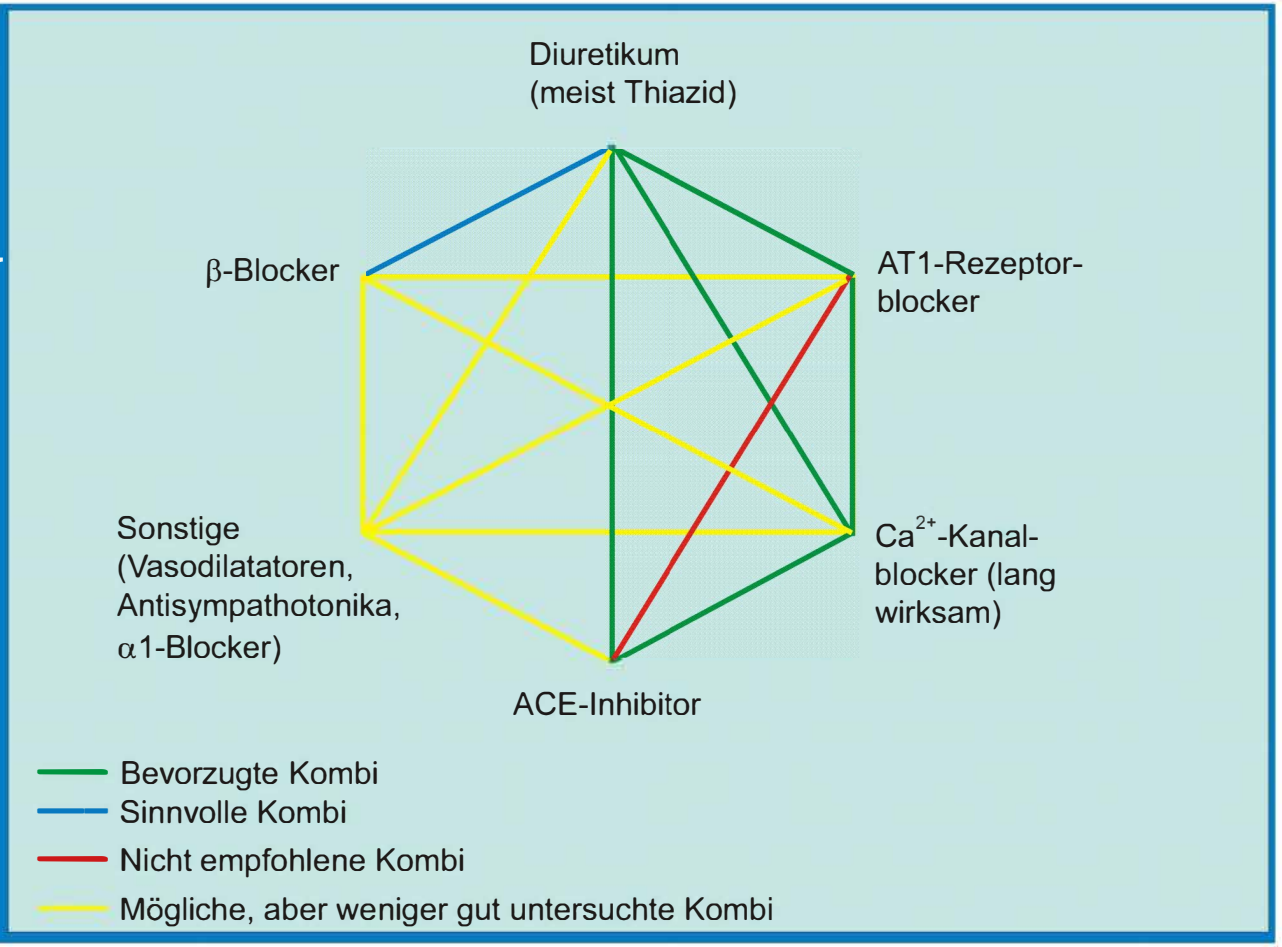
Leicht erhöhter Ausgangsblutdruck, geringes kardiovaskuläres Risiko: Monotherapie, alle 5 Klassen als gleichwertig anzusehen, initial niedrige Dosierung, ggf. spätere Dosissteigerung.	Diuretikum (meist Thiazid)	β-Blocker	Ca^{2+}-Kanal-blocker (lang wirksam)	ACE-Inhibitor	AT1-Rezeptor-blocker

Höherer Ausgangsblutdruck, deutliche kardiovaskuläres Risiko:

Zweierkombination

Bei nicht ausreichender Wirksamkeit:

Dreierkombination



nach gemeinsamen Leitlinien der DGK, DHL, ESC und ESH (Stand 2018)

Hypertonie in der der Schwangerschaft

1. Wahl: α-Methyldopa, Metoprolol

Reserve: retardiertes Nifedipin

Ungeeignet: ACE-Hemmer, AT_1-R-Antagonisten, Diuretika

Bei ca. 5 % d. Schwangeren (insbes. bei Erstgebärenden) treten sog. **Spätgestosen** (meist jenseits der 30 SSW) auf. Pathogenese unklar (erhöhter peripherer Widerstand; Mißverhältnis PGI_2/AT-II)

- **Präeklampsie (EPH-Gestose): E**dema, **P**rotein-uria, **H**ypertension
- **Eklampsie:** Krampfanfälle und Koma, akuter Blutdruckanstieg (lokale Gefäßspasmen). Sofortintervention !: Dihydralazin i.v.; Diazepam i.v.

Hypertensive Notfälle

- anhaltend starke Blutdruckerhöhung (diastolisch > 120-130 mm Hg) mit akuten, lebensbedrohlichen Hochdruckfolgen: Hochdruck-Enzephalopathie, Lungenödem, Angina pectoris

Ursachen:

- Non-Compliance bei Hypertonie-Therapie, Gestosen, akute Glomerulonephritis, essentielle Hypertonie, Phäochromozytom

Therapie

Rasche Blutdrucksenkung:

Sofortmaßnahme: **Nifedipin** (5-10 mg Zerbeißkapsel)

bei unzureichender Wirkung (sehr selten) unter intensivmedizinischer Überwachung: **Clonidin, Dihydralazin, Nitroprussid-Na Dauerinfusion;** Gabe d. Medikaments mit dem Patient zuvor eingestellt war.

Furosemid i.v. bei drohendem **Lungenödem**

Abklärung von Hirnblutungen, Hirninfarkt mit **CT**

Schock, Peripheres Kreislaufversagen

Unzureichende Durchblutung lebenswichtiger Organe mit nachfolgender Gewebshypoxie

Hämodynamisch können zugrundeliegen:

- ♦ vermindertes intravasales Volumen (z.B. Blutverlust, **Hypovolämischer** Schock)
- ♦ gestörte Pumpfunktion des Herzens (z.B. **Kardiogener Schock** nach Myokardinfarkt)
- ♦ Erweiterung der peripheren Gefäße (z.B. **Septischer Schock und Anaphylaktischer Schock)**

Klinik

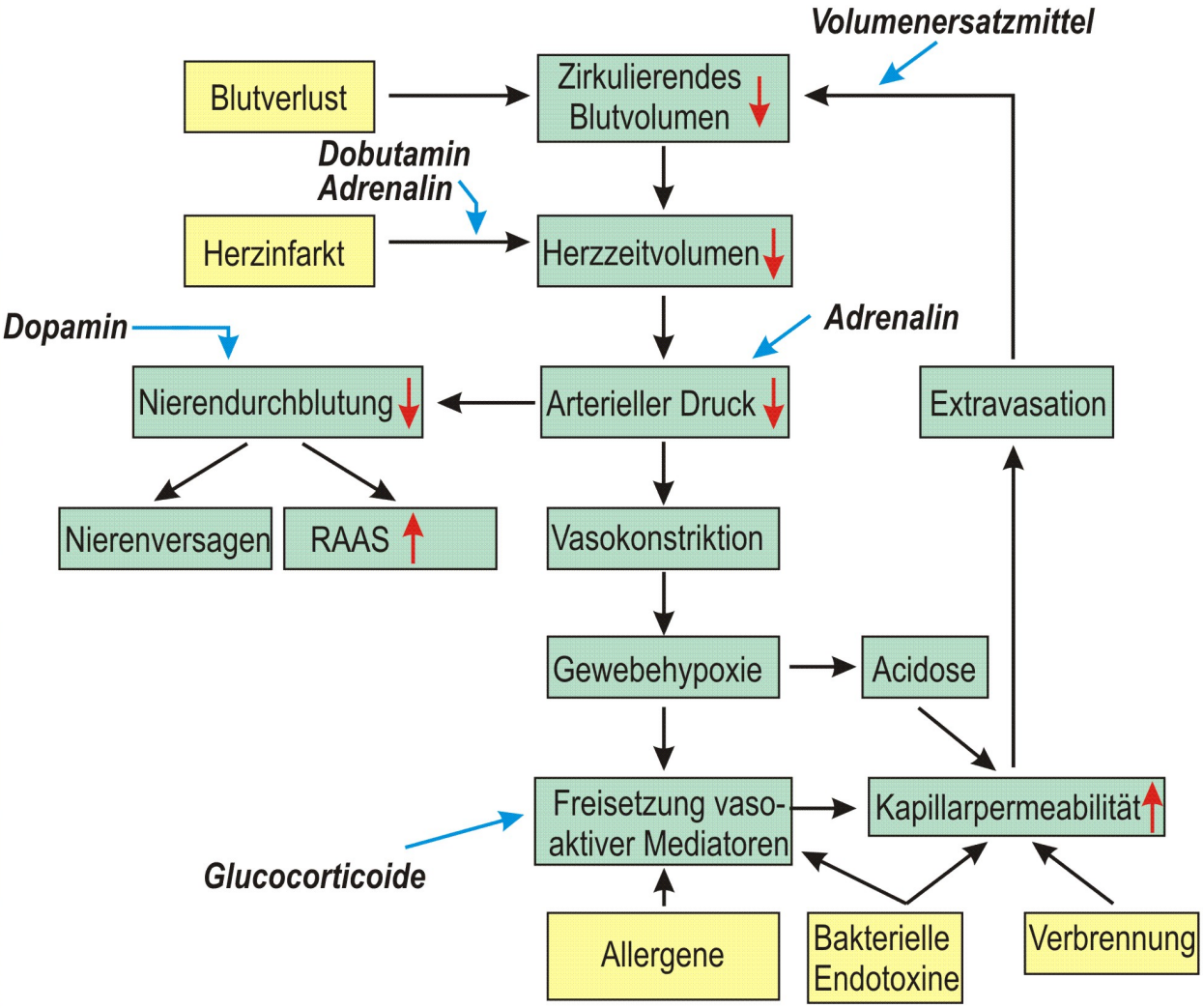
- ♦ veränderte Bewußtseinslage (Unruhe, Angst, Somnolenz bis zum Koma)
- ♦ Schmerzen
- ♦ Tachypnoe bzw. Orthopnoe und Tachykardie mit erniedrigtem Blutdruck
- ♦ Zeichen d. Zentralisation (kalte Nase u. Finger, kaltschweißige Haut)
- ♦ Oligurie (< 20 ml Urin/h)

Therapieziel

ohne Behandlungen enden Schockzustände i.A. letal !

- ♦ Verbesserung der Organdurchblutung (symptomatisch)
- ♦ Ausschaltung der Noxen (kausal)
- ♦ Verhütung sekundärer Schockauswirkungen auf andere Organe wie Lunge, Niere u. Leber (prophylaktisch)

Pathogenese des peripheren Kreislaufversagens



Frühes (reversibles) Schockstadium: Zentralisation

- Aktivierung d. Sympathikus/RAAS
- Durchblutung der Peripherie zugunsten der lebenswichtigen Organe (Gehirn, Herz, Lunge) eingeschränkt.

Spätes (irreversibles) Schockstadium: Dezentralisation

- Infolge von Hypoxie Abnahme d. Sympathikustonus
- Dilatation der Gefäße
- Fortschreitender Blutdruckabfall
- Gewebenekrosen
- Intravasale Gerinnung
- Multi-Organversagen
- Besonders gefährdet sind Lunge und Niere

Plasmaersatzmittel

Ziel:

- **Volumenauffüllung** + **Aufrechterhaltung** des **onkotischen Drucks**
- **Hypovolämie** und **Schockzustände** (außer bei kardiogenem Schock)

Anforderungsprofil

- Blutisotonie / isoonkotisch
- ausreichende Verweildauer im Blut
- Abbaubarkeit / Eliminierbarkeit über Niere
- keine pharmakologische Eigenwirkung (Blutgerinnung, Antigenität etc.)
- keine Erhöhung der Blutviskosität
- Temperaturunempfindlichkeit, Möglichkeit d. Sterilisierung u. Lagerung

1. Kolloidale Lösungen

	Mittlere Molekülmasse (MM)	Intravasale Verweildauer (h)	Plasmaexpander-Wirkung
HES	200.000, 10% 200.000, 6 % 130.000, 6 %	4-6 4-6 4-6	ja nein nein
Gelatinepoly-succinat	30.000	3-4	nein

„Plasmaexpander“: Mobilisierung zusätzlichen Volumens aus dem extravasalen Raum

Hydroxyethylstärke (HES)

- Hydroxyethyliertes Amylopektin
- Abbau durch Serumamylase
- günstige rheologische Eigenschaften, wirkt der Aggregation von Erythrozyten und Thrombozyten entgegen
- UAW: anhaltendes Hautjucken, erhöhtes Risiko für Nierenfunktionsstörungen besonders bei kritisch erkrankten Patienten (incl. Sepsis).

Gelatinepolysuccinat

aus tierischem Kollagen gewonnen

- ♦ vor Gebrauch erwärmen (Gelierung bei niedriger Temp. !)
- ♦ Überempfindlichkeitsreaktionen relativ häufig (1:1000)

2. Kristalloide Volumenersatzmittel

z.B. **5 % Glucose**; **0,9 % NaCl**, **Vollelektrolytlösung**

- ♦ rasche Elimination (75 % innerhalb 1 h)
- ♦ kein Volumeneffekt
- ♦ Ödembildung bei Infusion größerer Mengen
- ♦ Anwendung nur bei geringgradigem Volumenverlust
- ♦ Therapie von Störungen im Elektrolythaushalt und/oder des Säure-Base-Gleichgewichts

Indikation

- ♦ in Verbindung mit Kolloiden, zur Infusion von Arzneistoffen
- ♦ zur parenteralen Ernährung in Verbindung mit Zuckern, AS etc.
- ♦ zur Korrektur von Störungen des Elektrolytgleichgewichts

3. Blutprodukte

Vollblutsubstitution bzw. **Erythrozytenkonzentrate** werden benötigt wenn Blutverlust > 30 %